

Mgr inż. Bartosz Kossowski

**”Magnetic resonance spectroscopy – method and measurement for
dyslexia and age related effects”**

Abstract

Biochemical environment of the brain can be studied in-vivo with magnetic resonance spectroscopy (MRS). Despite the fact that this technique is known since the 1980s and available on many clinical scanners it is still considered difficult to perform and interpret. This thesis concerns theoretical, practical and experimental considerations of MRS in the context of dyslexia and age-related changes.

The standard MRS measurement enables identification of up to 20 metabolites in the brain, but not GABA, which is a major inhibitory neurotransmitter. We additionally targeted GABA with the state of the art spectral editing technique – MEGA-PRESS. The method was installed on 3 different scanners from 3 to 7 T, tested with a newly designed phantom and validated for an application study. In order to correctly address the new method in research questions, a lot of effort has been made including sequence implementation, phantom tests and an in-vivo evaluation (Approach). A complete methodology of a spectroscopic measurement can be reimplemented in the future studies.

Application study concerned developmental dyslexia, which is a brain-based difficulty in acquiring fluent reading skills that affects around 10% of children. Anatomical and functional brain networks involved in typical and atypical reading are increasingly well characterized, while the underlying neurochemical bases of developmental dyslexia are almost unknown. Similarly, little is known about normal age-related metabolite changes compared to imaged based brain volumetry, diffusion and functional magnetic resonance. The first theory related to brain chemistry suggests that dyslexia might be a consequence of neuronal hyperexcitability – heightened noise and instability in information processing due to a lack of balance in glutamate and GABA. The second suggests that the cause of reading disorder is neuronal oscillation desynchronization in the specific frequency bands driven by glutamate, acetylcholine or caused by structural organization abnormalities. Thus, we hypothesized that concentrations of glutamate, GABA, choline, and N-acetylaspartate (NAA) would differentiate the groups or correlate with the performance of behavioral tests. Additionally we aimed to explore how the age of participants influences the results in spectroscopy.

For that purpose we scanned 36 adults and 52 children (half of them with dyslexia). In

contrast to the predictions based on the hyperexcitability, dyslexic individuals were not characterized with heightened levels of glutamate or lower GABA neither in adult, nor children sample. Dyslexic individuals, irrespective of age, had significantly lower NAA than controls in the occipital cortex. NAA is considered to be a marker of neural health and viability but also plays a role in myelin synthesis. Reduced tNAA in all dyslexic subjects suggests microstructure rather than neurotransmission abnormalities.

Additionally, we found that concentration of many metabolites change with age such as NAA, choline and creatine are higher in adults than children, whereas glutamate is lower. Therefore scaling to NAA or creatine can be confounded by age, whereas water referencing used here is the most advisable method and the one with least assumptions to be made.

In sum, we developed the complete pipeline for a magnetic resonance spectroscopy measurement for the major brain metabolites with an extension to GABA. Improved tissue composition correction, acquisition protocol and data analysis greatly increased the value of such measurement in an application research. Original article and the current dissertation are a significant contribution to the neurobiology of dyslexia and its methodology.

Streszczenie

Spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS) umożliwia bezinwazyjne badanie środowiska biochemicznego mózgu. Pomimo tego, że technika została wprowadzona już w latach 80' ubiegłego wieku i jest dostępna w większości skanerów rezonansu magnetycznego używanych do celów klinicznych, nadal sprawia wiele problemów przy rejestracji i nie jest łatwa w interpretacji. Ta praca ma na celu przedstawienie teoretycznych rozważań, praktycznych zastosowań oraz wyników eksperymentalnych dotyczących spektroskopii w kontekście badań nad dysleksją rozwojową i zmian metabolicznych zachodzących wraz z wiekiem.

Standardowy pomiar umożliwia obliczenie stężeń około 20 metabolitów mózgowych ale nie GABA, głównego neuroprzekaźnika hamującego. W celu wyodrębnienia sygnału GABA wykorzystaliśmy zyskującą na popularności technikę edycji widmowej przy pomocy sekwencji MEGA-PRESS. Metoda pomiarowa została uruchomiona na 3 skanerach o indukcji magnetycznej od 3 do 7 T, przetestowana i wykorzystana w aplikacyjnym badaniu na reprezentatywnej grupie. Nowa metoda badań została dogłębnie poznana dzięki samodzielnemu zaprogramowaniu sekwencji, zaprojektowaniu procesu przetwarzania danych oraz testom opartych o nowo zaprojektowany fantom chemiczny (Approach). Rekomendacje zawarte w pracy mogą zostać wykorzystane w kolejnych badaniach naukowych.

W dalszej części pracy przedstawione jest własne badanie aplikacyjne (Application), w którym opisaną metodę zastosowano celem zbadania biochemii mózgu w dysleksji rozwojowej. Osoby z dysleksją mają trudność z nauką poprawnego i szybkiego czytania, a problem ten dotyczy około 10% populacji. Anatomiczne i funkcjonalne właściwości mózgu związane z dysleksją są dosyć szczegółowo opisane w literaturze, w przeciwieństwie jednak do związanych z nią zmian biochemicznych. Podobnie, niewiele badań prowadzonych in-vivo z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego opisuje zmiany metaboliczne w mózgu zachodzące wraz z wiekiem w porównaniu do badań opartych o analizę obrazów. Pierwsza z teorii etiologicznych dysleksji jest oparta o hipotezę nadmiernej pobudliwości neuronów wynikającej z nierównowagi w stężeniach glutaminianu oraz GABA. Druga teoria opiera się na badaniach elektroencefalografii mierzonej w obszarach kory słuchowej, w której zaobserwowano deficyty w specyficznych pasmach częstotliwości w synchronizacji na bodźce słuchowe. Podobnie jak w pierwszej teorii zakłócenia mogą być spowodowane przez nieprawidłowe uwalnianie neuroprzekaźników takich jak glutaminian, acetylocholina i GABA jak również brane są pod uwagę zmiany cytoarchitektoniczne mózgu mierzone za pomocą

markera takiego jak NAA. Ponadto ciekawe są zmiany metabolitów zachodzące wraz z wiekiem wśród osób z dysleksją i typowo czytających.

W badaniu aplikacyjnym 36 osób dorosłych oraz 52 dzieci (~połowa ze zdiagnozowaną dysleksją) wzięło udział w sesji MRS w celu zmierzenia stężeń metabolitów w 2 obszarach mózgu. W przeciwieństwie do zakładanej hipotezy nie stwierdzono zwiększonej zawartości glutamianu ani obniżonego poziomu GABA wśród osób z dysleksją. Co ciekawe, osoby z dysleksją niezależnie od wieku miały obniżone stężenia NAA w obszarze kory wzrokowej. NAA jest uważany za wskaźnik żywotności i funkcji neuronów jak również bierze udział w syntezie mieliny w oligodendrocytach. Obniżony poziom NAA u dyslektyków powinien kierować uwagę na zmiany raczej mikrostrukturalne niż dotyczące uwalniania neuroprzekazników.

Dodatkowo, pokazaliśmy że stężenie wielu metabolitów zmienia się wraz z wiekiem i na przykład NAA, cholina i kreatyna mają wyższe stężenie u dorosłych niż u dzieci, natomiast zależność jest odwrotna dla glutamianu (wyższe stężenie u dzieci). Dlatego stężenia metabolitów skalowane do NAA lub kreatyny mogą być zakłócone przez wiek badanej próby. Skalowanie metabolitów do stężenia wody jest tym samym rekomendowaną metodą, niewymagającą wielu założeń.

W niniejszej pracy został przedstawiony kompletny opis metody spektroskopii rezonansu magnetycznego do pomiaru głównych metabolitów mózgowych ze szczególnym uwzględnieniem pomiaru stężenia GABA. Warto podkreślić wprowadzone udoskonalenia dotyczące korekcji wyników ze względu na typ tkanki, opracowany protokół badania oraz analizy danych. Publikacja zamieszczona w wysoko punktowanym czasopiśmie oraz niniejsza rozprawa stanowią wkład w rozwój neurobiologii w zakresie metodologii badań oraz lepszego zrozumienia biochemicznego podłoża dysleksji rozwojowej.