

Ocena zaniku kory mózgowej w chorobach neurodegeneracyjnych oraz wybranych chorobach neurologicznych – metody oceny i znaczenie w diagnostyce

Assessment of brain cortical atrophy in neurodegenerative as well as selected neurological disorders – assessment methods and significance in diagnosis

Barbara Rędzia-Ogrodnik¹, Tomasz Litwin², Anna Członkowska²

¹Zakład Radiologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

²II Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2017; 12, 1: 20–29

Adres do korespondencji:

lek. Barbara Rędzia-Ogrodnik

Instytut Psychiatrii i Neurologii

II Klinika Neurologii

Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

tel.: (48) 22 4582716, faks: (48) 22 8424023

e-mail: kasiaredzia@poczta.onet.pl

Streszczenie

Choroby neurodegeneracyjne stanowią różnorodną grupę zarówno pod względem etiologii, jak i objawów, a ich cechą wspólną są nabyte i wrodzone, nieodwracalne zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Najczęściej cechują się one zaburzeniami poznawczymi (często prowadzące do otępienia) i ruchowymi. Choroby te w przeważającej części dotyczą pacjentów starszych, jednakże zespół objawów, jaki wywołują, nie jest konsekwencją prawidłowego starzenia się mózgu. Pośród różnorodnych zmian anatomopatologicznych w przebiegu choroby w większości z nich występuje zanik kory mózgu o charakterystycznej lokalizacji. Przyżyciowa precyzyjna ocena umiejscowienia oraz stopnia nasilenia zaniku możliwa jest dzięki wykorzystaniu zaawansowanych technik obrazowania. W ocenie ilościowej zmian strukturalnych aktualnie główne znaczenie mają obrazy cienkowarstwowe rezonansu magnetycznego oraz tomografii komputerowej, które mogą być poddane tradycyjnej analizie wzrokowej lub interpretowane za pomocą specjalistycznego oprogramowania komputerowego. W metodzie oceny wzrokowej powszechnie wykorzystuje się standaryzowane skale oceny. Oprogramowanie komputerowe umożliwia automatyczne przetworzenie uzyskanych obrazów, ich porównanie z wzorcami, graficzną i liczbową interpretację wyników. Powyższe narzędzia oceny zaniku są pomocne w różnicowaniu chorób neurodegeneracyjnych ze zmianami strukturalnymi w prawidłowo starzejącym się mózgu, pozwalają na śledzenie postępu choroby i ocenę efektów leczenia, a w niektórych przypadkach mogą pomóc w prognozowaniu dynamiki rozwoju choroby. Autorzy pracy przedstawili aktualne możliwości badań zaniku kory mózgu oraz ich zastosowanie w neurologii.

Słowa kluczowe: choroby neurodegeneracyjne, zanik kory mózgu, wolumetria.

Abstract

Neurodegenerative disorders are heterogeneous with respect to aetiology and symptoms but they are all characterised by an irreversible functional impairment of the central nervous system due to acquired or hereditary conditions. Most commonly, neurodegenerative disorders lead to cognitive impairment, including dementia, and different motor disturbances. Although neurodegenerative disorders typically affect elderly patients, they are not caused by normal aging of the brain. Among the many pathological changes observed in neurodegenerative disorders, cortical atrophy is found most commonly, and it can be observed in characteristic patterns. Advanced neuroimaging methods allow for an *in vivo* assessment of both the localisation and severity of brain atrophy.

Currently, quantitative brain structural assessment is based on brain magnetic resonance or computed tomography with thin-layer images, which can be assessed traditionally by visual analysis or with special computer software. For the visual analysis, standardised scales are used most commonly. Computer software enables automatic conversion of images, their comparison with appropriate templates, and graphical and/or quantitative analysis.

These methods help differentiate neurodegenerative changes from those found in normal brain aging and assist in monitoring disease progression as well as treatment response. Herein, we present the currently available methods for assessing brain atrophy with their applications in clinical neurology.

Key words: neurodegenerative disorders, brain cortical atrophy, volumetry.

Wstęp

Dotychczas badania neuroobrazowe [tomografia komputerowa (TK) czy rutynowe sekwencje rezonansu magnetycznego (RM)] w neurologii, a zwłaszcza w chorobach neurodegeneracyjnych, wykorzystywano głównie w celu wykluczenia potencjalnie odwracalnych zmian strukturalnych powodujących uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), takich jak zapalenie, procesy autoimmunologiczne, nowotwory czy wodogłowie. Uzyskiwane obrazy TK czy RM początkowo były analizowane jedynie metodą wzrokową, co pozwalało na dobrą ocenę umiejscowienia i rozległości patologicznych zmian ogniskowych, jednak bywało zawodne w przypadku szacowania innych zmian strukturalnych, takich jak zmiany objętości, często bardzo dyskretne, lecz istotne klinicznie.

Wraz z rozwojem technik obrazowania pojawiły się nowe możliwości oceny struktur mózgu. W diagnostyce chorób neurodegeneracyjnych zaczęto wykorzystywać uzyskiwane metodą TK i RM obrazy wolumetryczne, cienkowarstwowe, które w porównaniu z obrazami tradycyjnymi pokazują z większą precyzją szczegóły anatomiczne mózgu. Obrazy cienkowarstwowe mogą być analizowane tradycyjną metodą wzrokową, mogą też być przetwarzane za pomocą specjalnego oprogramowania komputerowego, które aktualnie jest coraz powszechniej stosowane (np. Free Surfer). Zastosowanie oprogramowania umożliwia wykonanie bardzo dokładnych pomiarów wielkości i objętości poszczególnych struktur wewnątrzczaszkowych. W porównaniu z metodą wzrokową pozwala na bardziej szczegółową ocenę lokalizacji i zaawansowania zmian zanikowych oraz na precyzyjną analizę porównawczą w kolejnych badaniach kontrolnych.

Aktualnie w ocenie obrazowej chorób neurodegeneracyjnych stosowany jest RM strukturalny, ocena wolumetryczna w TK, ocena wolumetryczna w RM, RM czynnościowy, pozytonowa tomografia emisyjna (PET) oraz PET połączona z TK (PET/TK). W ocenie ilościowej zmian strukturalnych główne znaczenie mają RM strukturalny oraz wolumetryczna/morfometryczna ocena mózgu.

Celem opracowania jest przypomnienie stosowanych dotąd sposobów oceny zaniku kory w chorobach neurodegeneracyjnych oraz wybranych chorobach układu nerwowego o złożonej etiologii (przebiegających z zanikiem kory), jak choroby prionowe czy stwardnienie rozsiane, przegląd nowych technik pomiarowych wykorzystywanych do ilościowej oceny oraz zestawienie

aktualnych doniesień o lokalizacji i nasileniu zaniku kory w wybranych chorobach neurologicznych.

Najczęściej używane metody oceny zaniku kory mózgu oraz stosowane skale oceny

Wzrokowa ocena zaniku kory metodą strukturalnego RM

Jest to metoda tradycyjna, która polega na przeprowadzeniu wzrokowej analizy obrazów. Uzyskanym wynikom przypisuje się stopnie wg skali. Ocena w dużym stopniu zależy od doświadczenia personelu oraz jakości analizowanych obrazów.

Warunkiem właściwego obrazowania zaniku kory mózgu w przebiegu choroby neurodegeneracyjnej jest wykonanie badania MR wg określonego protokołu zawierającego sekwencje:

- T1 3D wolumetryczny, np. MPRAGE, izometryczny gradient echo z warstwami grubości od 0,9 do maksymalnie 1,5 mm, z późniejszym rekonstruowaniem w trzech planach tj. w obrazach poprzecznych, strzałkowych i czołowych,
- T2 *fast spin echo*, grubość warstw 3 mm,
- FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*),
- DWI/ADC (*diffusion weighted imaging/apparent diffusion coefficient*),
- SWI (*susceptibility weighted imaging*).

Badanie może być uzupełnione o sekwencje DIR GM (*double inversion recovery of grey matter* – odwrócenia i powrotu szczególnie uwidoczniającego istotę szarą), DTI (*diffusion tensor imaging* – tensora dyfuzji), perfuzję RM, spektroskopię RM.

W ocenie zaników korowych należy zróżnicować, czy zmiany mają charakter uogólniony – *global cortical atrophy* (GCA) czy ogniskowy.

W przypadku GCA należy określić stopień nasilenia i lokalizację zmian oraz odnotować, czy:

- zmiany są typowe bądź nie dla danej grupy wiekowej,
- zmiany są symetryczne bądź asymetryczne,
- jest szczególna predylekcja lokalizacyjna,
- jest zróżnicowanie nasilenia zmian na linii przód–tył.

W przypadku zaników ogniskowych szczególną uwagę należy zwrócić na:

- zmiany w przyśrodkowej części płata skroniowego – choroba Alzheimera (ChA) (Apostolova i wsp. 2006),
- płaty skroniowe i czołowe (otępienie czołowo-skroniowe – *fronto-temporal dementia* – FTD),

- zmiany w płatach ciemieniowych (zanik korowy tylny, ChA),
- atrofię potyliczną [(*posterior cortical atrophy* – PCA), zespół Balinta, ChA],
- tylną część zakrętu obręczy i przedklinek (otępienie przedstarce lub tylna postać ChA),
- zanik śródmózgowia (np. postępujące porażenie nadjądrowe),
- zanik mostu i mózdzku (np. w zaniku wieloukładowym),
- zanik mózdzku (np. poalkoholowy).

Skale oceny stosowane w szacowaniu zaniku korowego metodą wzrokową

Skala oceny uogólnionego zaniku korowego – atrofi korowej (*global cortical atrophy scale* – GCA scale) zaproponowana w 1992 r. przez Pasquier (Pasquier i wsp. 1996), w której ocenie podlega także szerokość układu komorowego, gdzie odpowiednio przypisujemy wartość:

- 0 – bez cech zaniku, bez poszerzenia komór,
- 1 – niewielka – „otwarte” bruzdy, niewielkie poszerzenie komór,
- 2 – umiarkowana – utrata objętości zakrętów, umiarkowane poszerzenie komór,
- 3 – zaawansowana – bruzdy w kształcie „ostrza noża”, wydatne poszerzenie komór.

Skala oceny atrofi przyśrodkowej części płata skroniowego (*medial temporal atrophy* – MTA), opracowana w 1992 r. przez Scheltensa (Scheltens i wsp. 1992; Scheltens i wsp. 1995) szczylny naczyńkowej oraz wysokości hipokampa. Przypisane wartości oznaczają:

- 0 – płyn mózgowo-rdzeniowy wokół hipokampa nie jest widoczny,
- 1 – nieznaczne poszerzenie szczeliny naczyńkowej,
- 2 – umiarkowane poszerzenie szczeliny naczyńkowej,
- 3 – wydatne poszerzenie szczeliny naczyńkowej, umiarkowane poszerzenie rogu skroniowego, umiarkowane zmniejszenie wysokości hipokampa,
- 4 – wydatne poszerzenie szczeliny naczyńkowej, wydatne poszerzenie rogu skroniowego, wyraźna atrofia hipokampa z utratą jego prawidłowej struktury wewnętrznej.

Powyższą skalę należy stosować w odniesieniu do wieku pacjenta, tj. u pacjentów poniżej 75. roku życia stopnie od 0 do 2. (włącznie) stanowią granice normy, a u pacjentów powyżej 75. roku życia stopnie od 0 do 3. (włącznie) stanowią granice normy.

Skala oceny zaniku kory płatów ciemieniowych Koedam (Koedam i wsp. 2011) stosowana

jest w przypadku przedstarczej postaci ChA, w której zanik przyśrodkowej części płata skroniowego może nie być widoczny. Oceny dokonuje się w trzech planach: poprzecznym, czołowym oraz strzałkowym. Ocenie podlega szerokość tylnej części zakrętu obręczy, przedklinek, górna część płata ciemieniowego.

Manualna ocena zaniku hipokampa

Ocena atrofi hipokampa dokonywana jest na podstawie obrazów 3D T1 wg zharmonizowanego protokołu opracowanego przez EADC-ADNI (*European Alzheimer's Disease Consortium – Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative*).

W manualnej ocenie hipokampa wykorzystuje się obrazy 3DT1 uzyskane w badaniu RM. W celu precyzyjnej oceny, ze względu na skomplikowaną budowę anatomiczną hipokampa, ręcznie dokonuje się jego podziału na segmenty, określa granice anatomiczne każdego z nich oraz mierzy ich objętość. Wynik końcowy stanowi sumę tych wartości.

W przeszłości podczas prób analiz porównawczych odnotowano znaczne różnice w uzyskiwanych wynikach uzależnione od sposobu pomiaru oraz zastosowanego protokołu badania. Dlatego też w 2014 r. w wyniku prac prowadzonych przez EADC-ADNI (Frisoni i wsp. 2015) stworzono jeden wspólny protokół, który standaryzuje sposób pomiaru oraz ujednocila procedurę segmentacji hipokampa. Uzyskiwane wyniki pomiarów są zbieżne, umożliwiają późniejsze analizy porównawcze.

Chociaż manualna ocena hipokampa ze względu na dokładność pomiaru nadal stanowi tzw. złoty standard diagnostyczny, jest to metoda czasochłonna i ściśle uzależniona od stopnia doświadczenia personelu. Dlatego też trwają prace nad opracowaniem szybkiej i dokładnej metody automatycznej, która mogłaby być szeroko zastosowana w codziennej praktyce klinicznej. Wyniki prowadzonych badań są bardzo obiecujące. Możliwe, że w niedalekiej przyszłości automatyczny sposób oceny objętości hipokampa zastąpi metodę oceny manualnej.

Ocena zaniku kory w morfometrycznych i wolumetrycznych pomiarach mózgu

Jest to zaawansowana technika, która za pomocą specjalnego oprogramowania poprzez przetwarzanie obrazów rezonansu magnetycznego uzyskanych w wolumetrycznych sekwencjach T1 umożliwia segmentację i pomiar objętości różnych podkorowych i korowych struktur mózgowia.

Jednym z najbardziej rozpowszechnionych na świecie programów jest łatwo dostępny, darmowy Free Surfer (FreeSurfer: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Dzięki wykorzystaniu modułów oprogramowania, na podstawie wyraźnych różnic intensywności sygnału pomiędzy warstwą korową i pozostałymi strukturami mózgu, możliwe są pomiary m.in. grubości i objętości kory mózgowej (kortykometria), istoty białej, struktur podkorowych. Poza uzyskaniem precyzyjnych wymiernych wartości możliwe jest również kolorystyczne zobrazowanie i zróżnicowanie poszczególnych obszarów i struktur mózgu, odrębne kolorystycznie oznaczenie kontralateralnych struktur w półkulach mózgu w taki sposób, by zmiany były lepiej dostrzegalne w ocenie wizualnej.

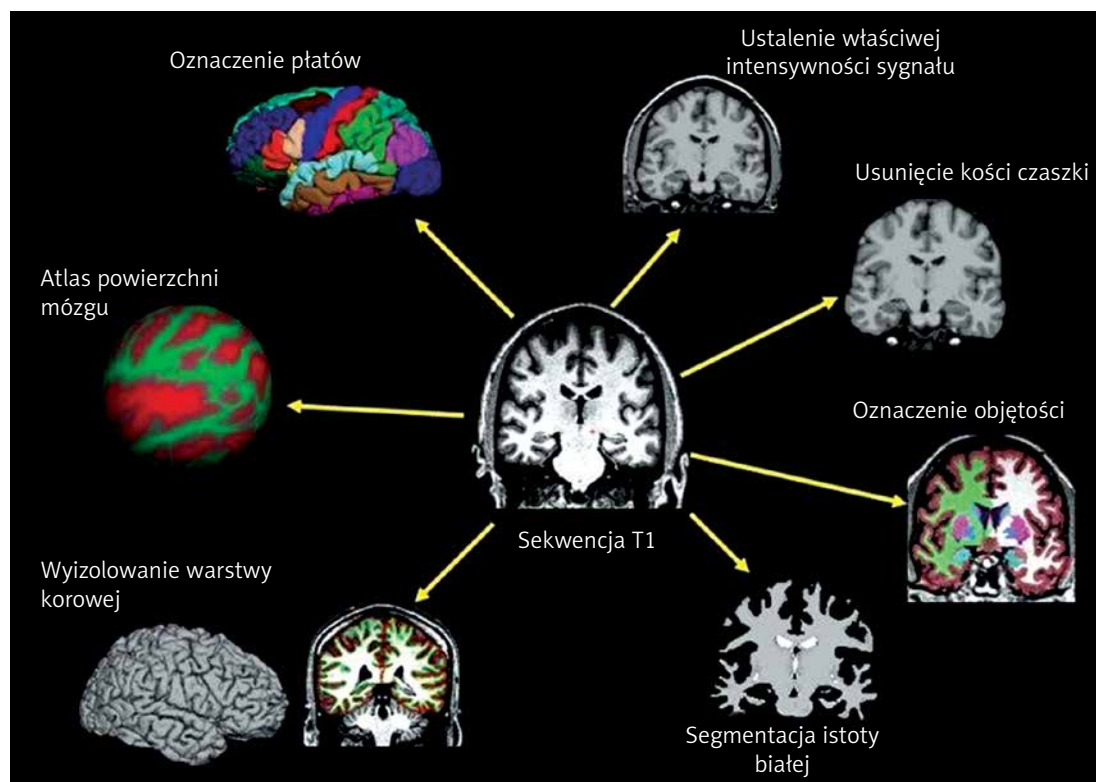
Powstało wiele publikacji, w których autorzy na podstawie badania pacjentów chorych w zestawieniu z grupą kontrolną osób zdrowych w różnych przedziałach wiekowych podają statystyczne normy wartości prawidłowych oraz wartości typowych dla różnych patologii. Wykonywane pomiary cechuje bardzo duża dokładność, zmianom wielkości i objętości ocenianych struktur mózgowia można przypisać wartości liczbowe, co nie było możliwe przy zastosowaniu metod oceny wizualnej. Dzięki precyzji i powta-

rzalności pomiarów, możliwości odniesienia do statystycznych wartości średnich oprogramowanie do oceny wolumetrycznej w chorobach neurodegeneracyjnych może stanowić cenne narzędzie diagnostyczne na różnych etapach choroby neurodegeneracyjnej. Na wczesnym etapie procesu diagnostycznego może być pomocne w różnicowaniu z obrazem zmian w przebiegu prawidłowo starzejącego się mózgu, łagodnych zaburzeń poznawczych czy innych chorób neurodegeneracyjnych, na kolejnych etapach rozwoju choroby może być pomocne w ocenie postępu choroby, co być może pozwoli na modyfikowanie leczenia.

Zanik kory mózgowej w chorobach neurodegeneracyjnych

Choroba Alzheimerera, łagodne zaburzenia poznawcze, prawidłowo starzejący się mózg

Choroba Alzheimerera jest najczęściej występującą chorobą neurodegeneracyjną prowadzącą do otępienia. Szacuje się, że na świecie choruje ok. 44 mln osób. W początkowych stadiach ChA może sprawiać trudności diagnostyczne w różnicowaniu z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi oraz innymi chorobami neurodegeneracyjnymi.



Ryc. 1. Przykład wykorzystania oprogramowania Free Surfer do oceny struktur mózgowia (źródło: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)

W przebiegu ChA dochodzi do odkładania się w mózgu białek o nieprawidłowej strukturze: β -amyloidu, białka tau i α -synukleiny wg specyficznego neuropatologicznego wzorca opracowanego przez Braaka (Braak i wsp. 1991).

Na podstawie analizy obrazów RM w zestawieniu z danymi neuropatologicznymi Hwang zaproponował wyróżnienie trzech różnych podtypów zaniku kory w przebiegu ChA (Hwang i wsp. 2016):

- typ MT (*medial temporal-dominant atrophy subtype*) – z dominującym zwyrodnieniem hipokampa i zanikiem lub brakiem zaniku w korze płatów czołowych,
- typ D (*diffuse atrophy subtype*) – z dominującym zanikiem kory płatów czołowych, części bocznych płatów skroniowych, części bocznych płatów ciemieniowych i niewielkimi zmianami lub brakiem zmian w hipokampach, gdzie zanik hipokampa jest niewielki lub nie występuje,
- typ P (*parietal-dominant subtype*) – z dominującym zanikiem kory płatów ciemieniowych, częściowym zanikiem potylicznym i zanikiem lub brakiem zaniku hipokampów.

Zanik korowy u pacjentów z chorobą Alzheimera oraz u pacjentów zdrowych w podobnej grupie wiekowej może mieć podobne nasilenie, jednak różną lokalizację.

U osób z ChA zmiany korowe widoczne są w płatach skroniowych (w zakrętach środkowym, dolnym oraz w biegunie skroniowym), w płatach ciemieniowych (w płaciku górnym, bocznej części płacika dolnego, w przedklinku oraz w tylnej części zakrętu obręczy), w płatach czołowych (w ich części górno-bocznej oraz dolno-przyśrodkowej od przodu) (Apostolova i wsp. 2006).

Zanik kory u osób, u których proces starzenia mózgu przebiega prawidłowo, dotyczy głównie: bruzd ostrogowych, klinków, bocznej części płatów potylicznych, grzbietowo-przyśrodkowej części kory płata czołowego, zakrętów czołowych dolnych, zakrętów przedśrodkowych, tylnej części wysp, tylnej części zakrętów wrzecionowatych, podczas gdy u pacjentów z ChA zmiany dotyczą głównie przyśrodkowej i dolnej części oraz bieguna płatów skroniowych, tylnej części zakrętów obręczy, przedklinków. W obu grupach zanik kory zlokalizowany jest w tych samych obszarach, tj. w zakrętach nadbrzeżnych, kątowych oraz w bocznej części zakrętów czołowych górnych.

W diagnostyce ChA na szczególną uwagę zasługuje ocena zaniku hipokampów. Zmiany w formacji hipokampa nie są specyficzne dla

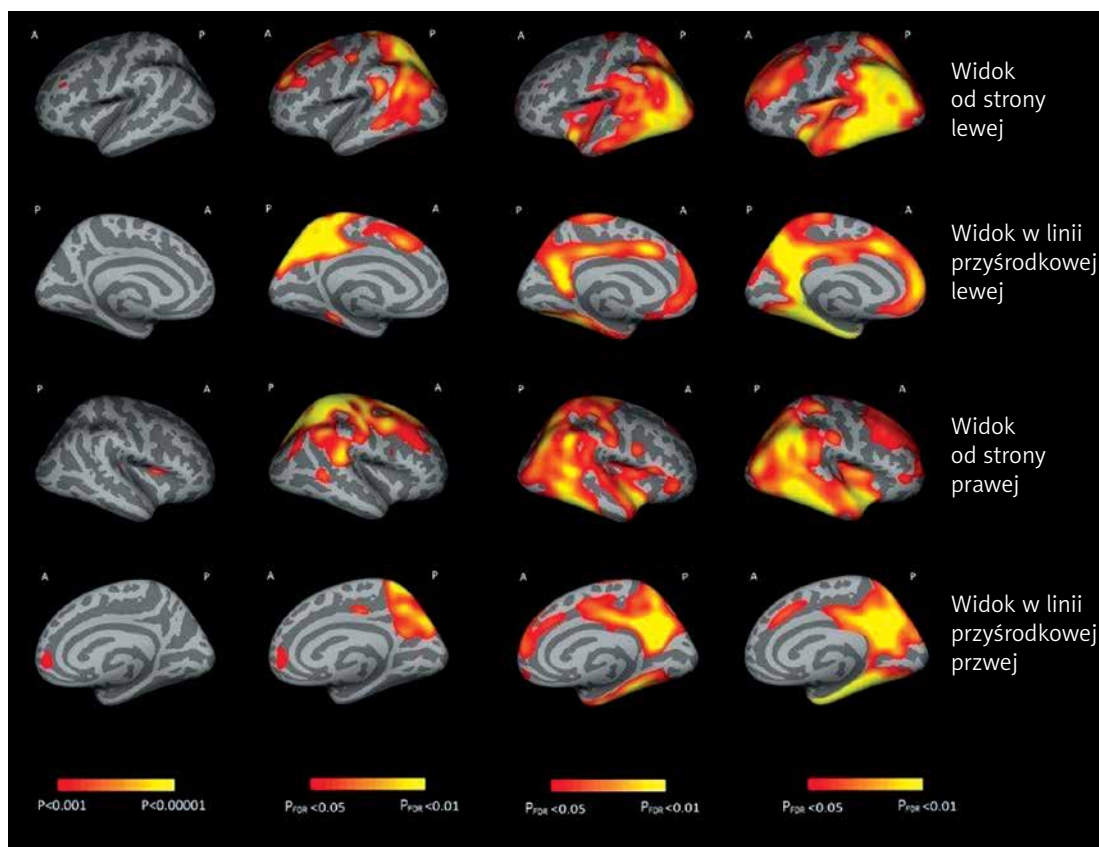
ChA, widoczne są także w przebiegu prawidłowego procesu starzenia, innych procesów neurodegeneracyjnych, schizofrenii, w autyzmie, w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Jednakże ich lokalizacja i nasilenie są dość specyficzne.

Przyjmuje się, że hipokamp składa się z kilkunastu regionów pełniących różne funkcje połączonych między sobą oraz z pozostałymi strukturami mózgu. Na podstawie zaawansowanych technik obrazowania pomiarów objętości hipokampów opartych na ocenie objętości poszczególnych segmentów zarówno w metodzie manualnej, jak i automatycznej z wykorzystaniem oprogramowania wykazano, że zmiany w strukturze hipokampa w różnych chorobach różnią się lokalizacją i stopniem nasilenia.

W przebiegu ChA zanik hipokampów dotyczy w największym stopniu głowy, zwłaszcza regionu CA1, w mniejszym stopniu pozostałych obszarów. U pacjentów zdrowych oraz z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi widoczny był brak zmian objętości hipokampa lub zmiany zlokalizowane były w innych obszarach niż u pacjentów z ChA, tj. CA4/D, w mniejszym stopniu w *subiculum* oraz w CA1-2. Wykazano także, że w grupie badanych pacjentów zdrowych i z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, u których w późniejszym czasie wystąpiła ChA, w badaniach początkowych uwidoczniono zmiany w obszarze CA1 oraz w *subiculum*, a także mniejszą objętość hipokampa. W przyszłości może to mieć istotne znaczenie w prognozowaniu rozwoju choroby u pacjentów z rodzinie występującą ChA lub z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Zmiany objętości hipokampa w ChA są proporcjonalne do stopnia nasilenia choroby, co może być wykorzystywane do oceny postępów procesu neurodegeneracyjnego.

Ocena węchomózgowia w chorobie Alzheimera

Już ponad 20 lat temu Braak na podstawie badań autopsyjnych odnotował, że białka tau lokalizują się w węchomózgowiu. Późniejsze badania wykazały, że zmiany w tym obszarze pojawiają się już we wczesnym etapie choroby (Braak i wsp. 1994). Na podstawie przeprowadzonych badań obrazowych stwierdzono wyraźną różnicę pomiędzy objętością tego obszaru u pacjentów zdrowych i w przebiegu ChA (Pini i wsp. 2016). Ze względu na duże zróżnicowanie anatomiczne oraz trudności w obrazowaniu ocena węchomózgowia nadal nie odgrywa znaczącej roli w diagnostyce ChA, jednak dzięki



Ryc. 2. Schemat umiejscowienia zaniku kory mózgu w ChA oraz DLB (źródło: Blanc F, Colloby SJ, Philippi N i wsp. Cortical Thickness in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Comparison of Prodromal and Dementia Stages. PLOS Medicine 2015, 10: e0127396)

doskonaleniu technik obrazowania najpewniej już niedługo będzie stanowiła cenne źródło informacji o przebiegu choroby.

Otępienie z ciałami Lewy'ego

Otępienie z ciałami Lewy'ego (*dementia with Lewy bodies* – DLB) to choroba neurodegeneracyjna będąca drugą po ChA pierwotną przyczyną otępienia (stanowi ok. 15–20% chorób neurodegeneracyjnych). Ze względu na niespecyficzność objawów w początkowych stadiach choroby zróżnicowanie DLB z ChA może stanowić trudność diagnostyczną.

Na podstawie zaawansowanych badań obrazowych zauważono, że zanik kory w DLB w porównaniu z zanikiem kory w ChA (w przypadku typowego rozkładu zmian) jest mniej rozległy i ma charakter bardziej ogniskowy. Najbardziej charakterystyczny dla ChA jest zanik płatów skroniowych (węchomózgowia, zakrętu parahipokampalnego), a także płatów czołowych, podczas gdy w DLB (Blanc i wsp. 2015) zanik dotyczy głównie obszaru styku skroniowo-ciemieniowego prawego, ponadto wstępuje w wyspie, zakręcie obręczy, części

podstawnej płata czołowego oraz w części bocznej płata ciemieniowego. Zmniejszenie grubości kory w przyśrodkowej części płata skroniowego jest o około połowę mniejsze w porównaniu ze zmianami w przebiegu ChA (Watson i wsp. 2015). Bardzo interesujące jest spostrzeżenie dotyczące zaniku kory w prawej wyspie w prodromalnej postaci DLB. Obserwacja ta wymaga dalszych badań, ale w przyszłości może stanowić ważny wskaźnik w diagnostyce wczesnej postaci choroby.

Otępienie czołowo-skroniowe i jego warianty vs choroba Alzheimera

Otępienie czołowo-skroniowe to zróżnicowana grupa chorób, która charakteryzuje się postępującym uszkodzeniem płatów czołowych i/lub płatów skroniowych. Jeśli zmiany strukturalne w pierwszej kolejności dotyczą płatów czołowych, mówimy o wariantcie behawioralnym FTD (bvFTD).

Jednym z problemów diagnostycznych, podobnie jak w innych chorobach neurodegeneracyjnych, jest różnicowanie FTD z ChA (zwłaszcza we wczesnej fazie choroby). Porównując wzorce

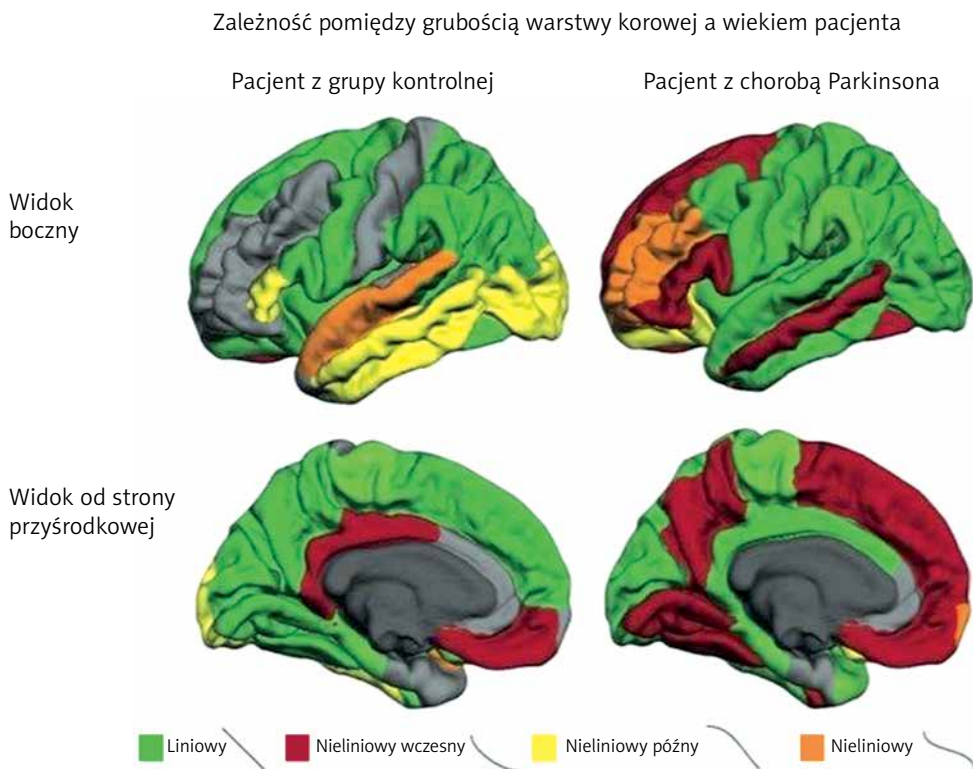
zaniku kory w obu tych chorobach, odnotowano, że zanik w ChA jest bardziej uogólniony, widoczny jest przednio-tylny gradient nasilenia zmian. Zanik zlokalizowany jest głównie w tylnych obszarach kory, tj. przedklinku, w cieśni oraz w tylnej części zakrętu obręczy, płaciku dolnym płata ciemieniowego, w zakręcie nadbrzeżnym oraz w niektórych obszarach płatów czołowych. U pacjentów z FTD uwidoczniło się większe nasilenie w korze płatów czołowych (głównie zakrętów oczodołowych), w przednich obszarach płatów skroniowych (zakręt środkowy i dolny, zakręt wrzecionowaty), w zakręcie obręczy oraz wyspie (Möller i wsp. 2016). Porównując ChA z FTD, sugeruje się, że uogólnienie zaników korowych i przednio-tylny gradient ich nasilenia są bardziej specyficzne dla ChA, podczas gdy zanik zlokalizowany w FTD ma charakter bardziej ogniskowy, widoczny w zakręcie obręczy, niektórych obszarach płatów czołowych oraz skroniowych.

Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona (ChP) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, w której dochodzi do zaburzeń motorycznych, zaburzeń poznawczych oraz w okresie późniejszym do otępienia.

Postęp choroby od zaburzeń motorycznych do zaburzeń poznawczych spowodowany jest m.in. postępującym odkładaniem depozytów α -synukleiny od dolnych obszarów śródmózgowia do obszarów korowych zgodnie ze schematem opracowanym przez Braaka i Del Tredici (Braak i wsp. 2003). Odnotowano, że u pacjentów z różnym stopniem nasilenia ChP różna jest lokalizacja i nasilenie zmian korowych. Opracowanie specyficznych wzorców zaniku w poszczególnych stadiach choroby oraz zależności pomiędzy nasileniem zmian a postępem zaburzeń poznawczych mogłoby stać się cennym wskaźnikiem zaawansowania choroby, co pomogłoby w dobraniu właściwego sposobu leczenia na danym etapie.

W umiarkowanym stadium choroby (bez cech otępienia) zanik korowy widoczny jest obustronnie: w zakrętach nadbrzeżnych, w korze przedruchowej, w części grzbietowo-bocznej płatów czołowych; jednostronnie: w korze lewego przedklinka, w korze prawego zakrętu skroniowego dolnego (Zarei i wsp. 2013). Wraz z rozwojem choroby zmiany rozprzestrzeniają się na przylegające obszary kory. Część autorów podaje lewą półkulę jako miejsce pojawiania się zmian w początkowym etapie choroby, w części opracowań mówi się o prawej półkuli jako o miejscu lokalizacji zmian początkowych RM



Ryc. 3. Schemat umiejscowienia zaniku kory w PD (źródło: Claassen DO, Dobolyi DG, Isaacs DA i wsp. Linear and Curvilinear Trajectories of Cortical Loss with Advancing Age and Disease Duration in Parkinson's Disease. Aging Dis 2016; 7: 220-229)

(Pellicano i wsp. 2012). Według niektórych materiałów źródłowych w początkowym etapie ChP u pacjentów bez otępienia (u których później wraz z rozwojem choroby pojawiły się objawy otępienia) szczególne nasilenie zaniku kory widoczne jest w specyficznych obszarach kory mózgowej lewej półkuli, tj. w zakrętach czołowym górnym i środkowym, przedśrodkowym, zaśrodkowym. Wysłunięto hipotezę, że zmiany w płacie czołowym mogą być pierwszym strukturalnym wskaźnikiem poprzedzającym wystąpienie otępienia. W innych opracowaniach nieco mniej szczegółowo określa się miejsca zaniku. Jego nasilenie w płatach czołowych i skroniowych wiąże się z prawdopodobnym przekształceniem umiarkowanej postaci ChP w postać z otępieniem (Mak i wsp. 2015).

U pacjentów bez objawów otępienia wyodrębnia się następujące typy zaniku korowego (Uribe i wsp. 2016):

- ciemieniowo-potyliczny – u pacjentów zaburzenia poznawcze pojawiające się wraz z rozwojem choroby były największe, zanik korowy widoczny był obustronnie w zakrętach przedśrodkowych, w górnych i dolnych płacikach ciemieniowych, klinkach, tylnych częściach zakrętów obręczy oraz w zakręcie parahipokampalnym,
- potyliczny i czołowy – ten zanik występuje u pacjentów młodszych z objawami ChP (poniżej 70. roku życia),
- bez uchwytnych cech zaniku.

U pacjentów z otępieniem występuje uogólniony zanik kory. U pacjentów z ChP bez objawów otępienia zanik może pojawiać się w różnych obszarach kory mózgowej, tj. w płatach czołowych, ciemieniowych, układzie limbicznym oraz w obszarach ciemieniowo-potylicznych (Pellicano i wsp. 2012; Zarei i wsp. 2013; Koshimori i wsp. 2015; Mak i wsp. 2015; Uribe i wsp. 2016).

Zanik kory mózgowej w pozostałych wybranych chorobach neurologicznych o złożonej etiologii (stwardnienie rozsiane, choroby prionowe)

Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex* – SM) jest przewlekłą, zapalno-zwyrodnieniową chorobą mózgu i rdzenia kręgowego o nieznannej etiologii (powszechnie przyjmuje się autoimmunologiczne podłoże choroby), w której dochodzi do uszkodzenia mieliny, aksonów oraz neuronów.

W przeszłości uważane było za chorobę istoty białej, jednak na podstawie licznych badań immunohistochemicznych wykazano, że zmiany demielinizacyjne występują zarówno w istocie białej, jak i w korze mózgu, co znalazło potwierdzenie w badaniach obrazowych.

Uwzględniając kryterium lokalizacji, wyróżniono cztery typy zmian korowych:

- korowo-podkorowe – na pograniczu kory i podkorowej istoty białej,
- wewnątrzkorowe, zlokalizowane wyłącznie w korze mózgu,
- pod oponą miękką, z powierzchni opony miękkiej zmiany penetrują do różnych warstw kory mózgowej,
- obejmujące oponę miękką, wszystkie warstwy kory mózgowej oraz podkorową istotę białą, najbardziej rozległe.

Zmiany korowe mogą poprzedzać pojawienie się ognisk w istocie białej (Cechetto i wsp. 2016), co może być cennym kryterium diagnostycznym m.in. w przypadku zespołu klinicznego izolowanego (*clinically isolated syndrome* – CIS). W wykrywaniu badaniem rezonansu magnetycznego ognisk korowych bardzo przydatna może być sekwencja DIR GM, znacznie bardziej czuła niż sekwencje standardowe. DIR GM jest szczególnie użyteczna w wykrywaniu ognisk typu II, mimo że mniej przydatna w wykrywaniu zmian typu I oraz III, część autorów sugeruje włączenie jej do standardowego protokołu badania w diagnostyce stwardnienia rozsianego (Cechetto i wsp. 2016).

Używając zaawansowanych metod obrazowania oraz technik pomiarowych opartych na obrazach wolumetrycznych RM, potwierdzono, że oprócz korowych zmian ogniskowych w przebiegu SM dochodzi także do wyraźnego zaniku kory.

Zanik kory u pacjentów z SM widoczny jest już we wczesnej fazie choroby. Początkowo obejmuje tylko płaty skroniowe i czołowe. Wraz z postępem choroby, narastaniem zaburzeń poznawczych, zaburzeń ruchowych zanik nasila się, pojawiają się zmiany w płatach ciemieniowych, widoczne zwłaszcza w postaci rzutowo-remisyjnej SM.

Uważa się, że zanik kory może być miernikiem nasilenia zmian neurodegeneracyjnych mózgu w przebiegu SM, jednak w wielu przypadkach właściwa interpretacja stopnia zaniku może być trudna czy wręcz niemożliwa. Należy pamiętać, że u pacjentów nadużywających alkoholu, palących tytoń, otyłych, z cukrzycą czy chorobami układu krążenia zmniejszenie objętości mózgu może wystąpić niezależnie od

choroby podstawowej. Zanik kory będzie więc sumą rzeczywistych zmian w przebiegu SM oraz innych chorób czy czynników towarzyszących (Wattjes i wsp. 2015).

Trzeba pamiętać także o zjawisku tzw. pseudozaniku. Występuje u chorych leczonych lekami przeciwzapalnymi w ciągu pierwszych 6 lub 12 miesięcy leczenia i polega na wyraźnym zmniejszeniu objętości mózgu (po roku przestaje postępować). Efekt pseudozaniku jest prawdopodobnie związany z ustępowaniem obrzęku w przebiegu zahamowania procesu zapalnego, co realnie utrudnia porównanie wpływu leków na zanik kory w SM. Stąd zalecenia, aby w ocenie skuteczności leczenia SM przeprowadzać badania wolumetryczne mózgu dopiero po 6 miesiącach od rozpoczęcia kuracji immunomodulującej w celu uniknięcia błędu oceny związanej z tym zjawiskiem.

Powstrzymanie procesu neurodegeneracyjnego i tym samym zahamowanie postępowania zaniku jest jednym z istotnych celów w leczeniu SM. Efekt ten udało się uzyskać, stosując leki immunomodulujące, a ocena zaniku kory i struktur podkorowych służy jako miernik efektywności leczenia. Zahamowanie lub zmniejszenie postępowania zaniku kory oraz struktur podkorowych obserwuje się podczas stosowania natalizumabu, leków z grupy przeciwciał monoklonalnych, tj. alemtuzumabu, rituksymabu, okrelizumabu, daklizumabu oraz innych leków immunomodulujących: octanu glatirameru czy interferonu β .

Choroba Creutzfeldta-Jacoba

Choroby prionowe to choroby neurodegeneracyjne o powolnym przebiegu mogące, w przeciwieństwie do klasycznych chorób neurodegeneracyjnych, być konsekwencją procesu jatrogennego (w tym infekcji) (Sikorska i Liberski 2012). W chorobach prionowych, m.in. w chorobie Creutzfeldta-Jacoba (*Creutzfeldt-Jacob disease* – CJD), dochodzi do odkładania się w ośrodkowym układzie nerwowym i w niektórych innych tkankach patologicznej izoformy białka prionu (PrP^{Sc}), co prowadzi do zmian zwyrodnieniowych (zwyrodnienia gąbczastego, ubytku neuronów, proliferacji i przerostu astrocytów z makroskopowym zanikiem mózgowia), a klinicznie różnorodnych objawów neurologicznych i psychiatrycznych. Prion to prawidłowe białko komórkowe PrP^C (*proteinaceous infectious particle – cellular*) zlokalizowane m.in. na neuronach, które z nieznanymi przyczynami ulegają patologicznej konwersji do PrP^{Sc} (sc od *scrapie* – encefalopatia gąbczasta owiec), stając się odpowiedzialnym za

proces patologiczny. Choroby prionowe mogą być uwarunkowane genetycznie, nabyte spontanicznie czy wreszcie przenoszone w sposób typowy dla chorób zakaźnych.

Choroba Creutzfeldta-Jacoba należy do najczęstszych chorób prionowych. Istnieje jej kilka odmian, tj. sporadyczna (spontaniczna) z niejasną drogą szerzenia się, postać wrodzona (15% przypadków, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący), jatrogenna (m.in. po podaniu zanieczyszczonego hormonu wzrostu otrzymanego z przysadek mózgowych człowieka, po przeszczepach rogówek, opony twardej, zabiegach neurochirurgicznych), a także tzw. nowy wariant CJD, w którym zachorowania u ludzi występują prawdopodobnie wskutek spożycia produktów pochodzących od zakażonego bydła.

W przebiegu postaci sporadycznej CJD można obserwować dwa wzorce zmian w strukturach mózgu w postaci ognisk hiperintensywnych w obrazach FLAIR i/lub w DWI o różnej lokalizacji. W typie I, który obejmuje ok. 67% przypadków, zmiany zlokalizowane są w korze mózgowej oraz w jądrach podstawy, w ok. 33% przypadków widoczne są izolowane zmiany korowe. Postać choroby, w której występują izolowane zmiany korowe, ma dłuższy przebieg, później niż w typie I pojawiają się objawy demencji, zaburzenia poznawcze postępują wolniej, często ma atypowy przebieg kliniczny, co przy braku zmian w jądrach podstawy może sprawiać duże problemy diagnostyczne.

W izolowanej korowej postaci CJD zmiany lokalizują się najczęściej w płatach czołowych, ciemieniowych oraz w zakręcie obręczy, nieco rzadziej w płatach skroniowych oraz potylicznych (Meissner i wsp. 2008). Zmiany korowe w postaci z objęciem jąder podstawy lokalizują się najczęściej w wyspie, w zakręcie obręczy, w zakręcie czołowym górnym, a także innych obszarach korowych zlokalizowanych w pobliżu linii pośrodkowej tj. w przedklinku, klinku (Tschampa i wsp. 2007). W 2/3 przypadków zmiany korowe widoczne są także w zakręcie czołowym środkowym oraz w płacie potylicznym.

Wnioski

Precyzyjne metody pomiarowe w ocenie zaniku kory są stosowane od niedawna. Należy nadmienić, że ich zastosowanie umożliwiło ujawnienie obecności nawet bardzo małych zmian strukturalnych, co nie było możliwe przy użyciu metod wcześniejszych. Dokonany w artykule przegląd stosowanych metod oceny zaniku

korowego w chorobach neurodegeneracyjnych oraz w wybranych chorobach neurologicznych wskazuje, że wykorzystanie nowych technik pomiarowych do ilościowej oceny zmian może być czułą metodą w procesach diagnostycznym i terapeutycznym (np. narastanie *vs* zahamowanie postępu zaniku).

Piśmiennictwo

1. Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, et al. Conversion of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease Predicted by Hippocampal Atrophy Maps. *Arch Neurol* 2006; 63: 693-699. Erratum in *Arch Neurol* 2007; 64: 1360-1361.
2. Blanc F, Colloby SJ, Philippi N, et al. Cortical Thickness in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Comparison of Prodromal and Dementia Stages. *PLoS Med* 2015; 10: e0127396.
3. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-259.
4. Braak H, Braak E, Strothjohann M. Abnormally phosphorylated tau protein related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads in the cerebral cortex of sheep and goat. *Neurosci Lett* 1994; 171: 1-4.
5. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
6. Cechetto D, Weishaupt N. The Cerebral Cortex in Neurodegenerative and Neuropsychiatric Disorders. Elsevier, 2016.
7. Claassen DO, Dobolyi DG, Isaacs DA, et al. Linear and Curvilinear Trajectories of Cortical Loss with Advancing Age and Disease Duration in Parkinson's Disease. *Aging Dis* 2016; 7: 220-229.
8. FreeSurfer: www.surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki.
9. Frisoni GB, Jack CR Jr, Bocchetta M, et al. The EADC-ADNI Harmonized Protocol for manual hippocampal segmentation on magnetic resonance: Evidence of validity. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 111-125.
10. Hwang J, Chan Mi K, Jeon S, et al. Prediction of Alzheimer's disease pathophysiology based on cortical thickness patterns. *Alzheimers Dement (Amst)* 2016; 2: 58-67.
11. Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol* 2011; 12: 2618-2625.
12. Koshimori Y, Segura B, Christopher L, et al. Imaging changes associated with cognitive abnormalities in Parkinson's disease. *Brain Struct Func* 2015; 220: 2249-2261.
13. Mak E, Su L, Firbank MJ, et al. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain* 2015; 138: 2974-2986.
14. Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, et al. Isolated Cortical Signal Increase on MR Imaging as a Frequent Lesion Pattern in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1519-1524.
15. Möller Ch, Hafkemeijer A, Pijnenburg YA, et al. Different patterns of cortical gray matter loss over time in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2016; 38: 21-31.
16. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, et al. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol* 1996; 36: 268-272.
17. Pellicano C, Assogna F, Pirras F, et al. Regional cortical thickness and cognitive functions in non-demented Parkinson's disease patients: a pilot study. *Eur J Neurol* 2012; 19: 172-175.
18. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, et al. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and ageing. *Ageing Res Rev* 2016; 30: 25-48.
19. Scheltens P, Launer LJ, Barhof F, et al. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging interobserver reliability. *J Neurol* 1995; 242: 557-560.
20. Scheltens P, Leys D, Barhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in probable Alzheimer and normal aging: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 967-972.
21. Sikorska B, Liberski PP. Human prion diseases: from Kuru to variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Subcell Biochem* 2012; 65: 457-496.
22. Tschampa HJ, Kallenberg K, Kretschmar HA, et al. Pattern of Cortical Changes in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1114-1118.
23. Uribe C, Segura B, Baggio HC, et al. Patterns of cortical thinning in nondemented Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2016; 31: 699-708.
24. Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, et al. Assessment of Regional Gray Matter Loss in Dementia with Lewy Bodies: A Surface-Based MRI Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 3: 38-46.
25. Wattjes MP, Rovira A, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nature Reviews Neurology* 2015; 11: 597-606.
26. Zarei M, Ibarretxe-Bilbao N, Compta Y, et al. Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 875-881.