

# Protonmagnetisk resonans-spektroskopi til vurdering af kognitive forstyrrelser

Klinisk assistent Henrik Kahr Mathiesen,  
klinisk assistent Annette Skræp Nielsen,  
klinisk assistent Kirsten Nielsen & cheffysiker Lars Grüner Hanson

H:S Hvidovre Hospital, MR-afdelingen

Strukturelle magnetisk resonans (MR)-skanninger er baseret på rumlige frekvensforskelle i signalet fra vævet. Frekvensen er ligefrem proportional med magnetfeltets styrke, og udviklingen i 1970'erne af metoder til at tilføje og kontrollere variationer (gradienter) i MR-skannerens magnetfelt banede således vejen for den kliniske anvendelse af MR. *Peter Mansfield* og *Paul Lauterbur* fik Nobelprisen i medicin og fysiologi i 2003 for dette. Forskellige kemiske stoffer er tillige karakteriseret ved små frekvensforskelle i signalet, hvilket skyldes ganske små variationer i bidraget fra de omgivende elektroner til feltet og dermed til den samlede magnetisering. Disse frekvensforskelle kan måles med MR-spektroskopi (MRS), der således er en noninvasiv metode til kemisk analyse af vævet.

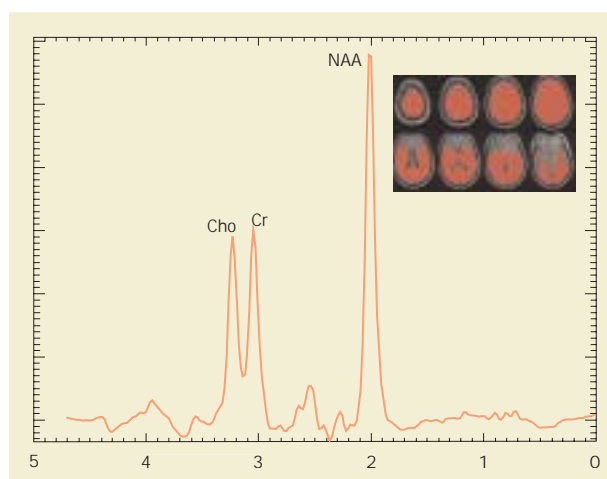
Resultatet af denne analyse kan erkendes visuelt i et spektrum med signalstørrelsen som ordinat og frekvensen som abscisse (Figur 1). For at gøre frekvensaksen uafhængig af feltstyrken og dermed lette sammenligninger imellem skannere angives frekvensen som det kemiske skift (*chemical shift*) målt i *parts per million* (ppm), som udtrykker afvigelsen i frekvensen sammenlignet med en arbitrær reference [2]. I et sådant spektrum angiver placeringen af toppen langs abscissen, hvilken metabolit der er tale om, og arealet under kurven er proportionalt med mængden af den pågældende metabolit i vævet. Resultaterne opgøres tillige som forholdet mellem forskellige metabolitter eller kan under visse antagelser omregnes til koncentrationer eller institutionelle enheder.

Ved MRS kræves der små, mobile molekyler i høje koncentrationer (>0,1 mM), hvilket begrænser antallet af metabolitter, det er muligt at undersøge. Antallet og nøjagtigheden afhænger derudover af den valgte metode og skannerens feltstyrke. Ved både kort og lang ekkotid ses der tre metabolitter i et proton-MR-spektrum: N-acetylaspartat (NAA) ved 2,01 ppm, kreatin (Cr) ved 3,04 ppm og kolin (Cho) ved 3,22 ppm [3]. Målinger af disse få metabolitter har kunnet bidrage med en del ny patofysiologisk viden inden for en række sygdomme. Da funktionerne af disse metabolitter ikke er kendt fuldt ud, og forekomsten tillige varierer imellem individer i forskellige områder af hjernen og med alderen, skal fortolkninger af mulige patologiske forandringer tages med visse forbehold. Det er imidlertid en udbredt opfattelse, at NAA kan

betrages som en markør for levedygtige neuroner [2], idet NAA hos udvoksede individer kun kan påvises i neuroner (soma, dendritter og aksoner). Tab af NAA kan således skyldes tab af neuroner. Reversible forandringer kan forklares ved aksonal regenerering, reversibel neuronal (eller mitokondriel) dysfunktion eller pseudonormalisering på grund af atrofi. Reversibelt eller blivende interstitielt eller intracellulært ødem samt elektrolytforstyrrelser og leverpåvirkning kan også vanskeliggøre fortolkningen. Markante tab af NAA er beskrevet ved forskellige sygdomstilstande. Ved eksempelvis multipel sklerose kan der ses et fald i NAA i tilsyneladende normal hvid substans ned til omkring 50% og i læsionerne helt ned til 20% af niveauet i normalt væv. Dette er i overensstemmelse med de histopatologiske fund, hvor der kan ses massive tab af aksoner [4].

Cr er markør for intakt cellulær energimetabolisme, og forhøjet Cho ses ved øget membranmetabolisme (myelin- eller membrannedbrydning) og gliose. Laktat er som regel ikke målbar i den normale hjerne, men kan ses ved visse patologiske tilstande omkring 1,33 ppm [3]. Ved hypoksi stiger den anaerobe energiproduktion ved glykolyse med en overproduktion af laktat til følge. Forhøjet laktat ses også ved mitokondriedefekter, pyruvatdehydrogenasedefekt og accelereret glukoseomsætning [2].

MR-spektra kan måles fra et enkelt kasseformet volumen ad gangen (*single-voxel*-spektroskopi) eller fra flere volumina, der kan dække hele eller det meste (Figur 1) af hjernen (*chemical shift imaging*, CSI eller billeddannende spektroskopi).



Figur 1. Spektrum beregnet med billeddannende magnetisk resonans-spektroskopi på baggrund af de med rødt markerede områder af hjernen [1]. Toppe af kolin (Cho) (3,22 ppm), kreatin (Cr) (3,04 ppm) og N-acetyl-aspartat (NAA) (2,01 ppm) ses.

Ved *single-voxel*-spektroskopi undersøges der fra en til flere hundrede ml væv. Fordelene ved metoden er, at lokale justeringer er mulige, den er hurtig og let at udføre, og der kan måles på flere metabolitter [2] ved korte ekkotider (eksempelvis 20 ms). På den anden side kan det være vanskeligere at adskille metabolitoppene fra den makromolekylære baggrund, end det er ved CSI. Der findes dog metoder til håndtering af dette. De største ulemper er, at regionerne skal vælges for målingerne, og forskellige typer væv (patologisk og normalt væv, grå og hvid substans) samt cerebrospinalvæske skal ofte inkluderes.

Med CSI er det muligt at måle lokale metabolitforandringer i irregulære volumina valgt efter skanning og måle metabolitter globalt fra store dele af hjernen efter eksklusion af vanskeligt analyserbare områder (tæt på subkutant fedt, knogle eller luftfyldte hulrum) [1].

Anvendelsen af MRS med hovedvægten på hypoksiske/iskæmiske skader er tidligere blevet beskrevet i Ugeskrift for Læger [2]. En række sammenhænge mellem metaboliske forandringer målt med MRS og det kognitive funktionsniveau er vist hos normale individer samt ved en række psykiatriske og neurologiske sygdomstilstande [3]. Disse sammenhænge vil kort blive gennemgået i det følgende med hovedvægt på påvisning af ændringer i NAA eller NAA/Cr.

Baggrunden for individuelle forskelle i det kognitive funktionsniveau er ikke velbelyst. Sammenhængene mellem hjernens størrelse, metabolisme eller blodgennemstrømning og kognition har været svage [5]. Med MRS har man imidlertid fundet sammenhænge mellem metaboliske forandringer og resultaterne ved neuropsykologiske undersøgelser. Sammenhænge mellem forekomsten af f.eks. NAA og kognitive funktioner er fundet i en række undersøgelser af normale individer. De fleste af disse studier har været *single-voxel*-undersøgelser, hvor man har målt metabolitter i grå og/eller hvid substans i forskellige dele af hjernen (cerebellum, frontalt, temporalt eller parieto-occipalt), eller helhjerner målinger sammenholdt med neuropsykologiske mål som korttidshukommelse, intelligens, visuel hukommelse, opmærksomhed

og genkendelse [3]. Undersøgelser af globale metaboliske forskelle sammenholdt med overordnede kognitive mål hos raske savnes.

Ved traumatisk hjerneskade er der vist sammenhænge mellem reduktioner i NAA/Cr og prognosen målt med *Glasgow Outcome Scale* samt den overordnede kognitive funktion målt med neuropsykologiske test, især frontale funktioner, verbal hukommelse og opmærksomhed [6].

Ved temporallapsepilepsi har man ligeledes fundet reduktioner i NAA/Cr. Disse var relateret til anfaldshyppigheden og succesfuld lobektomi førte til reduktion i anfaldshyppigheden og normalisering af NAA/Cr samt forbedringer i det kognitive funktionsniveau [7]. Ved skizofreni ses reduktionerne i NAA/Cr specielt i den præfrontale grå substans, og disse forandringer er relateret til problemer med korttidshukommelse og opmærksomhed [8]. NAA/Cr-reduktioner kan påvises i de fleste dele af hjernen ved aids-relateret demens i modsætning til hos normalindivider eller aids-patienter uden kognitive forstyrrelser [9], og reduktioner i NAA ses også ved Alzheimers demens [10]. Endelig har vi ved tidlig multipel sklerose kunnet påvise sammenhænge mellem globale NAA/Cr-mål og overordnede kognitive funktioner sammensat af målinger fra et batteri af neuropsykologiske test (endnu ikke publicerede data). Ændringer i andre metabolitter som Cho, myo-Inositol eller glutamin + glutamat har ligeledes kunnet påvises hos patienter med kognitive forstyrrelser inden for en række lidelser. Herunder hepatisk encefalopati, aids-demens og Alzheimers demens [3].

En række sammenhænge mellem metabolitforandringer og kognitiv dysfunktion er således påvist ved forskellige sygdomstilstande. Dette beviser imidlertid ikke eksistensen af direkte årsagssammenhænge mellem for eksempel globale diffuse NAA-tab og det overordnede kognitive funktionsniveau eller mellem lokale metaboliske forandringer og tab af specifikke funktioner. Dels kan målinger af ratioer ved billeddannende spektroskopi vanskeliggøre fortolkningerne af, hvilke metabolitter og dermed hvilke patofysiologiske mekanismer der er afgørende for udviklingen af de målbare neuropsykologiske forandringer, dels kan patologiske forandringer i områder, der ikke undersøges ved *single-voxel*-spektroskopi spille en rolle og dermed vanskeliggøre fortolkningerne. På den anden side eksisterer der mulige mekanismer, hvorved man kunne forklare de påviste relationer mellem NAA-niveau og det kognitive funktionsniveau: 1) neurondød, 2) nedsat neuronal metabolisme, 3) reduceret volumen af dendrittræet og 4) reduceret myelin [3].

Da NAA (i det fuldt udviklede centralnervesystem) kun findes i neuroner, kan lokale eller globale tab af NAA være et udtryk for celledød, hvilket fører til målbare reduktioner i det kognitive funktionsniveau, når hjernens evne til adaptation overskrides. Et højere antal neuroner kan være korreleret med højere intelligens eller en bedre score ved de neuropsykologiske test. Større neuroner med højere ledningshastighed inde-

Med magnetisk resonans-spektroskopi (MRS) kan man måle metabolitter, herunder N-acetyl-aspartat (NAA), der er en markør for dysfunktion eller tab af neuroner.

Der er påvist sammenhæng mellem NAA-målinger og kognitive funktioner hos raske og ved en række sygdomstilstande, herunder forskellige demensformer, multipel sklerose, traumatisk hjerneskade, epilepsi og skizofreni.

Monitorering af NAA med MRS forventes at få stigende betydning ved diagnosticering og vurdering af prognosen samt i forbindelse med afprøvninger af nye behandlinger inden for en række sygdomme.

**Forkortelser**

Cho	Kolin
Cr	Kreatin
CSI	Billeddannende spektroskopi ( <i>chemical shift imaging</i> )
MR	Magnetisk resonans
MRS	Magnetisk resonans-spektroskopi
NAA	N-acetyl-aspartat
ppm	<i>Parts per million</i>

holder muligvis mere NAA. NAA-tab kan også skyldes nedsat neuronal metabolisme, idet NAA dannes i mitokondrierne og er forbundet med adenosintrifosfatproduktion og iltomsætningen, hvilket tyder på en forbindelse mellem koncentrationen af NAA og den neuronale metabolisme. Størrelsen af neuronernes dendrittræ kan også hænge sammen med mængden af NAA, og endelig synes NAA at spille en rolle i syntesen og vedligeholdelsen af myelin. Reduceret myelintykkelse kan føre til nedsat transmissionshastighed [3]. Disse forklaringer er dog spekulative, og de faktiske mekanismer bør søges afklaret i fremtiden.

De fremtidige udfordringer i anvendelsen af MRS ligger i at standardisere metoderne, således at de kan anvendes klinisk på tværs af centre og MR-skannere. Herefter bør metoderne implementeres i større undersøgelser, for at man kan vurdere den sande værdi i forbindelse med diagnosticering og vurdering af prognose ved de sygdomme, hvor der allerede er påvist sammenhænge imellem de metaboliske forandringer og ændringer i de kognitive funktioner.

MRS er allerede anvendt som markør til vurdering af, om nye eller eksisterende behandlinger kan beskytte mod udviklingen af kognitive forstyrrelser ved for eksempel aids-behandling. Spektroskopiske MR-metoder må forventes at få stigende betydning i fremtiden inden for en række sygdomme.

Korrespondance: *Henrik Kahr Mathiesen*, MR-afdelingen, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: henrikm@drcmr.dk

Antaget: 13. juni 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Scleroseforeningen og Direktør Ejnar Jonasson, kaldet Johnsen og Hustrus Mindelegat takkes for økonomisk støtte.

**Litteratur**

1. Mathiesen HK, Tscherning T, Sørensen PS et al. Multi-slice echo planar spectroscopic MR imaging provides both global and local metabolite measures in multiple sclerosis. *Magn Reson Med* 2005;53:750-9.
2. Danielsen ER, Thomsen C. Proton MRS: et prognostisk og diagnostisk redskab ved diffuse hjernelidelser. *Ugeskr Læger* 2001;163:4358-64.
3. Ross AJ, Sachdev PS. Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Res Rev* 2004;44:83-102.
4. Barnes D, Munro PM, Youl BD et al. The longstanding MS lesion. *Brain* 1991;114:1271-80.
5. Vion-Dury J, Nicoli F, Salvan AM et al. Reversal of brain metabolic alterations with zidovudine detected by proton localised magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1995;345:60-1.
6. Friedman SD, Brooks WM, Jung RE et al. Quantitative proton MRS predicts outcome after traumatic brain injury. *Neurology* 1999;52:1384-91.
7. Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:44-50.
8. Bertolino A, Callicott JH, Elman I et al. Regionally specific neuronal pathology in untreated patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry* 1998;43:641-8.
9. Barker PB, Lee RR, McArthur JC. AIDS dementia complex: evaluation with proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1995;195:58-64.
10. Adalsteinsson E, Sullivan EV, Kleinmans N et al. Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetyl aspartate in Alzheimer's disease. *Lancet* 2000;355:1696-7.

## Nonsteroidie antiinflammatoriske stoffer og forebyggelse af kolorektale adenomer og karcinomer

Overlæge Hans H. Raskov

Amtssygehuset i Gentofte, Kirurgisk Afdeling D

I 2004 publicerede *Asano & McLeod* en systematisk gennemgang af kliniske undersøgelser omhandlende nonsteroidie antiinflammatoriske stoffer (NSAID), acetylsalicylsyre og risiko for kolorektale adenomer og kolorektal cancer [1]. Formålet med gennemgangen var at vurdere, om de relativt få randomiserede undersøgelser af acetylsalicylsyre og kolo-

rektale adenomer kunne bekræfte den efterhånden store mængde epidemiologiske og dyreeksperimentelle data, der tyder på en forebyggende effekt af acetylsalicylsyre mht. forekomst/recidiv af kolorektale adenomer.

Gennemgangen omhandler ni undersøgelser: fire undersøgelser med i alt 150 personer med familiær adenomatøs polypose (FAP) og fem undersøgelser med i alt 24.143 personer med sporadiske adenomer eller cancer. Undersøgelserne og konklusionen af den systematiske gennemgang fortjener nogle kommentarer: