

Manyetik Rezonans Spektroskopi ve Nörolojik Hastalıklardaki Yeri

Magnetic Resonance Spectroscopy and Its Place in Neurological Diseases: Review

Dr. Sibel GÜLER^a

^aNöroloji Kliniği,
Siirt Devlet Hastanesi, Siirt

Geliş Tarihi/Received: 02.04.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 14.06.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Sibel GÜLER
Siirt Devlet Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, Siirt,
TÜRKİYE/TURKEY
drsibelguler@yahoo.com

ÖZET Manyetik rezonans spektroskopi, belli dokuların metabolitlerinin in vivo ölçümünü sağlayan invaziv olmayan bir görüntüleme tekniği olup, doku metabolitleri hakkında kimyasal bilgi vermektedir. Su ve yağ sinyallerinin baskılanması ile dokulardaki proton içerikli metabolitler ölçülür. Manyetik rezonans spektrumları 10-15 dk gibi kısa bir sürede elde edilebilir. Bu nedenle çok özel bir zaman gerektirmeden manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarına eklenebilir. Daha da ötesi manyetik rezonans spektroskopi dokunun özelliklerinin tanınması açısından tek başına manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarından daha fazla bilgi sağlar. İncelenen bölgede normal dokuda olan ya da olmayan bu metabolitlerin oluşturduğu spektraya göre, patolojik sürecin metabolik durumu yansıtılmaktadır. Manyetik rezonans spektroskopi non-invaziv olarak metabolik durum hakkında bilgi veren tek radyolojik tanı yöntemidir. Son yıllarda ise beyin bölgelerinin metabolik ve biyokimyasal profilini çıkarmada kullanılan güvenli, hücre içinde bir teknik ve non-invaziv bir yöntem olarak değer kazanmaktadır. Manyetik rezonans spektroskopi hastalıklara daha erken ve doğru tanı konulmasını sağlamada önemlidir. Nörolojide çok ihtiyaç duyulan terapötik fırsat penceresini büyütebileceği düşünülmektedir. Bu derlemede inflamasyon, demiyelinizasyon veya nörodejeneratif bozukluklar gibi net ayrımın yapılmadığı nörolojik hastalıklarda biyokimyasal metabolitlerin konsantrasyonundaki değişimi esas alan bir yöntem olan manyetik rezonans spektroskopinin kesin tanısı koymada ve tedaviye yön vermedeki önemine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Manyetik rezonans spektroskopisi; sinir sistemi hastalıkları; tanı, ayırıcı tanı

ABSTRACT Magnetic resonance spectroscopy is a non-invasive technique for the in vivo measure of metabolites in certain tissues, this technique, which give chemical information about metabolites in tissues. Proton containing metabolites in the tissues are measured by supression of water and lipoid signals. Magnetic resonance spectra can be obtained within a short period of time, such as 10-15 min. Therefore, it can be added to the magnetic resonance imaging studies with no need for special time requirement. Furthermore, magnetic resonance spectroscopy alone gives more information than magnetic resonance imaging studies, from defining the characteristics of the tissue point of view. In the examined area, the metabolic situation of the pathological process is reflected according to the spectra formed by these metabolites whether they are present in the normal tissue or not. Magnetic resonance spectroscopy is the unique diagnostic method which provides information about the metabolic situation in non-invasive way. During the recent years, it is appreciated as an intracellular examination and a non-invasive safe method, used to provide the metabolic and biochemical profile of the areas in the brain. Magnetic resonance spectroscopy is important in diagnosing diseases earlier and more accurately. It is thought to enlarge the therapeutical opportunity window which is quite needed in the neurological diseases. In this review, it was aimed to draw attention to the importance of magnetic resonance spectroscopy in accurate diagnosing and to manage the treatment, which is a method based on the change in the concentration of the biochemical metabolites in neurological diseases in which net differentiation can not be performed, such as inflammation, demyelination or degenerative disorders.

Key Words: Magnetic resonance spectroscopy, nervous system diseases; diagnosis; differential diagnosis

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), belli dokuların metabolitlerinin in vivo ölçümünü sağlayan non-invaziv bir tekniktir. Su ve yağ sinyallerinin baskılanması ile dokulardaki proton içerikli metabolitler ölçülür. MRS'nin çalışma prensibi şudur: İki nokta arasında manyetik alan farkı yaratılır ve incelenecek örnek içerisindeki farklı elektrik yüklerine sahip maddeler farklı hızlarda hareket ederek birbirlerinden ayrıştırılıp ölçülebilir.

Nukleusların rezonans frekanslarındaki küçük farklılıklar, içinde buldukları kimyasal ortama bağlıdır. Nukleuslar Larmor denklemi ile tanımlanan bir frekans ile salınım hareketi yaparlar: $f = \gamma B_0$. Bu denklemde f : frekansı, γ : nukleusun giromanyetik oranını ve B_0 : eksternal manyetik alanın gücünü temsil etmektedir. Böylece bir nukleusun salınım (rezonans) frekansı, onu eksternal manyetik alandan kısmen koruyan kimyasal ortamından etkilenir.¹

MRS'NİN TEMEL PRENSİPLERİ VE TEKNİĞİ

Beyin dokusunun incelenmesinde hem hidrojen-1 hem de fosfor-31 rezonansları kullanılmıştır; ancak protonlar için manyetik rezonans duyarlılığı, fosforla ilgili duyarlılıktan çok daha fazladır. MRS incelemede yüksek manyetik duyarlılıkları nedeniyle genellikle proton (H-1) çekirdekleri kullanılır. Proton (H-1) manyetik rezonans spektroskopisi (H-1 MRS), belirli hastalıkların ardındaki fizyopatolojinin aydınlatılmasında yararlı bir araştırma aracıdır. Bunun nedeni diğer manyetik momente sahip çekirdeklere göre yüksek duyarlılığa sahip olmaları ve organik yapılarda bol miktarda bulunmalarıdır. 1H çekirdeği için 1.5 Tesla manyetik güçte rezonans frekansı 63.86 MHz'dir.² Spektrum kısa veya uzun echo zamanları (TE) kullanılarak elde edilebilir.¹ Uzun TE kullanıldığında elde edilen spektrumda daha az metabolit piki gözlenir (uzun TE'ye sahip metabolitler) ancak temel gürültü ve sinyallerin üst üste binme oranı düşüktür.¹ Eğer kısa TE değerleri kullanılırsa (<30 ms) kısa relaksasyon zamanına sahip metabolitler de izlenebilir. Proton MRS incelemede tek voksel ve multivoksel olmak üzere iki görüntüleme tekniği kullanılmaktadır. Tek voksel görüntülemeye manyetik alan ho-

mojenitesi ve su baskılama daha iyi olmaktadır. Bu teknik fokal lezyonu olan olgularda başarılı bulunmuştur.³ Multivoksel görüntülemeye ise geniş bir kesitte tek veri toplanmasıyla çok sayıda spektrum elde edilmektedir.

MRS'DE KULLANILAN METABOLİTLER

1.5 T MR manyetik güç ile beyinde ölçülebilen metabolitler; N-asetil aspartat (NAA), kreatin (Cr), kolin (Cho) ve laktat (Lac)'tır. NAA normal fonksiyona sahip nöronlarda bulunan nöronal işaretleyicidir.¹ Metabolitler milimolar (mM) konsantrasyonlardadır. Proton spektrumunda en önemli piki temsil eder ve insan beyinde normal bir spektrumdaki en büyük piki oluşturur.³⁻⁵ Rezonans yeri 2.0-2.02 ppm'dir, 2.6 ppm seviyesinde 2.02'dekine göre 6-8 kat daha zayıf olan ikinci bir piki daha görülebilir. NAA, gebeliğin 16. haftası gibi erken bir dönemde fetusların serebral korteksinde ve beyaz maddesinde saptanabilmektedir. NAA/Cr düzeyleri, yaşamın ilk birkaç yılında hızla yükselir. Ancak erişkinlerdeki değerlere 16 yaşına kadar erişilememektedir. NAA, esas olarak olgunlaşmış nöronlarda ve aksonlar gibi nöron süreçlerinde bulunur ve bu nedenle olgun insan beyinde nöronal belirteç olarak kullanılmıştır. Dejeneratif bozukluklar, inme ve gliyal tümörler gibi nöron kaybının bulunduğu iyi bilinen patolojik süreçlerde görece NAA konsantrasyonlarında azalmalar kaydedilmiştir.^{6,7} NAA pikinde kayıp nöronal hasarı gösterir.⁸ Tümöral doku, radyasyon nekrozu ve skar dokusu olan bölgelerde NAA'da kayıp ya da silinme söz konusudur.¹

Cr, enerji metabolizması için önemli bir metabolittir ve normal beyin dokusunda değişik oranlarda bulunur. Beyin hücrelerindeki enerji bağımlı sistemlerin korunmasında görev alır.⁹ Beyin içindeki total Cr konsantrasyonu, görece sabit ve değişime karşı dirençli olma eğilimindedir. Bu nedenle Cr sık olarak, diğer metabolitlerin rezonans intensitelerinin normalleştirildiği bir iç standart olarak kullanılır. Ancak lokal Cr sinyallerinin malign tümörler gibi, Cr ölçümlerinde fokal azalmalara yol açabilecek bazı yıkıcı patolojik süreçler için bir iç standart olarak kullanılmasına dikkat edilmelidir. Beyin tümörlerinde özellikle metastazlarda Cr pi-

kinde azalma meydana gelmektedir.^{6,10} Cr piki 3.0-3.02 ppm'de izlenmekte olup Cho'nin hemen sağında yer alır ve normal spektrumdaki üçüncü en yüksek piktir (Şekil 1).^{3,4} İkinci bir Cr piki de 3.94 ppm'de görülür. Spektroskopik çalışmalarda genellikle internal standart olarak kullanılır. Cr değerleri radyasyon nekrozu alanlarında düşüktür.¹

Cho'nin rezonans intensitesindeki değişiklikler esas olarak kolin, fosfokolin ve gliserofosfokolini içeren çözünebilir kolin bileşikliklerinin kararlı durum düzeylerindeki artışlardan kaynaklanmaktadır. Kolin düzeyleri, demiyelinizan lezyonlarda artmaktadır, çünkü bu membran fosfolipidleri, aktif miyelin yıkımı sırasında açığa çıkar. Kolin konsantrasyonu, beyaz maddede gri maddeye göre hafifçe yüksektir. Artmış kolin, membran sentezini ve hücre proliferasyonunu gösterir. Hücre kaybının olduğu durumlarda Cho değerleri artar.¹ Kolin konsantrasyonu, beynin neoplastik süreçlerinde büyük miktarlarda artmaktadır.^{10,11} Cho ve Cho içeren bileşikler hücre membranında bulunur. Cho piki spektrumda 3.22 ppm'de tek bir rezonans olarak görülür.

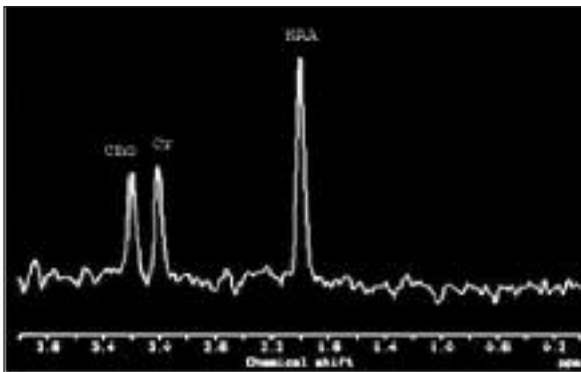
Laktat, glikolizin son ürünüdür ve oksidatif metabolizmanın enerji gereksinimini karşılayamadığı durumlarda birikir. Anaerobik metabolizmanın göstergesi olan laktat normal beyin dokusunda genellikle saptanmaz ancak bazı beyin tümörlerinde, iskemik hasar bölgelerinde, nekrotik dokudaki ekstraselüler ortamda ve sıvı dolu kistlerde de saptanabilir. Laktat düzeylerinin yüksekliği üçüncü bir durum, selüler infiltratlarla ilişkili ola-

bilen inflamatuvar reaksiyonlardır. Örneğin; iskemik infarkt oluşumunun ardından laktat düzeylerinin uzun süre yüksek kalmasının, infiltrate eden makrofajların metabolizmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.¹²⁻¹⁴ Laktat "doublet" adı verilen farklı piklere sahip olup spektrumda 1.30-1.33 ppm ve 4.1 ppm'de ortaya çıkmaktadır.⁴ İkinci pik suya çok yakın olduğu için genellikle baskılanmaktadır.

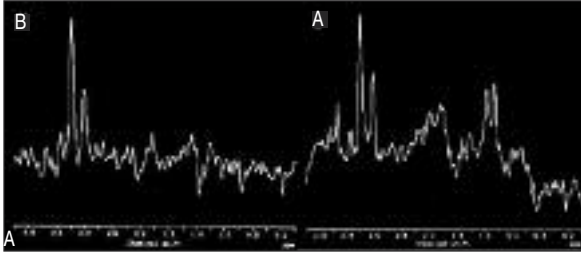
Bahsedilen metabolitler yüksek ve düşük TE değerleri kullanılarak yapılan MRS incelemelerde gözlemlenir. Uzun TE kullanıldığında elde edilen spektrumda daha az metabolit piki izlenir ancak bazal gürültü ve sinyallerin üst üste binme oranı düşüktür.¹ Bazı diğer metabolitler ise düşük TE değerleri kullanıldığı takdirde saptanabilir. Bu metabolitlerden bazıları lipid, glutamat ve glutaminler, GABA, miyoinozitol ve alanindir. Kısa TE piklerin görünümü ile birlikte piklerin intensiteleri de etkilenir (Şekil 2). Alanin normal insan beyininde in vivo olarak bulunmaz ancak 1.48 ppm'de çift pik halinde izlenir.¹⁵

Miyoinositol (MI), hormona duyarlı nöroreseptörde rol alan bir metabolittir. 'Ksenobiyotikler'i konjugasyonla detoksifiye eden glukuronik asidin olası bir prekürsörüdür. Ayrıca MI, 1, 4, 5 trifosfat, intraselüler Ca⁺⁺ mobilizasyonu yaparak, hormonların ikincil mesajcısı olarak görev yapar. MI, gliyal fonksiyon belirteci olarak kabul edilir. Hormona duyarlı nörorepsiyonla ilgili bir metabolit olup glukronik asidin ön maddesidir.^{3,16} MI 3.6 ppm'de pikini oluşturur. Pikini oluşturanlar, MI ve inositol 1 fosfattır. Mani, diyabetik nöropati, hepatik ensefalopatide miyoinozitolün azaldığı, Alzheimer hastalığı ve gliomatozis serebride artış gösterebileceği bildirilmiştir.^{3,17}

Glutamat stimulator etkili bir nörotransmitter olup mitokondri metabolizmasında yer alır.^{3,16} Glutamin ise detoksifikasyonda ve nörotransmitter aktivitenin düzenlenmesinde rol oynar.^{3,15} Glutamat ve glutamin piki 2.0-2.1 ve 2.5 ppm arasındaki piklerin toplamı olarak değerlendirilir.^{17,18} Glutaminin Reye sendromu ve hepatik ensefalopatide arttığı bildirilmiştir.¹⁸



ŞEKİL 1: Normal bir MRS örneğinde izlenen metabolitler.



ŞEKİL 2: A. Uzun TE ve B. Kısa TE ile alınan MRS örneklerinde metabolit pikleri.

Lipid miyelinize ak maddenin tümör ve/veya nekroz ile destrükte edildiği alanlarda gözlenebilir.¹ Ayrıca lipid piki tedavi edilmemiş tümör olgularında ve tedavi edilen olgularda tedaviye cevap olarak gelişen nekrotik komponent nedeni ile saptanabilir.¹ Beyindeki zar lipidleri çok kısa relaksasyon zamanına sahip olup çok kısa TE değerleri kullanılmadıkça normalde görülmezler.^{3,15}

GABA, glutamatin dekarboksilasyonu ile oluşur ve 3.0 ppm'de ortaya çıkar.^{18,19} GABA yapım azlığı ile epileptik nöbet sıklığı arasında ilişki tespit edilmiştir.²⁰ Fosfor MRS ile fosfolipid metabolizması hakkında bilgi edinilebilir, öte yandan proton MRS nöronal belirteç olan (NAA), enerji belirteci olan (Cr) ayrıca kolin (membran komponenti) ve laktik asit gibi metabolik komponentler hakkında bilgi verir.

MRS inceleme ile beyinde saptanan başlıca metabolitlerin artış ya da düşüş gösterdiği fizyolojik ve patolojik durumlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

MRS'İN NÖROLOJİK HASTALIKLARDAKİ YERİ

Normal beyinde, metabolitlerde yaşa bağlı olarak da bir takım değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler özellikle yaşamın ilk birkaç yılında, hızlı oluşan be-

yin maturasyonu ve miyelinizasyonu sırasında daha belirgindir. Yenidoğan beyni yüksek su içeriği ve yüksek Cho değerlerine sahipken miyelinizasyon ilerledikçe düşüş gösterir. Toplam NAA konsantrasyonu normal erişkin değerlerine göre düşüktür. Beyin geliştikçe Cho ve miyoinozitol değerleri düşüş gösterirken, NAA, Cr ve glutamat değerleri artar. Bu sinir ağı ve miyelin birikimindeki olgunlaşmayı yansıtır. Cr konsantrasyonu ise bir yaşından sonra sabit kalır ve beyindeki farklı metabolik durumlarda fazla değişmez. Bu nedenle sıklıkla NAA ve Cho ölçümlerinde referans olarak kullanılır.²¹ Ancak son zamanlarda bazı hastalıklarda Cr konsantrasyonundaki değişiklikler de bildirilmiştir.²² Üç ile 4 yaşına kadar metabolit değerleri erişkin seviyesine ulaşmaz.¹ Lokalize proton MRS ise in vivo doku metabolizmasının incelenmesinde non-invaziv yeni bir teknik olup nörometabolik ve nörodejeneratif hastalıklar hakkında önemli bilgiler elde etmeyi sağlamaktadır. MRS ile nöron kaybı lehine değerlendirilebilecek bulgu NAA/Cr oranında düşüştür. İskemik lezyonlarda, (NAA) seviyelerinde azalma ile birlikte laktat seviyesinde artış meydana gelmektedir. NAA kaybı nöronal kaybı yansıtmaktadır.¹³ Bir diğer MR-spektroskopi parametresi olan MI artışının ise, gliotik aktivasyon ile beraber olduğu bildirilmektedir.^{12,23}

Demyelinizan hastalıklarda NAA/Cr oranı çoğunlukla azalır ve bu aksonal hasarı veya kaybı yansıtır. Cho/Cr oranı ise sıklıkla yükselir ki bu durum miyelin oluşumundaki kesintiyi gösterir.²¹ Multipl skleroz (MS)'da konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknolojisi akut plağın ödemini kronik plağın demiyelinizasyon ve gliozisinden ayırımında zorlanır. Kronik MS'li hastaların beyinlerinde NAA, kolin ve Cr'ye oranla azalmıştır. Bu azalma genel olarak NAA/Cr oranında azalma olarak ifade edilir. Bu azalmış oran nöron ve akson kaybına işaret eder ve MS'teki yeti yitimi ile paralellik gösterir.²⁴ Spektroskopik görüntüleme ile tespit edilen akut MS lezyonlarında NAA/Cr oranı geçici olarak azalabilirken doku asidozu ve miyelin membran yıkımına bağlı kolin ve laktik asit miktarı artabilir.²⁵ MS'nin bir varyantı olarak bilinen Balo'nun konsantrik sklerozu beyaz

TABLO 1: MRS ile doku hakkında edinilen bilgiler şu şekilde sıralanabilir.

1. Metabolitlerin tanımlanması
2. Metabolitlerin sayısal analizi
3. Metabolitlerin miktar ve çeşitlerindeki dinamik değişiklikler
4. Ekzojen metabolitler (C13, N15 gibi)
5. Doku ve hücresel çevre
6. Manyetizasyon transferinin neden olduğu kimyasal reaksiyonlar ve ilişkilerin kinetikleri

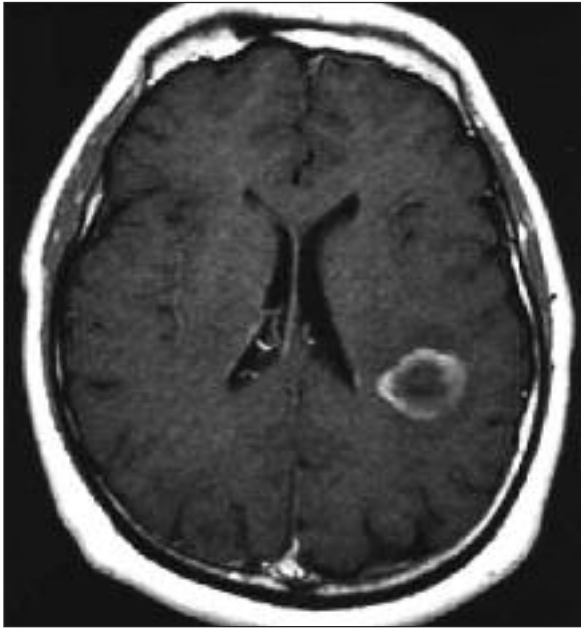
cevherin konsantrik harabiyeti ile karakterize ender rastlanılan bir demiyelinizan hastalıktır (Şekil 3). Histopatolojik olarak miyelinli-miyelinsiz beyaz cevher bölümleri ardı sıra iç içe geçmiş halkalar şeklinde izlenir.²⁶ MRS bulguları non-spesifiktir. Kolin pikinde artış, NAA pikinde ise azalma ve 1.3 ppm düzeyinde laktat piki görülebilir (Şekil 4).

Metakromatik lökodistrofi, adrenolökodistrofi gibi diğer demiyelinizan hastalıklarda miyelin başlangıçta oluşup, daha sonra yıkılmaktadır. Bu hastalıklarda MRS'de NAA/Cr'nin azalması, Cho/Cr'nin arttığı gözlenmektedir. Pelizaeus-Merzbacher hastalığı gibi SSS'nin büyük çoğunluğunda X'e bağlı geçiş gösteren, yavaş seyirli demiyelinizan hastalığında ise miyelin oluşumunda yetersizlik söz konusudur. Burada ise gecikmiş demiyelinizasyona bağlı olarak NAA normal, Cho azalmış olarak saptanmaktadır.²¹

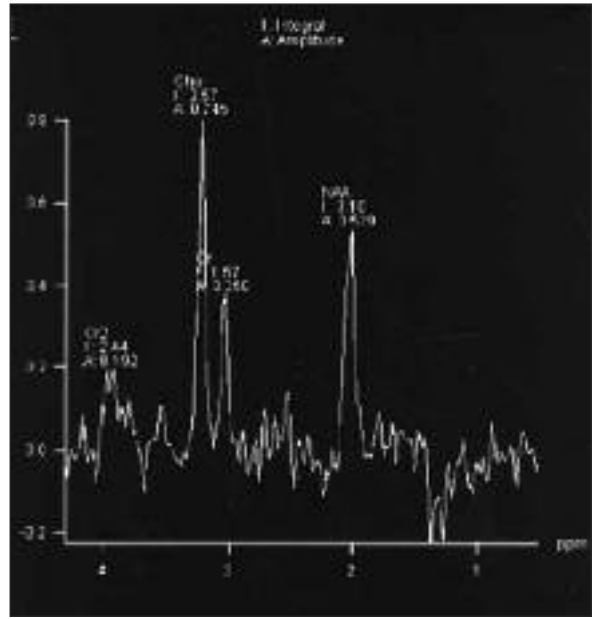
Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) yaygın olmayan fakat tedavi edilebilir, özellikle subkortikal ak maddeyi tutan inflamatuvar, demiyelinizan bir hastalıktır. Lidia ve ark. ADEM tanısı almış hastalarda akut fazda NAA düzeyinde düşme, kolin ve laktat düzeyinde yükselme olduğunu bildirmişlerdir.²⁷ Bilindiği gibi NAA düzeyindeki azal-

ma nöronal işlev bozukluğunun göstergesidir. İzlemede NAA/kreatinin değerindeki yükselme klinik iyileşmeye işaret eder. Kolin yüksekliği ise demiyelinizasyon veya makrofaj infiltrasyonu sırasında artmış hücre zarı döngüsünün sonucudur. MRS ile yapılan metabolik tetkik ADEM'deki normal görünüm alanlardaki lezyonlar hakkında değerli bilgi sağlayabilir ve uzun süreli izlemede hastalığın seyrini izlemede faydalı olabilir.²⁷

Behçet hastalığı ise tekrarlayan ataklarla seyreden multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Merkezi sinir sistemi tutulumu nörobekçet olarak isimlendirilir. Nörobekçet olgularının akut fazında konvansiyonel MRG'de T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens lezyonlar görülür. Bu görünüm granümatöz inflamasyonlardan, ADEM'den ve bazı enfeksiyonlardan ayırt edilemeyebilir. En sık tutulum beyin sapındadır; bazal ganglionlar, serebral hemisferler ve spinal kord tutulumları bunu takip eder. Nörobekçet hastalığında literatürde MRS bulgularını içeren çok fazla sayıda çalışma mevcut değildir.²⁸ Sener ve ark. yaptığı bir çalışmada nörobekçet olgusunda laktat piki saptanmamış; NAA, Cho ve Cr'den oluşan majör pikleri normal olarak bildirmiştir.²⁹ Nörobekçet olduğu bildirilen bir



ŞEKİL 3: Kontrastlı aksiyel T1-ağırlıklı görüntüde aktif demiyelinizasyon ile uyumlu periferik kontrast tutulumu.

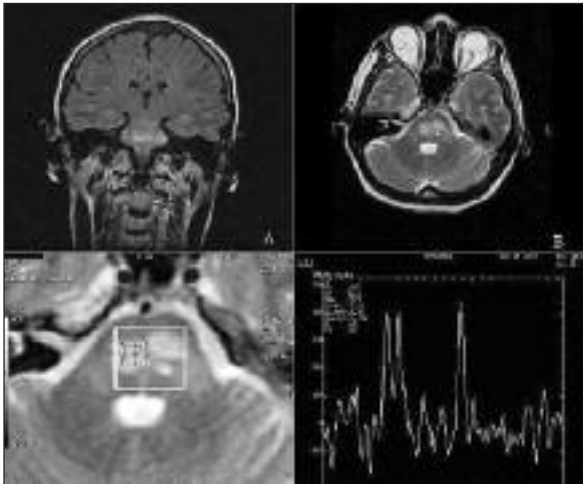


ŞEKİL 4: Multivoksel spektroskopik incelemede (TE) 135 kolin pikinde artma, NAA pikinde azalma ve 1.3 ppm'de ters laktat piki izlenmektedir.

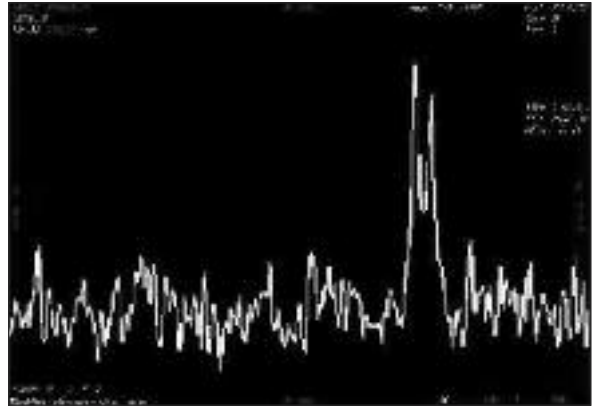
olguya ait kraniyal MRG ile MRS görüntülerinde majör piklerin normal değerlere yakın olduğu, laktat-lipid pikinin olmadığı gösterilmiştir (Şekil 5).

İskemik olaylar MRS ile incelendiğinde; NAA, nöronların ve aksonların içinde bulunan bir nöronal belirteç olup, mitokondrilerde yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, iskemik erken dönemlerinde laktat piki ile beraber, NAA seviyesinde düşüklük görüldüğü, iskemik bölgenin kronikleşmesiyle NAA kaybının daha belirgin hale geldiği gösterilmiştir.¹² Literatürde santral infarkt alanında laktat piki ölçümlerinin periferik infarkt alanından ve aynı taraftaki beyin parankiminden önemli ölçüde yüksek olduğu benzer farklılığın karşı taraf hemisfer alanında da bulunduğu bildirilmiştir. NAA/kolin oranının periferik infarkt alanında santral zondan yüksek bulunduğu, laktat/kolin oranının santral infarkt alanında periferik infarkt alanından daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Şekil 6).

Epilepsili hastalarda ilk yıllarda MRS çalışmaları epileptik deşarja yol açan beyin lezyonlarının araştırılmasında, lezyonun yaygınlığının değerlendirilmesinde ve anti-epileptik ilaç tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılmakta idi. Bu çalışmalarda daha çok MRS'nin lezyonu belirlemedeki değerine odaklanılmıştır.³⁰



ŞEKİL 5: Otuz dört yaşında kadın hasta. Nörobehçet olgusu. **A.** Koronal FLAIR, **B.** Aksiyel T2 ağırlıklı imajlarda hiperintens karakterde beyin sapı ve pons lezyonları görülüyor. **C-D.** Lezyonlarına yönelik multivoksel MRS incelemede LL pikinin olmadığı, Cho/Cr ve Ch ve Cho/NAA oranlarının yüksek olmadığı bilinmektedir.



ŞEKİL 6: İnfarkt santralinden elde edilen metabolit pikleri.

Son çalışmalar ise epileptik fokusün ve geçirilen nöbetlerin yol açtığı bilişsel işlev kayıplarını ve bu kaybı belirlemede MRS'nin nöropsikolojik testlere göre değerini araştıran çalışmalar üzerine yoğunlaşmaktadır.^{31,32} Epileptik hastalarda MRS incelemesi yapılmasının öncelikli nedeni, cerrahi tedavi uygulanacak odağın tespiti veya sınırlarının net olarak belirlenmesidir. Özellikle MRG'de ve nörofizyolojik incelemede bilateral temporal veya frontal lezyon saptanan olgularda odağın belirlenmesinde MRS'nin önemi belirtilmiştir. İnteriktal dönemde yapılan ³¹P-MRS incelemelerinde lezyon saptanan beyin bölgesinde inorganik fosfat konsantrasyonunun arttığı fosfomonoester miktarının azaldığı, Ph'in alkalize olduğu, ATP'de değişiklik olmadığı saptanmıştır.^{30,33} Cross ve ark., dirençli temporal nöbetli çocukları 1H-MRS ile inceledikleri çalışmalarında olguların 3/4'ünde NAA/(Cho + Cr) oranında azalma saptarken, hiçbir olguda MRS'nin yanlış lateralizasyon vermediğini bildirmişlerdir.³⁴ NAA miktarındaki azalma nöronal hasar veya nöron yıkımı ya da mitokondriyal metabolizmadaki değişme, Cho artışı gliosisle ilişkili değişiklikleri yansıtmaktadır.³⁵ MRG negatif ve MRG pozitif (hipokampal skleroz) lezyonların MRS lezyonlarının farklı olduğu belirlenmiştir. MRG pozitif olgularda NAA oranındaki düşüş ve mL oranındaki artış daha belirgin iken, MRG negatif olgularda glutamat ve glutamin'de artış daha fazla bulunmuştur. Park ve ark. 33 hastada yaptıkları çalışmada epileptik fokusü lateralize etmekte MRS'nin PET kadar başarılı olduğunu (her ikisinin duyarlılığı %85) MRS'nin PET'e gö-

re yanlış lateralizasyon oranının (sırasıyla %3 ve %6) daha düşük olduğunu göstermişlerdir.³¹

MRS, farklı tümör tiplerinin ayırımında, evrelendirilmesinde, aktif tümöral dokunun radyasyon nekrozu ve skar dokusundan ayırt edilmesinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir yöntemdir. MRS incelemede aktif beyin tümörlerinde saptanan genel bulgular, NAA değerinde düşüş veya silinme, Cho değerinde artış ve bazen laktat-lipid (LL) piklerinin görülmesi olarak özetlenebilir. Yetişkinlerde görülen tümörlerde NAA/Cho ve NAA/Cr oranları sıklıkla normal beyin dokusuna göre düşük izlenirken Cho/Cr oranı yüksektir.¹ Fulham ve ark. beyin tümörü olan 50 yetişkine 64 MRS inceleme uygulayarak yaptığı bir çalışmada tüm tümöral dokularda ve radyasyon nekrozu alanlarında NAA değerlerinin düştüğünü ve solid tümöral doku alanlarında Cho değerlerinin yükseldiğini göstermişlerdir.³⁶ Tek vokal MRS inceleme ile beyin neoplazmı olan 75 çocukta yapılan başka bir çalışmada tümöral dokularda yetişkinlerdekine benzer şekilde düşük NAA ve yüksek Cho değerleri gösterilmiştir.³⁷ Diğer bazı araştırmacılar da yetişkinlerdeki beyin tümörlerine benzer şekilde çocuklardaki neoplazmlarda da Cho/NAA oranında artış, NAA/Cr oranında düşüş, NAA ve Cr piklerinde düşüş ve Cho pikinde artış saptamışlardır.³⁸ MRS tümöral lezyonun tanımlanmasında etkili olduğu gibi konvansiyonel MRG ve klinik bilgi ile kombine edildiğinde tümörün histolojik tipinin de saptanmasında etkili olabilir.¹ MRS prognoz açısından da bilgi sağlayabilir. MRS tümörün tedaviye verdiği yanıtın değerlendirilmesinde de etkili olabilir. Yapılan bir çalışmada radyoterapi veya kemoterapiye cevap veren olgularda Cr değerleri, tedaviye cevap vermeyenlere göre yüksek olarak ölçülmüştür.³⁹ Düşük evreli glial tümörü olan 11 pediatrik olguyu kapsayan başka bir çalışmada ise 2 yıl içerisinde progresyona uğrayan tümörlerde Cho/Cr oranlarının stabil kalan tümörlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁴⁰ Ayrıca Cho değerindeki düşüşün tedaviye cevap açısından anlamlı olabildiği gösterilmiştir.¹

NAA nöronal ve aksonal belirleyicidir. Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklara baktığımızda NAA/Cr oranında düşüş görülebilir.

Glutamatın ise Alzheimer hastalığında azaldığı bildirilmektedir. MR-spektroskopi çalışmaları, Alzheimer hastalığının erken dönemindeki MR-spektroskopi bulgularının, lökoryozise benzer şekilde, MI'da artış ile beraber, NAA'da belirsiz bir düşüklük ile birlikte olduğunu göstermektedir. Alzheimer hastalığının erken döneminde MI seviyesinin yüksekliğinin, NAA'ya göre daha sensitif bir belirteç olduğu düşünülmektedir.^{41,42}

Literatürde 1H-MRS tekniği ile idiyopatik parkinson hastaları (İPH)'nda yapılan çalışmalar mevcuttur. Holshouser ve ark., geç başlangıçlı hastalarda (51-70 yaş), erken başlangıçlı olgulara oranla (27-50 yaş) daha düşük NAA/Cho oranı saptamışlardır.⁴³ Chaudhuri ve ark. ise putamen üzerine yerleştirilmiş daha küçük boyutlu vokal kullanarak yaptıkları çalışmada, yaş uyumlu kontrollerle karşılaştırdıklarında, kronik levodopa tedavisi alan diskinetik İPH'larında NAA/(Cr+PCr) ve NAA/Cho oranlarının daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.⁴⁴ Simoes ve ark., İPH'lerinde daha düşük NAA/Cho düzeyi rapor etmişlerdir.⁴⁵ Ellis ve ark. çalışmalarında, tedavi almamış ve levodopa tedavisi alan hastaların ve yaş uyumlu sağlıklı kontrollerin MRS sonuçlarını karşılaştırmışlar ve putaminal NAA/Cho oranının tedavi almayan hastalarda bilateral anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır.⁴⁶ Bu sonuç, erken dönemde tedavi almayan Parkinson hastalarında MRS'nin striatumdaki kimyasal değişiklikleri takip etmekte sensitif bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir. Holshouser ve ark., L-dopa tedavisi alan hastalarda normal NAA/Cho oranı saptamış olup, NAA/Cho oranının L-dopa tedavisi ile etkilenileceği, hastalığın erken döneminde düşen NAA/Cho oranının levodopa tedavisi ile normalize olabileceği ve NAA'in striatal disfonksiyonun nöronal göstergesi olduğu spekülasyonunu yapmıştır.⁴³ Ancak çalışmada, bu değişimin kolin düzeyinin artışından mı yoksa NAA düzeyinin azalmasından mı kaynaklandığı tam olarak ortaya konamamıştır. Clarke ve ark. yaptıkları diğer bir çalışmada, Kolin düzeyini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlar ve bir farklılık olmadığını ortaya koymuşlardır.⁴⁷ Kolin, fosfolipid metabolit sinyaline işaret eder ve nöronal membran integritesini temsil etmektedir. Bu

parametre, İPH'de dopaminin azalma sürecinde ilaç alınmama durumunda değişim gösterebilir.⁴⁸ İlginç olarak, PET ve SPECT çalışmaları, erken dönemde levodopa tedavisi almayan hastalarda, striatal D2 dopamin reseptör subtiplerinin artış gösterdiğini, ancak ilerleyen dönemlerde D2 reseptör seviyesinin normale dönüp veya azaldığını saptamıştır. Bu durum kısmen dopaminerjik ilaçların etkisine bağlı olup, MRS çalışmasındaki L-dopa kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılığı kısmen açıklayabilmektedir.⁴⁹ İPH'de, yapılan MRS çalışmalarında, temel olarak ortaya konulan sonuç, metabolit değişimlerinin nörodejenerasyonun bir göstergesi olduğu yönündedir.

Vasküler ve inflamatuvar hastalıklar ise Cho/Cr oranında artışa yol açabilir. Hipoksik iskemik olaylarda NAA kaybı, laktat piki, Glx artışı, Cr kaybı beklenen bulgulardır. Buna lipid artışı eşlik edebilir.

MRS kraniyal patolojiler hakkında non-invaziv ve iyonize radyasyon kullanmadan metabolik ve fonksiyonel bilgi sağlar. Sonuç olarak, MRS beyinde metabolik, demiyelinizan, inflamatuvar, dejeneratif, iskemik süreçlerin yanı sıra beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde, neoplastik ve neoplastik olmayan lezyonların ayırımında, tedaviye cevabın takibinde etkili bir yöntemdir; konvansiyonel MRI incelemeyi tamamlayıcıdır.

KAYNAKLAR

- Warren KE. NMR spectroscopy and pediatric brain tumors. *Oncologist*. 2004;9(3):312-8.
- Yaman A, Erden İ, Keyik B, Akyar S. [Evaluation of brain tumors with proton MR spectroscopy] *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2000;6(3):275-82.
- Barker PB, Breiter SN, Soher BJ, Chatham JC, Forder JR, Samphilipo MA, et al. Quantitative proton spectroscopy of canine brain: in vivo and in vitro correlations. *Magn Reson Med* 1994;32(2):157-63.
- Duijn JH, Matson GB, Maudsley AA, Hugg JW, Weiner MW. Human brain infarction: proton MR spectroscopy. *Radiology* 1992;183(3):711-8.
- Duijn JH, Matson GB, Maudsley AA, Weiner MW. 3D phase encoding 1H spectroscopic imaging of human brain. *Magn Reson Imaging* 1992;10(2):315-9.
- Ramin SL, Tognola WA, Spotti AR. Proton magnetic resonance spectroscopy: clinical applications in patients with brain lesions. *Sao Paulo Med J* 2003;121(6):254-9.
- Roitberg B, Khan N, Tuccar E, Kompolti K, Chu Y, Alperin N, et al. Chronic ischemic stroke model in cynomolgus monkeys: behavioral, neuroimaging and anatomical study. *Neuro Res* 2003;25(1):68-78.
- Erden İ. [Craniospinal magnetic resonance]. Ağıldere M. Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi. *Manyetik Rezonans Derneği* 2003;12(2):165-73.
- Fenstermacher MJ, Narayana PA. Serial proton magnetic resonance spectroscopy of ischemic brain injury in humans. *Invest Radiol* 1990;25(9):1034-9.
- Ricci PE Jr. Proton MR spectroscopy in ischemic stroke and other vascular disorders. *Neuroimaging Clin N Am* 1998;8(4):881-900.
- Castillo M, Smith JK, Kwok L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(9):1645-9.
- Federico F, Simone IL, Lucivero V, Giannini P, Laddomada G, Mezzapesa DM, et al. Prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in ischemic stroke. *Arch Neurol* 1998;55(4):489-94.
- Rudkin TM, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. *Arch Neurol* 1999;56(8):919-26.
- Nicoli F, Lefur Y, Denis B, Ranjeva JP, Confort-Gouy S, Cozzone PJ. Metabolic counterpart of decreased apparent diffusion coefficient during hyperacute ischemic stroke: a brain proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Stroke* 2003;34(7):e82-7.
- Grand S, Passaro G, Ziegler A, Estève F, Boujet C, Hoffmann D, et al. Necrotic tumor versus brain abscess: importance of amino acids detected at 1H MR spectroscopy--initial results. *Radiology* 1999;213(3):785-93.
- Gillard JH, Barker PB, van Zijl PC, Bryan RN, Oppenheimer SM. Proton MR spectroscopy in acute middle cerebral artery stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17(5):873-86.
- Gruetter R, Rothman DL, Novotny EJ, Shulman GI, Prichard JW, Shulman RG. Detection and assignment of the glucose signal in 1H NMR difference spectra of the human brain. *Magn Reson Med* 1992;27(1):183-8.
- Gyngell ML, Michaelis T, Hörstermann D, Bruhn H, Hänicke W, Merboldt KD, et al. Cerebral glucose is detectable by localized proton NMR spectroscopy in normal rat brain in vivo. *Magn Reson Med* 1991;19(2):489-95.
- Birken DL, Oldendorf WH. N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in 1H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1989;13(1):23-31.
- Harada M, Tanouchi M, Nishitani H, Miyoshi H, Bandou K, Kannuki S. Non-invasive characterization of brain tumor by in-vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Jpn J Cancer Res* 1995;86(3):329-32.
- Takanashi J, Inoue K, Tomita M, Kurihara A, Morita F, Ikehira H, et al. Brain N-acetylaspartate is elevated in Pelizaeus-Merzbacher disease with PLP1 duplication. *Neurology* 2002;58(2):237-41.
- Mader I, Roser W, Kappos L, Hagberg G, Seelig J, Radue EW, et al. Serial proton MR spectroscopy of contrast-enhancing multiple sclerosis plaques: absolute metabolic values over 2 years during a clinical pharmacological study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(7):1220-7.
- Jones DK, Lythgoe D, Horsfield MA, Simmons A, Williams SC, Markus HS. Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI. *Stroke* 1999;30(2):393-7.

24. Caramanos Z, Narayanan S, Arnold DL. 1H-MRS quantification of tNA and tCr in patients with multiple sclerosis: a meta-analytic review. *Brain* 2005;128(Pt 11):2483-506.
25. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. In: Tan E, ed. 5th ed, Ankara: Data Medical Publishing. *Neurology in Clinical Practice*; 2008. p.1583-615.
26. Revel MP, Valiente E, Gray F, Beges C, Degos JD, Brugières P, et al. Concentric MR patterns in multiple sclerosis. Report of two cases. [Article in English, French] *J Neuroradiol* 1993;20(4):252-7.
27. Gabis LV, Panasci DJ, Andriola MR, Huang W. Acute disseminated encephalomyelitis: an MRI/MRS longitudinal study. *Pediatr Neurol* 2004;30(5):324-9.
28. Bendszus M, Warmuth-Metz M, Klein R, Burger R, Schichor C, Tonn JC, et al. MR spectroscopy in gliomatosis cerebri. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(2):375-80.
29. Sener RN. Neuro-Behcet's disease: diffusion MR imaging and proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(8):1612-4.
30. Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, Maudsley AA, Husted CA, Weiner MW. Lateralization of human focal epilepsy by 31P magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology* 1992;42(10):2011-8.
31. Park SW, Chang KH, Kim HD, Song IC, Lee DS, Lee SK, et al. Lateralizing ability of single-voxel proton mr spectroscopy in hippocampal sclerosis: comparison with mr imaging and positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(4):625-31.
32. Kikuchi S, Kubota F, Akata T, Shibata N, Hattori S, Oya N, et al. A study of the relationship between the seizure focus and 1H-MRS in temporal lobe epilepsy and frontal lobe epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54(4):455-9.
33. Novotny E, Ashwal S, Shevell M. Proton magnetic resonance spectroscopy: an emerging technology in pediatric neurology research. *Pediatr Res* 1998;44(1):1-10.
34. Cross JH, Connelly A, Jackson GD, Johnson CL, Neville BG, Gadian DG. Proton magnetic resonance spectroscopy in children with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39(1):107-13.
35. Danielsen ER, Ross B. Basic physics of MRS. *Magnetic Resonance Spectroscopy Diagnosis of Neurological Disease*. 1sted. New York: Marcel Dekker; 1999. p.5-22.
36. Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, Shih HH, Raman R, Sobering GS, et al. Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology* 1992;185(3):675-86.
37. Byrd SE, Tomita T, Paika PS, Darling CF, Norfray JP, Fan J. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) in the evaluation of pediatric brain tumors, Part II: Clinical analysis. *J Natl Med Assoc* 1996;88(11):717-23.
38. Sutton LN, Wang Z, Gusnard D, Lange B, Perilongo G, Bogdan AR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of pediatric brain tumors. *Neurosurgery* 1992;31(2):195-202.
39. Tzika AA, Zurakowski D, Poussaint TY, Goumnerova L, Astrakas LG, Barnes PD, et al. Proton magnetic spectroscopic imaging of the child's brain: the response of tumors to treatment. *Neuroradiology* 2001;43(2):169-77.
40. Lazareff JA, Bockhorst KH, Curran J, Olmstead C, Alger JR. Pediatric low-grade gliomas: prognosis with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurosurgery* 1998;43(4):809-18.
41. Huang W, Alexander GE, Daly EM, Shetty HU, Krasuski JS, Rapoport SI, et al. High brain myo-inositol levels in the prodementia phase of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: a 1H MRS study. *Am J Psychiatry* 1999;156(12):1879-86.
42. Jones RS, Waldman AD. 1H-MRS evaluation of metabolism in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurol Res* 2004;26(5):488-95.
43. Holshouser BA, Komu M, Möller HE, Zijlmans J, Kolem H, Hinshaw DB Jr, et al. Localized proton NMR spectroscopy in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease: a multicenter pilot study. *Magn Reson Med* 1995;33(5):589-94.
44. Chaudhuri KR, Lemmens GM, Williams SC, Ellis C, Lloyd CM, Dawson J, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the striatum in Parkinson's disease patients with motor response fluctuations. *Parkinsonism Relat Disord* 1996;2(2):63-7.
45. Simoes F, Ribiero JA, Soares R, Pereira S, Duarte F. In vivo localized proton MR spectroscopy in the striatum of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11(1):178.
46. Ellis CM, Lemmens G, Williams SC, Simmons A, Dawson J, Leigh PN, et al. Changes in putamen N-acetylaspartate and choline ratios in untreated and levodopa-treated Parkinson's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurology* 1997;49(2):438-44.
47. Clarke CE, Lowry M, Horsman A. Unchanged basal ganglia N-acetylaspartate and glutamate in idiopathic Parkinson's disease measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Mov Disord* 1997;12(3): 297-301.
48. Vion-Dury J, Meyerhoff DJ, Cozzzone PJ, Weiner MW. What might be the impact on neurology of the analysis of brain metabolism by in vivo magnetic resonance spectroscopy? *J Neurol* 1994;241(6):354-71.
49. Rinne JO, Laihininen A, Rinne UK, Nägren K, Bergman J, Ruotsalainen U. PET study on striatal dopamine D2 receptor changes during the progression of early Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993;8(2):134-8.