

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

PEDİYATRİK YAŞ GRUBUNDA
KALITIMSAL NÖRODEJENERATİF BEYİN
HASTALIKLARDA PROTON MANYETİK
REZONANS SPEKTROSKOPİ VE
DİFÜZYON AĞIRLIKLI
GÖRÜNTÜLEMENİN TANISAL KATKILARI

UZMANLIK TEZİ

DR.YELİZ PEKÇEVİK

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HANDAN ÇAKMAKÇI

İZMİR-2007

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ (MRS)

- 2.1.1. Tarihçe ve Tanım
- 2.1.2. Temel Fizik Prensipler
 - 2.1.2.1. Kimyasal Kayma
 - 2.1.2.2. J-coupling (spin-spin coupling)
 - 2.1.2.3. MRS Lokalizasyon Teknikleri
 - 2.1.2.4. Manyetik Alan Homojenitesi (shimming)
 - 2.1.2.5. Suyun Baskılanması
 - 2.1.2.6. Yağın Baskılanması
 - 2.1.2.7. Seçilen Parametrelerin Spektruma Etkileri
- 2.1.3. Metabolitler
- 2.1.4. Spektrumun Değerlendirilmesi
 - 2.1.4.1. Yaşa ve Cinsiyete Bağlı Değişiklikler
 - 2.1.4.2. İncelenen Bölgeye Bağlı Değişiklikler
 - 2.1.4.3. Kontrast Madde Kullanımı Sonrası MRS
- 2.1.5. Serebral Hastalıklarda MRS
 - 2.1.5.1. Sürece Spesifik Spektroskopik Değişiklikler
 - 2.1.5.2. Hastalığa Spesifik Spektroskopik Değişiklikler
- 2.1.6. Tedavi Takibinde MRS

2.2. DİFÜZYON AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME (DAG)

- 2.2.1. Tarihçe ve Tanım
- 2.2.2. Temel Fizik Prensipler
 - 2.2.2.1. DAG Elde Edilmesi
 - 2.2.2.2. DAG Artefaktları
- 2.2.5. Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG)
- 2.2.6. Beyin Matürasyonu ile İzlenen Değişiklikler
- 2.2.7. Nörodejeneratif Hastalıklarda DAG

2.3. KALITIMSAL NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

2.3.1. Myelin Yapısı ve Normal Myelinleşme

2.3.2. Klinik Bulgular

2.3.3. Sınıflama

3. GEREÇ ve YÖNTEM

4. BULGULAR

5. OLGU ÖRNEKLERİ

6. TARTIŞMA

7. SONUÇ

8. ÖZETLER

8.1. Türkçe özet

8.2. İngilizce özet

9. KAYNAKLAR

10. EK

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi sırasında, her aşamada destek olan ve büyük emeği bulunan tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Handan Çakmakçı'ya, klinik olarak bilgi ve tecrübelerini paylaşan Sn. Doç. Dr. Semra Kurul, Sn. Uzm. Dr. Uluç Yıs ve Sn. Uzm. Dr. Aycan Ünalp'a, istatistiksel değerlendirmedeki yardımlarından dolayı Sn. Uzm. Dr. Hülya Ellidokuz'a şükranlarımı sunarım.

Bu fırsatla, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmem için bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Oğuz Dicle olmak üzere tüm DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma ve radyoloji çalışanlarına teşekkür ederim.

Bana her konuda desteklerini esirmeyen ve yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Yeliz PEKÇEVİK

İZMİR - 2007

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) beyaz cevher lezyonlarını saptamada duyarlılığı yüksektir ancak altta yatan patoloji konusunda sınırlı seçiciliği vardır. MRG' de hipomyelinizasyon, demyelinizasyon, gliosis, interstisyel ödem, intramyelinik ödemle birlikte myelin vakuolizasyonu, kistik beyaz cevher dejenerasyonu, gliomatozis serebride olduğu gibi tümör hücreleri ile infiltrasyon gibi oldukça çeşitli patolojik değişiklikler beyaz cevher bozukluklarının altta yatan nedeni olabilir. Tüm patolojik bozukluklarda, T1 ve T2 relaksasyon süreleri uzar. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, diffüzyon tensor görüntüleme, manyetizasyon transfer görüntüleme, proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) gibi ölçüme dayalı teknikler, beyaz cevher hastalıklarında altta yatan patolojik değişiklikler için daha fazla bilgi verir (1,2).

Teknik ilerlemelere paralel olarak hızla gelişen güçlü gradientlerin yapılması ve elde edilen verilerin işlenebileceği bilgisayar programlarının geliştirilmesi sayesinde saniyeler ile ifade edilebilecek kadar kısa sürelerde kesitsel anatomik görüntüler elde edilmiş, bunun yanı sıra fonksiyonel incelemeler yapabilmek mümkün olabilmektedir. Günümüzde pekçok klinikte hızlı MRG teknikleri rutin MR incelemenin bir komponenti durumuna gelmiştir. Bu teknikler çekim süresini kısaltan, görüntü kalitesini arttıran, hareket artefaktını azaltan veya yok eden fonksiyonel MR teknikleridir. Her hızlı MRG tekniğinin kendine özgü kontrast özelliği, farklı parametreleri ve önemli artefaktları vardır. Sistemlere göre endikasyonlar değişmekte, yöntemlerin etkinliği bilinerek uygulandığında tanısal değerleri ve klinik uygulamaları artmaktadır (3).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) yakın zamanda klinik kullanıma giren fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde görüntü kontrastı suyun mikroskobik hareketine dayanır (4-7). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) pediatrik yaş grubunda yetişkin hastalardan daha sonra kullanılmaya başlanmışsa da pediatrik nöroradyoloji alanında oldukça farklı endikasyonlarda yer bulmuştur (8). Yetişkin hastalarda olduğu gibi çocuk hastalarda da akut infarktın birkaç dakika sonra oluşan sitotoksik ödemi yüksek duyarlılıkla saptayabilmektedir (9). DAG pediatrik yaş grubunda sık olarak hipoksik

iskemik ensefalopatinin tanısında ve takibinde kullanılmaktadır. Bu sayede nöron koruyucu ilaçların zamanında ve yerinde kullanımı ile hastanın nörolojik gidişine yön vermektedir (10,11). Beyinde normal myelinizasyonunun değerlendirilmesinde konvansiyonel sekanslara alternatif olabileceğini bildiren yayınlar bulunmaktadır (12,13). Pediatrik olgularda metabolik ve nörodejeneratif hastalıklarda DAG ile altta yatan patofizyolojiyi açıklamak ve farklı difüzyon karakteristiklerini saptayarak hastalığın gidişi konusunda yorum yapabilmek mümkün olmaktadır (14,15). Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında etkilenen alanları konvansiyonel MR sekanslarına göre daha yüksek duyarlılıkla göstermesi tanısız yararlılığı arttırmaktadır (16,17). Ayrıca multipl sklerozda akut plak saptanmasında ve normal görünen beyaz cevherin durumunun değerlendirilmesinde DAG'nin yeri araştırılmaktadır (18). Pediatrik intrakranial tümörlerin difüzyon farklılıkları ve ADC ölçümleri ile ayırıcı tanı yapılabileceğini bildiren yayınlar vardır (19).

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) moleküler yapının belirlenmesini sağlayan, biyokimyasal görüntüleme olarak bilinen yöntemdir. Geçmişte sadece bilimsel araştırma amaçlı olarak kullanılan bu yöntem, günümüzdeki teknolojik gelişmeler sayesinde, pediatrik santral sinir sistemi hastalıkları tanısında ve tedavinin takibinde önemli bir tanı aracı olmuştur (20). Proton MRS'de tek voksel ve multivoksel olmak üzere iki temel teknik kullanılmaktadır. Tek vokselde lokalizasyon, manyetik alan homojenitesi ve su baskılanması daha iyi olmaktadır, lokalize lezyonlarda tercih edilir. Multivoksel spektroskopik görüntülemelerde ise geniş bir kesitte tek bir data toplanmasıyla multipl spektrumlar gösterilebilir. Normal metabolitlerin konsantrasyonu beyinde yaş ile orantılı olarak varyasyon gösterir. Bu varyasyon hayatın ilk 3 yılında daha belirgin olup 16 yaşın üzerinde de görülebilir. Beyin maturasyonu ile ilişkili olarak en çarpıcı değişiklikler NAA/Cr oranının artışı ile Cho/Cr oranının azalışıdır. Bu değişiklikler nöronal maturasyonu ve aksonların, dentritlerin ve sinapsların sayısının artışı yansıtır (21). Çocuklarda proton MRS yetişkinlere benzer endikasyonlarla kullanılabilir. Birlikte çocukluk yaş grubu dejeneratif hastalıklarında geniş kullanım yeri bulmuştur. Çocukluk yaş grubunda nörodejeneratif hastalıkların MRG özellikleri nonspesifiktir. Proton MRS metabolitleri noninvaziv olarak belirler böylece dejenerasyonun erken ve daha spesifik tanımı yapılmış olur (22).

Bu çalışmada amaç, pediatrik yaş grubunda kalıtsal nörodejeneratif hastalıklarda etkilenmiş beyin parankiminde metabolit oranlarının ve parankimal difüzyon özelliklerinin tanısal katkılarını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ (MRS)

2.1.1. Tarihçe ve Tanım:

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) dokuların biyokimyasal yapısını ve metabolitlerini noninvaziv olarak ölçebilen ve bunu bir spektrumda gösteren tanı tekniğidir.

İlk olarak Pauli 1924 yılında elektronların yüksek hızda spin hareketi yaptığını ileri sürmüştür. Purcel ve Bloch 1946 yılında birbirinden bağımsız olarak MRG ve dolayısıyla MRS'nin fizik prensiplerini tanımladılar. Bu çalışmalarıyla 1952'de Nobel ödülünü aldılar. 1950'lerde kimyasal maddelerin analizinde kullanılmıştır. Canlılarda ilk spektroskopisi incelemeleri kırmızı kan hücreleri ve eksize edilmiş dokular gibi spektrometre sistemlerinin alabileceği kadar küçük dokularda yapılmıştır. Daha sonra küçük deney hayvanlarında kullanılmıştır. İn vivo MRS incelemeleri, 1980'lerde geliştirilen süperkondüktif magnetlerin daha homojen manyetik alan oluşturmaları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlk çalışmalar fosfor çekirdeğine yönelik olarak gerçekleştirilmiştir (23,24).

2.1.2. Temel Fizik Prensipleri:

Atom çekirdeği proton ve nötrondan oluşur. Bu nükleer partiküller (nükleonlar) spin hareketi denilen kendi eksenleri etrafında devamlı bir dönüş hareketi gösterirler. Spin hareketi sayesinde pozitif yüklü olan protonlar çevrelerinde doğal bir manyetik alan oluşturur. Nötronlar, elektriksel olarak nötral olduğu halde içeriğindeki elektrik yükü homojen olarak dağılmadığından, spin hareketi yaptıklarında protondan daha az olmak üzere bir manyetik alan oluştururlar. Nükleer partiküllerin manyetik momenti rastgele

olarak dağılmış olup çift sayıda proton ve nötronu olan atomlarda birbirlerini nötralize ederler. Buna karşın nukleusta tek sayıda nötron ve/veya proton olduğunda nükleer manyetizma oluşmaktadır. Rezonans fenomeni gösteren bu nukleuslar (^1H , ^{31}P , ^{23}Na ve ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{19}F) in vivo spektroskopide kullanılır (23,24).

Normalde dokular içinde rastlantısal olarak dağılmış olan ve birbirlerini nötralize etmeleri nedeniyle toplam manyetizasyonu sıfır olan ^1H çekirdekleri, magnet gibi güçlü bir manyetik alan içine yerleştirildiğinde manyetik alana paralel ve anti-paralel olarak dizilirler. Güçlü manyetik alana paralel olarak dizilen proton sayısı ana manyetik alana anti-paralel olarak dizilen proton sayısından fazla olduğu için dokunun net manyetik vektörü magnetin oluşturduğu ana manyetik alan vektörüne paralel olur. Paralel dizilen protonlar için düşük enerji seviyesinden; antiparalel dizilim gösterenler için ise yüksek enerji seviyesinden bahsedilir. Magnet gücü arttıkça paralel dizilen protonların oranı da artmaktadır.

Güçlü manyetik alana giren protonlar, spin hareketlerini sürdürürler ve aynı zamanda manyetik alan gücü ile orantılı olarak değişen topaç hareketine benzeyen salınım hareketi (precession) yapmaya başlarlar. Salınım hareketinin frekansı, yani protonun birim sürede kendi etrafındaki dönüş sayısı **Larmor frekansı(ω)** ile tanımlanmıştır. Larmor frekansını, magnetin gücü (B_0) ve her atom için farklı olan gyromanyetik sabite (γ) etkiler. Larmor frekansı arttıkça dış ortama verilen sinyal artar.

Larmor frekansını, **Larmor denklemi** ile hesaplayabiliriz:

$$\omega = \gamma \times B_0$$

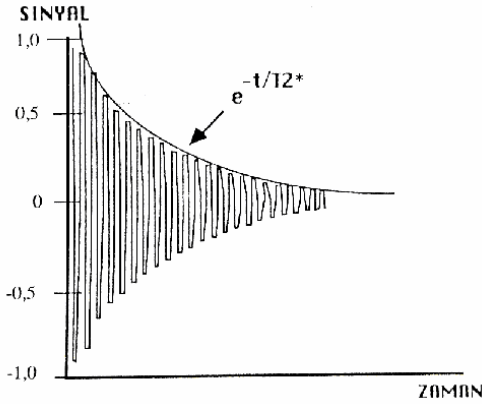
ω : Larmor frekansı (MHz)

B_0 : Dış manyetik alan gücü (1 Tesla=10.000 gauss)

γ : Gyromanyetik sabite (Hertz/gauss, MHz T⁻¹)

Formülüne edilen bu değer hidrojen atomu (^1H) için 1,5 T gücünde cihazda [42,58(γ)x1,58(B_0)= 63,85 MHz] olarak hesaplanabilir.

Manyetik alan içindeki net manyetik vektör B_0 a paraleldir. Manyetik alan paralel dizilmiş protonlardan sinyal almak mümkün değildir. Bunlardan sinyal elde edebilmek için ana manyetik alan gücünde ve Larmor frekansı eşitliğinde dışarıdan bir 90° radyofrekans (RF) pulsu vermek gereklidir. Böylece longitudinal manyetizasyon olarak ifade edilen vektöriyel ok manyetik alana dik düzleme yatırılmış olur (transvers manyetizasyon). RF pulsu kesildiğinde protonlar önceki düşük enerji seviyeli konumlarına geri dönmeye başlarlar ve transvers manyetizasyon azalırken longitudinal manyetizasyon artmaya başlar. Protonların transvers manyetizasyon sağlandığında gösterdikleri faz uyumu başlar. Bu olarlar birlikte ve birbirinden bağımsız devam ederken net vektöriyel büyüklük her an değişikliğe uğrar ve giderek küçülen halkalar şeklinde RF pulsu öncesi durumuna döner. Bu değişime *free induction decay (FID)* denilir ve rezonans gösteren protonlardan sinyal kaydı bu aşamada gerçekleşir (Şekil-1).



Şekil 1. Free induction decay (FID). Elde edilen sinyalin tepe noktası transvers manyetizasyon ucunun alıcı koile en yakın olduğu, en dip noktası ise alıcıdan en uzak olduğu konumu temsil etmektedir.

Spektroskopik incelemede örneklenen bilgi FID'dir. İyi bir sinyal-gürültü oranı (SNR) elde etmek için birçok kez ölçüm yapılır ve ortalaması alınır. Elde edilen sinyal farklı frekanslarda birçok FID sinyalinin üstüste gelmesiyle oluşur. FID'nin Fourier transformasyonu farklı amplitüd ve frekanstaki pikleri gösterir. Her pikin altındaki alan sinyal üreten spinlerin sayısı ile doğru orantılıdır (23-26).

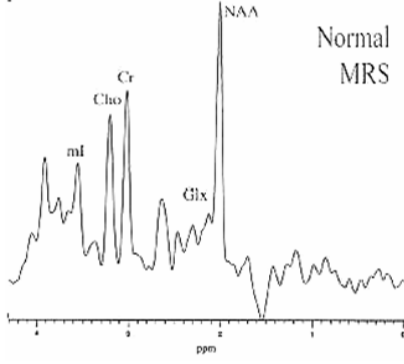
2.1.2.1. Kimyasal kayma:

MRS temeli kimyasal kayma fenomeni dir. Atom çekirdeği elektron bulutu ve diğer atomların çekirdekleriyle çevrelenmiş durumdadır. Eksternal bir manyetik alana maruz kaldıklarında bu elektron bulutunda da salınım hareketi ve sonuç olarak küçük bir manyetik alan oluşur. Elektron bulutu tarafından oluşturulan bu manyetik alanın çekirdek üzerine etkisi nedeniyle lokal manyetik alanda hafif bir değişiklik olur ve çekirdek farklı bir frekansta salınır. Bu frekans farkı kimyasal kayma (şift) olarak tanımlanır. Kimyasal kayma;

$$\delta = \frac{\omega - \omega^{\text{stand}}}{\omega_0}$$

şeklinde hesaplanır (δ : ölçülebilen frekans kayması, ω : ölçülen frekans, ω^{stand} : referans maddenin Larmor frekansı, ω_0 :bağı olmayan atomların rezonans frekansı, δ ppm ile ifade edilir).

Kimyasal kayma çekirdeğin elektrokimyasal çevresi tarafında belirlenir ve belirli bir bileşik içindeki belirli bir atoma karakteristiktir. MRS incelemesinden elde edilen RF sinyali aralarında çok az fark bulunan frekanslar içerir. Sinyalin Fourier transformasyonu ile time domain sinyal, frekans domaine dönüşür. Ortaya konan spektrum, tüm nükleer rezonansları frekanslarının fonksiyonu olarak gösterir. Spektrumdaki her bir pik belirli bir bileşikteki atomik çekirdeğini gösterir. Her bir pikin altındaki alan bu piki oluşturan çekirdek sayısı ile orantılıdır. Kimyasal kayma manyetik alan gücüne bağlıdır. MRS rezonans frekansları mutlak birimlerle (Hertz) ifade edilmez. Referans bir bileşiğin rezonans frekansı ile ilişkili göreceli birimler (parts per million, ppm) ile ifade edilir ve ppm manyetik alan gücünden bağımsızdır (Şekil-2). Böylece farklı manyetik alan gücüyle elde edilmiş incelemeler birbirleriyle karşılaştırılabilir (23,25,26).

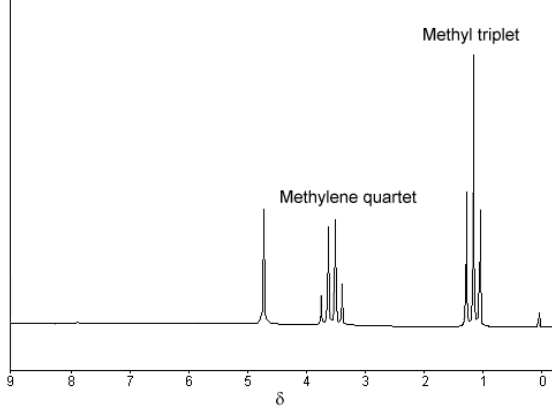


Şekil 2. Normal MRS spektrumu ve kimyasal kayma değerleri

Metabolitler	ppm	Hz
Su	4.7	0
Glx	3.75, 2.5-2.1	61,141-166
Myo-inositol	3.5	77
Choline	3.2	96
Creatin	3.0, 3.9	109, 51
NAA	2.0	172
Alanin	1.4 (7 Hz Doublet)	211
Lactate	1.3 (7 Hz Doublet)	217
Lipid	1.2, 0.9	224, 243

2.1.2.2. J- coupling (spin-spin coupling):

Spektroskopik görüntüyü etkileyen diğer bir fenomen aynı moleküldeki diğer çekirdeklerin incelediğimiz çekirdeğe olan etkisidir. Buna j-coupling veya spin-spin coupling denir. Eğer coupling olmazsa rezonans tek pik olarak (singlet) temsil edilir. Eğer proton sadece birkaç kimyasal bağ ötedeki diğer protonlardan etkileniyorsa coupling rezonansta bölünmeler (splitting) oluşturacaktır. Bunlar doublet, triplet veya daha kompleks şekillerde olabilir. Kimyasal kaymadan farklı olarak (Hertz ile ölçüldüğünde B_0 ile doğru orantılı olarak artar), j-coupling katsayısı manyetik alandan bağımsızdır (23,25,26). En güzel örnekler j-coupling katsayısı 7 Hz olan ve 1.3 ppm’de ayrılmış iki pik olarak görülen (doublet) laktat ile multipleret olarak görülen etanoldür (Şekil-3).

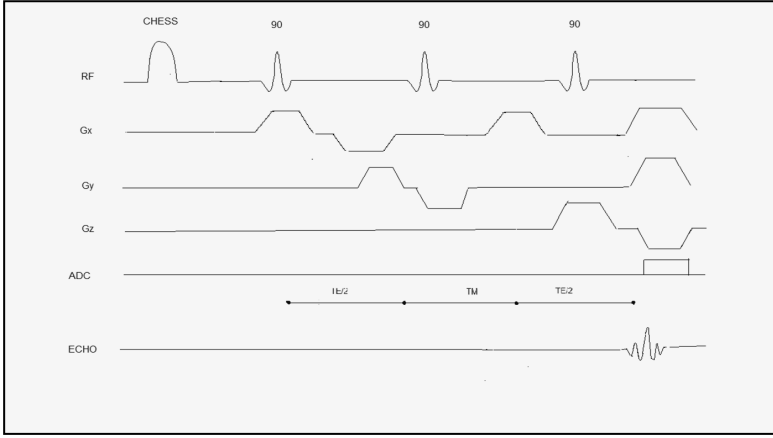


Şekil 3. Etanolde ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$), metil grubu(CH_3) triplet ve metilen grubu(CH_2) kuartetlere bölünmüş pikler içerir. Metil tripletlerinin arasındaki mesafe ile metilen kuartetlerini arasındaki mesafe eşittir. Bu mesafe Hertz ile ölçülür ve *coupling sabiti (J)* denir.

2.1.2.3. MRS Lokalizasyon Teknikleri:

İncelenen alan üzerine yüzeyel koil yerleştirilmesi basit bir tekniktir. Daha çok proton MRS dışı incelemelerde kullanılır. Koile olan mesafe arttıkça SNR azalır. Yüzeyel koiller yüzeyel dokuların incelenmesinde yararlı olduğundan daha çok kas iskelet kası fosfor MRS incelemelerinde kullanılır. Günümüzde pek kullanılmamaktadır (25).

Tek vokselle spektroskopi ile üç ortogonal planla belirlenen küçük bir doku volümünü incelenir. Volüm belirlenmesi için iki yaklaşım kullanılır. Stimulated echo acquisition mode (STEAM) ve point resolved spektroskopi (PRESS), yalnızca incelen volümü (VOI) uyaran üç kesit selektif RF pulsu serisi içerir. İkinci yaklaşım olan imaj selektif in vivo spektroskopi (ISIS), uyarma ve daha sonra istenmeyen sinyallerin çıkarılmasını içerir. STEAM (Şekil-4) ve PRESS (Şekil-5) sapma açısı, sekans zamanlaması, spoiling gradient pulslarının yerleştirilmesi farklıdır. STEAM sekansında 180° RF puls yerine 90° RF puls kullanılır (25-27). Benzer total eko zamanında (TE) PRESS'den elde edilen sinyal, STEAM'e göre iki kat fazladır. PRESS harekete daha az duyarlıdır. Dış alan baskılanması STEAM'de daha iyidir. STEAM'in en büyük avantajı, kısa TE inceleme yapılabilmesi ve böylece bazı klinik olarak önemli kısa TE'ye sahip metabolitleri saptayabilmemizdir (25-27).



Şekil 4. STEAM sekansı diyagramı (25).



Şekil 5. PRESS sekansı diyagramı. Başlangıçta kimyasal kayma selektif saturasyon (CHES) pulsarı su sinyalini baskılar (25).

Kimyasal kayma görüntüleme (CSI) veya diğer adıyla spektroskopik inceleme (MRSI) çoklu voksel görüntüleme tekniğidir. Kullanılan RF pulsu ve gradientler MR görüntülemeye benzer ancak temel farklılık frekans kodlama gradienti kullanılmaz. Spesifik metabolit intensiteleri MR imajları üzerine süperpoze edilerek metabolik haritalamaya olanak verir (25-27).

Lokalizasyon tekniği	Lokalizasyon yöntemi	Tanım
<i>Yüzeyel koil</i>	Anatomiye göre koil ve yerleştirme	Koile uzaklık artıkça sinyal azalacağından sadece yüzeyel dokulardan sinyal ölçer
<i>Point resolved spektroskopi (PRESS)</i>	Bo kesit belirleme	Tek voksel spektroskopi, tek küçük vokselde sinyal ölçer
<i>Stimulated echo acquisition mode (STEAM)</i>	Bo kesit belirleme	Tek voksel spektroskopi, tek küçük vokselde sinyal ölçer
<i>İmaj selektif in vivo spektroskopi (ISIS)</i>	Bo kesit belirleme ve inversiyon RF pulsları	1D bir kesitten 2D bir kolondan 3D tek küçük vokselde sinyal ölçer
<i>Kimyasal kayma görüntüleme (CSI)</i>	Bo faz kodlama ve Bo kesit belirleme gradientleri kullanılarak volüm veya kesit eksitasyonu	1D bir kesitten 2D bir kolondan 3D tek küçük vokselde sinyal ölçer

Tablo 2.1. MRS lokalizasyon teknikleri (25)

2.1.2.3. Manyetik Alan Homojenitesi (shimming):

Proton MRS ile anlamlı bir spektrum elde edebilmek için incelenecek volümde manyetik alan homojenitesinin sağlanmış olması gerekir. İnhomojenite incelenen hacmin değişik bölümlerinde bulunan aynı moleküllerin Larmor frekansını değiştirir. Bu rezonans piklerinde genişlemeye yol açar. SNR azalır ve birbirine komşu iki ayrı metabolite ait piklerin ayrımı yapılamaz. İyi bir shim daha dar metabolit pikleri, daha iyi spektral rezolüsyon ve artmış SNR sağlar (25-27).

Manyetik alan homojenitesi incelenen hacimdeki su protonlarına dayanılarak yapılır. Su proton pikinin maksimum yüksekliğinin yarısında olan genişliği (full width at half height; FWHM), ppm cinsinden ortalama manyetik alan uniformitesini gösterir. Manyetik alan homojenitesi shim koilleri ile sağlanır (25).

2.1.2.4. Suyun Baskılanması:

Proton MRS’de en büyük pik su protonlarının oluşturduğu piktir. Su konsantrasyonu diğer metabolitlerin konsantrasyonundan 10.000 ile 100.000 kez fazladır. Diğer piklerin görülebilmesi için suyun baskılanması gerekir. Suyun baskılanması için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. In vivo çalışmalarda en yaygın kullanılan, üç adet frekans selektif 90° puls uygulamasını takiben dephasing gradient pulslarının uygulandığı, kimyasal kayma selektif saturasyon (CHESS) yöntemidir. Tek bir CHESS pulsu ile 100, selektif pulsların ve dephasing gradientlerin çok sayıda tekrarlanmasıyla çok daha iyi (1000-10.000) baskılama faktörlerine ulaşılabilir. STEAM tekniği ile su sinyalinde ileri derecede azalmayı sağlayan multipl puls tekniği DRYSTEAM olarak adlandırılır. CHESS pulsu ile su baskılamanın etkinliği, manyetik alan homojenitesi ile suyun longitudinal relaksasyon zamanına (T1) bağlıdır (25-27).

2.1.2.5. Yağın Baskılanması:

Proton MRS incelemesinde, özellikle kısa TE sekanslarda, solda 0 ile 1 ppm arasında izlenen pikler, incelenen volüm içinde bulunan yağ veya diğer kimyasallara ya da incelenen volüm dışındaki yağlardan kaynaklanan istenmeyen sinyallere bağlı olabilir. Yağ supresyonu değişik yöntemler ile sağlanabilir. Yöntemlerden biri yağ içeren bölgelerin (orbita, kafatası) lokalizasyon dışında tutulması ve yine kontaminasyonun önlenmesi için inceleme boyunca hareketsizliğin sağlanmasıdır. Yağ supresyon teknikleri ve saturasyon bantları yerleştirilmesi diğer yöntemlerdir. Ayrıca uzun TE sekanslar ve işlem sonrası birtakım matematiksel algoritmalarla lipid sinyallerinin çıkarılması kullanılabilir (23,25).

2.1.2.6. Seçilen Parametrelerin Spektruma Etkileri:

TE: Uzun TE seçildiğinde MRG ile benzer şekilde SNR azalır. Uzun TE incelemelerde, kısa T2 zamanı olan nörokimyasal bileşikler kaybolurken uzun T2 zamanlı olanlar belirgin olarak izlenir. Kısa TE incelemelerde, daha çok metabolit değerlendirilebilmesine karşın su ve yağın baskılanması daha zordur ve daha çok artefakt görülür. Laktat pikinin 144 ms TE ile coupling özellikleri nedeniyle ters dönmesi, sıklıkla lipid ve diğer makromoleküllerle süperpoze olan bu bileşiği tanımamızı sağlar (23,25,27).

TR: Uzun TR seçildiğinde MRG ile benzer şekilde SNR artar. Kısa TR (1500 ms) kullanılması spektrumda daha küçük pikler izlenmesine neden olur (25,27).

Number of acquisitions (NEX): Elde edilen sinyal MRG ile benzer şekilde kareköküyle doğru orantılıdır (25-27).

Voksel boyutu: Voksel boyutu SNR ile doğru orantılıdır. Voksel boyutu arttıkça SNR artar. Proton MRS için yaklaşık 4-12 ml voksel boyutları kullanılırken fosfor MRS için yaklaşık 24-63 ml gibi daha büyük voksel boyutları gerekir (25,27).

Manyetik alan gücü: Manyetik alan gücü arttıkça frekanslar ve frekansların ayrımı artar. Spektral rezolüsyonun yüksek olması için spektroskopik incelemelerin en az 1.5 T cihazlarla yapılması gerekir (25).

2.1.3. Metabolitler:

Proton MRS ile çok az miktarda bulunan bileşikler saptanamaz. Büyük moleküller ve bunlara bağlı küçük moleküllerden, ayrıca membran bileşiklerinden sinyal elde edilemez. MRS ile ancak küçük, mobil ve saptanabilir miktardaki moleküllerden sinyal edilebilir (20,21,26,27).

N-asetil aspartat (NAA): 2.02 ppm'de (CH_3 'den kaynaklanan) izlenir. En yüksek piktir. 2.6 ppm'de CH_2 'den kaynaklanan ikinci NAA piki, 2.5 ppm'de üçüncü NAA piki bulunur. Santral sinir sisteminde yüksek konsantrasyonda, diğer dokularda eser miktardadır. Matür beyinde nöronlarda ve aksonlarında yerleşir. Nöronal marker olarak bilinir. NAA ve NAAG mitokondriumda sentezlenir. NAA katobolik enzimi, aspartoaçilaz, sadece oligodentrositlerde ve NAAG katabolik enzimi sadece astrositlerde sentezlenir. NAA nöron ve akson disfonksiyonu veya kaybında azalır. Serebral hastalıklarda aksonal iyileşme sonucu NAA seviyelerinde parsiyel düzelme olabileceğinden NAA azalması direkt olarak nöronal kaybı göstermez. Bununla birlikte NAA seviyesinde düzelmenin aksonal iyileşmeden mi yoksa hasarlanmış dokunun uzaklaştırılmasıyla oluşan doku kontraksiyonundan mı oluştuğunu ayırt etmek güçtür. Geçici metabolik depresyonda ve azalmış mitokondrial enerji üretiminde NAA'de geçici azalmalar olabilir (20,21).

Kreatin ve Fosfokreatin (Cr): 3.02 ppm'de (CH_3 'den kaynaklanan) izlenir. Total kreatin ve fosfokreatinin miktarını gösterir. 3.9 ppm'de CH_2 grubundan kaynaklanan ikinci Cr piki bulunur. İntakt beyin enerji metabolizmasının güvenilir bir göstergesidir. Total kreatin havuzu kabaca sabit kalır ve bu durum kreatinini referans kabul etmemizi sağlar. Ancak patolojik durumlarda kreatin her zaman stabil kalmaz ve bu nedenle oranlamak yanlış sonuçlar verebilir. Kreatin, beyine sentezlendiği ekstraserebral kaynaklardan gelir. Sistemik hastalıklar bu nedenle Cr seviyesini etkileyebilir. Buna en güzel örnek, nadir görülen, çocukta böbrekte metabolik defekt sonucu Cr pikinin tamamen izlenmemesidir. Glialarda Cr konsantrasyonun relatif olarak yüksek olması nedeniyle glioziste Cr artar. Cr yalnızca intrasellüler bulunur ve aynı zamanda hücresel yoğunluğun göstergesidir. Kreatin kinaz içermeyen tümörlerin beyin metastazlarında (beyin metastazlarının çoğunda) Cr izlenmez (20,22).

Kolin (Cho): 3.22 ppm'de (3 adet CH_3 'den kaynaklanan) izlenir. Kolin, gliserofosfokolin ve fosfokolin pikten sorumlu major suda eriyebilen bileşiklerdir. Sfingomyelin ve fosfatidilkolin diğer katkıda bulunan kolin içeren fosfoliplerdir. Asetilkolin de suda çözünen bir bileşik olduğu halde düşük konsantrasyondadır. Aynı yükseklikteki Cho ve Cr pikleri benzer metabolit konsantrasyonları anlamına gelmez çünkü Cho pikini 3

kat daha fazla (9 adet) proton oluşturur. Yüksek hücrel yoğunluk ve beyin gelişimi, myelinizasyon, demyelinizasyon, enflamasyon, tümör gibi artmış membran dönüşümünde Cho seviyesi yükselir (21,26).

Myo-inozitol (mI): 3.56 ppm'de (asimetrik altı CH atomundan kaynaklanan) izlenir. 4.06 ppm'de H₂-CH grubundan kaynaklanan ikinci mI piki bulunur. Bu ikinci pik gürültüye oranla sinyalinin küçük olması ve rezidüel su sinyali nedeniyle her zaman izlenmez. Myo-inositol sadece glialarda bulunduğundan glial marker olarak bilinir. Önemli bir görevi de osmoregülasyon olduğundan aynı zamanda osmolit marker olarak tanımlanabilir. Diabetes mellitusta inositol fosfat, özellikle polinöropati olmak üzere, ikincil komplikasyonların mediatörü olarak düşünülür. Galaktozemide bazı geç komplikasyonlar mI değerinde azalmaya bağlanır. Hepatik ensefalopatide mI değerinde azalma izlenir (20,26).

Glutamat ve Glutamin(Glx): NAA'den hemen sonra, 2.05 ppm ile 2.5 ppm arasında glutamat ve glutamin (β,γ -Glx), j-coupling nedeniyle multipl pikler şeklinde izlenir. 3.65 ppm ile 3.8 ppm arasında yine j-coupling nedeniyle iki veya üç pik şeklinde izlenen ikinci glutamat ve glutamin (α -Glx) piki bulunur. 1.5 T cihazlarda birbirinden ayıramayan ve Glx olarak gösterilen bu metabolitler, 3-4 T gibi yüksek spektral rezonansların sağlandığı cihazlarda birbirinden ayırt edilebilir. Glutamin, mI gibi, glial markerdir. Glutamat en önemli eksitator nörotransmitter olmakla birlikte bunun dekarboksilasyonundan oluşan GABA en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Presinaptik nöronda glutamin, glutaminaz ile glutamata çevrilir. Glutamat, glutamik asit dekarboksilaz ile GABA'ya çevrilir veya sinaptik yarığa salınır. Glutamat salındıktan sonra, glutamin sentetaz ile glutamine dönüştürüldüğü astrosit tarafından alınır ve oluşan glutamin presinaptik nörona döner. Hiperamonyemi, olasılıkla glutaminazı veya astrosit tarafından glutamat alımını inhibe ederek, glutamin sentetaz ile glutamin sentezini artırır. Hiperamonyemide glutamat azalır, glutamin artar, spektrumda Glx piki artar. Glutamat Krebs siklusunda önemli bir komponenttir. Glutamat konsantrasyonu nörotransmisyon için gereken miktarı aşarsa nörotoksin olarak davranır. Hipoksik, iskemik durumlarda Glx artar. Ancak bu laktat gibi bir prognostik faktör değildir. Glx artışı aslında, glutamatın toksik birikiminin göreceli

olarak az zararlı glutamine dönüşümünü yani astrositin koruyucu görevini yansıtır(20,21,22,26).

Lipid (Lip): 0.9 ppm ve 1.3 ile 1.4 ppm’de izlenen büyük, geniş tabanlı pikler belirgin olduğu zaman patolojiktir. Yenidoğanda daha fazla olmak üzere beyinin kuru ağırlığının %20’si membran yapısında olan (myelin, fosfolipd, sfingomyelin ve lesitin) lipidlerdir. Bu makromoleküller, enfeksiyon, enflamasyon, tümör nekrozu ve stroke gibi patolojik olayların MR ile saptabilir trigliserid ve uzun zincirli yağ asitlerini serbestleştirmeden görünmezler. Lipid sinyali erken infantlık döneminde beyin hasarına (travma, hipoksi, viral enfeksiyon) eşlik ederler. Lipid sinyalinin önemli bir nedeni de incelenecek alanın (VOI) kafatasına çok yakın yerleştirilmesidir. İncelen alan dışındaki lipid invert MR sinyali nedeniyle tanınabilir (22,26).

Laktat (Lac): 1.33 ppm’de aralarında 7 Hz bulunan iki pik (doublet) şeklinde izlenir. 135-144 ms TE’de ters dönerek baz hattının altında izlenmesi ile bu alanda bulunan diğer piklerden ayrılabilir. Normalde beyinde saptanabilir değerlerin altındadır (<0.7mM). Ancak BOS’ta laktat ve glukoz mevcuttur ve atrofi, araknoid kist gibi patolojilerde yanlış olarak artmış olarak değerlendirilebilir. Laktat enerji metabolizmasında önemli bir yer tutar. Krebs döngüsü kesintiye uğradığında (mitokondriyal hasar), pirüvat dehidrogenaz yokluğunda veya inhibisyonunda, anaerobik glikoliz artışında (tümör ve hipoksik dokular) laktat artar. Makrofajlarda enerji üretimi anaerobik glikoliz ile olduğundan, aktif demyelinizasyon ve doku nekrozu gibi makrofaj infiltrasyonu gösteren durumlarda laktat artış gösterir (20,26).

Alanin (Ala): Laktat artışı ikincil olarak alanin artışına sebep olur. 1.47 ppm’de laktata yakın olarak izlenir. Laktat gibi aralarında 7 Hz bulunan iki pik (doublet) şeklinde ve 135-144 ms TE’de ters dönerek baz hattının altında izlenir. Menejiomlarda görülmesi karakteristiktir (28).

Scyllo-inozitol (sI) ve Glukoz: Scyllo-inozitol, myo-inozitolün stereoizomeridir. Spektrum rezolüsyonu iyi olduğunda 3.36 ppm’de küçük bir pik olarak izlenir. Myo-inozitol ile benzer durumlarda genellikle eş zamanlı olarak değişim gösterir. Glukoz arttığında 3.43

ppm’de izlenir. Scyllo-inozitol ile glikoz piki birbirine çok yakın olduğunda dikkatli değerlendirmek gerekir (26).

Glisin (Gly): 3.56 ppm’de mI ile aynı lokalizasyonda izlenir. Glisinde j-coupling etkisi yoktur ve T2 zamanı daha uzundur .Uzun TE incelemelerde mI piki izlenmezken Gly pikinin yüksekliğini koruması ayrımda önemlidir (26).

Taurin (Tau): 3.3 ppm’de pik yapar. TE 30 ms iken baz hattının üzerindeyken TE 135 ms’de baz hattının altında yer alır. Fizyolojik pH’ta sitozol tamponlama kapasitesini optimize eder. Nörotransmisyon, osmoregülasyon ve beyin gelişimine katılır. Magnezyum ve kalsiyum hemostazını kontrol eder. Medulloblastomda izlenebilir (29).

Pirüvat: Normal durumlarda saptanmaz ancak artarsa 2.36 ppm’de tek pik olarak izlenir (26). **Fenilalanin, aromatik amino asitler, ksenobiyotikler (etanol, propendiol, mannitol), aseton, asetat, süksinat** ise spesifik durumlarda saptanırlar. Asetat ve süksinat absede izlenir (33).

Tablo 2.2. Proton MRS incelemesinde önemli metabolitler(27)

Metabolit (normal serebral konsantrasyon)	Artan durumlar↑	Azalan durumlar↓
<i>N-asetil aspartat (NAA)</i> (8-9 mM)	(Nadir) Canavan Hastalığı Aksonal iyileşme, örneğin MELAS, MS İnfant gelişimi Hiperosmolar durumlar Kafa travması sonrası(hiperosmolar yanıt)	Gelişme geriliği İnfantil dönem Hipoksi, anoksi, iskemi, stroke Demans, Alzheimer Hastalığı İntrakranial kanama Boğulma Aleksander Hastalığı Epilepsi Tümör MS Diabetes mellitus Kapalı kafa travması Toxo,Kryptokok, HSV2 Lenfoma PML Hiponatremi SIADH

Metabolit (normal serebral konsantrasyon)	Artan durumlar↑	Azalan durumlar↓
Total kreatin (Cr) (8 mM)	Travma(hiperosmolar yanıt) Hiperosmolar durumlar Yaşın artmasıyla	Hipoksi, stroke Tümör İnfanat Travma Toxo,Kryptokok Lenfoma PML Hiponatremi SIADH
Kolin (Cho) (1.5 mM)	Travma Diabetes mellitus Yenidoğan Karaciğer transplantasyonu sonrası Tümör Kronik hipoksi Hiperosmolar durumlar Stroke Yaşın artmasıyla PML	Aseptomatik karaciğer hastalığı Hepatik ensefalopati Stroke Nonspesifik demans Toxo,Kryptokok Hiponatremi SIADH
Myo-inositol (mI) (5mM)	Yenidoğan Alzheimer Hastalığı Renal yetmezlik Diabetes mellitus Hiperosmolar durumlar PML	Kronik hepatik ensefalopati Stroke Tümör Toxo,Kryptokok Lenfoma Düşük grade tümör
Glutamat ve Glutamin (Glx)(Glu=10, Gln= 5 mM)	Akut ve kronik hepatik ensefalopati Hipoksi Boğulma	Hiponatremi Travma sonrası SIADH
Laktat (Lac) (<0.7 mM, izlenmez)	Hipoksi, anoksi, iskemi,stroke Boğulma İntrakranial kanama Canavan Hastalığı Aleksander Hastalığı Hidrocefali Lenfoma(Lac+Lipid) Toxo(Lac+Lipid, 15-20 kat artış) PML(Lac+Lipid, hafif artış)	Bilinmiyor
Lipid	Kontaminasyon (VOI dışı) Toxo,Kryptokok Lenfoma, PML Çocuklarda hipoksi eşlik eden beyin zedelenmesi Aktif büyüyen tümör ve enflamatuvar hastalıklar	saptanamaz

Tablo 2. Proton MRS incelemesinde önemli metabolitler,devam

2.1.4. Spektrumun Değerlendirilmesi:

Spektrumun değerlendirilmesinde en önemli olan görsel olarak sağdan sola doğru piklerin varlığını, yüksekliğini ve olası artefaktları değerlendirmedir. Bilgisayarla olan analizde sonuç olarak her pik altındaki alan hesaplanır. Kreatin izlenebilen metabolitler içinde en stabil konsantrasyonda olduğundan oranlama için genellikle kullanılır. Ancak belirli patolojilerde kreatin değeri değişebileceğinden yanlış sonuçlar elde edilebilir. Kreatin de dahil tüm metabolitlerin ayrı ayrı mutlak konsantrasyonları belirli düzeltmelerle hesaplanabilir (25,27).

2.1.4.1. Yaşa ve Cinsiyete Bağlı Değişiklikler:

Proton MRS metabolitleri major gelişimsel değişiklikler gösterir (Şekil-6, Şekil-7). Yenidoğanda, özellikle pretermelerde, Cho ve mI pikleri dominantken erişkinlerde NAA piki en büyüktür. Çocuklarda NAA/Cr oranları erişkinlere göre yaklaşık %10-20 daha fazladır (pik değerler 10-14 yaş). Yaşlılarda ise NAA/Cr oranları erişkinlere göre yaklaşık %10-20 daha az olup ortalama Cho/Cr oranı %10 daha fazladır (25,26,27).

NAA doğumda düşüktür. NAA/Cr oranı ve mutlak NAA değerleri doğumdan sonra artar. En hızlı değişim ilk yılda gözlenir, çocukluk döneminde yavaş bir artış izlenir, 10 yaş civarında final değerine ulaşır. NAA artışı nöronal maturasyon sürecine (akson, dentrit, sinaptik bağlantı sayısında artış) bağlanır (25).

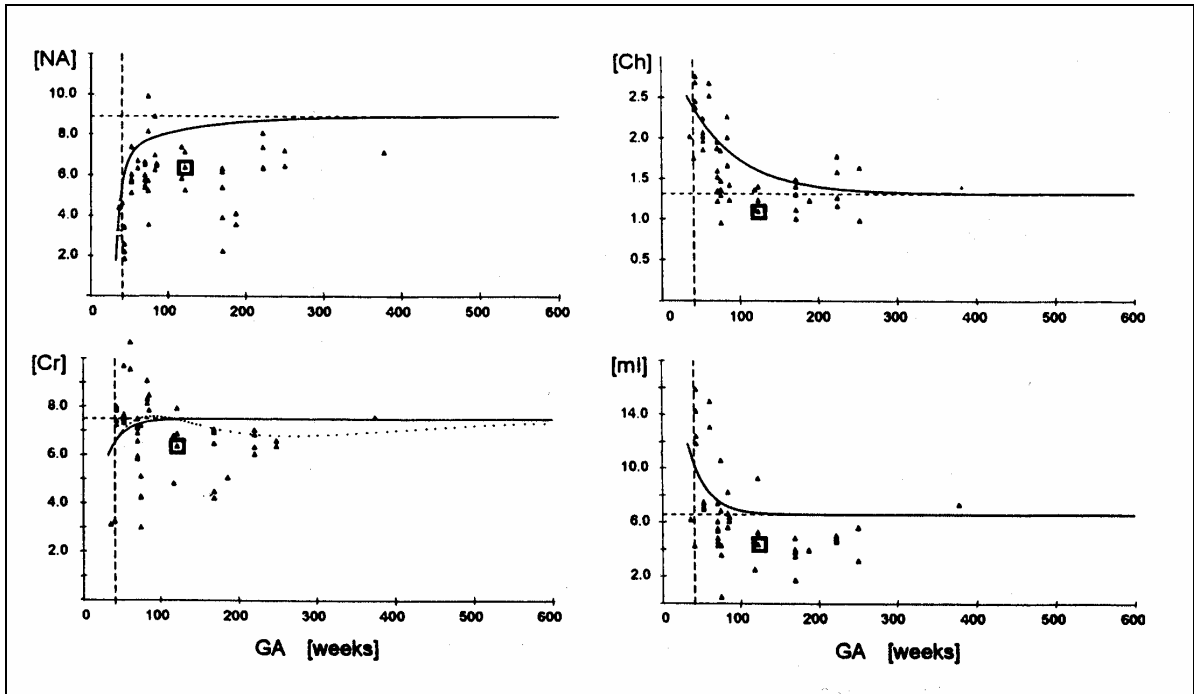
Cr konsantrasyonu doğum hemen öncesinde hızlı bir artış gösterir ve birkaç ay sonra final değerine ulaşır. Erişkin değerleriyle aradaki fark küçük ama önemlidir (25).

Cho yenidoğanda yüksektir ve daha sonra azalır. Cho/Cr oranı ve mutlak Cho değerleri beyin gelişimi ile birlikte azalır ve 3-5 yıl sonra final değerine ulaşır. Gelişimin erken dönemlerinde izlenen Cho yüksekliği, özellikle myelinizasyon süreci ile ilişkili yüksek membran sentez ve yıkım hızına bağlıdır (25,26).

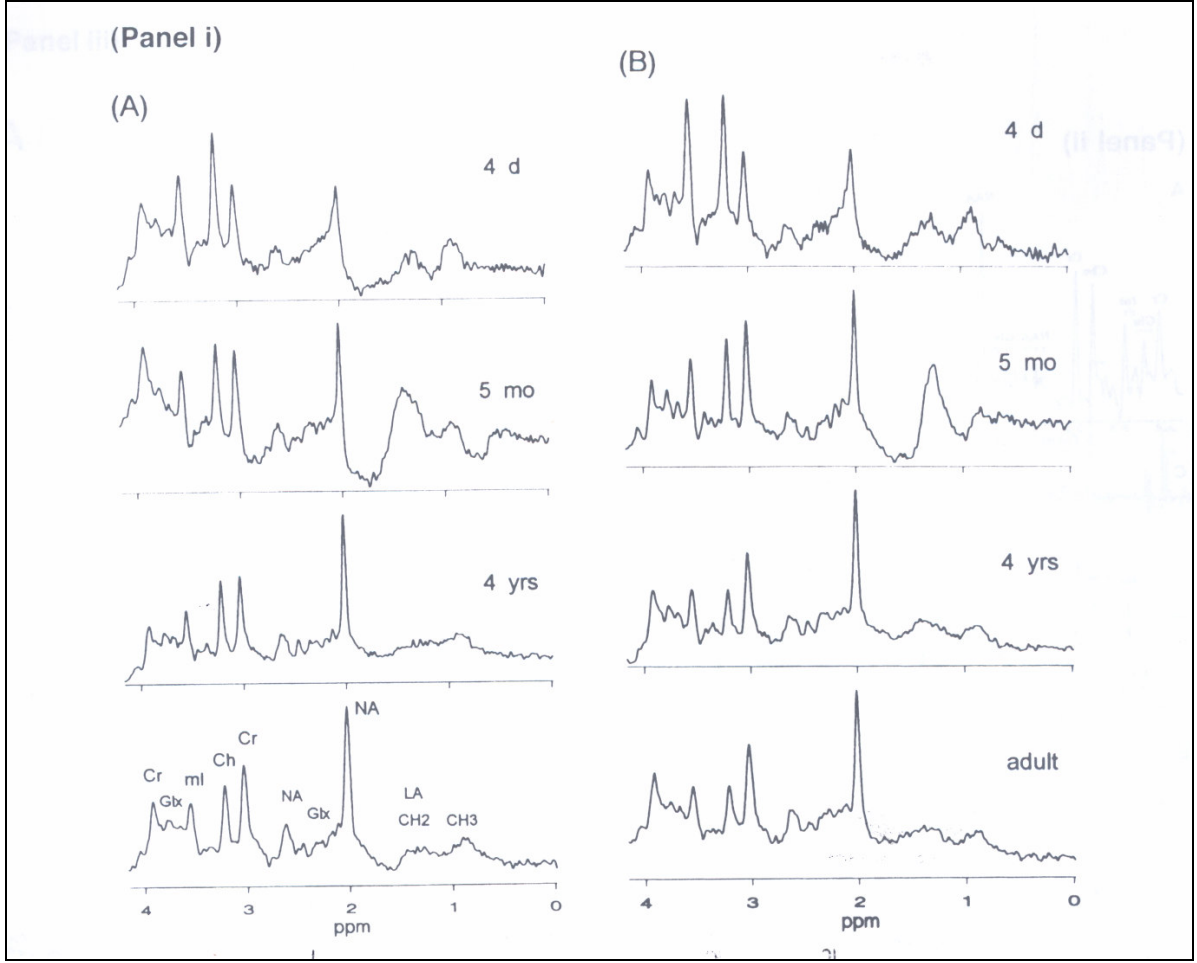
Myo-inositol konsantrasyonu doğumda yüksektir ve daha sonra hızla azalır. Final değerlere ilk yıl içinde erişilir. Gelişimin erken dönemlerinde izlenen mI yüksekliği nedeni bilinmemektedir (25,27).

Glutamin ve glutamatın oluşturduğu pikler belirgin değişiklik göstermezler. Taurin doğumda yüksektir ve daha sonra yavaş olarak azalır (25).

Kadın ve erkekte tüm beyinde olmamakla birlikte metabolit oranlarında farklılık vardır. NAA/Cho ve Cho/Cr oranı erkeklerde daha yüksektir. Bu durum olasılıkla yaşla birlikte her iki cinsten NAA azalırken kadınlarda Cho konsantrasyonunda azalmanın da buna eşlik etmesine bağlıdır (30).



Şekil 6. Yaşa bağlı mutlak metabolit konsantrasyonlarında izlenen değişiklikler



Şekil 7. Parietal lob beyaz cevher(A) ve oksipital lob gri cevherden(B) elde edilen farklı yaşlarda (4 gün, 5 ay, 4 yıl, erişkin) normal gelişim spektrumları

2.1.4.2. İncelenen Bölgeye Bağlı Değişiklikler:

NAA, Cr, mI, glutamat ve glutamin gri cevher spektrumunda daha yüksek buna karşın Cho beyaz cevher spektrumunda daha yüksek izlenir. Beyinde loblar arasında spektrumda farklılıklar izlenebilir. Beyin sapı, serebellum ve bazal ganglia normal spektroskopik bulguları farklıdır (25, 26). (Şekil-6)

Her iki serebral hemisferde benzer lokasyonlar arasında metabolit konsantrasyonlarında farklılık yoktur. Bu durum fokal hastalıklarda karşı taraf normal beyin dokusunu referans olarak kullanmamıza olanak sağlar (25).

2.1.4.3. Kontrast Madde Kullanımı Sonrası MRS:

Kontrast madde metabolitlerin T1 relaksasyon zamanlarını kısaltarak kısa TR incelemelerde sinyallerini arttırır. Lokal doku duyarlılığını azaltabilir, T2* azalır. Yapılan bir çalışmada, CSI (TR/TE 1500/135 ms double-spin echo), kontrastlı serilerde Cho pikinde %15 azalma izlenmiştir (25,31). Cho sinyalindeki bu azalma metabolitin T2* zamanının azalmasına bağlanmıştır. Postkontrast MRS, özellikle tümörlerde patolojiyi göstererek daha iyi voksel lokalizasyonuna olanak tanır.

2.1.5. Serebral Hastalıklarda MRS:

Beyaz cevher hastalıklarında geçikmiş maturasyon veya doku hasarı gibi sürece spesifik ve direkt olarak incelenen hastalığa spesifik spektroskopik değişiklikler izlenir (1,2,20,26,27,32,33).

2.1.5.1. Sürece Spesifik Spektroskopik Değişiklikler:

Beyin matürasyonu geciktiğinde, MRS ile metabolitlerin hastanın yaşı için beklenen değerlerin altında olduğu izlenebilir.

Demyelinizan hastalıklarda, primer olarak myelin kılıfı kaybı olur ve aksonal hasar ile kayıp sekonder olarak meydana gelir. Histolojik olarak demyelinizan hastalıklar, beyaz cevher normal bileşimine karşın yoğunluğunun azalması ile karakterizedir. Gliotik skar dokusu myelin ve akson kaybına sekonder oluşan boşlukları doldurur. Sonuç olarak demyelinizan hastalıklar erken dönemde belirgin serebral atrofiye yol açmazlar. Hastalık uzun şiddetli ve uzun süreli olduğunda atrofi oluşur. Demyelinizasyona eşlik eden nöronal hasar ve kayıp spektrumda NAA'da azalma ile kendini gösterir. NAA'de azalma sürecin başlarında olur. Aktif demyelinizasyonda artmış membran lipid dönüşümü nedeniyle Cho artar. Artmış myelin yıkım ürünleri nedeniyle 0.9 ve 1.3 ppm'de nadiren lipid pikleri izlenir. Aktif demyelinizasyonda makrofaj infiltrasyonu nedeniyle laktatta artış izlenebilir. Aktif

doku dejenerasyonu nedeniyle bazı durumlarda Glx seviyesinde artış gözlenebilir. Gliosis sonucunda mI konsantrasyonu artar. Demyelinizasyonun son safhasında Cho azalır, laktat ve lipidler kabolor ve spektrumda mI hakimiyeti izlenirken korteks spektrumu göreceli olarak intakt kalır (26).

Primer nöronal dejeneratif hastalıklarda, nöronlar aksonları ve myelin kılıfları ile beraber dejenerasyona uğrar, ölür ve kaybolur. Beyaz cevher yoğunluğunda azalma görülmez ve gliosis önemsiz miktardadır. Doku kaybına bağlı primer olarak atrofi olur. Doku kaybı, spektrumda NAA'da azalma ile kendini gösterir ama NAA'de azalma primer demyelinizan hastalıklarla karşılaştırıldığında doku kontraksiyonuna bağlı olarak nöronal/aksonal kaybı olduğundan az gösterir. NAA'de azalma kortekste daha belirgindir. Nöronal dejeneratif hastalıklarda NAA'de azalma atrofi izlenmeden önce görülür ve bu bağlamda MRS, MRG'den daha sensitiftir. Cho artmış membran dönüşümü nedeniyle Cho artabilir. Bazen gliosis varlığında mI artabilir (32,33).

Hipomyelinizasyonda, myelin sentezi ve dönüşümü azaldığından Cho seviyesi düşük olmaya meyillidir. Eşlik eden beyaz cevher gliosisi durumunda mI ve Cr seviyelerinde artma; aksonal hasar ve kayıp durumunda NAA'de azalma izlenir. Pelizaus-Merzbacher hastalığında myelin kılıflarının yokluğunda birim doku volümüne düşen aksonal yoğunluğun artması nedeniyle NAA'de artış saptanabilir (1,32).

Vanishing beyaz cevher hastalığı ve sülfite oksidaz/molibden kofaktör eksikliği şiddetli varyantları gibi bazı beyaz cevher hastalıklarında yoğunluğunun azalması ve kistik dejenerasyon dominanttır. Takip MRS incelemelerinde metabolitlerin yavaş yavaş azaldığı ve kaybolduğu izlenir. Beyaz cevherin çoğunun yoğunluğunun azalması ve kistik dejenerasyon nedeniyle BOS ile yer değiştirmesi sonucu laktat ve glukoz pikleri saptanır (26,32,33).

Ensefalit, akut dissemine ensefalomyelit ve multipl skleroz gibi akut enflamatuvar beyaz cevher hastalıklarında, aksonal hasar ve kayıp, membran dönüşümü ile membran yıkım

ürünlerinin artması, makrofaj infiltrasyonu ve gliosis nedeniyle, NAA'de azalma; Cho, laktat, lipid ve mI düzeylerinde artma izlenir (20,26).

Leigh sendromu, NARP sendromu, Kearns-Sayre sendromu, MELAS, MERRF ve Leber herediter optik atrofi gibi mitokondrial hastalıklarda, mitokondrial disfonksiyon nedeniyle laktat birikir. Ancak laktat tüm hastalarda ve/veya tüm beyin yapılarında benzer şekilde yükselmez. Laktat yeni lezyonlarda daha belirgindir ve lezyonun skar dokusuna dönüşmesiyle azalır. Alanin laktat yüksekliğine sekonder artabilir. Nonoksidatif glikolizin artması nedeniyle serebral glukoz seviyeleri artabilir. Pirüvat dehidrogenaz kompleksi eksikliğinde laktatla birlikte pirüvat artışı da izlenebilir. Enerji metabolizmasındaki bozulmayı yansıtan spektroskopik bulgular tedavi izleminde kullanılabilir. Mitokondrial hastalıklarda nöronal disfonksiyon ve kayıp ile ilişkili, NAA, glutamat ve Cr'de azalma gibi nonspesifik spektroskopik bulgular izlenebilir (20,21,26).

Yenidoğan hipoksik-iskemik ensefalopatisinde, NAA epizodun başlamasından birkaç saat sonra azalmaya başlar. Myo-inozitol ilk birkaç gün içinde artmaya başlar. Glutamat akut hipoksik-iskemik olaydan sonra bir süre yüksek izlenir. Daha sonra NAA parsiyel olarak düzelse de normal seviyesine yükselmez. Laktat artışı haftalar sürebilir. Düşük NAA seviyeleri, artmış laktat ve mI kötü prognoza işaret eder (26).

Subakut arteriyosklerotik ensefalopati, CADASIL gibi kronik hipoksik-iskemide azalmış NAA, artmış Cho ve mI, normal veya hafif artmış laktat gibi hasara spesifik bulgular izlenir (20,26).

Özellikle mI olmak üzere Cho, Cr, NAA, glutamat ve glutamin osmolariteyi sağlamak için idiyojenik osmolit olarak görev yaparlar. Hiponatremide azalırken, hipernatremide artış gösterirler (26,32).

Üre siklus defekti, propiyonik asidemi, Reye sendromu, Wilson hastalığı ve diğer hepatik yetmezlik yapan nedenler gibi hiperamonyemi oluşturan durumlarda, glutaminde artış, mI ve Cho'de azalma izlenir. Cho ve mI'de azalma olasılıkla glutamin birikmesine

sekorder gelişen osmotik yanıtı bağlıdır. Myo-inozitol, ksenobiyotikleri dekonjugasyonla detoksifiye eden glukuronik asit prekürsörüdür ve mI'de azalma parsiyel olarak artmış detoksifikasyona bağlı olabilir. Hastaların çoğunda NAA normaldir ancak nöronal hasar olursa NAA azalabilir. Hiperamonyemide izlenen spektroskopik bulgular amonyum düzeylerinin düzelmesiyle geriye döner ve bu bakımdan MRS hiperamonyemideki serebral anomalileri izlemde yararlı bir yöntemdir (22,26,32).

2.1.5.2. Hastalığa Spesifik Spektroskopik Değişiklikler:

Canavan hastalığında, beyaz cevher myelin miktarı ile selülaritesi azalır ve beyaz cevher gevşek, vakuollü ve glia ile çıplak aksonlardan oluşan bir yapıya dönüşür. NAA artışı Canavan hastalığına spesifiktir. Beyaz cevherdeki düşük membran içeriği nedeniyle Cho azalır. Myo-inozitol ve bazı hastalarda laktat artışı izlenir (26,71).

Salla hastalığı ve şiddetli infantil sialik asit depo hastalığında, NAA metil rezonansına benzer rezonans yapan N-asetil nörominik asit (sialik asit) birikir. NAA pikinde yalancı artış izlenir. Hipomyelinizasyona bağlı olarak Cho pikinde azalma ve olasılıkla beyaz cevher gliosisine sekonder Cr pikinde artış saptanır (26).

Akçaağaç şurubu hastalığında, akut metabolik dekompanzasyon boyunca, laktatta artış ve 0.9 ppm'de artmış dallı zincirli aminoasitler ile ketoasitlerin oluşturduğu pik izlenir. NAA azalır. Tedavi ve klinik iyileşme ile spektrum da düzelir (26,73).

Nonketotik hiperglisinemide, hem kısa hem de uzun TE incelemelerde 3.56 ppm'de artmış glisin sinyali izlenir. Aynı lokalizasyonda bulunan mI'den ayrımı, uzun TE incelemede mI kaybolurken glisinin, daha uzun T2 zamanı nedeniyle, devam etmesiyle yapılır (26).

Süksinat dehidrogenaz eksikliği, kompleks II'de defekt bulunan mitokondrial bir hastalıktır. Bazı hastalarda 2.40 ppm'de artmış süksinata bağlı pik izlenebilir (26).

Kreatin eksikliği sendromlarında (guanidoasetat metiltransferaz [GAMT] eksikliği, glisin aminidotransferaz [AGAT] eksikliği ve X'e bağılı kreatin taşıyıcı defekti), Cr pikinde belirgin azalma olur. GAMT eksikliğinde, spektrumda aynı zamanda 3.78 ppm'de guanidoasetata bağılı pik izlenir. Kreatin sentezinde defekt olan sendromlarda oral kreatin tedavisi semptomlarda belirgin iyileşme ve kreatin kontrastyonu normalin altındayken bile spektrumda Cr piki izlenmesini sağlar. Taşıyıcı defektlerinde ise oral kreatin tedavisiyle beklenen bu iyileşme olmaz (25,26).

Sjögren-Larsson sendromunda, lipid bölgesinde, hem uzun hem de kısa TE incelemede izlenen pik bulunur. Aynı zamanda bazı hastalarda 0.8-0.9 ppm'de pik izlenir. Bu pikler yalnızca periventriküler alanda daha belirgin olmak üzere serebral beyaz cevherde izlenir; serebellum ve serebral gri cevherde izlenmez. Pikleri oluşturan lipidler tanımlanmamakla birlikte uzun zincirli yağlı alkollere bağılı olduğu düşünülmektedir (26).

MRS ile fenilketonüri hastalarında fenilalanin seviyeleri izlenebilir. Fenilalanin α ve β protonları 3-4 ppm arasında düşük intensitede kompleks multipletler oluşturur ve spektrumda daha fazla bulunan güçlü sinyallerden ayrılması zordur. Normal kontrol spektra ile subtraksiyon yapılarak gösterilebilir (25,26).

Tedavi edilmemiş galaktozemide, 3.67 ve 3.74 ppm'de tedavi ile kaybolan galaktitol piki izlenir (26,89).

Yavaş gelişen progresif ensefalopatisi ve periferik nöropatisi olan bir hastada, van der Knaap ve arkadaşları tarafından, 3.6 ve 3.8 ppm'de, D-arabitol ve ribitol piki izlenmiştir(34).

Diabetes mellitusta, MRS'de 3.43 ve 3.80 ppm'de glukoz, 2.22 ppm'de keton cismi aseton, 2.26 ppm'de asetoasetat, 1.2 ppm'de β -hidroksibütirat izlenebilir (26).

Kistik lökoensefalopatilerde, MRS'de kistik alanlarda diğerk metabolitler azalma, glukoz ve laktatta artış izlenir (32).

2.1.6. Tedavi Takibinde MRS:

Proton MRS, oral kreatin tedavisine yanıtı direkt olarak değerlendirmemizi sağlar.

X'e bağlı adenolökodistrofide (XALD), aktif demyelinizasyon alanında, artmış membran dönüşümü, hücresel yoğunluk, enflamasyon, makrofaj infiltrasyonu ve gliozis nedeniyle, NAA'de azalma ile birlikte Cho, Cr, mI ve laktatta artış izlenir. İnaktif olan iç tabakada, NAA çok düşüktür, Cho ve laktat artışı izlenmez ve gliozisi yansıtan mI, Cr yüksekliği izlenir. Lezyon hemen dışındaki beyaz cevherde, Cho artışı, NAA/Cr oranında azalma ve mI artışı progresif hastalığı; normal Cho, mI ve NAA/Cr stabil hastalığı gösterir. XALD erkeklerinde, lezyon dışındaki normal görünen ve henüz hastalık belirtileri görülmeyen beyaz cevherde bile NAA normalden düşüktür. MRS kemik iliği transplantasyonu ile tedavi edilcek hastaları değerlendirmede de faydalıdır. NAA konsantrasyonunun normal olması transplantasyon öncesi nöronal dokunun korunmuş olduğunu gösterir ve tedaviden iyi sonuçlar beklenir (26).

Proton MRS, diffüz aksonal hasarlanma, boğulma ve meningoensefalit gibi akut beyin hasarında, izlemde ve hastalığın seyrini öngörmeye önemli bir yöntemdir. NAA seviyesi ne kadar düşükse sonuç o kadar kötüdür. Laktat ve lipid piklerinin varlığı da kötü prognoz göstergesidir. Cho artışı izlenebilmesine karşın prognostik değeri yok gibi görünmektedir. Spektrumdan elde edilen bilgiler, tedavinin devamı gibi önemli kararları vermede yardımcı olabilir (26,27).

Multipl skleroz, MRS spektroskopisi ile izlemde belkide en önemli endikasyondur. Cho, lezyon MRG ile saptanmadan 12 ay önce perilezyonal alanda artmış olarak saptanır. Akut lezyonlarda NAA'de azalma; Cho, mI, lipid ve sıklıkla laktatta artma izlenir. Cho ve laktatta artma en erken spektroskopik değişikliklerdir. NAA'de azalma birkaç gün sonra görülür. Laktat haftalar içinde kaybolur. Cho birkaç ay içinde azalır ve sonunda normale döner. Lezyonun akut başlangıcından aylar sonra, olasılıkla ödemin kaybolması ve yıkım ürünlerinin uzaklaştırılması sonucu oluşan doku kontraksiyonu ve aksonal iyileşme nedeniyle NAA'de parsiyel düzelme görülür. Lipid birkaç ay boyunca yüksek kalır. Myo-

inozitolde yükselme geçici veya kalıcı olabilir. T1 ağırlıklı serilerde hipointens, "black hole" denilen kronik lezyonlar, belirgin doku destrüksiyonu, aksonal kayıp ve hiposellülariteye bağlı olarak en düşük NAA ve Cr seviyesine sahiptir. MRG'de normal görünen beyaz cevher, MRS'de tamamiyle normal değildir. Total beyin NAA içeriği, total aksonal ve nöronal hasarın göstergesi olarak kullanılabilir (26,27).

2.2. DİFÜZYON AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME (DAG)

2.2.1. Tarihçe ve Tanım:

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme görüntü kontrastı suyun mikroskopik hareketlerine dayanan ve temel olarak eko planar görüntüleme (EPI) tekniği kullanılarak çok kısa sürede elde edilebilen fonksiyonel bir MRG sekansıdır (35,36). Bu sekans kontrast madde kullanımına ihtiyaç göstermez. Konvansiyonel MRG'de su moleküllerinin doku içindeki difüzyon hareketinin elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok azdır (37). DAG'de ise görüntülenecek alana çok güçlü manyetik alan gradiyentleri uygulanarak biyolojik dokulardaki su moleküllerinin hareketi ölçülebilir. Bu sayede incelenen dokudan hücresel düzeyde bilgi alınabilir ve patolojilerle değişen serbest ya da kısıtlı su molekülünün sinyal özellikleri saptanarak tanı/ayırıcı tanıya önemli katkılar sağlanabilir (38). Ayrıca ADC ölçümleri yapılarak sayısal değerlendirmeye olanak vermesi diğer yöntemlere üstünlüğüdür (39). En sık kullanım alanı akut serebral infarkt tanısıdır (40). Bu yöntemin kendine has bazı terimleri ve artefaktları bulunmaktadır.

Manyetik alan gradiyenti varlığında moleküler difüzyon nedeni ile oluşan sinyal düşüşü ilk kez 1954 yılında Carr ve Purcell tarafından MR spektroskopisi tekniğinde tanımlanmıştır (38). Ardından 1965 yılında Stejskal ve Tanner isimli iki araştırmacı difüzyon ağırlıklı görüntülemenin temel fizik prensiplerini geliştirmiştir (3,41). Difüzyon olayının MR sinyali üzerine olan etkileri ilk kez Hahn tarafından tarif edilip spin eko sekansında denenerek yayınlanmıştır (6). Ancak bu tekniğin rutin olarak kullanılabilmesi 1990'lı yılların başında MR mühendislerinin güçlü manyetik alan gradiyentlerini

yapabilmeleri ile mümkün olabilmiştir. 1990'da Moseley ve arkadaşlarının kedi beyinde fokal iskemi alanları yaratarak yaptıkları deneysel çalışmada konvansiyonel MR görüntüleri normalken ölçülen ADC değerlerinde %50'den daha fazla azalma olduğunu saptamaları difüzyon MR tekniğinin klinik kullanımını hızlandırmıştır (42).

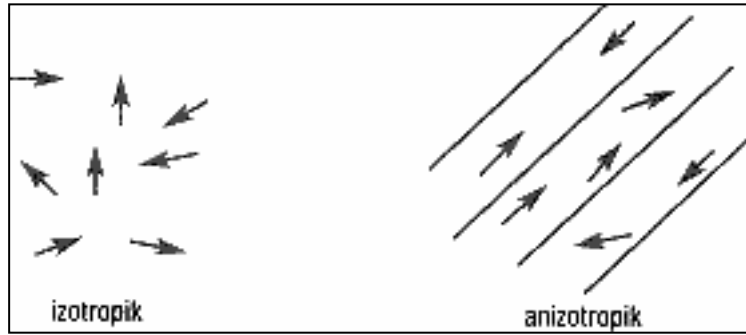
2.2.2. Temel Fizik Prensipler:

Difüzyon; moleküllerin yüksek konsantrasyonlu bir alandan, düşük konsantrasyonlu bir alana randomize (rastgele) moleküler hareket ile dağılmasıdır. Başka bir deyişle; moleküllerin termal enerjileri nedeniyle yaptıkları rastgele hareketlerdir (23). Difüzyon hızı partiküllerin kinetik enerjileri ile belirlenir ve bu nedenle ısıya bağımlıdır. Çok sayıda fizyolojik fonksiyon için önemli bir temel fizik olay olan difüzyon, glukoz ve oksijen gibi metabolitlerin kapillerlerden hücre içine transportunu sağlar. Sıvı moleküllerinin yaptığı bu rastgele harekete Brownian hareket de denir (23,24,26). Difüzyon olayı bir bardak suya düşen mürekkep damlasının yaptığı harekete benzetilebilir. Suyu damlayan mürekkep damlası başlangıçta yüksek konsantrasyonda iken zamanla suyun her tarafına dağılır. Difüzyon olayı çoğunlukla bu şekilde konsantrasyon gradiyentine doğru olsa da gradiyent farkı olmadan da su molekülleri randomize hareketlerine devam ederler. Le Bihan ve arkadaşlarının hücresel düzeyde vücut sıvılarının hareketi hakkındaki yaptıkları öncü çalışmalarından sonra bu konu yoğun olarak araştırılmıştır. Bu tür hareket intravoksel incoherent motion (IVIM) ve intravoksel coherent motion (IVCM) olarak sınıflanmıştır. Difüzyon olayı IVIM grubu içinde değerlendirilirken, perfüzyon IVCM olarak kabul edilir (5,6). Normal şartlarda difüzyon her yöne doğru gerçekleşebilir. Ancak biyolojik dokularda su moleküllerinin difüzyonu dokulardaki hücre içi ve hücreler arası yapılarca (örneğin: hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar, liflerin şekilleri, sıklığı, myelinizasyonun derecesi) sınırlandırılmıştır (43,44,45).

Hücre membranları arasında taşınan maddenin büyüklüğü difüzyon katsayısı (diffusion coefficient) ile ifade edilir. Biyolojik sistemlerdeki difüzyonun sürekli olması dokuların difüzyon değerlerini karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle biyolojik dokularda

difüzyondan bahsedilirken görünür (apparent) difüzyon, ve difüzyon katsayısından bahsedilirken de görünür difüzyon katsayısı (ADC) terimi kullanılır (5,6,23). Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı yalnızca su difüzyonuna bağlı değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyon gibi faktörlere de bağlıdır.

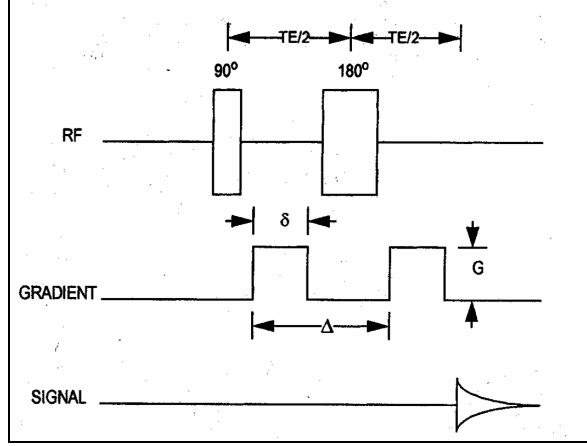
Difüzyon izotropik ve anizotropik iki şekilde gerçekleşir. İzotropik difüzyonda moleküllerin hareketleri her yöne doğrudur. İzotropik difüzyon mikro yapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketlerine düzenli engeller göstermeyen yapılarda gerçekleşir. Mikro yapıları belli bir düzende yerleşmiş olan beyaz cevher gibi dokularda ise difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazla olabilir. Buna anizotropik difüzyon denir (46). (Şekil-8)



Şekil 8. İzotropik ve anizotropik difüzyon

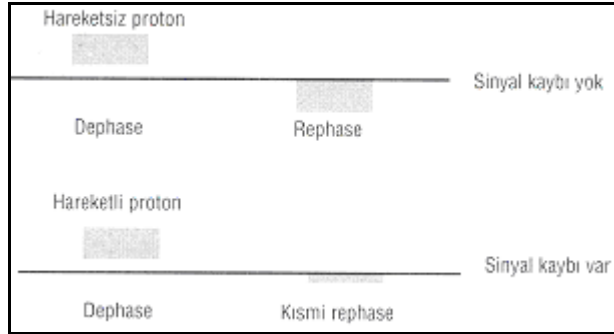
2.2.2.1. DAG Elde Edilmesi:

Moleküller üzerine bir manyetik gradiyent uygulandığında difüzyon spin eko amplitüdünde azalmaya yol açar. Normal spin eko sekanslarda moleküllerin difüzyonları görüntülenemez. Difüzyon hareketlerini görüntüleyebilmek için hareketi donduran hızlı görüntüleme teknikleri ve güçlü gradiyentler gereklidir (7,8,26). Difüzyon MRG'de temel sekans olan ekoplanar spin eko T2 ağırlıklı sekansa, birbirine eşit büyüklükte ama ters yönde iki gradiyent, 180 derece radyofrekans (RF) pulsundan önce ve sonra eklenir (47,48) (Şekil-9).



Şekil 9. Difüzyon MR diagramı. G: gradientin magnitudü, δ : gradientin süresi, Δ : iki gradient pulsu arasındaki süre, TE:Eko zamanı

Bu Stejskal ve Tanner'in SE sekansına uyguladıkları yöntemin bir modifikasyonudur (23,46). Birinci gradiyent faz dağılımına (dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradiyent ise hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonların T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir; çünkü protonların bir kısmı ortamı terk etmiş ikinci gradiyente maruz kalmamıştır. Bu protonlarda başlangıçtaki T2 sinyalinde difüzyon katsayısı ile orantılı bir şekilde azalma olur (7,8,23,46). (Şekil-10)



Şekil 10. DAG'de hareketli ve hareketsiz protonlarda gradientlere bağlı sinyal değişimi

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeni ile düşük sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz olan protonlar T2 sinyalleri fazla değişmediği için yüksek sinyallidir. Doku vokseli içindeki sinyal düşüşü Stejskal- Taner eşitliği ile ölçülür:

$$SI = SI_0 \times \exp^{(-b \times D)} \quad SI / SI_0 = \exp^{-bD} \quad (3,23,41)$$

Başka bir şekilde ifade etmek gerekirse; **sinyal düşüşü** = e^{-bD}

SI₀: T2 ağırlıklı görüntüdeki veya b=0 iken elde edilen görüntüdeki sinyal intensitesi

SI: İzotropik difüzyon görüntüdeki sinyal intensitesi

b: Difüzyon duyarlılık faktörü

D: Difüzyon katsayısı

Bu formülde D ile ifade edilen difüzyon katsayısı yerine canlı dokularda ADC değerinin kullanıldığı hatırlanacak olursa eşitlik şu hale gelir:

$$SI = SI_0 \times \exp^{(-b \times ADC)}$$

Difüzyon ölçümünde uygulanan gradiyent şiddeti “b” değeri ile ifade edilir. b değeri arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. b değeri gradiyentin gücü ve süresini yansıtan saniye/mm² birimine sahip bir parametredir. Elde edilecek görüntünün difüzyon ağırlığını, uygulanan ekstra gradiyentin gücü; yani b değeri ve süresi belirlediğinden görüntünün difüzyon bilgisi arttırılmak isteniyorsa b değeri arttırılmalıdır. Ancak günlük klinik pratikte b değeri sıklıkla b=1000 olarak seçilir. Bu değer seçilerek elde edilen difüzyon görüntüleri tanısal yorumlamalar için çoğunlukla yeterli olmaktadır. Daha yüksek b değeri için uzun süreli ve uzun zaman aralıklı gradiyentler kullanılmalıdır. Bu durumda da tetkik süresi uzamaktadır. Kaldı ki yapılan çalışmalarda daha yüksek b değeri seçilerek elde olunan difüzyon görüntülerinin tanıya ek katkı sağlamadığı görülmüştür (49,50). b değeri şu formülle ifade edilir:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

b: difüzyon duyarlılık faktörü

γ : gyromanyetik sabit

G: gradientin magnitudü

δ : gradientin süresi

Δ : iki gradient pulsu arasındaki süre

Difüzyon katsayısının ölçülebilmesi veya doğru olarak isimlendirilirse dokudaki ADC değerinin ölçülebilmesi için en az iki farklı b değeri olmalıdır. Her bir b değeri ile bu b değerine karşılık gelen sinyal intensitesinin doğal logaritması arasında lineer bir grafik elde edilir. Bu grafiğin negatif eğimi ADC değerini verir. ADC ölçümlerinin doğruluğu b değerinin hem büyüklüğü hem de sayısı ile ilgilidir. İki farklı b değeri için;

$$ADC = \ln (SI_2 / SI_1) / (b_1 - b_2) \text{ olur (3,23,41).}$$

Difüzyon gradiyentleri belirli bir zamanda bir yönde uygulandığında, sonuçta elde edilen görüntü difüzyonun hem yönü hem de büyüklüğü hakkında bilgi verir. Beyindeki difüzyonun anizotropik natürü birbirine dik yönde uygulanan difüzyon gradiyentleri ile elde edilen görüntüler karşılaştırılarak değerlendirilebilir. Bu görüntülerin her birindeki sinyal intensitesi gradiyentin uygulandığı yöndeki difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 bilgisinden oluşur (3).

Yalnızca difüzyon büyüklüğü hakkında bilgi veren bir görüntü elde edilmek isteniyorsa yani difüzyonun yön bilgisinden (başka bir deyişle difüzyonel anizotropiden) kurtulmak isteniyorsa gradiyentlerin birbirine dik olarak uygulandığı en az 3 görüntü birleştirilmelidir. Bunu en basit olarak difüzyon ağırlıklı gradiyent pulslarının birbirine dik üç yönde uygulanması ile elde edilen üç imajı toplayıp küp kökünü alarak yapabiliriz. Ortaya çıkan görüntü ‘izotropik’ veya ‘trace’ görüntü olarak ifade edilir. İzotropik görüntüler sadece difüzyonun büyüklüğü hakkında bilgi verir, yön bilgisi içermez. Dolayısıyla bu görüntülerden difüzyonel anizotropi değerlendirilemez. Ancak izotropik görüntülerin difüzyonun büyüklüğü yanında, sekansın temelde T2 ağırlıklı olması nedeni ile T2 sinyali içerdiğini de unutmamak gerekir. Yani izotropik görüntülerde görüntü kontrastını difüzyonun büyüklüğü ve T2 kontrastı oluşturur (37,38,39). Buradaki T2 kontrastını ortadan kaldırmak için difüzyon ağırlıklı imajlar eko-planar SE T2 ağırlıklı (veya $b=0$ sn/mm²) imaja bölünebilir ve “eksponansiyel imaj” elde edilir (23). Alternatif olarak, ADC değerlerinin büyüklüğüne eşit sinyal intensitelerinden oluşan bir görüntü olan ADC haritası oluşturulabilir.

ADC haritada her bir piksel sayısal olarak ADC değerini yansıtır. Yani ADC haritasını oluşturan yalnızca difüzyonun büyüklüğüdür. Bu görüntüler difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır (3,8,23,38,40). Düşük ADC değerleri hipointens, yüksek ADC değerleri ise hiperintens sinyal özelliğindedir.

Gri ve beyaz cevherin ADC değerleri benzer olduğundan, tipik olarak gri-beyaz cevher arasında ADC haritasında kontrast farkı yoktur (3). Gri ve beyaz cevher arasında kontrast farkı anizotropik DA görüntülerde T2 etkisinin yarattığı kontrasta bağlı olarak oluşur. Özellikle beyaz cevherde anizotropik difüzyon daha belirgindir (13,43). Bunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak beyin gelişimi ile beraber anizotropinin, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülere yansımada veya myelinizasyonun histolojik bulguları belirmeden önce ortaya çıktığı saptanmıştır (3,13,43,47). Bu durum aksonal yönelim ve myelinizasyona ek olarak aksolemmik akım, ekstrasellüler alandaki akım, kapiller kan akımı, intrasellüler akımlar gibi diğer fizyolojik olayların da beyaz cevher anizotropisine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (43,44,47).

2.2.2.2. DAG Artefaktları:

DAG'nin en önemli dezavantajı serebral yapılarda anatomik detayın konvansiyonel sekanslara göre yetersiz olmasıdır. Bu durum sekansın çok güçlü gradientler gerektirmesi ve sinyal-gürültü oranının yeterli düzeyde olmamasından kaynaklanır (39). Bu nedenle konvansiyonel MR sekansları eşliğinde değerlendirme yapılmalıdır.

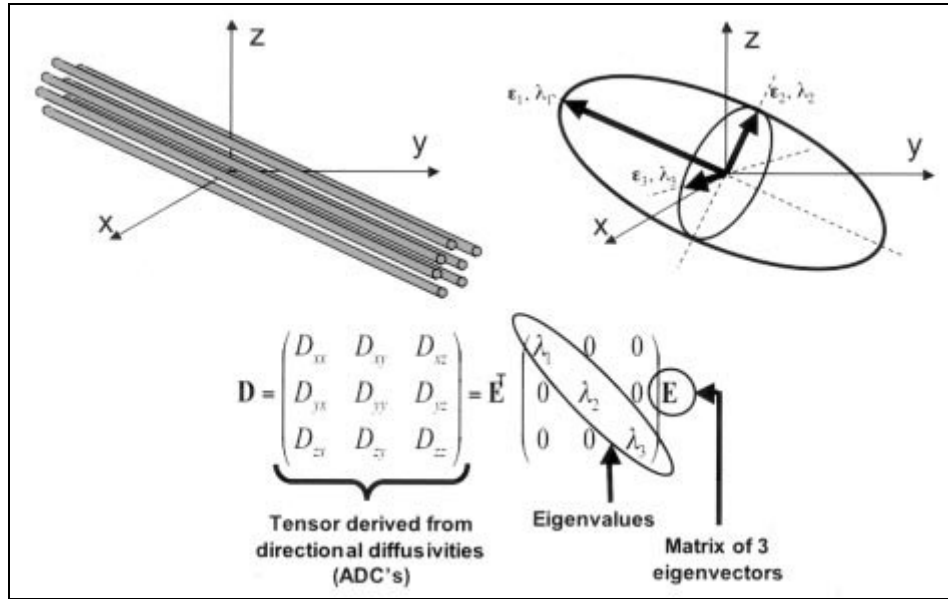
EPI sekansı manyetik duyarlılık (susceptibility) artefaktına çok duyarlıdır (39,46). Bunlar özellikle doku-kemik ve doku-hava ara yüzeylerin olduğu beyin sapı, bazal frontal loblar ve temporal loblarda görülür. Bu artefakt görüntü distorsiyonuna ve sinyal kaybına neden olur. Ancak bu artefaktların tanınması kolaydır. Tesla gücü daha yüksek (3 Tesla) MR cihazları kullanılarak veya paralel görüntüleme teknikleri ile (SENSE veya GRAPPA gibi) bu artefakt azaltılabilir (7,8,46).

Diğer bir artefakt hasta hareketidir. DAG mikroskobik düzeyde sıvı hareketini ölçtüğü için hasta hareketlerine oldukça duyarlıdır. Küçükte olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozar ve ADC ölçümlerinin güvenilirliğini ortadan kaldırır. Beyin parankim dokusunun her kardiyak siklusa 0,5 mm. hareket ettiği gösterilmiştir (23). Bu kadar küçük bir hareket konvansiyonel MR imajları için önemsiz olsa da difüzyon ağırlıklı imajlarda artefakta neden olabilir. Bu nedenle hızlı ya da ultra hızlı imaj teknikleri geliştirilmiştir. En belirgin hareket artefaktı ghosting (hayalet) artefaktıdır (23,36,37,38). Nedeni faz kodlama basamakları arasında olan hareket nedeni ile faz kontaminasyonu olmasıdır. Bu artefaktan kurtulmanın yolu faz kodlamanın rekonstrüksiyonudur. Navigator ekolar da hareket artefaktlarını düzeltmek için kullanılabilir (37,38). Ancak bu teknikte difüzyon gradientleri faz kodlama yönünde uygulanırsa daha etkili bir yarar sağlanır.

Önemli bir başka artefakt T2 parlama (T2-shine through) etkisidir (51). DAG'de kısıtlanmış difüzyon yüksek sinyalli, hızlı difüzyon ise düşük sinyalli olarak izlenir. Ancak DAG'de kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanında T2 sinylidir. Yani T2'de hiperintens olan lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli görülür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. T2 parlama etkisinden kurtulmanın en kolay ve güvenilir yolu ADC haritanın değerlendirilmesidir (51). DAG'de hiperintens görülen alanlar ADC haritada hipointens olmalı ve düşük ADC değerleri vermelidir. T2 parlama etkisi daha yüksek b değeri kullanılarak yani, görüntünün difüzyon ağırlığı artırılarak azaltılabilir. Uzun TE değeri kullanıldığında gradiyent kullanım süresinin uzar ve T2 etkisi belirginleşir. T2 etkisini azaltmak için TE süresi kısaltılmalıdır (23). Bu da gradiyent gücü artırılarak sağlanabilir. Yine eksponansiyel imajlar da bu artefaktan kurtulmanın bir başka yoludur (23). Eksponansiyel imajlar difüzyon ağırlıklı imajların $b=0$ olan T2 imajlara bölünmesi ile elde edilir.

2.2.3. Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG):

Difüzyon tensor görüntüleme (DTG), her bir voksel içindeki efektif difüzyon tensörünü ölçen, analiz eden ve bu bilgiyi gösteren yöntemdir. Difüzyonel anizotropinin hem yaygınlığını hem de yönünü gösterirken difüzyon oranı hakkında bilgi taşımaz (52). Moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı hareket (Brownian hareket) her yöne eşitse izotropik hareket; birtakım anatomik ya da fizyolojik engeller ile kısıtlanırsa anizotropik hareket denir. Serbest protonların beyaz cevher yolaklarına dik yöndeki difüzyonu en az olurken, onlara paralel yöndeki difüzyon en fazla olur. Tensör, her bir yöne olabilecek moleküler hareketi hesaplamak için gereklidir. İzotropik difüzyon küre şeklinde gösterilirken; anizotropik difüzyon, uzun aksı ortamdaki maksimum difüzyonun yönüne paralel olan elipsoid şekilde gösterilir (26,52). (Şekil-9)



Şekil 10. Beyaz cevher dizilimi, difüzyon tensör matrisi ve matrisin elipsoid şekilde gösterimi. Beyaz cevher yolaklarına paralel yönde difüzyon en fazla olacağından elipsoid o yöne doğrudur.

Difüzyon tensörü basit anlamda difüzyonu üç boyutlu ortamda tanımlayan matematiksel model olarak tanımlanabilir. Basit bir tensör oluşturmak için en az 6 yönde difüzyon gradientinin uygulandığı ve 1 adet uygulanmadığı ($b=0$) toplam 7 ölçüm gerekir (53). İşlem sonucunda fraksiyonel anizotropi (FA), göreceli anizotropi (RA) ve ADC

haritaları elde edilir. FA elipsoidin ne kadar elonge olduğunu işaret eder (0= izotropi, 1= maksimum anizotropi, sıklıkla 1000 ile çarpılır). FA, yüksek değerlerin hiperintens, düşük değerlerin hipointens gösterildiği gri skala harita şeklinde ya da belirli işlemler sonrası renkli harita veya traktografi haritası şeklinde gösterilebilir. FA imajlar gri ve beyaz cevher arasında T1 ve T2 ağırlıklı imajlardan daha fazla kontrast gösterir (26).

2.2.4. Beyin Matürasyonu ile İzlenen Değişiklikler:

Preterm ve term yenidoğanlarda ADC haritalarında hipointens gri cevher ile hiperintens beyaz cevher arasındaki belirgin kontrast farkı, ilk yıl içinde matürasyondaki artışa paralel olarak azalır ve peritrigonal ile prefrontal bölgedeki hiperintensite dışında beyinin büyük bölümü 9. ay civarında izointens hale gelir. Daha hızlı myelinize olan duyu ve motor yolaklar kortekse göre daha hipointens olarak izlenirken daha geç matüre olan frontoparyetal yolaklar ise daha hiperintens olarak izlenirler. Anizotropi temelde beyaz cevher yolaklarına bağlıdır. Doğumdan itibaren yaşla birlikte total su miktarı azalırken, myelinizasyon ve yolakların organizasyonu artar. Bu anatomik gelişim sonucu yaşla ADC azalırken, FA artar (54,55). Bunun aksine yaşa bağlı beyaz cevher dejenerasyonu yaklaşık 40 yaş üzerinde başlar. Myelin ve aksonal yıkım sonucu çocukluk dönemindeki aksine hücre dışı sıvı artar. Bu da ADC’de artışa FA’da azalmaya neden olur (54).

2.2.5. Nörodejeneratif Hastalıklarda DAG:

Primer veya sekonder beyaz cevher hastalıklarında anizotropide azalma izlenir. Beyinde anormal difüzyon, artma ve azalma olmak üzere iki şekilde izlenir. Her iki durumda da anizotropide azalma mevcuttur. DAG ile ayırıcı tanıda önemli olan ödem tipleri ayrılabilir. Altta yatan patofizyolojik mekanizmaya göre beyinde üç tip ödem şekli vardır. Bunlar vazojenik, interstisyel ve sitotoksik ödemdir. Sitotoksik ödemde (lökodistrofilerde myelin ödemi) difüzyon kısıtlanması; diğer iki ödemde ise difüzyon artışı izlenir. Beyaz cevher hastalıklarını değerlendirmede vazojenik ödem ile myelin ödemi ayırmak

önemlidir. Lökodistrofide myelin ödemi aktif demyelinizasyon ile ilişkilidir. MRG ile vazojenik ödem ile myelin ödemi ayıramazken DAG'de myelin ödemi hiperintensite ile kolayca tanınır. Hem akut hem kronik histopatolojik değişiklikler MRG'de T2 ağırlıklı serilerde hiperintens izlenirken DAG'de belirgin farklılıklar gösterirler. DAG ile hastalık aktivitesi hakkında bilgi sahibi olabiliriz.

DAG ile myelin ödemi göstermeyen ile az, orta derece ve şiddetli myelin ödemi gösteren hastalıkları ayırabiliriz. Hastalıkların seyirleri ve histopatolojik özellikleri hakkında bilgi sahibi olabiliriz. Ancak aynı histopatolojik özelliklere sahip bazı hastalıkların farklı DAG bulguları gösterebildiği saptanmıştır. Örneğin, vakuol oluşturan myelinopati izlenen, van der Knaap hastalığı ve L-2 hidroksiglutarik asidüride myelin ödemi ile ilişkili bulgular izlenmezken Canavan hastalığı ve Akça ağaç şurubu hastalığında izlenebilir (56).

Lizozomal hastalıklardan metakromatik lökodistrofide, hastalığın akut fazında DAG'de orta derecede hiperintensite izlenir. ADC haritasında bu hiperintensitenin bir kısmının T2 parlama etkisine bağlı olduğu görülebilir. Hastalığın kronik fazında ise difüzyonda artış izlenir (57). Bir diğer lizozomal hastalık globoid hücreli lökodistrofide (Krabbe hastalığı), hastalığın erken evresinde aktif demyelinizasyon alanlarında hiperintensite izlenebilir. Myelin ödeme bağlı olan bu kısıtlanma daha sonra myelinin kaybıyla difüzyon artışına ve anizotropide azalmaya dönüşür (58). GM2 gangliodozlardan Tay-Sachs hastalığında myelin ödemi olmadan düşük dereceli demyelinizasyon sürecini yansıtan nonspesifik bulgular izlenir (56).

Peroksizomlar lipid metabolizmasında önemli olup normal myelinizasyon ve myelinin devamlılığından sorumludurlar. Zellweger sendromunda, DAG'de belirgin gecikmiş myelinizasyona bağlı hipointensite izlenir. DTG'de belirgin azalmış fraksiyonel anizotropi ve artmış ADC değerleri saptanır (59). X'e bağlı adrenolökodistrofide, santralde inaktif demyelinizasyonun, ortada enflamatuar hücreler ile orta derecede myelin ödeminin ve en dışta aktif demyelinizasyonun bulunduğu üç farklı zon izlenir. DAG'de iç zon hipointens, orta zon difüzyon kısıtlanmasına bağlı orta derecede hiperintens, dış zon olasılıkla T2 parlama etkisine bağlı hafifçe hiperintens izlenebilir (43,56).

Organik asidopatilerden L-2-hidroksiglutarik asidürde DAG'de periferik hemisferik beyaz cevherde hipointensite izlenir. Myelin ödemi ile uyumlu hiperintensite izlenmez. Beyaz cevher lezyonlarında ADC değerleri artmıştır (60). Canavan hastalığında beyaz cevherin süngerimsi dejenerasyonu ile birlikte myelin ödemi mevcuttur. Akut dönemde DAG'de hiperintensite ve düşük ADC değerleri izlenebilirken, kronik dönemde difüzyon artışı izlenir (43,56).

Aminoasidopatilerden akçağaç şurubu hastalığında, DAG'de yenidoğan döneminde myelinize alanlarda myelin ödemiyle uyumlu keskin sınırlı hiperintensite ve ADC haritasında hipointensite izlenir (61). Hiperhomosistinemide, erken başlangıçlı formlarında geniş ve belirgin hiperintensite izlenebilir (56). Fenilketonürde serebral periventriküler beyaz cevherde difüzyon kısıtlanması veya artışı izlenebilir. Bu durum hastalığın farklı süreçlerini gösterebileceği gibi farklı iki histopatolojik değişikliğe bağlı olabilir (26,56,62).

Van der Knaap hastalığında, periferik beyaz cevher daha çok etkilenir, frontoparyetal ve temporal subkortikal büyük kist formasyonları izlenir. DAG'de subkortikal kistlerde daha belirgin olmak üzere hipointensite ve yüksek ADC değerleri saptanır (63). Vanishing beyaz cevher hastalığında DAG'de periventriküler alanda belirgin, diğer alanlarda orta derecede hipointensite ve ADC haritasında hiperintensite izlenir (56). Pelizaus-Merzbacher hastalığında yenidoğan döneminde izlenen difüzyon görüntüleme özellikleri mevcuttur (43,56).

2.3. KALITIMSAL NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Lökodistrofi terimi çoğunlukla beyin beyaz cevherini tutan, kalıtsal ve sıklıkla metabolik orijinli hastalıkları tanımlasa da aynı zamanda edinsel nedenlerle oluşan patolojileri de kapsamaktadır. Primer olarak gri cevherin tutulmasına poliodistrofi denir. Lökodistrofilerde patolojik süreç gecikmiş miyelinleşme, demiyelinizasyon veya bunların birleşimini içerebilir.

2.3.1. Miyelin Yapısı ve Normal Miyelinleşme:

Miyelin, oligodendrogliaların genişleyerek aksonlar etrafında spiral şeklinde sarılması sonucu oluşur. Protein (%30) ve lipid (%70) ana yapısını oluşturur. Miyelin basic protein ve proteolipid protein iki ana miyelin proteindir. Lipid tabakasını galaktoserebrozid ve sülfatidden oluşan dış tabakada bulunan glikolipidler, kolesterol ve iç tabakada bulunan fosfolipidler oluşturur. Miyelin akson silindiri boyunca segmenter olup Ranvier boğumları ile ayrılır. Miyelinleşme akson boyunca iletimi hızlandırır. Miyelin kaybı iletim hızında yavaşlamaya, aksonal iskeletin moleküler yapısının stabilitesinin bozulmasına yol açar (32).

Miyelinleşme intrauterin beşinci ayda başlar, hayat boyu devam eder. Miyelinleşen beyaz cevherde su oranı azalır (64). İlk üç ayda hızlı olan miyelinleşme aşağıdan yukarıya, arkadan öne ve merkezden çevreye doğru ilerler. Entegrasyonu sağlayan yapılar daha önce miyelinleşir. Dorsal medulla, orta beyin, inferior ve süperior pedinkül, talamusun ön ve yan bölgeleri, internal kapsülün arka bacağı, sentrum semiovalenin merkezi ve optik traktus doğumda miyelinleşmiştir. Üçüncü ayda serebellum, orta serebellar pedinkül, internal kapsülün ön bacağı miyelinleşmiştir. Korpus kallozumda miyelinleşme dört ile altıncı aylarda spleniumdan başlayarak öne doğru ilerleyerek sekizinci ayda tamamlanır. Birinci yılın sonunda yetişkin boyutuna ulaşır. Peritrigonal ve bazen frontal periventriküler beyaz cevherde 40 yaşına kadar miyelinleşmeyen alanlar kalır (terminal zon).

2.3.2. Klinik Bulgular:

Klinik bulgular özellikle kortikospinal yolak olmak üzere uzun yolakları içerir ama gri cevher tutulumu da görülebileceğinden nöbetlerde kliniğin bir parçası olabilir. Bilateral ve simetrik spastisite gelişebilir. Diğer uzun yolak bulgusu olan motor güçsüzlük ve ataksi izlenebilir. Optik atrofi geç dönemlerde görülebilir. Periferik myelin etkilenirse patella refleksi kaybolur. Davranışsal ve bilişsel bozukluklar herhangi bir evrede ortaya çıkabilir. Frontal lob beyaz cevher lezyonlarında affekte küntleşme ve spontanitede azalma gibi ciddi davranışsal bozukluklar izlenebilir. Asemptomatik hastalarda bile nöropsikolojik testlerde

defisitler görülebilir. Ateş ve travma gibi çevresel faktörler metabolik hastalığı tetikleyebilirler. Makrosefali (Canavan, Alexander, van der Knaap hastalığı), dismorfik özellikler (infantil Refsum, Zellweger hastalığı, fukosidoz, neonatal adrenolökodistrofi vs.), periferik nöropati (metakromatik lökodistrofi, Krabbe hastalığı), optik atrofi (nöronal seroid lippofüsinosis) ayırıcı tanı listesini azaltan bulgulardır (32).

2.3.3. Sınıflama:

Yapılan çalışmalarda nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde enzim defektleri ve organel disfonksiyonun önemi anlaşılmıştır. Buna göre nörodejeneratif hastalıklar lizozomal depo, peroksizomal, mitokondrial disfonksiyon, amino asit ve organik asit metabolizması hastalıkları gibi gruplara ayrılırlar (Tablo-2.3). Metabolik defektin henüz aydınlatılmadığı nörodejeneratif hastalıklar bulunmaktadır (21,65).

Tablo 2.3. Metabolik defekte ve organel disfonksiyonuna göre sınıflama

Lizozomal hastalıklar	Peroksizomal hastalıklar	Amino asit ve organik asit metabolizması bozuklukları	Mitokondrial hastalıklar	Bilinmeyen metabolik defekt
Metakromatik lökodistrofi Krabbe hastalığı Mukopolisakkaridoz Niemann-Pick hastalığı Gaucher hastalığı Tay-Sachs hastalığı Nöronal seroid lipofüsinosis	Adrenolökodistrofi Zellweger hastalığı Refsum hastalığı Rizomelik kondrodizplazi punktata	Akçaağaç şurubu hasatlığı Nonketotik hiperglisinemi Fenilketonüri Hiperhomosistinemi Glutarik asidüri tip-1 L2 hidroksiglutarik asidüri Canavan hastalığı	Leigh hastalığı Kearns-Sayre sendromu MELAS MERRF Menkes hastalığı	Alexander hastalığı van der Knaap hastalığı Pelizaus-Merzbacher hastalığı Cockayne sendromu Vanishing beyaz cevher hastalığı

Kalıtımsal nörodejeneratif hastalıkları ağırlıklı olarak gri veya beyaz cevheri tutumalarına göre sınıflandırılabilirler (Tablo-2.4). Klinik bulgulardan nöbet, demans, görme kaybı daha çok gri cevheri tutan hastalıklarda; motor disfonksiyon, spastisite, hiperrefleksi ve ataksi daha çok beyaz cevheri tutan hastalıklarda izlenir. Ancak bu sınıflamalar hastalıkların başlangıç aşamasında yararlıdır ve bazı hastalıklar gri ve beyaz cevheri birlikte tutabilir (33,66). Hastalıkların geç fazlarında görüntüleme bulguları benzerdir.

Tablo 2.4. Ağırlıklı olarak tuttukları anatomik bölgeye göre sınıflama

Primer olarak beyaz cevheri tutanlar	Gri ve beyaz cevheri birlikte tutanlar	Primer olarak gri cevheri tutanlar
<i>Miyelinleşmenin olmadığı</i>	<i>Kortikal gri cevher ve beyaz cevher</i>	<i>Kortikal gri cevher</i>
-Pelizaus-Merzbacher hastalığı -Trikodistrofi -18q sendromu	-Fukayama konjenital muskuler distrofi -Walker-Walburg sendromu -Mukopolisakkaridozlar -Jeneralize peroksizomal hast.	-Nöronal seroid lipofüsinosis -Mukolipidoz tip I
<i>Erken dönemde derin beyaz cevher</i>	<i>Derin gri cevher ve beyaz cevher</i>	<i>Derin gri cevher</i>
	Primer olarak talamus	-Leigh hastalığı -MELAS -Hallervorden-Spatz hastalığı -Kernikterus -Metilmalonik asiemi
-Krabbe hastalığı -Metakromatik lökodistrofi -Adrenolölodistrofi -Akçaağaç şurubu hastalığı -Fenilketonüri	-Krabbe hastalığı -Tay-Sachs hastalığı -GM1 ganglisidoz	
<i>Erken dönemde subkortikal beyaz cevher</i>	Primer olarak globus pallidus	
	-Canavan hastalığı -Kearns-Sayre hastalığı -Akçaağaç şurubu hastalığı	
-Canavan hastalığı -Alexander hastalığı -van der Knaap hastalığı -Galaktozemi	Primer olarak striatal	
	-Leigh hastalığı -MELAS -Cockayne -Wilson	

Kalıtımsal nörodejeneratif hastalıklar primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir. Primer lökoensefalopatilerde beyaz cevher ağırlıklı olarak tutulurken sekonderlerde gri cevher ve bazal ganglia, serebellum, vasküler sistem gibi diğer beyin yapıları tutulur. Sekonder lökoensefalopatilerde hem akson hem de myelin daha diffüz olarak destrükte olur. Primer lökoensefalopatiler üç gruba ayrılır (1,32,56).

Klasik dismiyelizan hastalıklarda, anormal beyaz cevher oluşumu ve aksonlar göreceli olarak korunurken normal olarak oluşmuş myelinde kayıp vardır. Adrenolökodistrofi, metakromatik lökodistrofi, globoid hücreli lökodistrofi (Krabbe hastalığı) buna örnektir.

Hipomiyelinizasyon oluşturan hastalıklarda, miyelinleşmede gecikme veya azalmış miyelin üretimi mevcuttur. Spesifik miyelin protein sentezinde bozukluk, miyelin prekürsörlerinde yetersizlik veya oligodendroglia ile miyelin oluşumuna toksik maddelerin birikmesi buna neden olabilir. Pelizaeus-Merzbacher hastalığı, Alexander hastalığı, 18q sendromu buna örnektir.

Vakuol oluşturan miyelinopatilerde, dejeneratif beyaz cevher kistik formasyon oluşturan sıvı ile yer değiştirir. Canavan hastalığı ve van der Knaap hastalığı buna örnektir.

Sekonder lökoensefalopatiler metabolik, mitokondrial, vasküler, enfeksiyöz, müsküler distrofi, genetik (sendromik) hastalıkları içerirler.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada 2002-2006 yılları arasında bölümümüz Manyetik Rezonans görüntüleme ünitesinde nörometabolik hastalık ötanısıyla MRS ve/veya difüzyon MR incelemesi yapılan, klinik, laboratuvar ve/veya genetik çalışmalarla kalıtsal nörodejeneratif hastalık tanısı alan 22 çocuk hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların 18'i MRS ve difüzyon MR, 2'si sadece difüzyon, 2'si sadece MRS ile değerlendirilmiştir. Lezyonlar çoklu voksel görüntüleme yapılanlarda karşı taraf normal alanla ve ayrıca tüm hastalar yaş ve cinsiyet benzer kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Kontrol grubundaki olguların beyin MR tetkiki baş ağrısı, geçirilmiş nöbet gibi nedenlerle yapılmıştı. Hasta grubu çeşitli nörodejeneratif hastalıklardan, metakromatik lökodistrofi (n=4), van der Knaap hastalığı (n=4), Leigh hastalığı (n=2), mitokondrial ensefalopati (n=1), akçaağaç şurubu hastalığı (n=2), Canavan hastalığı (n=2), glutarik asidüri Tip-1 (n=1), L-2-Hidroksiglutarik asidüri (n=1), Pelizaus-Merzbacher (n=1), galaktozemi (n=1), Tay Sachs (n=1), X-Adrenolökodistrofi (n=1), rizomelik tip kondrodizplazi punktata (n=1), oluşmaktadır. Hasta grubunda yer alan olguların 6'sı kız 16'sı erkekti ve yaşları 10 gün ile 171 ay arasında değişiyordu. Hastaları kliniğimize ileri inceleme amacıyla gönderen, tedavi ve takiplerini yapan iki pediatrik nöroloji uzmanından ve hastaların dosyalarından hastaların klinik bulguları, laboratuvar incelemeleri, varsa genetik çalışma sonuçları ile takip bulguları sonucunda aldıkları tanıları öğrenildi.

MR incelemeleri 2 yaşın altındaki çocuklarda ve infantlarda doğal uyku halinde iken veya kloralhidrat ile (75 miligram/kilogram) oral sedasyon verilerek yapıldı. Daha büyük çocuklarda, MR incelemesini tolere edemeyenlerde, ailenin yazılı izniyle anestezi uzmanı gözetiminde gerekli kontrolleri yapılarak ve MR incelemesini tolere edebilen çocuklarda anestezi gerçekleştirildi.

Tüm hastaların beyin MR incelemeleri 1,5 Tesla (Intera Achieva ve Gyroscan Intera, Philips, Netherland) MR cihazı ile standart kafa koili kullanılarak yapıldı. Kliniğimizde pediatrik hastalara rutin olarak uygulanan sekanslar, spin eko T1- sagittal, turbo spin eko T2-

aksiyal ve fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) aksiyal, daha önce MR incelemesi yapılmayan hastalarımızda alındıktan sonra aksiyal single-shot EPI DA MR ile lezyonların yerleşimine ve boyutuna göre tek ve/veya çoklu voksel MRS incelemesi yapıldı.

Aksiyal single-shot EPI DA MR görüntüleme aşağıdaki parametreler kullanılarak elde edildi: TR/TE= 5200/105 ms; field of view(FOV)= 240 mm; matrix= 128x128; kesit kalınlığı = 5mm; kesitler arası gap= 1,5 mm. Tüm beyin 22 kesitte incelendi. Her bir kesit için $b=0$ ve $b=1000 \text{ sn/mm}^2$ olan iki farklı b değeri kullanıldı. Difüzyon gradientleri birbirine dik olarak 3 ayrı yönde (x,y,z) uygulandı. Her kesit için 5 görüntü, toplam olarak 110 görüntü elde edildi. Tüm görüntüler 23 sn.'de elde olundu. Elde edilen 5 görüntü seti sırasıyla $b=0$, x, y, z yönlerinde anizotropik ve isotropic (=trace) difüzyon kesitlerini içeriyordu. Görüntülerdeki T2 etkisi nedeni ile yorum hatasına düşmemek için bilgisayarın software'i tarafından ADC değerleri otomatik olarak ölçülerek ADC harita görüntüler hazırlandı ve departmanımızda kullandığımız PACS (picture archiving and communication system) sistemine tüm görüntüler gönderildi.

Proton MRS incelemesi, rutin MR görüntülemeye veya lokalizasyon amacıyla alınan hızlı T2 ağırlıklı sekanslarda lezyonların yaygınlığına ve boyutuna karar verildikten sonra tek ve/veya çoklu voksel olarak kısa ve uzun TE(23, 288 ms) ile yapıldı. Tek voksel MRS incelemesi PRESS sekansı kullanılarak yapıldı. Voksel boyutu en az $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}$, en fazla $2.5 \times 2.5 \times 2.5 \text{ cm}$ olup etkilenmiş beyin parankimi ile normal olarak izlenen alanlardan ölçüm yapıldı. İnceleme sonucunda N-asetil aspartat (NAA)/Kreatin(Cr), Kolin(Cho)/Cr, myoinositol(mI)/Cr, glutamin-glutamat(Glx)/Cr oranları görsel olarak ve bilgisayar analizi ile değerlendirildi. Ayrıca laktat ve diğer anormal pikler kaydedildi.

MRS incelemesinde, beyaz cevher lezyonu olan 18 hastanın NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr, Glx/Cr değerleri yaş ve cinsiyet benzer 14 kontrol grubu hastasıyla karşılaştırıldı. MRS incelemesi olmayan 2 hasta ve sadece gri cevheri (bazal ganglionlar) tutan 2 mitokondrial ensefalopati hastası istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır. Sadece bazal gangliyon tutulumu olan 2 mitokondrial ensefalopati hastası bulguları yaş ve cinsiyet benzer kontrol grubuyla karşılaştırılarak sunulmuştur. Aksiyal single-shot EPI DA MR

görüntüntülemeye, beyaz cevher lezyonu olan 17 hastanın lezyonlardan ADC ölçümleri ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme sinyal özellikleri yaş ve cinsiyet benzer 23 kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubu için difüzyon ağırlıklı görüntüler görsel olarak değerlendirilmiştir. ADC ölçümleri, alanı 25,2 ve 56,5 mm² olan iki ayrı standart ölçüm dairesi(region of interest:ROI) kullanılarak yapıldı. Bu ROI b=0 görüntüler üzerinde ölçüm yapılacak olan noktaya yerleştirilmiş ve sistem tarafından otomatik olarak ADC harita üzerinde aynı noktaya transfer edilmiştir. ADC değeri ROI içinde standart deviasyonu ile beraber ölçüldü. Aksiyal single-shot EPI DA MR görüntüntülemesi olmayan 2 hasta ve sadece gri cevheri (bazal gangliyonlar) tutan 3 hasta istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır. Sadece bazal gangliyon tutulumu olan 3 mitokondrial ensefalopati hastası bulguları yaş ve cinsiyet benzer kontrol grubuyla karşılaştırılarak sunulmuştur.

Her iki incelemede yaşların karşılaştırması Mann Whitney U testi ile cinsiyet karşılaştırması ise Fisher Exact test (ki kare) ile yapılmış olup kontrol grubu seçimi uygun bulunmuştur. İstatistiksel karşılaştırma için sadece beyaz cevher tutulumu alanından ölçülen değerler alınmış olup sadece bazal ganglion tutulumu olan hastalar ölçüm dışı bırakılmıştır. Aksiyal single-shot EPI DA MR görüntüntülemeye elde edilen ADC değerleri ve MRS incelemesinde elde olunan metabolit değerleri kontrol grubuyla Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Bu çalışma öncesinde anabilimdalı akademik kurulundan ve fakülte etik kurulundan izin alınmıştır (Ek-1).

4. BULGULAR

Olguların 6'sı kız 16'sı erkekti ve yaşları 10 gün- 171 ay arasında değişmekte olup yaş ortalaması 7,8 ay olarak saptandı. Tüm hastaların tanıları, önemli nörolojik bulguları ve tanı yöntemleri Tablo-5.1' de toplu olarak verilmiştir. Olguların hepsinde ortak nörolojik bulgular hafif ve orta derecede motor mental retardasyon, derin tendon reflekslerinde artma ve spastisiteydi. Leigh ve akçaağaç şurubu hastalığı olan dört hastanın en önemli özelliği neonatal ensefalopati, Pelizaus-Merzbacher olan tek hastanın nistagmustu. Canavan hastalığı olan iki hasta birinde baş çevresi normalken diğerinde mikrosefali mevcuttu. Van der Knaap hastalarının hepsinde makrosefali ve ilerleyici motor mental retardasyon (MMR) vardı.

MRS ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile klinik bulgular, özellikle Canavan hastalığı, mitokondrial ensefalopati, Akçaağaç şurubu hastalığı ve galaktozemide primer tanı koydurucu yöntem olup daha sonra enzim çalışmaları ve/veya genetik analizle doğrulanmıştır. Adrenolökodistrofide MRS ve difüzyon incelemenin yanı sıra tipik rutin kontrastlı MR görüntüleme bulguları, van der Knaap olan üç hastada subkortikal kistler tanıda yardımcı oldu. Mitokondrial ensefalopati tanılı üç hastada (ikisi Leigh hastalığı) kan ve BOS'ta laktik asidoz vardı. Bunlardan klinik bulguları atipik olan bir Leigh hastasında tanı genetik analizle doğrulandı. Akçaağaç şurubu hastalığı tanılı iki hastada idrarda dallı zincirli amino asitlerde artma izlendi. Metakromatik lökodistrofili üç hastada Arilsülfataz-A eksikliği izlenirken bir hastada klinik ve radyolojik bulgularla tanı konuldu. L-2-hidroksiglutarik asidüri olan bir hastada idrarda hidroksiglutarik asit artışı izlendi. Glutarik asidüri tip-1 tanılı bir hastada idrarda organik asit analizinde glutarik asit izlendi ve genetik analiz de hastalığı doğruladı. Galaktozemili tanılı bir hastada MRS'de galaktitol piki görülmesi üzerine yapılan incelemelerde karaciğer fonksiyonlarında yükselme, idrarda redüktan madde ve idrar kromatografisinde galaktoz saptandı. Rizomelik tip kondrodizplazi punktata olan bir hastada beyaz cevherde yamalı intensite artışı, nonspesifik MRS ve DAG bulguları mevcuttu ancak rizomelik tip cücelik, epifizlerde punktate fragmente görünüm ve genetik çalışmalarla tanı konuldu. Tay Sachs hastalığı olan bir hasta nonspesifik bulgular izlenmekle birlikte diğer klinik ve radyolojik bulgularla tanı aldı.

Hasta no	Tanı	Önemli nörolojik bulgu	Tanı yöntemi
1	Pelizaus-Merzbacher	Orta derece MMR,gözde nistagmus	Radyoloji+Klinik
2	van der Knaap	Makrosefali, ilerleyici MMR, ataksi, spastik tetraparezi	Radyoloji+Klinik, idrar kan aminoasitleri; idrar organik asitleri, laktik asit, pirüvik asit düzeyleri N)
3	Metakromatik lökodistrofi	Orta derece MMR	Radyoloji, Arilsülfataz A eksikliği
4	van der Knaap	Makrosefali, ilerleyici MMR	İdrarda amino asit kromatografisi
5	Metakromatik lökodistrofi	Orta derecede MMR	Radyoloji, Arilsülfataz A eksikliği
6	Metakromatik lökodistrofi	Hafif MMR	Radyoloji, Arilsülfataz A eksikliği
7	L-2-Hidroksi glutarikasidüri	Orta derece MMR, afebril nöbet, alt ext derin tendon refleksi artma	Radyoloji, idrarda artmış hidroksiglutarik asit
8	Galaktozemi	Hipotoni, nöbet, kilo kaybı	Radoloji , hepatomegali, PZ,APTZ, D-DIMER ile AST,ALT,ALP yüksek, idrarda redüktan madde 3+, idrar kromatografisi yüksek galaktoz
9	Canavan Hastalığı	Mikrosefali, hafif derece mental retardasyon	Radyoloji
10	Mitokondrial ensefalopati	Ensefalopati	Radyoloji , kan ve BOS laktik asidoz
11	Canavan Hastalığı	Normal baş çevresi,ilerleyici MMR,spastik tetraparezi,nöbetler	Radyoloji , genetik analiz
12	Metakromatik lökodistrofi	Spastik tetraparezi, bilateral optik atrofi, afebril nöbetler, progresif nöromotor fonksiyon kaybı	Radyoloji+Klinik, Canavam mutasyonu negatif,
13	van der Knaap	Makrosefali, ilerleyici nöromotor fonksiyon kaybı	Radyoloji , genetik analiz
14	Akçaağaç şurubu hastalığı	Neonatal ensefalopati,ileri derecede artmış spastisite	İdrar ve kan amino asit kromatografisinde dallı zincirli amino asitlerde artma
15	Glutarik asidüri Tip-1	Yürüme ve konuşmada bozulma, boynunu tutamama, kasılma(sağ kol flex ve elde yumruk şeklinde), DTR artmış	İdrarda organik asit analizi (glutarik asit +), genetik analiz
16	Leigh Hastalığı	Ensefalopati, halsizlik, başını tutamama, uykuya eğilim, DTR artmış	Radyoloji , kan ve BOS laktik asidoz
17	Tay Sachs	Nörolojik takip yok	Diğer radyolojik ve klinik bulgular
18	Rizomelik tip kondrodizplazi punktata	Nörolojik takip yok	Diğer radyolojik ve klinik bulgular rizomelik(öz.humerus) tipte cücelik, epifizlerde punktata fragmente görünüm
19	van der Knaap	Makrosefali, ilerleyici MMR	Radyoloji+Klinik
20	Akçaağaç şurubu hastalığı	Neonatal ensefalopati,ileri derecede artmış spastisite	İdrar ve kan amino asit kromatografisinde dallı zincirli amino asitlerde artma
21	X-Adrenolökodistrofi	Status epileptikus, görme ve işitme fonksiyonlarında kayıp, asemptomatik adrenal yetersizlik	Radyoloji, VLCFA düzeylerinde artma, erkek kardeşi de aynı hastalıktan ex
22	Leigh Hastalığı	Ensefalopati,halsizlik,uykuya eğilim,üst ekst kuvvet kaybı	Radyoloji, kan ve BOS laktik asidoz, genetik analiz

Tablo 5.1. Hastaların tanıları, önemli nörolojik bulguları ve tanı yöntemleri, MMR:Motor mental retardasyon, DTR: Derin tendon refleksi

MRS ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile klinik bulgular, özellikle Canavan hastalığı, mitokondrial ensefalopati, Akçaağaç şurubu hastalığı ve galaktozemide primer tanı koydurucu yöntem olup daha sonra enzim çalışmaları ve/veya genetik analizle doğrulanmıştır. X-adrenolökodistrofide MRS ve difüzyon incelemenin yanı sıra tipik rutin kontrastlı MR görüntüleme bulguları, van der Knaap tanılı üç hastada subkortikal kistler tanıda yardımcı oldu. Mitokondrial ensefalopatili üç hastada (ikisi Leigh hastalığı) kan ve BOS'ta laktik asidoz vardı. Bunlardan klinik bulguları atipik bir Leigh hastası genetik analizle doğrulandı. Akçaağaç şurubu hastalığı olan iki hastada idrarda dallı zincirli amino asitlerde artma izlendi. Metakromatik lökodistrofili üç hastada Arilsülfataz-A eksikliği izlenirken bir hastada klinik ve radyolojik bulgularla tanı konuldu. L-2-hidroksiglutarik asidüri olan bir hastada idrarda hidroksiglutarik asit artışı izlendi. Glutarik asidüri tip-1 tanılı bir hastada idrarda organik asit analizinde glutarik asit izlendi ve genetik analiz de hastalığı doğruladı. Galaktozemili bir hastada MRS'de galaktitol piki görülmesi üzerine yapılan incelemelerde karaciğer fonksiyonlarında yükselme, idrarda redüktan madde ve idrar kromatografisinde galaktoz saptandı. Rizomelik tip kondrodisplazi punktata olan bir hastada beyaz cevherde yamalı intensite artışı, nonspesifik MRS ve DAG bulguları mevcuttu ancak rizomelik tip cücelik, epifizlerde pıktat fragmente görünüm ve genetik çalışmalarla tanı konuldu. Tay Sachs hastalığı olan bir hastada nonspesifik bulgular izlenmekle birlikte diğer klinik ve radyolojik bulgularla tanı aldı.

MRS incelemesi yapılan 20 hastada yaş, cinsiyet, lezyonların dağılımı, yapılan inceleme ve metabolit değerleri toplu olarak tablo 5.2.'de verilmiştir. Mitokondrial ensefalopatili bir hasta ve Akçaağaç şurubu hastalığı olan bir hasta dışında tüm hastalara MRS incelemesi yapıldı. Onüç hastaya tek ve çoklu voksel inceleme birlikte, dört hastaya tek voksel inceleme, üç hastaya ise lezyonların dağılımı ve boyutu nedeniyle sadece çoklu voksel inceleme yapılmıştır. Hastalar kontrol gruplarıyla karşılaştırmalı olarak, biri pediatrik nöroradyoloji konusunda deneyimli olmak üzere iki radyolog tarafından değerlendirilmiştir.

Canavan hastalığı olan bir hastada serebral ve serebellar beyaz cevherde yaygın tutulum diğerinde bunun yanı sıra globus pallidus ve talamus tutulumu mevcuttu. Her iki hastada NAA düzeylerinde artış izlenmiş olup MRS ile tanı konuldu. Hastaların birinde Cho/Cr oranında artma, diğerinde minimal azalma, lakata piki, Glx ve mI artışı izlendi. Akçağaç şurubu hastalığı olan ve MRS incelemesi yapılan bir hastada beyin sapı düzeyinde yapılan iki incelemede NAA/Cr düzeylerinde belirgin artış gözlenmiştir. Kapsula interna posterior bacağı ve bazal ganglion düzeyinde yapılan incelemede 0,9 ppm lokalizasyonunda dallı zincirli aminoasitlere ait metil protonlarının oluşturduğu geniş pik izlendi. MRS ile hastaya tanı konuldu. Van der Knaap hastalığı olan dört hastada makrosefali ve serebral beyaz cevherde yaygın tutulum, hepsinde serebellar tutulum, üçünde subkortikal kistler, birinde internal ve eksternal kapsül tutulumu izlenmiştir. Serebral beyaz cevherden yapılan ölçümlerde üç hastada NAA/Cr'de azalma, bir hastada Cho/Cr'de belirgin ve iki hastada minimal artma, iki hastada belirgin ve bir hastada minimal mI/Cr'de artma, üç hastada minimal Glx/Cr'de artma saptanmıştır. Galaktozemi olan bir hastada serebral ve serebellar beyaz cevherde tutulum ve serebral beyaz cevherden yapılan ölçümde NAA/Cr'de azalma, Glx/Cr'de artma ve galaktitol piki izlenmiştir. Mitokondrial ensafalopati olan ve MRS incelemesi yapılan iki hastada belirgin laktat piki ve NAA/Cr'de minimal azalma, bir hastada Cho/Cr'de minimal artma, bir hastada mI/Cr'de ve Glx/Cr'de artma izlenmiştir. Glutarik asidüri tip-1 olan bir hastada periventriküler beyaz cevherde, putamen ve kaudat nukleusta tutulum; yapılan ölçümde NAA/Cr'de azalma, Cho/Cr'de minimal artma, mI/Cr'de ve Glx/Cr'de artma izlenmiştir. L-2-hidroksiglutarikasidüri olan bir hastada subkortikal beyaz cevher, globus pallidus ve her iki dentate nukleusta tutulum olup yapılan ölçümlerde NAA/Cr ile Cho/Cr oranları normal sınırlarda iken mI/Cr ve Glx/Cr'de minimal artma saptanmıştır. Metakromatik lökodistrofi olan üç hastada peritrigonal beyaz cevherde, bir hastada ayrıca serebellar beyaz cevher ve globus pallidusta tutulum ve bir hastada serebral atrofi izlenmiştir. Serebral beyaz cevherden yapılan ölçümlerde iki hastada NAA/Cr'de belirgin ve bir hastada minimal azalma, iki hastada Cho/Cr'de belirgin ve bir hastada minimal artma, iki hastada mI/Cr'de belirgin artma ve bir hastada Glx/Cr'de minimal artma izlenmiştir. Tay-Sachs hastalığı olan bir hastada periventriküler serebral beyaz cevher, talamus ve bazal ganglionlarda tutulum ve beyaz cevherden yapılan ölçümlerde NAA/Cr'de minimal azalma dışında bulgu izlenmemiştir. Rizomelik tip kondrodizplazi

punktata olan bir hastada serebral beyaz cevherde yamalı intensite artışları izlenmiş olup MRS incelemesinde Cho/Cr oranında azalma, mI/Cr oranında artma saptanmıştır. Pelizaus-Merzbacher olan bir hastada periventriküler ve subkortikal serebral beyaz cevherde tutulum olup MRS incelemesinde Cho/Cr oranında belirgin azalma saptandı. X-Adrenolökodistrofi olan bir hastada temporookspital beyaz cevher, korpus kallozum splenium kesimi ve kortikospinal traktta tutulum ve serebral beyaz cevherden yapılan ölçümlerde NAA/Cr'de belirgin azalma, Cho/Cr'de belirgin artma ve laktat piki izlenmiştir. Değişik patolojileri olan hastalardan elde edilen beyaz cevher tutulumu alanlarından elde edilen metabolit değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece NAA/Cr değerlerinde sınırda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Diğer metabolitlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte mI/Cr değerinde sonuca yansımayan bir farklılık izlendi.

Aksiyal single-shot EPI DA MR görüntülemesi yapılan 20 hastada yaş, cinsiyet, lezyonların dağılımı, DAG sinyal özelliği ve ADC değerleri toplu olarak tablo 5.2.'de verilmiştir. Lezyonlardan yapılan ölçümlerde farklı ADC değerleri ölçülmüştür. Akut nörolojik semptomlarla başvuran bir mitokondrial ensefalopati ve iki akçaağaç şurubu hastasında azalmış ADC değerleri saptandı. Glutarik asidüri tip-1'de periventriküler beyaz cevherde ADC değerlerinde azalma, putamen ve kaudat nukleusta ise artma olmak üzere farklı ADC değerleri ölçülmüştür. Tay-Sachs hastalığı olan bir hastada DAG sinyali izointens olup normal sınırlarda ADC deperleri ölçülmüştür. Diğer hastalarda ölçülen ADC değerleri normalin üzerindeydi. Değişik patolojileri olan hastalardan elde edilen ADC değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu ($p < 0.05$).

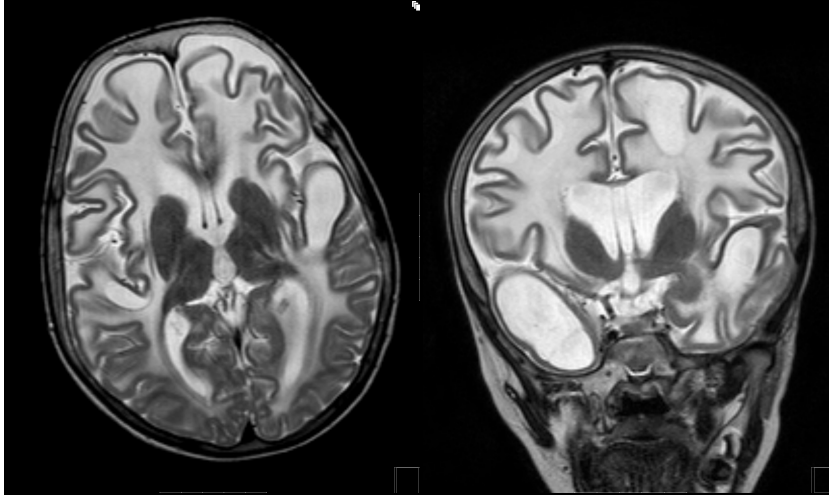
No	Yaş	Sex	Tanı	Lezyonların dağılımı	NAA/ Cr	Cho/ Cr	mI/ Cr	Glx/ Cr	Lac ve diğer	İnceleme
1	102 ay	E	Pelizaus-Merzbacher	Periventriküler ve subkortikal BC	1,63	0,72	0,46	0,40	-	T+Ç
2	125 ay	E	van der Knaap	Serebral BC yaygın Serebellar atrofi	1,09	1,17	5,57	1,09	-	T+Ç
3	21 ay	K	Metakromatik lökodistrofi	Bilateral peritrigonal BC	1,16	1,08	0,08	0,39	-	Ç (küçük lezyon)
4	81 ay	K	van der Knaap	Serebral BC yaygın Serebellar minimal atrofi	1,94	1,48	0,05	0,17	-	T+Ç
5	15 ay	K	Metakromatik lökodistrofi	Serebral,serebellar, KK atrofi	1,46	1,81	-	-	-	Ç (küçük lezyon)
6	80 ay	E	Metakromatik lökodistrofi	Bilateral peritrigonal BC	0,56	2,60	1,61	0,64	-	T+Ç
7	87 ay	E	L-2-Hidroksi glutarikasidüri	Subkortikal BC, globus pallidus, dentate nukleuslar	1,67	0,93	1,69	1,29	-	T+Ç
8	25 gün	E	Galaktozemi	Serebral BC, Serebellar BC	0,05	1,37	1,37	2,31	Galaktitol piki	T+Ç
9	171 ay	E	Canavan Hastalığı	Serebral BC yaygın	3,45	1,33	-	-	-	Ç
10	39 ay	E	Mitokondrial ensefalopati	Bazal ganglion	0,91	1,83	-	-	Lactat++	T+Ç
11	17 ay	E	Canavan Hastalığı	Serebral ve serebellar BC, talamus globus pallidus	2,93	0,86	-	-	Lactat+	T+Ç
12	52 ay	K	Metakromatik lökodistrofi	Periventriküler BC , serebellar BC globus pallidus	0,96	1,53	2,22	-	-	T+Ç
13	15 ay	E	van der Knaap	Serebral ve serebellar BC yaygın İnternal ve eksternal kapsül	0,87	1,09	1,03	1,22	-	T
14	1 ay	E	Akçaağaç şurubu hastalığı	Beyin sapı,serebellar beyaz cevher internal kapsül posterior bacağı derin serebral beyaz cevher	0,57	1,15	2,84	0,17	Lactat+ ve 0,9ppm'de geniş pik	T+Ç
15	37 ay	E	Glutarik asidüri Tip-1	Periventricular BC,putamen, caudat nukleus	1,07	1,05	1,19	1,60	-	T
16	24 ay	K	Leigh Hastalığı	Bazal ganglion	1,36	1,01	3,42	5,10	Lactat++	T
17	15 ay	E	Tay Sachs	Periventriküler BC	0,89	1,14	0,19	0,15	-	T
18	17 ay	E	Rizomelik tip kondrodizplazi punktata	Serebral BC yamalı intensite artışı	1,76	0,91	3,45	0,55	-	T+Ç
19	56 ay	E	van der Knaap	Serebral BC yaygın, serebellar BC minimal	1,49	1,15	2,76	1,36	-	T+Ç
20	143 ay	E	X-Adrenolökodistrofi	Subkortikal ve periventriküler BC	0,68	5,02	3,45	0,69	Lactat++	T+Ç

Tablo 5.2. MRS yapılan hastaların yaşları, cinsiyeti, tanıları, lezyonların lokalizasyonu, yapılan inceleme ve metabolit değerleri , BC:beyaz cevher, KK: Korpus kallozum, T: Tek voksel (single voksel), Ç: Çoklu voksel (multivoksel)

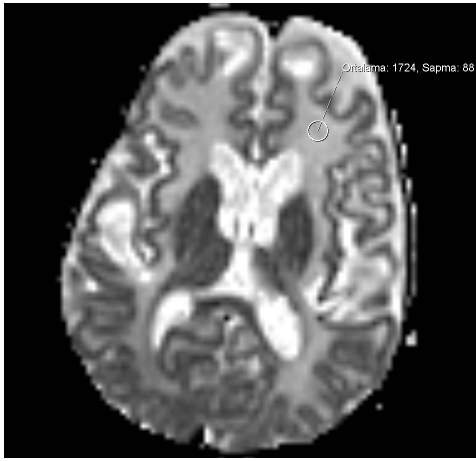
No	Yaş	Sex	Tanı	Lezyonların dağılımı	DAG özelliği	ADC değeri
1	102 ay	E	Pelizaus-Merzbacher	Periventriküler ve subkortikal BC	diffüzyon↑	0.95±0.05
2	125 ay	E	van der Knaap	Periventriküler ve subkortikal BC	diffüzyon↑	1.75±0.08
3	21 ay	K	Metakromatik lökodistrofi	Bilateral peritrigonal BC	diffüzyon↑	1.53±0.01
4	81 ay	K	van der Knaap	Periventriküler ve subkortikal BC	diffüzyon↑	1.95±0.05
6	80 ay	E	Metakromatik lökodistrofi	Bilateral peritrigonal BC	diffüzyon↑	0.73±0.08
7	87 ay	E	L-2-Hidroksi glutarikasidüri	Subkortikal BC, Globus pallidus, Dentate nukleuslar	diffüzyon↑ diffüzyon↑ diffüzyon↑	1.89±0.02 1.19±0.02 1.42±0.01
8	25 gün	E	Galaktozemi	Serebral BC Serebellar BC	diffüzyon↑ diffüzyon↑	1.86±0.05 1.31±0.04
9	171 ay	E	Canavan Hastalığı	Serebral BC yaygın	diffüzyon↑	0.98±0.04
10	39 ay	E	Mitokondrial ensefalopati	Bazal ganglion	diffüzyon↑	1.66±0.02
11	17 ay	E	Canavan Hastalığı	Serebral BC SerebellarBC Talamus Globus pallidus	diffüzyon↑ diffüzyon↑ diffüzyon↑ diffüzyon↑	0.85±0.05 0.73±0.03 0.69±0.05 0.68±0.03
12	52 ay	K	Metakromatik lökodistrofi	Periventriküler BC Serebellar BC Globus pallidus	diffüzyon↑ diffüzyon↑ diffüzyon↑	1.73±0.03 1.02±0.04 2.50±0.01
13	15 ay	E	van der Knaap	Periventriküler ve subkortikal BC	diffüzyon↑	1.95±0.03
14	1 ay	E	Akçaağaç şurubu hastalığı	Beyin sapı ve serebellar BC İnternal kapsül posterior bacağı Derin serebral BC	diffüzyon↓ diffüzyon↓ diffüzyon↓	0,32±0.01; 0,35±0.08 0,31±0.05 0,30±0.05
15	37 ay	E	Glutarik asidüri Tip-1	Periventricular BC, putamen,caudat nukleus	diffüzyon ↓ diffüzyon↑	0.63±0.05 1.08±0.03
16	24 ay	K	Leigh Hastalığı	Bazal ganglion	diffüzyon↓	0.60±0.04
17	15 ay	E	Tay Sachs	Periventriküler BC	izointens	1.10±0.05
18	17 ay	E	Rizomelik tip kondrodisplazi punktata	Serebral BC yamalı intensite artışı	diffüzyon↑	1.65±0.04
18	10 gün	E	Akçaağaç şurubu hastalığı	Beyin sapı ve Serebellar BC İnternal kapsül posterior bacağı Derin serebral BC	diffüzyon↓ diffüzyon↓ diffüzyon↓	0,21±0.05; 0,22±0.06 0,52±0.01 0,61±0.05
19	143 ay	E	X-Adrenolökodistrofi	Subkortikal ve periventriküler BC	diffüzyon↑	2,03±0.02
20	46 ay	K	Leigh Hastalığı	Bazal ganglion	diffüzyon↑	0.95±0.05

Tablo 5.2. DAG yapılan hastaların yaşları, cinsiyeti, tanıları, lezyonların lokalizasyonu, DAG özellikleri ve ADC değerleri, ADC değeri ($\times 10^{-5}$ cm²/sn), BC:beyaz cevher

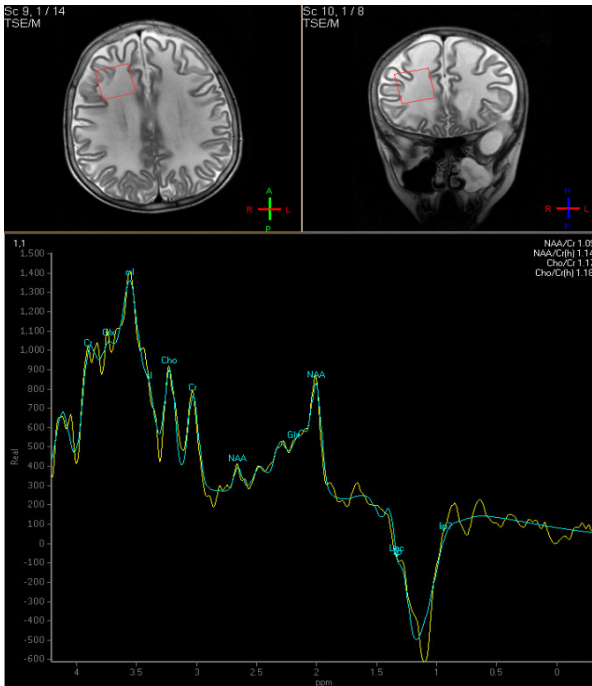
5. OLGU ÖRNEKLERİ



T2 aksiyel ve koronal



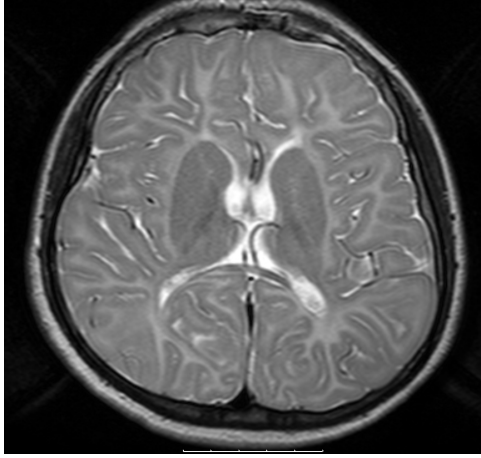
ADC



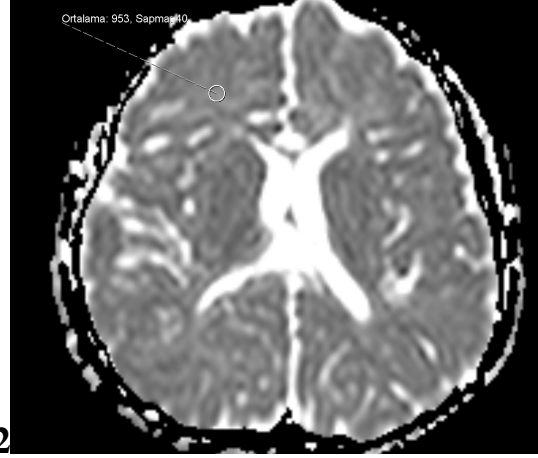
Tek voksel MRS

Olgu 1. *van der Knaap* hastalığı.

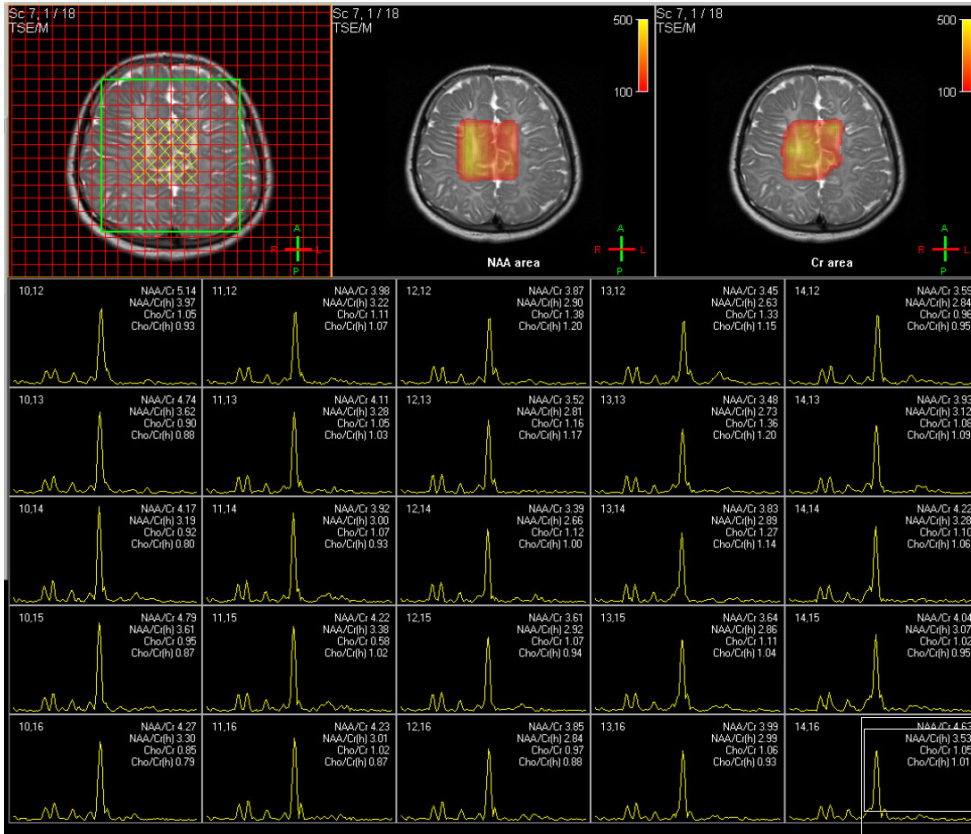
12,5 yaşında erkek hastada T2 ağırlıklı aksiyel ve sagittal görüntülerde beyaz cevherde yaygın sinyal artışı, frontal ve temporal loblarda subkortikal kistler izlenmiştir. Bazal ganglionlar normal olarak izleniyor. ADC haritasında belirgin difüzyon artışı mevcuttur. Tek voksel MRS incelemesinde NAA/Cr'de azalma, mI/Cr ile Glx/Cr'de artma izlenmiştir. Diğer metabolitler normal sınırlardadır.



T2



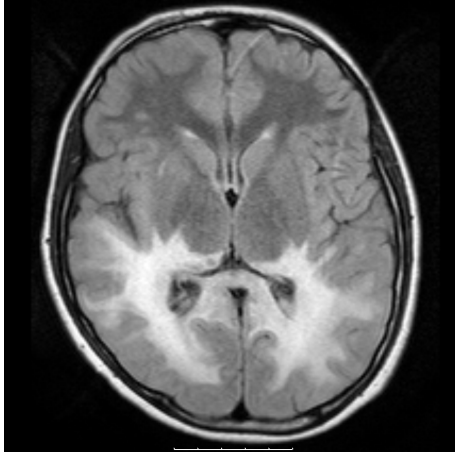
ADC



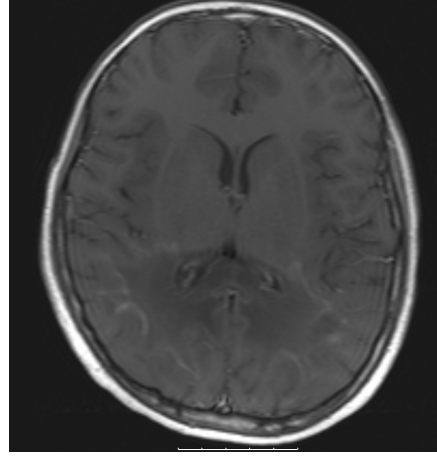
Çoklu voksel MRS

Olgu 2. Canavan hastalığı.

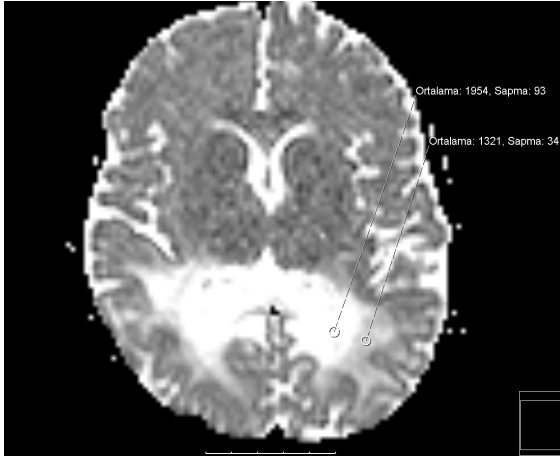
14 yaşında erkek hastada T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde beyaz cevherde periferde daha belirgin olan yaygın sinyal artışı mevcuttur. ADC değerlerinde minimal artış izlenmiştir. Çoklu voksel MRS incelemesinde NAA/Cr'de belirgin artma, Cho/Cr'de minimal artma izlenmiştir.



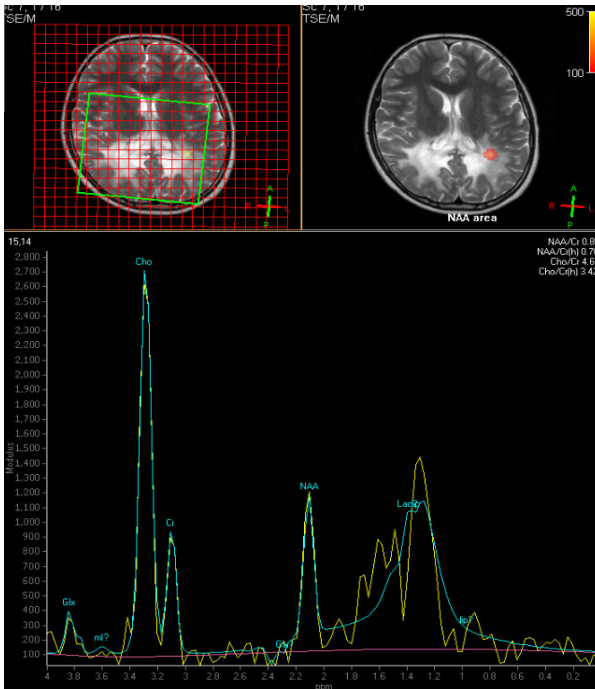
FLAIR



T1 kontrastlı



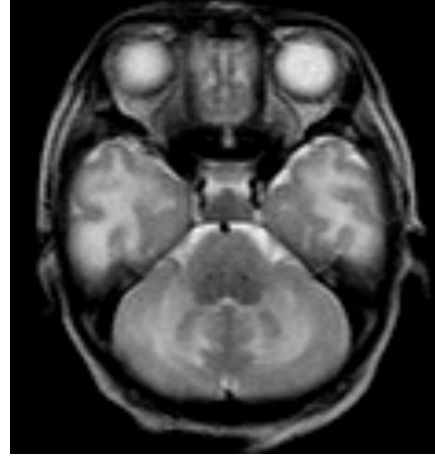
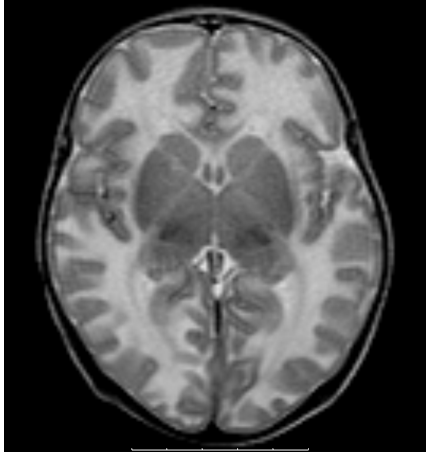
ADC



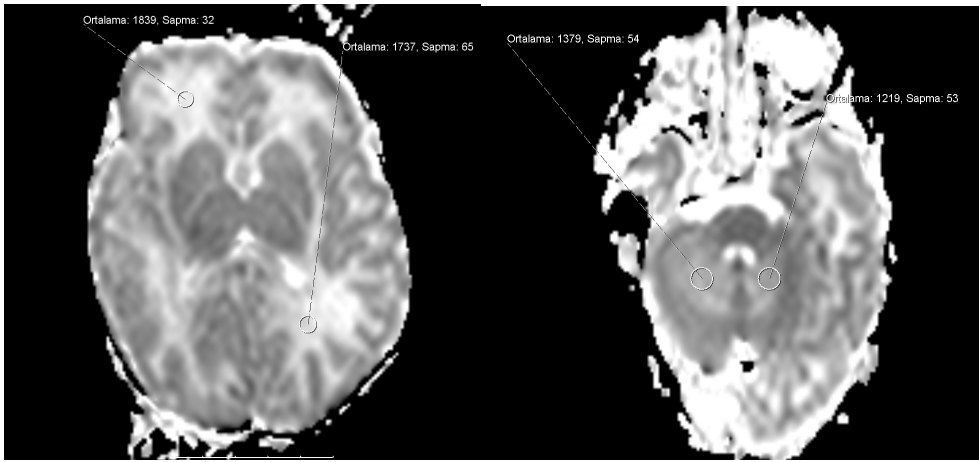
Çoklu voksel MRS

Olgu 3. X-Adrenolökodistrofi.

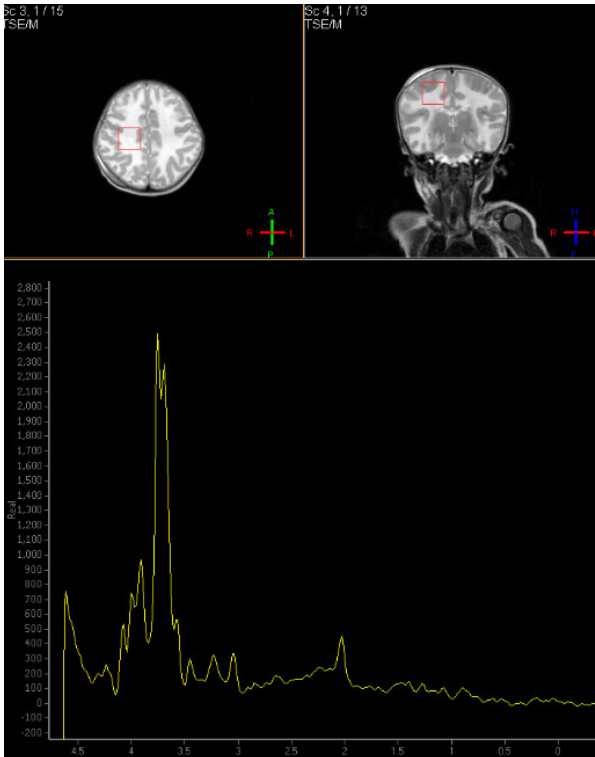
12 yaşında erkek hastada FLAIR aksiyel incelemede korpus kallozum spleniumu ve temporoooksipital beyaz cevherde sinyal artışı; T1 kontrastlı incelemede lezyon periferinde boyanma izleniyor. ADC değerlerinde santralde periferde daha fazla olmak üzere artış mevcuttur. Çoklu voksel MRS'de lezyon periferinde aktif demyelinizasyonla uyumlu olarak NAA/Cr oranında azalma, Cho/Cr'de belirgin artma ve laktat piki izleniyor.



T2



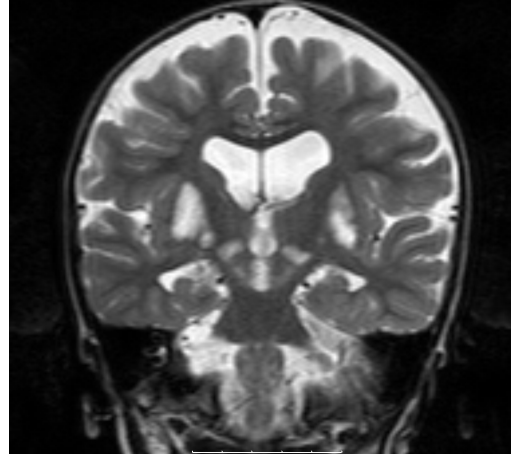
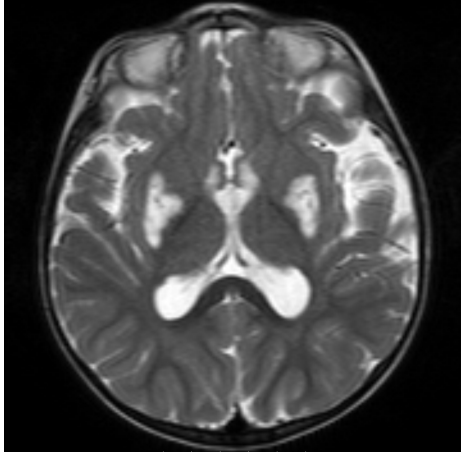
ADC



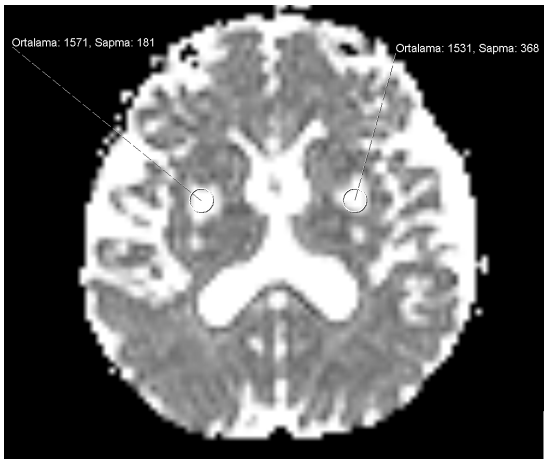
Olgu 4. Galaktozemi.

25 günlük erkek hastada T2 aksiyel görüntülerde serebral ve serebellar beyaz cevherde yaygın sinyal artışı izleniyor. ADC haritasında artmış ADC değerleri ölçüldü. Tek voksel MRS incelemesinde 3,7 ppm'de galaktitol piki; NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr'de azalma, Glx/Cr'de minimal artma saptanmıştır.

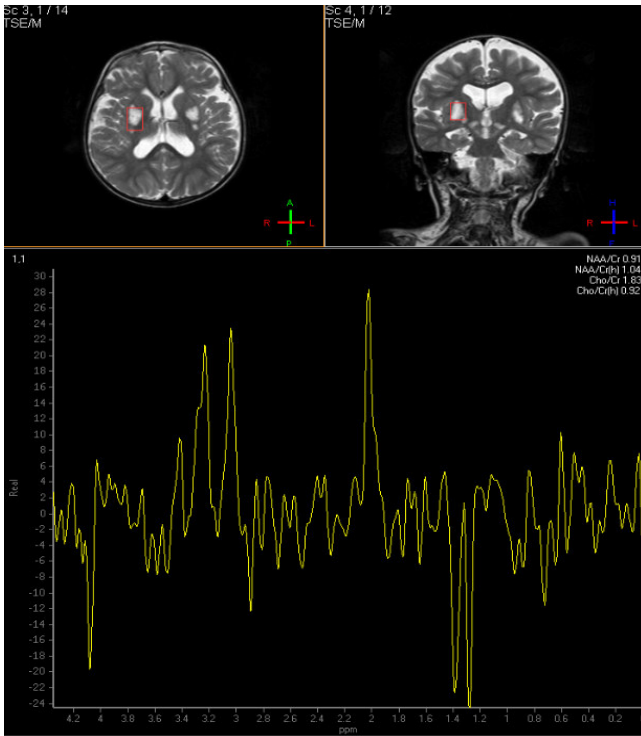
Tek voksel MRS



T2



ADC

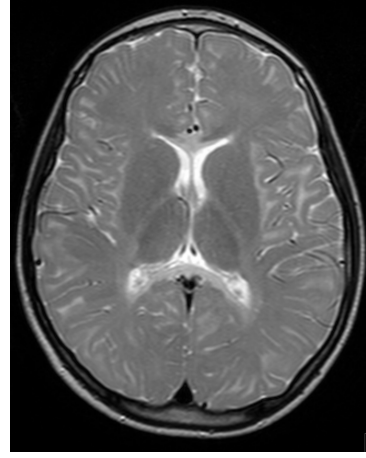


Tek voksel MRS

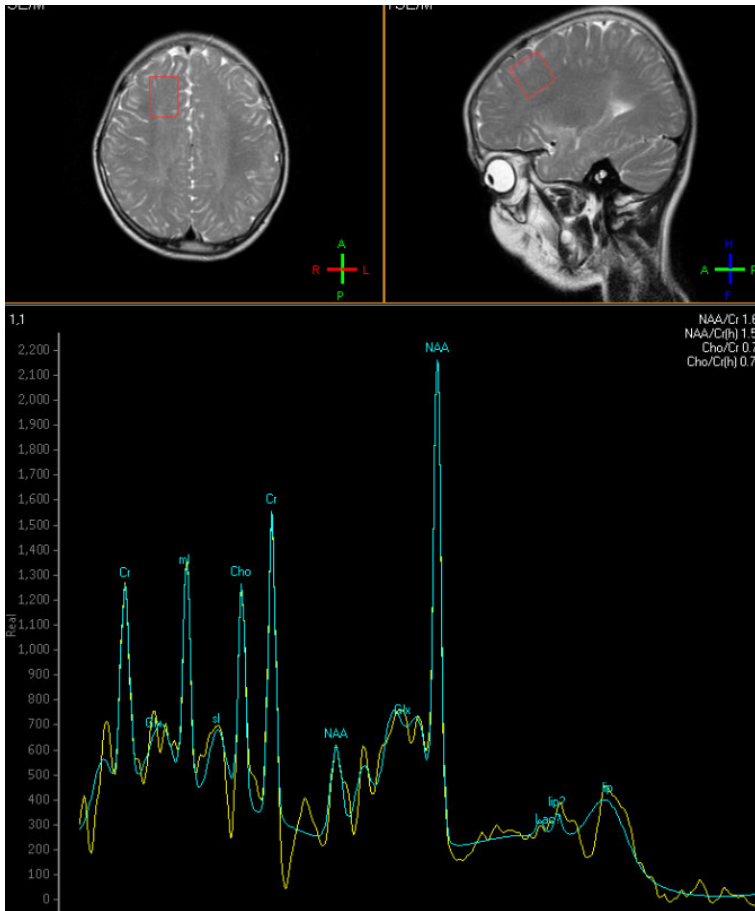
Olgu 5. Mitokondriyal ensefalopati. 3 yaşında erkek hastada T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde bazal ganglionlarda ve serebral pedinküllerde sinyal artışı izlenmiştir. ADC değerlerinde her iki bazal ganglionda artış izlenmiştir. Tek voksel MRS incelemesinde NAA/Cr'de azalma ve belirgin laktat piki izlenmiştir. Spektrum gürültülü olmakla birlikte TE:144 msn'de baz hattının altında izlenen laktat piki belirgindir.



T2 sagittal



T2 aksiyel



Tek voksel MRS

Olgu 6. Pelizaeus-Merzbacher.

8,5 yaşında erkek hastada T2 ağırlıklı aksiyel MR incelemesinde serebral hemisferde, ponsta ve internal ile eksternal kapsülde sinyal intesite artımı mevcuttur. T2 ağırlıklı sagittal görüntüde korpus kallozumda incelme ve sinyal artışı izleniyor. Tek voksel MRS incelemesinde Cho/Cr oranında azalma izlenmiştir. Diğer metabolitler normal sınırlardadır. DAG'de ADc değerlerinde minimal artış saptanmıştır (burada gösterilmedi).

6. TARTIŞMA

Son yıllarda MRG teknolojisinin gelişmesi ve yeni moleküler nedenlerin saptanmasıyla lökodistrofilere olan ilgi artmıştır. Genetikçilerin ve radyologların nadir görülen çeşitli nörolojik hastalıkları araştırmalarıyla beyaz cevher hastalıkları yelpazesi genişlemiştir. Lökodistrofi terimi çoğunlukla beyin beyaz cevherini tutan, kalıtsal ve sıklıkla metabolik orijinli hastalıkları tanımlasa da aynı zamanda edinsel nedenlerle oluşan patolojileri de kapsamaktadır. Patolojik süreç gecikmiş myelinizasyon, demyelinizasyon, dismyelinizasyon veya bunların birleşimini içerebilir. Lökodistrofiler genetik veya moleküler temeline göre değişik sınıflara ayrılmakla beraber henüz aydınlatılmamış genetik temeli olan sınıflandırılmayan hastalıklar da vardır. Klinik bulgular uzun yolak, özellikle kortikospinal yolak tutulumuna bağlı olmasına karşın nadir olmayarak gri cevher tutulumu ve buna bağlı olarak nöbeti içerebilir (32,33). Biz çalışmamızda lökodistrofi terimini genetik temeli olan, progresif klinik seyirli, ağırlıklı olarak beyaz cevheri tutan ve gösterilebilir biyokimyasal veya moleküler defekti olan hastalıklar için kullandık. Hastaların tümü ağırlıklı olarak beyaz cevheri veya her ikisini birden tutan hastalıklardan oluşmaktadır.

Kalıtsal beyaz cevher hastalıklarında, proton MRS ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile konvansiyel MR bulgularına ek olarak, hastalığın geçmiş ve devam eden kimyasal profili, oluşturduğu yapısal bozukluklar anlaşılabilir. Hastalığın takibinde ve tedaviye yanıtını değerlendirmede bu parametreler kullanılabilir. Erken dönemde konvansiyonel incelemeye yansımayan mikroskopik değişiklikler noninvaziv olarak saptanabilir. Ayrıca lezyon dışındaki normal parankimden yapılan ölçümlerle hastalığın yaygınlığını anlaşılabilir (33).

Kalıtsal beyaz cevher hastalıkları progresif olduklarından inceleme zamanına göre farklı difüzyon sinyal özellikleri, ADC değerleri ve spektral profil izlenebilir. Hastalıkların erken evrelerinde izlenen bulgularla geç evrelerinde izlenen bulgular farklılık gösterir. Beyaz cevher hastalıklarının en son evreleri sıklıkla birbirine benzer. Diğer bir sorun pediatrik hastaların değerlendirilmesinde hasta yaşının önemli olmasıdır. Beyin gelişimi ve özellikle myelinizasyon, metabolitlerde ve ADC değerlerinde değişiklik oluşturur. Bu

nedenle pediatrik hastalar mutlaka kendi yaş grubuna göre değerlendirilmelidir (25-27). Beyaz cevher hastalıklarını değerlendirirken aslında patolojik olan hipomyelinizan, demyelinizan, dismyelinizan, vakuol oluşturan gibi terimler kullanılır. Demyelinizasyon terimi normal olarak oluşmuş myelinin yıkılması veya oligodendrogliaların normal myelin yapısını koruma etkisinin kaybolmasını ifade eder. Temel biyokimyasal yapı normal olarak kabul edilmesine karşın myelin kolay yıkılabilir veya parçalanabilir hale gelebilir. Dismyelinizasyon, myelin oluşumunda altta yatan metabolik defekt sonucu oluşur. Hipomyelinizasyon terimi myelin oluşumundaki gecikmeyi tariflemek ve bunun yanında myelinin bilinmeyen bir nedenle anormal görünümü için kullanılır. Vakuol oluşturan myelinopatiye ise dejenere beyaz cevherin yerinde kistik oluşumlar izlenir (2,32,33).

Proton MRS, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, difüzyon tensor görüntüleme gibi ölçüme dayalı MR teknikleri spesifik olmayan T2 sinyaline karşın hastalıkları gruplandırmamızı sağlayan yararlı bilgiler verirler. Literatürde beyaz cevher hastalığında DAG ve MRS incelemesini birlikte değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Nadir görülen bu hastalıkların MRS ve DAG özelliklerini tanımlayan küçük hasta grupları ve olgu sunumu şeklinde çalışmalar mevcuttur. Van der Voon ve arkadaşları manyetizasyon transfer oranı (MTR), ADC, fraksiyonel anizotropi (FA) ve MRS metabolit konsantrasyonlarını sinyal anormalliğinin altında yatan farklı patolojik süreçleri ayırmak için kullanmışlardır. Ölçüme dayalı MR tekniklerinin beyaz cevher hastalıklarını ayırmada yararlı olduğunu; hipomyelinizan, demyelinizan, myelin vakuolizasyon, kistik dejenerasyon olarak sınıflandırdıkları hastaların %95'nin total Cr, Cho, mI, MTR ve ADC kullanılarak doğru kategorilere ayrıldığını bulmuşlardır. Çalışmalarında bunlar içinden total kreatinin hasta gruplarını sınıflandırmada en yararlı parametre olduğunu ve bu nedenle beyaz cevher hastalıklarında referans metabolit olarak kullanılmaması gerektiğini belirtmişlerdir (2).

Pelizaes-Merzbacher hastalığı myelin oluşumunda primer defekt sonucu oluşan hipomyelinizan bir hastalıktır. Myelinleşmede gecikme vardır. Hastalığın ileri evrelerinde serebral hemisfer, beyin sapı ve serebellumda atrofi, beyaz cevher volümünde azalma ve korpus kallozumda belirgin inceltme izlenir. Alt ekstremitelerde spastisite, serebellar ataksi, nistagmus ve piramidal sendrom görülebilir. En sık görülen formu infantil dönemde

nistagmus (dans eden gözler), baş kontrolunda zayıflık, spastisite, ataksi veya ekstrapiramidal hareket bozuklukları ve ileri derecede gelişimsel gerilikle seyreden klasik formudur (26,33). Bizim olgumuzda da orta derecede motor mental retardasyon ve nistagmus en belirgin nörolojik bulgulardı. MRS incelemesinde serebral beyaz cevherde normal bulgular saptanabilir. Bazı hastalarda olasılıkla oligodendrogliaların ve normal myelin kılıfının yokluğu ve artmış nöroaksonal dansite nedeniyle NAA artışı ve Cho azalması izlenebilir. Takanashi ve arkadaşları yayınladıkları iki hastada normal MRS bulguları bildirmişlerdir (67). Pizzini ve arkadaşları, üç hastada beyaz cevherde NAA'de azalma, Cho ve Cr düzeylerinde hafif artış izlemiş olup bunu aksonal hasar ve astrositik değişikliklere bağlamışlardır (68). Şener, bir hastada NAA/Cr'de belirgin artma ve Cho/Cr'de belirgin azalma saptamıştır (69). Van der Voorn ve arkadaşları total NAA miktarını hipomyelinizan grupta demyelinizan gruba göre daha yüksek; Cho miktarını demyelinizan grupta hipomyelinizan gruba göre daha yüksek bulmuşlardır (2). Bizim olgumuzda Cho/Cr miktarında hipomyelinizasyon ile uyumlu olarak azalma izlendi. Diğer metabolitler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında normal sınırlardaydı. Pelizaeus-Merzbacher hastalığında DAG'de myelinleşmede gecikme nedeniyle yenidoğan özellikleri izlenir (56). Şener, bir hastada ADC değerlerinde artış saptamıştır (69). Van der Voorn ve arkadaşları hipomyelinizan gruplarında sadece minimal anizotropi azalması izlemiş olup normale yakın diffüzyon özelliklerinin myelinleşme kaybı yanında normal aksonal dansiteye bağlamışlardır (2). Bizim olgumuzda ADC değerleri iki yaş altı normal değerlere benzer olup kendi yaş grubunda kontrol grubuna göre minimal artmıştı.

Van der Knaap hastalığı, makrosefali ve subkortikal kistlerle karakterize myelin vakuolizasyonu oluşturan bir beyaz cevher hastalığıdır. İnternal kapsül, korpus kallozum korunur ve serebellum daha az etkilenir. Klinik olarak hayatın ilk yıllarında makrosefali, ataksi ve spastik parapareziyi içeren yavaş ilerleyici motor fonksiyon bozukluğu ve hastaların %60'da nöbet ile karakterizedir (32,33). Bizim hastalarımızın dördünde de ilerleyici motor fonksiyon kaybı ve makrosefali mevcuttu. Hastalarımızın birinde takipte dört yaşında ataksi, sekiz yaşında spastik tetraparezi izlendi. MR incelemesinde serebral beyaz cevherde yaygın T2 sinyal artışı izlenirken internal kapsül, bazal ganglionlar rölatif olarak korunmuştur. Serebellum daha az tutulur. Anterior temporal bölgede yerleşen

subkortikal kistler hastalık için tipiktir (32,33,70). Subkortikal kistler ayrıca frontal, pariyetal ve oksipital loblarda da daha az olarak izlenebilir. Bizim olgularımızın hepsinde beyaz cevherde yaygın sinyal artışı ve serebellumda minimal etkilenme olup bazal ganglion ve internal kapsül tüm hastalarda normaldi. Hastaların üçünde temporal, frontal ve parietal yerleşimli subkortikal kistler mevcuttu. Spektroskopik incelemede van der Voorn ve arkadaşları NAA, Cho, Cr'de azalma ve mI'de normal değerle izlemiş olup aksonal hasar veya kayıp ve astrositik proliferasyonla uygun bulmuşlardır (2). Bu bulgu inceledikleri beş hastanın da ileri yaşta olmasına bağlı olabilir (yaş ortalamaları 17.4 ± 8.8). Gelal ve arkadaşları iki hastalarında, NAA/Cr'de azalma ve hastaların birinde Cho/Cr'de artma saptamışlardır (63). Biz dört hastamızın üçünde NAA/Cr oranı azalmış olup bir hastada normal sınırlardaydı. Cho/Cr oranında artma bir hastamızda izlenirken diğerleri normal sınırlardaydı. Hastaların üçünde mI ve Glx/Cr oranında artma izledik. DAG'de diffüzyon artışı ile uyumlu sinyal ve yüksek ADC değerleri saptanır. Subkortikal kistler BOS ile eş intensitede izlenir. Aktif myelin ödemi ile uyumlu bulgular literatürde tanımlanmamıştır (56). Bu bulgular diğer vakuol oluşturan Canavan ve Akçaağaç şurubu hastalığından farklı olup hastalığı yavaş seyrine bağlıdır. Van der Voorn ve arkadaşları en yüksek ADC değerlerini vakuol oluşturan ve kistik dejenerasyon gösteren grupta bulmuşlardır (2). Gelal ve arkadaşları iki hastalarında da belirgin derecede artmış ADC değerleri saptamışlardır (63). Bizim olgularımızın DAG yapılan üç tanesinde de literatürle uyumlu olarak yüksek ADC değerleri izlenmiştir.

Canavan hastalığı, spongiform lökodistrofi, oligodendroglialarda bulunan, NAA'yı asetat ve aspartik asite katabolize eden aspartoasilaz enzimindeki defekt sonucu NAA birikimine neden olan, myelin vakuolizasyonu oluşturan bir beyaz cevher hastalığıdır. İnfanıl tip en sık görülen formu olup hayatın ilk altı ayı içinde hipotoni, irritabilite ve makrosefali ile kendini belli eder. Semptomlar ilerleyerek spastisite, körlük, koreatetoid hareketler ve myoklonik nöbetlere yol açar (26,33). Bizim hastalarımızın ikisinde de baş çevresi normaldi. Hatta 14 yaşında olan olgumuzda baş çevresi normalin alt sınırında olup hastalığın geç dönemde saptanmasına bağlı serebral atrofi nedeniyle olabileceği düşünülmüştür. İleri yaşta olan hastada sadece hafif derecede mental retardasyon; 1,5 yaşındaki hastada ilerleyici motor mental retardasyon, spastik tetraparezi ve nöbetler vardı.

Canavan hastalığı periferik beyaz cevherden başlayıp santrale doğru ilerler. Bilateral globus pallidus tutulumu görülür. Talamus tutulumu sıklıkla eşlik ederken putamen ve kaudat nukleusların etkilenmemesi Canavan hastalığına spesifiktir (26). Cerebellum, beyin sapı, internal ve eksternal kapsül tutulumu olabilir (33,66). İlerleyen evrelerde beyin sapında ve serebellumda atrofi izlenir. MR incelemesinde sentripedal ilerleyen ve sonunda tüm beyaz cevheri tutan T2 sinyal artışı izlenir. MRS’de belirgin NAA piki Canavan’a özgüdür (32,33,71). Diğer metabolitlerle karşılaştırıldığında rölatif bir artış olabileceği gibi mutlak NAA miktarında da artış bildirilmiştir. Kolinde azalma olabilir. Myo-inozitol ve bazı hastalarda laktat artışı izlenir (26). Bizim hastalarımızın her ikisinde de belirgin NAA/Cr mevcuttu. İleri yaş olanda Cho/Cr’de minimal artma saptandı. Diğer hastada hipomyelinizasyonla uyumlu olarak Cho/Cr’de minimal azalma ile birlikte ml/Cr, Glx/Cr’de artma ve laktat piki izlenmiştir. DAG’de hastalığın erken evrelerinde beyaz cevherin süngerimsi dejenerasyonu sonucu oluşan myelin ödemi ve astrositlerin şişmesi nedeniyle difüzyon kısıtlanması ve düşük ADC değerleri; ilerleyen dönemlerinde difüzyon artışı ve yüksek ADC değerleri izlenir (26,72). Bizim iki hastamızda da minimal difüzyon artışı ve ADC değerlerinde minimal yükseklik mevcuttu.

Akçaağaç şurubu hastalığı, dallı zincirli aminoasitlerin (lösin, izolösin, valin) oksidatif dekarboksilasyonda defektin olduğu, myelin vakuolizasyonu oluşturan bir beyaz cevher hastalığıdır. En sık görülen formu aynı zamanda en şiddetli seyreden klasik formudur. Doğumda normal görünen yenidoğanda ilk haftanın sonunda letarji, beslenmede güçlük, tonusta artma ve azalma periyodları, opistotonus, konvülziyon, fontanel kabarıklığı, düzensiz solunum ve apne görülebilir. Eğer hemen tanınıp tedavi edilmezse yaşayan hastalarda ciddi beyin hasarı, belirgin psikomor retardasyon, spastisite, distoni ve serebral körlük kalır. Tedavi edilen hastalarda bile genellikle bir miktar rezidü nörolojik bozukluk kalır (26). Bizim yaşları 10 gün ve 1 ay olan iki hastamızda da neonatal ensefalopati ve ileri derecede artmış spastisite vardı. MR incelemesinde T2 ağırlıklı görüntülerde beyinde belirgin şişlik ve posun posterioru, orta beyin, serebellar beyaz cevher, internal kapsül posterior bacağı, talamus, globus pallidus ve korona radiata santral kesiminde yüksek sinyal intensitesi izlenir. Tedavi edilmezse ödem azalıp atrofi başlarken, tedavi edilmesi durumunda ödem hızla geriler (26,32). Bizim hastalarımızın ikisinde de derin serebral ve

serebellar beyaz cevher, perirolandik alan, bazal ganglionlar, internal kapsül posterior bacağı ve dorsal beyin sapında T2 sinyal artışı vardı. MRS’de akçaağaç şurubu hastalığında, akut metabolik dekompanzasyon boyunca, laktatta artış ve 0.9 ppm’de artmış dallı zincirli aminoasitler ile ketoasitlerin oluşturduğu pik izlenir. NAA azalır. Tedavi ve klinik iyileşme ile spektrum da düzelir (26). Cho ve mI miktarı artabilir (33). Şener 7 aylık hastada NAA piki azalma ile birlikte 1,33 ppm’de laktik asit piki ve 0,9 ppm’de pik izlemiştir (73). Bizim MRS yapılan hastamızda NAA/Cr’de belirgin azalma, mI/Cr’de belirgin artma, laktat piki ve 0,9 ppm’de pik izlenmiş olup literatürde yayınlanan akut faz neonatal klasik form bulgularıyla uyumludur. DAG’de akut myelin vakuolizasyonu olan alanlarda olasılıkla myelin kılıflarındaki vakuollerin ekstrasellüler mesafeyi daraltmaları nedeniyle düşük ADC değerleri izlenir. Myelinize olmamış beyaz cevherde, beyaz cevher ödemi ile uyumlu yüksek ADC değerleri saptanır (26). Şener DAG’de 7 aylık bir hastada akut fazda düşük ADC değerleri ve 3 ay sonra tedavi sonrası kontrolde normal değerler bildirmiştir (73). Parmar ve arkadaşları 10 günlük bir hastada etkilenen alanda ileri derecede düşük ADC değerleri bildirmişlerdir (74). Ha ve arkadaşları yenidoğanda akut fazda lezyon bulunan myelinize alanlarda çok düşük ADC değerleri; myelinize olmayan alanlarda vazojenik ödemle uyumlu yüksek ADC değerleri bulmuşlardır. Tedavi sonrası takip incelemede lezyon olan alanlarda ADC değerlerinde öncekine göre artma; vazojenik ödem alanında atrofi izlemişlerdir (75). Bizim olgularımızın her ikisi de akut fazdaydı ve DAG’de lezyonlarda difüzyon kısıtlanması ile çok düşük ADC değerleri izlenmiştir.

Mitokondriyal ensefalopati, oksidatif metabolik yolda enerji üretiminde, olasılıkla yapısal ve fonksiyonel mitokondriyel defektlerin neden olduğu heterojen nöromusküler hastalıklar grubunu oluşturur. MELAS sendromu, Kearns-Sayre sendromu, Leigh hastalığı ve MERRF sendromu gibi iyi tanımlanmış hastalıkları içerir (66). Bizim mitokondriyal ensefalopatili üç hastamızdan ikisi Leigh hastalığı olarak tanı aldı. Leigh hastalığı, aynı zamanda subakut nekrotizan ensefalopati olarak bilinen vakuol oluşturan bir nörodejeneratif hastalıktır. Genellikle infantil ve erken çocukluk döneminde hipotoni, psikomotor retardasyon, ataksi, oftalmopleji, pitozis, distoni ve yutma güçlüğü gibi klinik bulgularla izlenir. Bizim üç hastamızda da ensefalopati bulguları; bunlardan iki Leigh hastamızın birinde halsizlik, başını tutamama, uykuya eğilim, derin tendon reflekslerinde artma,

diğerinde ensefalopati, halsizlik, uykuya eğilim, üst ekst kuvvet kaybı bulunmuştur. MR incelemede Leigh sendromunda özellikle putamen ve kaudat nukleuslar olmak üzere bazal ganglionlarda, beyin sapında, serebral ve serebellar beyaz cevherde T2 sinyal artışı izlenir (26,76). Leigh hastalarımızın ikisinde de bazal ganglionda; diğer mitokondriyal ensefalopatili hastamızda bazal ganglion, beyin sapı, serebellumda T2 sinyal artışı izledik. MRS'de belirgin olarak izlenen laktat piki en mitokondriyal ensefalopati lehine en önemli bulgudur (26). Laktatta azalmayla birlikte diğer metabolitlerde azalma izlenebilir (32). Barkovich ve arkadaşları ile Krageloh-Mann ve arkadaşları MRS'de Leigh hastalığında belirgin laktat piki izlemişlerdir (77,78). Takanashi ve arkadaşları laktat piki, NAA/Cr oranında azalma, Cho/Cr oranında artma izlemiş olup laktatın hastalığın prognozunu belirlemede önemini bildirmişlerdir (79). Atalar ve arkadaşları laktat piki, NAA/Cr oranında azalma saptamışlar ve laktat pikinin tanı ve tedavinin takibinde önemini belirtmişlerdir (80). MRS yapılan üç hastamızın ikisinde de literatürle uyumlu belirgin laktat piki izlenmiştir. Mitokondriyal ensefalopati tanılı hastamızda, nöronal kayıp ve membran fosfoliplerinde yıkımla uyumlu NAA/Cr'de azalma, Cho/Cr'de artma saptanmıştır. Leigh hastalığında, NAA/Cr'de azalma, mI/Cr ve Glx/Cr'de artma izlenmiş olup nöronal kayıp ve gliozisle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. DAG'de Atalar ve arkadaşları bazal gangliyonlarda ve her iki talamusta belirgin derecede düşük ADC değerleri saptamışlardır (80). Sakai ve arkadaşları mitokondriyal ensefalopatili çocuklarda pons ve mezensefalonda tegmentumda DAG'de hiperintens lezyonlar saptamış olup bu sinyal artışının 1 yıldan uzun sürdüğünü göstermişlerdir. Ancak bu süre boyunca ADC değerlerinin lezyonlarda çevre dokulara göre daha düşük ölçmüşlerdir (81). Mitokondriyal ensefalopatili hastamızda ADC değerlerinde artma; Leigh hastalığı olan iki hastada literatürle uyumlu olarak ADC değerlerinde azalma saptanmıştır.

Glutarik asidüri tip-1, genellikle infantil dönemde normal gelişimin ardından görülen akut ensefalite benzer ensefalopati gösterir. Makrosefali sıklıkla ilk evrede izlenir ancak doğumda da var olabilir. Hipotoni, başını tutamama, spastisite, distoni, rijidite, orofasiyal diskinezi, nöbet, opistotonik postür, bilinç durumunda azalma ve koma görülebilir (26,82). Bizim 37 aylık tek hastamızda yürüme ve konuşmada bozulma, boynunu tutamama, kasılma (sağ kol fleksiyon ve elde yumruk şeklinde) ve derin tendon reflekslerinde artma

saptanmıştır. Hastanın baş çevresi normaldi. MR incelemede trasient subependimal kistler, sıvı koleksiyonları, subdural hematoma izlenebilir. Frontotemporal atrofi, sylvian fissürde genişleme, subaraknoid ve subdural mesafelerde artma izlenebilir. Bazal ganglionlarda, özellikle putamende, özellikle frontal ve oksipital alanda periventriküler beyaz cevherde ve sentrum semiovalede T2 sinyal artışı izlenir. Korpus kallozum ve arkuat lifler sıklıkla korunur (26,83). Bizim hastamızda frontal ve özellikle temporalde BOS mesafesinde artma, sylvian fissürde genişleme, putamen ve caudat nukleusta T2 sinyal artışı izlenmiştir. MRS'de NAA/Cr'de azalma, Cho/Cr ve ml/Cr'de artma izlenebilir (33). Oğuz ve arkadaşları 11 aylık hastada MRS'de bazal ganglionlarda NAA/Cr'de azalma, Cho/Cr'de normal değerler ve laktat piki saptamışlardır (84). Fırat ve arkadaşları 12 yaşındaki hastada frontal lobda beyaz cevherde NAA/Cr'de azalma, Cho/Cr'de artma; tedavi sonrasında NAA/Cr'de normal değerler, Cho/Cr'de normalin alt sınırında değerler saptamışlardır (85). Bizim hastamızda NAA/Cr'de azalma, Cho/Cr, ml/Cr ve Glx/Cr'de artma izledik. DAG'de Elster putamen, globus pallidus ve caudat nukleusta akut strial nekrozla uyumlu difüzyon kısıtlanması; Oğuz ve arkadaşları beyaz cevherde kısıtlanmış, heriki putamende artmış difüzyon bildirmişlerdir (84). Bizim olgumuzda beyaz cevherde düşük ADC değerleri, putamende yüksek ADC değerleri izlenmiştir.

X'e bağlı adrenolökodistrofi, santral sinir sistemi ve adrenal korteksi tutan peroksizomal demyelinizan hastalıktır. Klasik formunda klinik bulgular 5-7 yaşlarında davranışsal problemlerle başlar, nörolojik fonksiyonda hızlı bozulma ve 5-8 yıl içinde ölümle sonuçlanır. İlk bulgular mental durumda değişme ve okul performansında düşme olabilir. Görme kaybı, işitmede bozukluklar ve daha sonra hastalık hızla ilerleyerek spastik tetraparezi, demans görülür. Sıklıkla multifokal olan epileptik nöbetler görülebilir (26,32,33). Bizim hastamızda status epileptikus, görme ve işitme fonksiyonlarında kayıp, adrenal yetersizlik vardı ve hasta semptomların başlamasından 2-3 yıl sonra kaybedildi. MR incelemede dominant olarak posterioru tutar, korpus kallozum spleniumundan başlar ve santralden perifer, posteriordan anteriora ilerler. MR incelemede histolojik olarak görülen üç zonun ayrımı yapılabilir. İç zonda inaktif demyelinizasyon, astrogliazis (T1 hipointens, T2 hiperintens); orta zonda aktif inflamasyon (T1 izointens, T2 izointens veya hipointens); dış zonda aktif demyelinizasyon (T1 hipointens, T2 hiperintens) izlenir. Atipik formlarında

frontal lob tutulabilir. Kontrast verimi ardından periferik boyanma izlenir. Serebellum sık olarak tutulmaz. Beyin sapında oksipiyotemporopontin, piramidal trakt, inferior ve superior kollikulus, lateral lemniskus tutulur (26,33,66). Bizim hastamızda korpus kallozum spleniumunda, temporooksipital beyaz cevherde ve kortikospinal traktusta T2 sinyal artışı ile kontrast verimi ardından periferik boyanma izlendi. X'e bağlı adenolökodistrofide (XALD), aktif demyelinizasyon alanında, artmış membran dönüşümü, hücresel yoğunluk, enflamasyon, makrofaj infiltrasyonu ve gliosis nedeniyle, NAA'de azalma ile birlikte Cho, Cr, mI ve laktatta artış izlenir. İnaktif olan iç tabakada, NAA çok düşüktür, Cho ve laktat artışı izlenmez ve gliosisi yansıtan mI, Cr yüksekliği izlenir. Lezyon hemen dışındaki beyaz cevherde, Cho artışı, NAA/Cr oranında azalma ve mI artışı progresif hastalığı; normal Cho, mI ve NAA/Cr stabil hastalığı gösterir. XALD erkeklerinde, lezyon dışındaki normal görünen ve henüz hastalık belirtileri görülmeyen beyaz cevherde bile NAA normalden düşüktür. MRS kemik iliği transplantasyonu ile tedavi edilecek hastaları değerlendirmede de faydalıdır. NAA konsantrasyonunun normal olması transplantasyon öncesi nöronal dokunun korunmuş olduğunu gösterir ve tedaviden iyi sonuçlar beklenir (14,26,33). Bizim hastamızda lezyonun periferinden yapılan ölçümlerde aktif demyelinizasyonla uyumlu olarak NAA/Cr oranında azalma, Cho/Cr artma ve laktat piki saptadık. DAG'de iç zon hipointens, orta zon diffüzyon kısıtlanmasına bağlı orta derecede hiperintens, dış zon olasılıkla T2 parlama etkisine bağlı hafifçe hiperintens izlenebilir (43,56). Bizim hastamızda santralde periferden daha yüksek olmak üzere yüksek ADC değerleri mevcuttu.

Metakromatik lökodistrofi, arilsülfataz A enzim eksikliği sonucu oluşan lizozomal, demyelinizan bir beyaz cevher hastalığıdır. En sık görülen formu geç infantil tip olup 14 ay-4 yaş civarı başlar. Klinik olarak ataksi, flask paralizi, disartri, mental retardasyon ve deserebre postür görülür (26,33). Bizim dört hastamızın ikisinde orta derecede, birinde hafif derecede motor mental retardasyon; bir hastada spastik tetraparezi, bilateral optik atrofi, afebril nöbetler, progresif nöromotor fonksiyon kaybı vardı. MR incelemede serebral beyaz cevherde, santralde daha ağırlıklı, korpus kallozumda, internal kapsül arka bacağında, serebellumda, beyin sapı ve spinal korda T2 sinyal artışı izlenir (33). Perivasküler mesafenin korunmasına veya myelin yıkım ürünlerinin perivasküler mesafelerdeki makrofajlarda birikmesine bağlı olarak periventriküler beyaz cevher ve sentrum

semiovalede leopar derisi görünümü oluşturan, normale yakın sinyal intensitesinde radyal çizgilenmeler izlenebilir. Enflamatuar cevap olmadığından kontrastla boyanma izlenmez (26,66). Bizim dört hastamızda da periventriküler beyaz cevherde tutulum, üç hastada korpus kallozum tutulumu, iki hastada serebellar tutulum, bir hastada globus pallidus ve kortikospinal trakt tutulumu izlendi. Hastaların birinde serebral, serebellar ve korpus kallozumda atrofi mevcuttu. MRS incelemesinde aksonal dejenerasyon ve gliozise bağlı olarak NAA'de azalma, Cho ve mI'de artma izlenebilir (33). Van der Voorn ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, belirgin yüksek mI ve Cho değerlerinin demyelinizan hastalıkları hipomyelinizan, myelin vakuolizasyon ve kistik dejenerasyon oluşturan gruptan ayırmada etkin olduğunu bulmuşlardır (2). Bizim iki hastamızda lezyonlar küçüktü ve birinde NAA/Cr'de azalma; diğerinde ise Cho/Cr'de artma mevcuttu. Diğer iki hastada beyaz cevherden yapılan incelemede NAA/Cr'de azalma, Cho/Cr ve mI/Cr'de artma izlenmiş olup demyelinizasyonla uyumlu olarak değerlendirildi. DAG'de hastalığın akut fazında orta derecede hiperintensite izlenir. ADC haritasında bu hiperintensitenin bir kısmının T2 parlama etkisine bağlı olduğu görülebilir. Hastalığın kronik fazında ise difüzyonda artış izlenir (57). Bizim DAG yapılan üç hastamızdan birinde minimal, birinde orta derecede, diğerinde periventriküler beyaz cevher ve globus pallidusta belirgin difüzyon artışı ve ADC değerlerinde artma izlendi.

Galaktozemi, irregüler myelinizasyon, dismyelinizasyon ile karakterize bir beyaz cevher hastalığıdır. En sık görülen formu galaktozemi tip 1'de galaktozil üridiltransferaz eksikliği vardır. Klinik bulgular doğumdan sonra beslenmeyle başlar. Emmeyi istememe, kusma, diyare ve hipotoni saptanır. Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, sarılık ve hepatomegali ilk haftalarda görülür. Katarakt günler-haftalar içinde görülür ve birkaç hafta içerisinde kalıcı hale gelir. Diffüz beyin ödemi ve buna bağlı bulgular izlenebilir (26). Bizim 25 günlük hastamızda hipotoni, nöbet, kilo kaybı, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve hepatomegali saptandı. MR incelemesinde serebral ve serebellar beyaz cevherde yaygın T2 sinyal artışı ve atrofi izlenebilir (88). Bizim hastamızda serebral ve serebellar beyaz cevherde yaygın T2 sinyal artışı izlendi. MRS'de yeni tanı alan, yenidoğan, tedavi olmamış hastalarda, 3,67 ve 3,74 ppm'de galaktitol piki izlenebilir. Tedavi edilmiş hastalarda galaktitol saptanabilir değerlerin altındadır (26,89). Otaduy ve arkadaşları 3,7 ppm'de

galaktitol piki ile birlikte normal NAA ve Cho değerleri, mI'de azalma saptamışlardır (88). Spektroskopide, 3,7 ppm'de NAA/Cr'de azalma, Cho/Cr ve mI/Cr'de minimal azalma ile Glx/Cr'de artış saptandı. Diğer metabolitlerde azalmanın galaktitol birikimi sonucu osmotik yanıtı bağlı olduğunu düşündük. Bizim hastamız inceleme yapıldığında henüz tanı almamıştı ve MRS'nin tanıda ne kadar yardımcı olabileceğini gösterdik. DAG'de literatürde tanımlanmış bulgu saptamдық. Bizim hastamızda serebral ve serebellar beyaz cevherde, serebral beyaz cevherde daha belirgin olmak üzere, difüzyon artışı ve ADC değerlerinde yükseklik izlendi.

L-2-hidroksiglutarik asidüri, hafif klinik başlangıçlı, yavaş seyirli dismyelinizan bir beyaz cevher hastalığıdır (56). Bizim 87 aylık erkek hastamızda orta derece motor mental retardasyon, altıncı ayda afebril nöbet ve alt ekstremitelerde derin tendon refleksi artma mevcuttu. L-2-hidroksiglutarik asidürinin MR incelemede spesifik özellikleri vardır. Serebral beyaz cevherde öncelikli olarak subkortikal alanı tutar. Periventriküler beyaz cevher, korpus kallozum, kortikospinal trakt uzun süre korunur. Bazal ganglionlar ve serebellar dentat nukleuslar genellikle tutulmuştur (56,90). Bizim hastamızda MR incelemede subkortikal beyaz cevherde, globus pallidus ve dentate nukleusta T2 sinyal artışı ve korpus kallozumda atrofi izlenmiştir. MRS incelemesinde Şener 10 aylık hastada 2,5 ppm'de belirgin pik izlemiş olup bunun L-2-hidroksiglutarik aside bağlı olabileceğini bildirmiştir (90). Glutamat ve glutamin piklerini L-2-hidroksiglutarik aside yapısal benzerlik gösterdiği ve bu nedenle bu lokalizasyonda arttığını ileri sürmüştür. Aydın ve arkadaşları, 10 ve 12 yaşlarındaki iki kardeşte, 2.10-2.50 ppm ve 0,9-1,6 ppm'de iki geniş pik, NAA pikinde azalma, Cho ve mI pikinde artma izlemişlerdir (60). 2.10-2.50 ppm'de izlen pik glutamat ve glutamin piklerine ait olabileceği gibi Şener'in bildirdiği gibi L-2-hidroksiglutarik aside bağlı olabileceğini belirtip multiplerin düşük TE değerlerinde inceleme yapmalarına bağlamışlardır. 0,9-1,6 ppm'de izlene ikinci piki de lipid ve laktattan ayıramamışlardır (60). Hanefeld ve arkadaşları NAA ve Cho pikinde azalma mI pikinde artış bildirmişlerdir (91). Read ve arkadaşları NAA/Cr'de azalma, Cho/Cr'de artma ve minimal laktat pikinden bahsetmişlerdir (92). Bizim olgumuzda NAA/Cr oranı normaldi. Cho/Cr'de minimal azalma, mI/Cr'de minimal artma izlenmiştir. Glx/Cr oranı artmıştı. Bu artış Glx pikine ait olabileceği gibi literatürde bildirildiği gibi L-2-hidroksiglutarik aside ait

olabilir. DAG’de, hastalığın yavaş seyirli olması ve myelin ödeminin çok veya veya hiç olmaması nedeniyle difüzyon artışı beklenir (56). Aydın ve arkadaşları beyaz cevher lezyonlarında difüzyon artışı saptamışlardır (60). Şener globus pallidusta difüzyon kısıtlanması; beyaz cevherde difüzyon artışı bildirmiştir (90). Bizim olgumuzda serebral beyaz cevher, globus pallidus ve her iki dentat nukleusta difüzyon artışı izlenmiş ve yüksek ADC değerleri ölçülmüştür.

Tay-Sachs hastalığı, GM2 ganglisidoz, heksozaminidaz A defekti sonucu santral sinir sisteminde GM2 ganglisidoz birikimiyle karakterize, lizozomal dismyelinizan bir beyaz cevher hastalığıdır (56). MR incelemede serebral beyaz cevherde, bazal ganglionlarda ve talamusta T2 sinyal artışı izlenir (93,94). Talamus kalsiyum birikimi nedeniyle T1 ağırlıklı serilerde hipointens, T1 ağırlıklı serilerde hiperintens izlenebilir (94). Erken dönemde lezyonlar bazal ganglionlar ve periventriküler beyaz cevherde başlar ve hastalık ilerledikçe subkortikal alan tutulur ve serebral atrofi görülür (94). Bizim 15 aylık erkek hastamızda periventriküler serebral beyaz cevher, talamus ve bazal ganglionlarda sinyal artışı izlenmiştir. MRS’de nöronal ve/veya aksonal hasarlanmaya bağlı olarak NAA’de azalma izlenebilir (33). Aydın ve arkadaşları, üç hastada MRS’de NAA/Cr’de azalma, Cho/Cr ve ml/Cr’de artma bilmişlerdir (95). Bizim hastamızda NAA/Cr’de minimal azalma izlenmiş olup diğer metabolitler normaldi. DAG’de myelin ödeminin eşlik etmediği düşük dereceli demyelinizasyon ile uyumlu olarak belirgin bir bulgu izlenmez (56). Bizim hastamızda DAG’de difüzyon artışı veya kısıtlanması ile uyumlu sinyal değişimi izlenmedi. ADC haritasında bazal gangliyonlar ve her iki talamus lezyonlarından ölçülen değerler normal sınırdıydı. Bu sonuç lezyonların oldukça milimetrik boyutta olması ve ölçüm yaptığımız standart ROI içine dahil olan normal doku alanlarının ADC değerlerini yanıltıcı olarak normalleştirmesine bağlı olabilir.

Rizomelik kondrodizplazi punktata, proksimal ekstremitelerde kısalık ve epifizlerde fragmente puntat görünüm ile karakterize peroksizomal, dismyelinizan bir beyaz cevher hastalığıdır. MR incelemede myelinizasyonda gecikme, beyaz cevherde sinyal anormallikleri, serebellar atrofi, serebral diffüz atrofi izlenebilir. Goh, bir hastada pariyetal lobda sinyal artışı olmadan volüm azalması ve migrasyon anomalisi bildirmiştir (96). Bizim

17 aylık erkek hastamızda serebral beyaz cevherde yaygın yamasal T2 sinyal artışı izlendi. MRS bulguları literatürde üç olguda tanımlanmıştır. Olguların hepsinde inceleme yenidoğan döneminde yapılmış (97,98,99). Tüm olgularda hipomyelinizasyonla uyumlu Cho'de azalma izlenmiştir. Lipid piki iki hastada görülmüştür (97,98). Diğer peroksizomal hastalıklarla benzer şekilde yüksek mI ve glisin bildirilmiştir (97,98). Asetatta piki ve normal laktat da tanımlanmıştır (97,98). Bizim hastamızda da hipomyelinizasyonla uyumlu Cho/Cr oranında azalma izlenmiştir. Gliozisle uyumlu olarak mI/Cr oranı artmıştı. NAA/Cr ve Glx/Cr oranı normal sınırlardaydı. Laktat piki izlenmedi. Literatürde DAG özelliklerini tanımlayan çalışma bildiğimiz kadar yoktur. Bizim hastamızda serebral beyaz cevherdeki lezyonlarda difüzyon artışı ve yüksek ADC değerleri izlendi.

7. SONUÇ

Pediyatik beyinin nörodejeneratif hastalıklarında serebral etkilenme farklı yerlerde ve farklı şekillerde olmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme ile tutulum alanlarının saptanması hastalığın tanısının konmasına yardımcı olduğu durumlar olduğu gibi tanı konamayan nonspesifik durumlarda vardır. Proton MRS ve DAG, nörodejeneratif hastalıklarda etkilenmiş beyin parankimi yapısı ve nörokimyası hakkında detaylı bilgi verir, tanı ve tedavinin takibine katkıda bulunur. Nörodejeneratif hastalıklarda proton MRS ve DAG rutin MR incelemesine ek olarak alınmalıdır.

8. ÖZETLER

8.1.TÜRKÇE ÖZET

Pediyatrik yaş grubunda kalıtsal nörodejeneratif beyin hastalıklarda proton MR spektroskopisi ve difüzyon ağırlıklı görüntülemenin tanısai katkıları

AMAÇ: Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) beyaz cevher lezyonlarını saptamada duyarlılığı yüksektir ancak altta yatan patoloji konusunda sınırlı seçiciliği vardır. MRG' de tüm patolojik bozukluklarda, T1 ve T2 relaksasyon süreleri uzar. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) gibi ölçüme dayalı teknikler, beyaz cevher hastalıklarında altta yatan patolojik değişiklikler için daha fazla bilgi verir. Bizim çalışmamızın amacı pediyatrik yaş grubunda kalıtsal nörodejeneratif hastalıklarda etkilenmiş beyin parankiminde metabolit oranlarının ve parankimal difüzyon özelliklerinin tanısai katkılarını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada 2002-2006 yıllarında nörodejeneratif hastalık öntanısıyla MRS ve/veya DAG yapılan, klinik, laboratuvar ve/veya genetik olarak tanı almış, 16 erkek ve 6 kız 22 hasta (10 gün-171 ay) retrospektif olarak incelenmiştir. Hasta grubu çeşitli nörodejeneratif hastalıklardan, metakromatik lökodistrofi (n=4), van der Knaap hastalığı (n=4), Leigh hastalığı (n=2), mitokondrial ensefalopati (n=1), akçaağaç şurubu hastalığı (n=2), Canavan hastalığı (n=2), glutarik asidüri Tip-1 (n=1), L-2-Hidroksiglutarikasidüri (n=1), Pelizaus-Merzbacher (n=1), galaktozemi (n=1), Tay Sachs (n=1), X-Adrenolökodistrofi (n=1), rizomelik tip kondrodizplazi punktata (n=1), oluşmaktadır. Hastaların tanı anındaki nörolojik bulguları, tanı yöntemleri kaydedilmiştir. Tüm hastaların beyin MR incelemeleri 1,5 Tesla MR ile standart kafa koili kullanılarak yapılmıştır. Hastaların 18'i MRS ve difüzyon MR, 2'si sadece difüzyon, 2'si sadece MRS ile değerlendirilmiştir. MRS incelemesi tek ve çoklu voksel yapılarak lezyonlardan NAA/Cr, Cho/Cr, ml/Cr, Glx/Cr görsel olarak ve bilgisayar analizi ile değerlendirilip laktat ve diğer pikler kaydedildi. DAG'de difüzyon ağırlıklı görüntülerde sinyal özellikleri görsel olarak değerlendirilip ADC seğerleri standart ROI ile ölçüldü. Bulgular yaş ve cinsiyet

uygun kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Her iki incelemede yaşların karşılaştırması Mann Whitney U testi ile cinsiyet karşılaştırması ise Fisher Exact test (ki kare) ile yapılmıştır. İstatiksel karşılaştırma için sadece beyaz cevher tutulumu alanından ölçülen değerler alınmış olup sadece bazal ganglion tutulumu olan hastalar ölçüm dışı bırakılmıştır. MRS incelemesinde elde olunan metabolit oranları ve ADC kontrol grubuyla Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Olguların hepsinde ortak nörolojik bulgular, hafif ve orta derecede motor mental retardasyon, derin tendon reflekslerinde artma ve spastisiteydi. Leigh ve akçağaç şurubu hastalığı olan 4 hastanın en önemli özelliği neonatal ensefalopati, Pelizaus-Merzbacher olan tek hastanın nistagmustu. Canavan hastalığı olan iki hastanın da baş çevresi normaldi ve NAA pikinde belirgin artış izlendi. Galaktozemi olan hastada galaktitol piki görüldü. Akçağaç şurubu hastalığında 0,9 ppm'de dallı zincirli amino asitlerin metil protonlarının oluşturduğu geniş pik izlendi. Canavan hastalığı klinik ön tanısıyla inceleme yapılan makrosefalisi olan 4 hastada NAA artışı izlenmedi ve diğer bulgularıyla van der Knaap hastalığı tanısı aldı. Mitokondrial ensefalopati olan 2 ve akçağaç şurubu hastalığı olan 1 hastada belirgin laktat piki izlendi. Diğer hastalarda spesifik bulgular olmamakla birlikte metabolitlerle hastalığın patogenezi belirlendi. Akut nörolojik semptomlarla başvuran 1 mitokondrial ensefalopati ve 2 akçağaç şurubu hastasında azalmış; glutarik asidüri tip-1'de artmış ve azalmış, diğer hastalarda artmış ADC değerleri ölçüldü. İstatiksel kontrol grubu seçimi uygun bulunmuştur. Değişik patolojileri olan hastalardan elde edilen beyaz cevher tutulumu alanlarından elde edilen metabolit değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece NAA/Cr değerlerinde sınırda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Diğer metabolitlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte ml/Cr değerinde sonuca yansımayan bir farklılık izlendi. Lezyonlardan ölçülen ADC değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu.

SONUÇ: Proton MRS ve DAG, nörodejeneratif hastalıklarda etkilenmiş beyin parankimi yapısı ve nörokimyası hakkında detaylı bilgi verir, tanı ve tedavinin takibine katkıda bulunur. Nörodejeneratif hastalıklarda proton MRS ve DAG rutin MR incelemesine ek olarak alınmalıdır.

8.2. İNGİLİZCE ÖZET

Diagnostic value of proton MR spectroscopy and diffusion weighted MR imaging in inherited childhood neurodegenerative brain diseases

PURPOSE: Magnetic resonance (MR) imaging is highly sensitive in the detection of white matter lesions. However, MR imaging has a limited specificity with regard to the pathologic conditions that underlie signal intensity abnormalities in the white matter. For all types of pathologic disorders, T1 and T2 relaxation times become longer. Quantitative MR techniques, such as diffusion-weighted MR imaging (DWI) and proton MR spectroscopy (MRS), may provide more insight into underlying pathologic changes in the white matter. The purpose of this study is to evaluate parenchymal diffusion properties and metabolite ratios in affected brain tissues of inherited neurodegenerative brain diseases.

METHODS: Retrospective study group was consisting, 22 patients (16 male, 6 female; mean age, 7,8 months; age range, 10 days to 171 months). All patients underwent DWI and/or MR spectroscopy at our institution for a neurodegenerative brain diseases between 2002 and 2006 years. Diagnoses were confirmed on the basis of clinic, laboratory and genetic tests. Disorders included in the study were metachromatic leukodystrophy (n=4), van der Knaap disease (n=4), Leigh disease (n=2), mitochondrial encephalopathy (n=1), maple syrup urine disease (n=2), Canavan disease (n=2), glutaric aciduria type-1 (n=1), L-2-hydroxyglutaric aciduria (n=1), Pelizaeus-Merzbacher disease (n=1), galactosemia (n=1), Tay Sachs disease (n=1), X-linked adrenoleukodystrophy (n=1), rhizomelic chondrodysplasia punctata (n=1). All patients were examined with a 1,5 T MR unit equipped with in a standard head coil. Eighteen patients evaluated with MRS and DWI, 2 patients with only DWI and 2 patients with only MRS. Single and multivoxel proton MRS was carried out and N-acetylaspartate (NAA)/Cr(creatine), Choline(Cho)/Cr, Myoinositol(mI)/Cr, Glutamine-Gluatamate(Glx)/Cr ratios were calculated. Presence of lactate peak and abnormal different peaks were noted.

DW images sets were evaluated by two radiologists, taking into account of abnormal signal intensity areas, diffusion properties and ADC values were calculated from brain lesions.

Results are compared with age and sex matched normal subjects (Mann Whitney U for age groups and Fisher Exact test for sex groups). Metabolite ratios and ADC values were compared between study and control groups with a Mann Whitney U test. P values less than 0,05 were considered to indicate a statistically significant difference.

RESULTS: Mild and moderate motor mental retardation, loss of tendon reflexes and spasticity are common clinical signs of most of our patients. The most important neurologic finding of 4 patient who had mitochondrial encephalopathy and maple syrup urine disease was neonatal encephalopathy. One patient with Pelizaeus-Merzbacher disease had nystagmus. Two patient with Canavan disease had normal head circumference and NAA/Cr ratios was elevated. One patient with galactosemia had galactitol peak at 3,7 ppm. Spectroscopy of maple syrup urine disease showed resonances related to branched chain amino acids at 0,9 ppm. Four patient with van der Knaap disease had macrocephaly and searched for Canavan disease but NAA levels was not normal or elevated. Two patient with mitochondrial encephalopathy and one patient with maple syrup urine disease had severe lactat elevation. The other patients had not spesific peaks but metabolite ratios allowed recognize the pathogenesis of the diseases such as hypomyelination, active demyelination and gliosis. In 1 patients with mitochondrial encephalopathy and 2 patients with maple syrup urine disease with acute neurologic symptoms, restricted diffusion was detected on DWI. Different diffusion properties (increased and decreased) were seen only in one Glutaric aciduria Type 1 lesions. Remaining patients' brain lesions were having high ADC values compared to normal values. The control groups selection was confirmed with statistical analysis. When metabolite ratios obtained from white matter lesions compared with age and sex matched control subjects only NAA/Cr was significantly different from normal subjects ($p<0.05$). Calculated ADC values of abnormal diffusion areas were significantly different from normal subjects ($p<0.05$).

CONCLUSIONS: Proton MRS resolves altered brain metabolites in neurodegenerative brain disorders. DWI combined with MRS are complementary methods to routine cranial MRI for evaluating neurodegenerative diseases which can give detailed information about neurochemistry of affected brain areas and helps to modify treatment regimens.

9. KAYNAKLAR

1. van der Knaap MS. Magnetic resonance in childhood white-matter disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2001 Oct;43(10):705-712.
2. van der Voon JP, Pouwels PJ, Hart AA, Serrarens J, Willemsen MA, Kremer HP, Barkhof F, van der Knaap MS. Childhood white matter disorders: quantitative MR imaging and spectroscopy. *Radiology*. 2006 Nov;241(2):510-7.
3. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion weighted MR Imaging of the Brain. *Radiology* 2000 (217):331-345.
4. Bydder GM, Rutherford MA, Hajnal JV. How to perform diffusion-weighted imaging. *Child's Nerv Syst* 2001 (17):195-201.
5. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application of diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161:401-407.
6. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin M-L, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intra-voxel incoherent motion imaging. *Radiology* 1988; 168:497-505.
7. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European Journal of Radiology* 2003 (45):169-184.
8. Bydder GM, Rutherford MA, Cowan FM. Diffusion-weighted imaging in neonates. *Child's Nerv Syst* 2001;17:190-194.
9. Mader I, Schöning M, Klose U, Küker W Neonatal Cerebral Infarction Diagnosed by Diffusion-Weighted MRI *Stroke* 2002 (33):1142-1145.
10. Bozzao A, Di Paolo A, Mazzoleni C, Fasoli F, Simonetti A, Fantozzi LM, Floris R. Diffusion-weighted MR imaging in the early diagnosis of periventricular leukomalacia. *Eur Radiol* 2003(13):1571-1576.
11. Wolf RL, Zimmerman RA, Clancy R, Haselgrove JH. Quantitative apparent diffusion coefficient measurements in term neonates for early detection of hypoxic-ischemic brain injury: Initial experience. *Radiology* 2001(218):825-833.

12. Mukherjee P, Miller JH, Simony JS, Conturo TE, Lee BCP, Almlil CR, McKinstry RC. Normal Brain Maturation during Childhood: Developmental Trends Characterized with Diffusion-Tensor MR. *Radiology* 2001(221):349-358.
13. Morriss MC, Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Hunter JV, Haselgrove JC. Changes in brain water diffusion during childhood. *Neuroradiology* 1999 (41):929-934.
14. Eichler FS, Itoh R, Barker PB, Mori S, Garret ES, Zijl CM, Moser HW, Raymond GV, Melhem ER. Proton MR Spectroscopic and Diffusion Tensor Brain MR Imaging in X-linked Adrenoleukodystrophy: Initial Experience *Radiology* 2002 (225):245-252.
15. Horsfield MA, Jones DK. Application of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases-a review. *NMR in Biomedicine* 2002 (15):570-577.
16. Shinn S, Peng F, Tseng I, Liu HM, Li YW, Huang KM. Diffusion-weighted images in children with meningoencephalitis. *Journal of Clinical Imaging* 2003 (27):5-10.
17. Teixeira J, Zimmerman RA, Haselgrove JC, Bilaniuk L.T, Hunter J.V. Diffusion imaging in pediatric central nervous system infections. *Neuroradiology* 2001 (43):1031-1039.
18. Caramina F, Pantano P, Di Legge S, Piattella MC, Lenzi D, Paolillo A, Nucciarelli W, Lenzi GL, Bozzao L, Pozzilli C. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis. *Magnetic Resonance Imaging* 2002 (20):383-388.
19. Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, Perry A, Neil JJ, Kaufman BA, Hayashi RJ. Evaluating Pediatric Brain Tumour Cellularity with Diffusion-Tensor Imaging. *AJR* 2001(177):449-454.
20. Moore GJ. Proton magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology. *Pediatr Radiol*. 1998 Nov;28(11):805-14.
21. Zimmerman RA, Wang ZJ. The value of proton MR spectroscopy in pediatric metabolic brain disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997 Nov-Dec;18(10):1872-9.
22. Hunter JV, Wang ZJ. MR spectroscopy in pediatric neuroradiology. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2001 Feb;9(1):165-89.
23. Edelman R, Zlatkin MB, Hesselink JR. *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996, pp 3-379.

24. Lee S.H., Rao K., Zimmerman R.A. Cranial MRI and CT. In: Physics and Instrumentation: Magnetic Resonance Imaging. Villafana T. pp 45-75: The McGraw-Hill Companies, USA. 1999, 4th edition.
25. Salibi N, Brown MA. Clinical MR Spectroscopy: First Principles. Canada: Wiley-Liss, 1998.
26. van der Knaap MS, Valk J. Magnetic resonance of myelin, myelination and myelin disorders. 3rd edition.
27. Danielsen ER, Ross B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. New York: Mackel Dekker, 1999.
28. Sibtain NA, Howe FA, saunders DE. The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours. Clin Radiol. 2007 Feb;62(2):109-19.
29. Tong Z, Yamaki T, Harada K, Houkin K. In vivo quantification of the metabolites in normal brain and brain tumors by proton MR spectroscopy using water as an internal standard. Magn Reson Imaging. 2004 Jun;22(5):735-42.
30. Sijens PE, den Heijer T, Origgi D, Vermeer SE, Breteler MM, Hofman A, Oudkerk M. Brain changes with aging: MR spectroscopy at supraventricular plane shows differences between women and men. Radiology. 2003 Mar;226(3):889-96.
31. Sijens PE, van den Bent MJ, Nowak PJ, van Dijk P, Oudkerk M. ¹H chemical shift imaging reveals loss of brain tumor choline signal after administration of Gd-contrast. Magn Reson Med. 1997 Feb;37(2):222-5.
32. Lyon G, Fattal-Valevski A, Kolodny EH. Leukodystrophies: clinical and genetic aspects. Top Magn Reson Imaging. 2006 Aug;17(4):219-42.
33. Cecil KM, Kos RS. Magnetic resonance spectroscopy and metabolic imaging in white matter diseases and pediatric disorders. Top Magn Reson Imaging. 2006 Aug;17(4):275-93.
34. van der Knaap MS, Wevers RA, Struys EA, Verhoeven NM, Pouwels PJ, Engelke UF, Feikema W, Valk J, Jakobs C. Leukoencephalopathy associated with a disturbance in the metabolism of polyols. Ann Neurol. 1999 Dec;46(6):925-8.
35. Moritani T., Shrier D.A., Numaguchi Y., Tahase Y. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging: clinical applications and pitfalls. Journal of Clinical Imaging 2000;24:181-192.

36. Horsfield M.A. Mapping Eddy Current Induced Fields for the corrections of diffusion-weighted echo-planar images. *Magnetic Resonance Imaging*. 1999;17:1335-1345.
37. Mori S., Borher P.B. Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Its Principle and Applications. *The Anatomical Record(New Anat.)* 1999;257:102-109.
38. Luytjaert R., Boujraf S., Sourpron S., Osteaux M. Diffusion and Perfussion MRI.: basic physics. *European Journal of Radiology*. 2001;38:19-27.
39. Heiland S, Dietrich O, Sartor K. Diffusion-weighted imaging of the brain: comparison of stimulated- and spin-echo echo-planar sequences. *Neuroradiology* 2001 (43):442-447.
40. Schaefer P.W. Applications of DWI in clinical neurology. *Journal of the Neurological Sciences* 2001 (186):25-35.
41. Provenzale J.M, Sorensen A.G. Diffusion-Weighted MR Imaging in Acute Stroke:Theoretic Considerations and Clinical Applications. *AJR*. 1999 (173):1459-1467.
42. Moseley M.E, Cohen Y, Mintorovitch J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med*. 1990 (14):330-346.
43. Engelbrecht V, Scherer A, Rassek M, Witsack J.H, Mödder U. Diffusion-weighted MR Imaging in the Brain in Children: Findings in the Normal Brain and in the Brain with White Matter Disease *Radiology* 2002 (222):410-418.
44. Naganawa S, Sato K, Ktagiri T, Mimura T, Ishigaki T. Regional ADC values of the normal brain: differences due to age, gender, and laterality. *Eur Radiol* 2003 (13):6-11.
45. Helenius J, Soenne L, Perkiö J, Salonen O, Kangasmaki A, Kaste M, Carano A.D, Aronen H.J, Tatlisumak T. Diffusion-Weighted MR Imaging in Normal Human Brains in Various Age Groups. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002 (23):194-199.
46. Gray L, MacFall JR. Overview of diffusion imaging. *MRI Clin N Am*. 1998;6:125-138.

47. Takeda K, Nomura Y, Sakuma H, Tagami T, Okuda Y, Nkagawa T. MR Assessment of Normal Brain Development in Neonates and Infants: Comparative Study of T1- and Diffusion-Weighted Images. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1997;21(1):1-7.
48. Gonzalez R, Schaefer P, Buonanno F, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999 (210):155-162.
49. Meyer JR, Gutierrez A, Mock B, Hebron D, Prager JM, Gorey MT, Homer D. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of suspected brain infarction. *AJNR*. 2000 Nov-Dec; 21(10):1821-9.
50. Assaf Y, Bashat D, Chapman J, Peled S, Biton IE, Kafri M, Segev Y, Hendler T, Korczyn AD, Graif M, Cohen Y. High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRI: application to multiple sclerosis. *Magn Reson Med*. 2002 Jan; 47(1):115-26.
51. Burdette J.H., Elster A.D., Ricci P.E. Acute Cerebral Infarction: Quantification of Spin-Density and T2 Shine-through Phenomena on Diffusion-weighted MR Images. *Radiology*. 1999;212:333-339.
52. Le Bihan D, van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed*. 2002; 15:431-434.
53. Basser P, Pierpaoli C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med*. 1998 Jun;39(6):928-34.
54. Dong Q, Welsh RC, Chenevert TL, Carlos RC, Maly-Sundgren P, Gomez-Hassan DM, Mukherji SK. Clinical applications of diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2004 Jan;19(1):6-18.
55. Maas LC, Mukherjee P, Carballido-Gamio J, Veeraraghavan S, Miller SP, Partridge SC, Henry RG, Barkovich AJ, Vigneron DB. Early laminar organization of the human cerebrum demonstrated with diffusion tensor imaging in extremely premature infants. *Neuroimage*. 2004 Jul;22(3):1134-40.
56. Patay Z. Diffusion-weighted MR imaging in leukodystrophies. *Eur Radiol*. 2005 Nov;15(11):2284-303. Epub 2005 Jul 15.
57. Sener RN. Metachromatic leukodystrophy: diffusion MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Sep;23(8):1424-6.

58. Guo AC, Petrella JR, Kurtzberg J, Provenzale JM. Evaluation of white matter anisotropy in Krabbe disease with diffusion tensor MR imaging: initial experience. *Radiology*. 2001 Mar;218(3):809-15.
59. Ter Rahe BS, Majoie CB, Akkerman EM, den Heeten GJ, Poll-The BT, Barth PG. Peroxisomal biogenesis disorder: comparison of conventional MR imaging with diffusion-weighted and diffusion-tensor imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Jun-Jul;25(6):1022-7.
60. Aydin K, Ozmen M, Tatli B, Sencer S. Single-voxel MR spectroscopy and diffusion-weighted MRI in two patients with l-2-hydroxyglutaric aciduria. *Pediatr Radiol*. 2003 Dec;33(12):872-6.
61. Jan W, Zimmerman RA, Wang ZJ, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM. MR diffusion imaging and MR spectroscopy of maple syrup urine disease during acute metabolic decompensation. *Neuroradiology*. 2003 Jun;45(6):393-9.
62. Phillips MD, McGraw P, Lowe MJ, Mathews VP, Hainline BE. Diffusion-weighted imaging of white matter abnormalities in patients with phenylketonuria. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Sep;22(8):1583-6.
63. Gelal F, Calli C, Apaydin M, Erdem G. van der Knaap's leukoencephalopathy: report of five new cases with emphasis on diffusion-weighted MRI findings. *Neuroradiology*. 2002 Jul;44(7):625-30.
64. Filippi CG, Uluğ AM, Deck MD, Zimmerman RD, Heier LA. Developmental delay in children: assessment with proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 May;23(5):882-8.
65. Cheon JE, Kim IO, Hwang YS, Kim KJ, Wang KC, Cho BK, Chi JG, Kim CJ, Kim WS, Yeon KM. Leukodystrophy in children: a pictorial review of MR imaging features. *Radiographics*. 2002 May-Jun;22(3):461-76.
66. Barkovich AJ. *Pediatric Neuroimaging*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2000, pp 71-156.
67. Takanashi J, Sugita K, Osaka H, Ishii M, Niimi H. Proton MR spectroscopy in Pelizaeus-Merzbacher disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997 Mar;18(3):533-5.

68. Pizzini F, Fatemi AS, Barker PB, Nagae-Poetscher LM, Horská A, Zimmerman AW, Moser HW, Bibat G, Naidu S. Proton MR spectroscopic imaging in Pelizaeus-Merzbacher disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Sep;24(8):1683-9.
69. Sener RN. Pelizaeus-Merzbacher disease: diffusion MR imaging and proton MR spectroscopy findings. *J Neuroradiol*. 2004 Mar;31(2):138-41.
70. Singhal BS. Leukodystrophies: Indian scenario. *Indian J Pediatr*. 2005 Apr;72(4):315-8.
71. Janson CG, McPhee SW, Francis J, Shera D, Assadi M, Freese A, Hurh P, Haselgrove J, Wang DJ, Bilaniuk L, Leone P. Natural history of Canavan disease revealed by proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) and diffusion-weighted MRI. *Neuropediatrics*. 2006 Aug;37(4):209-21.
72. Srikanth SG, Chandrashekar HS, Nagarajan K, Jayakumar PN. Restricted diffusion in Canavan disease. *Childs Nerv Syst*. 2007 Apr;23(4):465-8.
73. Sener RN. Maple syrup urine disease: diffusion MRI, and proton MR spectroscopy findings. *Comput Med Imaging Graph*. 2007 Mar;31(2):106-10.
74. Parmar H, Sitoh YY, Ho L. Maple syrup urine disease: diffusion-weighted and diffusion-tensor magnetic resonance imaging findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2004 Jan-Feb;28(1):93-7.
75. Ha JS, Kim TK, Eun BL, Lee HS, Lee KY, Seol HY, Cha SH. Maple syrup urine disease encephalopathy: a follow-up study in the acute stage using diffusion-weighted MRI. *Pediatr Radiol*. 2004 Feb;34(2):163-6.
76. Arii J, Tanabe T. Leigh Syndrome: Serial MR Imaging and Clinical Follow-up. *AJNR* 2000(21):1502-1509.
77. Barkovich AJ, Good WV, Koch TK, Berg BO. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993 Sep-Oct;14(5):1119-37.
78. Krageloh-Mann I, Grodd W, Schoning M, Marquard K, Nagele T, Ruitenbeek W. Proton spectroscopy in five patients with Leigh's disease and mitochondrial enzyme deficiency. *Dev Med Child Neurol*. 1993 Sep;35(9):769-76.

79. Takahashi S, Oki J, Miyamoto A, Okuno A. Proton magnetic resonance spectroscopy to study the metabolic changes in the brain of a patient with Leigh syndrome. *Brain Dev.* 1999 Apr;21(3):200-4.
80. Atalar MH, Egilmez H, Bulut S, Icagasioglu D. Magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging findings in a child with Leigh's disease. *Pediatr Int.* 2005 Oct;47(5):601-3.
81. Sakai Y, Kira R, Torisu H, Ihara K, Yoshiura T, Hara T. Persistent diffusion abnormalities in the brain stem of three children with mitochondrial diseases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Oct;27(9):1924-6.
82. Korman SH, Jakobs C, Darmin PS, Gutman A, van der Knaap MS, Ben-Neriah Z, Dweikat I, Wexler ID, Salomons GS. Glutaric aciduria type 1: clinical, biochemical and molecular findings in patients from Israel. *J Paediatr Neurol.* 2007 Mar;11(2):81-9.
83. Desai NK, Runge VM, Crisp DE, Crisp MB, Naul LG. Magnetic resonance imaging of the brain in glutaric acidemia type I: a review of the literature and a report of four new cases with attention to the basal ganglia and imaging technique. *Invest Radiol.* 2003 Aug;38(8):489-96.
84. Oguz KK, Ozturk A, Cila A. Diffusion-weighted MR imaging and MR spectroscopy in glutaric aciduria type 1. *Neuroradiology.* 2005 Mar;47(3):229-34.
85. Firat AK, Karakas HM, Yakinci C. Magnetic resonance spectroscopic characteristics of glutaric aciduria type II. *Dev Med Child Neurol.* 2006 Oct;48(10):847-50.
86. Elster AW. Glutaric aciduria type I: value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing acute striatal necrosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2004 Jan-Feb;28(1):98-100.
87. Sener RN. Metachromatic leukodystrophy. Diffusion MR imaging and proton MR spectroscopy. *Acta Radiol.* 2003 Jul;44(4):440-3.
88. Otaduy MC, Leite CC, Lacerda MT, Costa MO, Arita F, Prado E, Rosemberg S. Proton MR spectroscopy and imaging of a galactosemic patient before and after dietary treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Jan;27(1):204-7.

89. Wang ZJ, Berry GT, Dreha SF, Zhao H, Segal S, Zimmerman RA. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain metabolites in galactosemia. *Ann Neurol*. 2001 Aug;50(2):266-9.
90. Sener RN. L-2 hydroxyglutaric aciduria: proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion magnetic resonance imaging findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2003 Jan-Feb;27(1):38-43.
91. Hanefeld F, Kruse B, Bruhn H, Frahm J. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in a patient with L-2-hydroxyglutaric acidemia. *Pediatr Res*. 1994 May;35(5):614-6.
92. Read MH, Bonamy C, Laloum D, Belloy F, Constans JM, Guillois B, Kottler ML, Verhoeven NM, Jakobs C. Clinical, biochemical, magnetic resonance imaging (MRI) and proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) findings in a fourth case of combined D- and L-2 hydroxyglutaric aciduria. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(6):1149-50.
93. Mugikura S, Takahashi S, Higano S, Kurihara N, Kon K, Sakamoto K. MR findings in Tay-Sachs disease. *J Comput Assist Tomogr*. 1996 Jul-Aug;20(4):551-5.
94. Fukumizu M, Yoshikawa H, Takashima S, Sakuragawa N, Kurokawa T. Tay-Sachs disease: progression of changes on neuroimaging in four cases. *Neuroradiology*. 1992;34(6):483-6.
95. Aydin K, Bakir B, Tatli B, Terzibasoglu E, Ozmen M. Proton MR spectroscopy in three children with Tay-Sachs disease. *Pediatr Radiol*. 2005 Nov;35(11):1081-5.
96. Goh S. Neuroimaging features in a neonate with rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Pediatr Neurol*. 2007 Nov;37(5):382-4.
97. Alkan A, Kutlu R, Yakinci C, Sigirci A, Aslan M, Sara K. Delayed myelination in a rhizomelic chondrodysplasia punctata case: MR spectroscopy findings. *Magn Res Imag* 2003;21:77-80.
98. Viola A, Confort-Gouny S, Ranjeva J, et al. MR imaging and MR spectroscopy in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *AJNR* 2002;23: 480-3.
99. Sigirci A, Alkan A, Kutlu R, Gulcan H. Multivoxel magnetic resonance spectroscopy in a rhizomelic chondrodysplasia punctata case. *J Child Neurol* 2005;20:698-701.

11. EK

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU Tarih ve Sayı: 05.02.2007/ 50	
<u>Etik Kurul Üyeleri</u> Prof.Dr.Taner ÇAMSARI Prof.Dr.Elif AKALIN Prof.Dr.Tunç ALKIN Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR Doç.Dr.Ayça Arzu SAYINER Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK Doç.Dr.Mustafa SEÇİL Doç.Dr.Murat DUMAN Doç.Dr.Güven ASLAN Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN Yunus Karşlı	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA, Etik Kurulumuzun 01 Şubat 2007 tarih ve 10/03/2007 no.lu toplantısında, 28/2007 Protokol numaralı Radyodiagnostik Anabilim Dalı Araştırma görevlilerinden Dr.Yeliz PERÇEVİK'in sorumlu olduğu "Pediatrik yaş grubunda kalıtsal beyaz cevher hastalıklarında manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ve difüzyon ağırlıklı görüntülemenin (DAG) tanı ve tedavinin takibine olan katkıları" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur. Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim. Prof. Dr.Taner ÇAMSARI Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Başkanı