

Δυνατότητες και περιορισμοί της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε μη νεοπλασματικές παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«Προηγμένα Συστήματα και Μέθοδοι στη Βιοϊατρική Τεχνολογία»

Δυνατότητες και περιορισμοί της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε μη νεοπλασματικές παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΚΑΛΛΙΩΡΑΣ

Αριθμός Μητρώου: 2003

**Επιβλέπων Καθηγητής
Γεώργιος Φούντος, Καθηγητής**

Αιγάλεω 12/01/2022

Δυνατότητες και περιορισμοί της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε μη
νεοπλασματικές παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ο Επιβλέπων Καθηγητής

Γεώργιος Φούντος

Καθηγητής

Ιωάννης Βαλαής

Καθηγητής

Χρήστος Μιχαήλ

Επίκουρος Καθηγητής

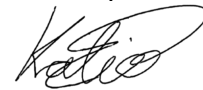
ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο υπογράφων Εμμανουήλ Καλλιώρας του Δημητρίου με αριθμό μητρώου 2003 φοιτητής του Τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής της Σχολής Μηχανικών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του διπλώματός μου».

Ημερομηνία
12.01.2022

Ο Δηλών


ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχους της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελούν η βιβλιογραφική διερεύνηση των μέχρι στιγμής γνωστών εφαρμογών της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο πέραν των όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος, η ανάδειξη της αξίας της στη διαφοροδιάγνωση και ο προσδιορισμός της κλινικής σημασίας των ευρήματων της στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών. Πρόκειται για μια βιβλιογραφική διπλωματική εργασία, της οποίας τα συμπεράσματα αναδεικνύουν την σημαντική συμβολή της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ως συμπληρωματικό εργαλείο στις προαναφερόμενες διαγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές.

Λέξεις κλειδιά : φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, παθήσεις εγκεφάλου

1) Ιστορική αναδρομή

Την έναρξη της ιστορία της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Spectroscopy – MRS) αποτελεί η ανακάλυψη του μαγνητικού πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού από τον Bloch και τον Purcell το 1946.[1]

Όταν ατομικοί πυρήνες, με συγκεκριμένες ιδιότητες πυρηνικών ιδιοπεριστροφών (spin), βρεθούν σε ένα ισχυρό στατικό μαγνητικό πεδίο, οι στάθμες ενέργειας τους είναι εξαρτημένες από τον προσανατολισμό τους μέσα στο πεδίο αυτό.

Λόγω των νόμων της κβαντικής μηχανικής υπάρχει περιορισμένος αριθμός επιτρεπτών προσανατολισμών για τους πυρήνες (άνω προσανατολισμός ή κάτω προσανατολισμός για ημι-ιδιοστροφές (halfspins) των πυρήνων, όπως του πρωτονίου ^1H).

Αν εφαρμοστεί ένα ταλαντευόμενο μαγνητικό πεδίο ραδιοκυμάτων παρατηρείται μία απορρόφηση ενέργειας που αντιστοιχεί στην μετατόπιση των ιδιοπεριστροφών μεταξύ υψηλών και χαμηλών σταθμών που έχει ως απόρροια την εκπομπή ραδιοκυμάτων συγκεκριμένης συχνότητας από το δείγμα.

Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού αρχικά είχε επιστημονικό ενδιαφέρον μόνο για φυσικούς στη μέτρηση της γυρομαγνητικής αναλογίας (γ) πυρήνων, απέκτησε όμως και εφαρμογή στη χημεία μετά την ανακάλυψη της χημικής μετατόπισης (chemical shifting) και του φαινόμενο σύζευξης <<spin με spin>> το 1950 και 1951 αντίστοιχα. Τα φαινόμενα αυτά προκαλούν μία αλλαγή του σήματος που εκφράζεται σε μέρη στο εκατομμύριο (ppm) της συχνότητας μαγνητικού συντονισμού.[2]

Η αλλαγή αυτή προκαλείται λόγω του ότι το μαγνητικό πεδίο που περιβάλλει κάθε πυρήνα εξαρτάται από τη διάταξη των γύρω ηλεκτρονίων καθώς και από τις μαγνητικές ιδιότητες των γειτονικών πυρήνων.

Πυρήνες σε διαφορετικά χημικά περιβάλλοντα θα παρουσιάσουν διαφορετικές συχνότητες συντονισμού ή διαφορετικά φάσματα συντονισμού στην περίπτωση που πρόκειται για μόρια με πολλαπλούς πυρήνες.

Τα προαναφερόμενα φάσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ταυτοποιηθεί η δομή και η σχετική συγκέντρωση μορίων ενός δείγματος.

Η εφεύρεση των υπεραγώγιμων μαγνητών και η χρήση του μετασχηματισμού Fourier για την επεξεργασία σήματος αποτέλεσαν γεγονότα που συνέλαβαν στην εξέλιξη της φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού.

2) Φυσικές και τεχνολογικές αρχές

α) Βασικές θεωρίες

Αν το μαγνητικό πεδίο ορίζεται ως B_0 τότε η ενέργεια του πυρηνικού spin δίνεται από την παρακάτω εξίσωση (1) :

$$(1) E = -\mu B_0$$

Όπου μ αποτελεί την πυρηνική μαγνητική στιγμή.

Η μαγνητική στιγμή σχετίζεται με τη γωνιακή ορμή του spin P μέσω της γυρομαγνητικής αναλογίας γ (εξίσωση 2):

$$(2) \mu = \gamma P = \gamma \left(\frac{I\hbar}{2\pi} \right)$$

Όπου γ η χαρακτηριστική σταθερά για κάθε πυρήνα, I κβαντικός αριθμός του spin, \hbar η σταθερά Planck.

Εξορισμού η κατεύθυνση B_0 χρησιμοποιείται για να καθοριστεί ο άξονας Z μέσω της εξίσωσης (3):

$$(3) E = -\mu_Z B_0$$

Όπου μ_Z είναι το στοιχείο του μ στον άξονα Z .

Για έναν πυρήνα με spin κβαντικού αριθμού I , υπάρχουν $(2I + 1)$ διάφοροι πιθανοί προσανατολισμοί του μ στο πεδίο, ο καθένας από αυτούς με ένα στοιχείο m_I στην κατεύθυνση

Δυνατότητες και περιορισμοί της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε μη νεοπλασματικές παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο

Z. Παραδείγματος χάρη για ένα spin $\frac{1}{2}$ ενός πυρήνα ($I = \frac{1}{2}$), m_I δύναται να πάρει τιμές $+1/2$ και $-1/2$.

Εφαρμόζοντας τον κανόνα επιλογής μαγνητικού διπόλου $\Delta m_I = \pm 1$, συχνότητα μαγνητικού συντονισμού ν_0 ορίζεται από την παρακάτω εξίσωση (4):

$$(4) \nu_0 = \frac{\Delta E}{h} = \frac{\gamma \hbar B_0}{2\pi \hbar} = \frac{\gamma B_0}{2\pi}$$

Που μπορεί να εκφραστεί σε μονάδες γωνιακής συχνότητας μέσω του παρακάτω τύπου (5):

$$(5) \omega_0 = \gamma B_0$$

ω ονομάζεται η συχνότητα Larmor.

Με τα μαγνητικά πεδία που έχουμε στη διάθεση μας για φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (1 έως 7 Tesla) περισσότεροι μαγνητικοί πυρήνες συντονίζονται σε υψηλές συχνότητες του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος (42- 300 MHz για πρωτόνια).

Οι μαγνήτες που χρησιμοποιούνται για φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού συχνοτήτων 64 και 128 MHz είναι αυτοί των 1,5 και 3 Tesla αντίστοιχα.

β) Σήμα και αναλογία σήματος προς θόρυβο

Οι διαφορές μεταξύ σταθμών ενέργειας στην φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού είναι τόσο μικρές με απόρροια η διαφοροποίηση συνόλων μεταξύ υψηλών και χαμηλών σταθμών ενέργειας να είναι δυσχερής.

Το πλεοναστικό σύνολο της χαμηλότερης στάθμης ενέργειας συγκριτικά με την υψηλή στάθμη ενέργειας μπορεί να υπολογιστεί μέσω του παράγοντα Boltzmann από την ακόλουθη εξίσωση (6)

$$(6) \frac{n(\text{upper})}{n(\text{lower})} = \exp\left(-\frac{\Delta E}{kT}\right)$$

Όπου k είναι η σταθερά Boltzmann και T η απόλυτη θερμοκρασία (σε μονάδες Kelvin).

Δυνατότητες και περιορισμοί της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε μη νεοπλασματικές παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο

Σε πρωτόνια που βρίσκονται σε θερμοκρασία σώματος 310 K με συχνότητα 128 MHz, $n(\text{upper})/n(\text{lower}) \sim 0.9999$.

Το πλεοναστικό σύνολο της χαμηλότερης στάθμης ενέργειας δημιουργεί την μακροσκοπική πυρηνική μαγνήτιση που παρατηρείται στο πείραμα φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού.

Η πυρηνική μαγνήτιση M_0 ορίζεται από την εξίσωση ως (7)

$$(7) M = \frac{NB_0\gamma^2\hbar^2(I+1)}{3kT}$$

N απόλυτος αριθμός των spin εντός του δείγματος και h σταθερά Planck δια του 2π .

Το σήμα S το πηνίο του δέκτη είναι ανάλογο του γινομένου μαγνήτισης και συχνότητας συντονισμού μέσω της εξίσωσης (8)

$$(8) S \propto M_0\omega_0 = NB_0^2\gamma^3\hbar^2I(I+1)/3kT$$

Με τελική εξάρτηση του σήματος για συγκεκριμένο πυρήνα (γ σταθερο) από B_0^2 .

Συνεπώς το σήμα αυξάνει έχοντας χαμηλότερη θερμοκρασία, με βέλτιστα αποτελέσματα κατά την έκθεση σε ισχυρά μαγνητικά πεδία.

Η ικανότητα ανίχνευσης του σήματος δεν εξαρτάται μόνο από το εύρος του σήματος αλλά και ποσότητα θορύβου στο φάσμα (signal to noise ratio/SNR).

Η τάση θορύβου προέρχεται από την τυχαία θερμική κίνηση των ηλεκτρονίων εντός του πηνίου μαγνητικού συντονισμού (RF coil), που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του σήματος, και εξαρτάται από την αντίσταση του πηνίου.

Η αντίσταση αυξάνεται σε υψηλές συχνότητες συντονισμού. Σε βιολογικά δείγματα θεωρείται πως η τάση θορύβου είναι γραμμικώς ανάλογη της συχνότητας με αποτέλεσμα να υπάρχει γραμμική αναλογία του SNR με B_0 .

γ) Χημική μετατόπιση

Πυρήνες που βρίσκονται σε διαφορετικά μοριακά περιβάλλοντα συντονίζονται σε διαφορετικές συχνότητες.

Αυτό πηγάζει από την απάντηση ηλεκτρονίων διάφορων μορίων σε εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο (το τοπικό μαγνητικό πεδίο μειώνει την ένταση του εξωτερικού εφαρμοζόμενου πεδίου).

Αυτό έχει ως απόρροια ο πυρήνας να δέχεται μικρότερη συνισταμένη ισχύ του μαγνητικού πεδίου από ότι αυτό που εφαρμόζεται αρχικά.[2]

Το τελικό μαγνητικό πεδίο του πυρήνα B_{0eff} εκφράζεται από την εξίσωση (9) ως

$$(9) B_{0eff} = B_0(1 - \sigma)$$

Όπου σ ο παράγοντας ασπίδας (shielding parameter).

Με αποτέλεσμα η συχνότητα πυρηνικού συντονισμού να υπολογίζεται από την εξίσωση (10) ως εξής

$$(10) \nu = \frac{\gamma B_{0eff}}{2\pi} = \nu_0(1 - \sigma)$$

Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως χημική μετατόπιση.

Η παράμετρος ασπίδας μετράται σε ppm της συχνότητας συντονισμού και υπολογίζεται σε συνάρτηση με τη χημική ένωση που έχει οριστεί ως πρότυπο αναφοράς.

Για να συγκρίνουμε χημικές μετατοπίσεις πεδίων διαφορετικής ισχύος ανιχνεύουμε τιμές (δ) (σε ppm) σε σχέση με κάποιο πρότυπο αναφοράς μέσω της εξίσωσης (11) .[3]

$$(11) \delta = (\nu - \nu_{ref})1000000/\nu_{ref}$$

Όπου ν και ν_{ref} οι συχνότητες του ενδιαφερόμενου σήματος και του σήματος αναφοράς αντίστοιχα.

Σε in vivo δοκιμασίες χρησιμοποιείται ως αναφορά το φάσμα σήματος μιας ενδογενούς χημικής ένωσης (παραδείγματος χάρη για 1^H φασματοσκοπία πυρηνικού εγκέφαλου χρησιμοποιείται η συχνότητα συντονισμού του NAA ως αναφορά χημικής μετατόπισης.

δ) Σταθερά σύζευξης ιδιοπεριστροφών

Σε φάσματα δειγμάτων που βρίσκονται σε υγρή μορφή δύναται η δυνατότητα να ελεγχθούν μεταβολές ακόμα μικρότερου μεγέθους με τη μορφή των <<splittings>>.

Αυτές προέρχονται από τις αντιδράσεις μεταξύ ιδιοπεριστροφών μέσω σύζευξης ηλεκτρονίων.

Η σύζευξη ιδιοπεριστροφών αποτελεί αποτέλεσμα επιρροής των πυρήνων από τα μαγνητικά πεδία γειτονικών πυρήνων μέσω εκπόλωση στον ηλεκτρονίων που βρίσκονται εντός των χημικών δεσμών μεταξύ τους.[4]

Το τελικό μαγνητικό πεδίο που δέχεται ένας πυρήνας εξαρτάται από την κατάσταση των ιδιοπεριστροφών του συζευγμένου γειτονικού πυρήνα.

Ζεύγη ιδιοπεριστροφών έχουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- 1) Ενδομοριακά
- 2) Ανεξάρτητα της ισχύος του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου
- 3) Η δομή των ιδιοπεριστροφών αντικατοπτρίζει την κατάσταση του γειτονικού πυρήνα
- 4) Η αντίδραση είναι αμφίδρομη
- 5) Το splitting δεν μπορεί να παρατηρηθεί λόγω σύζευξης μεταξύ ισοδύναμων πυρήνων
- 6) Η σύζευξη μπορεί να είναι ομο- ή ετεροπυρηνική.

ε) Μετασχηματισμός Fourier

Θεωρητικά όλες οι φασματοσκοπίες πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού δημιουργούνται από την συλλογή δεδομένων μετά την εφαρμογή ενός πάλμου 90 μοιρών ή μιας ακολουθίας echo.

Οι συχνότητες συντονισμού διαφορετικών μορίων συλλέγονται ταυτόχρονα, όμως το σήμα που δημιουργείται καθίσταται ανέφικτο να ερμηνευτεί από το ανθρώπινο μάτι.

Αυστηρή προϋπόθεση για τη δημιουργία ενός φάσματος είναι η εφαρμογή μετασχηματισμού Fourier καθώς αυτή επιτρέπει την μετατροπή της έντασης του σήματος σε μία συνάρτηση της συχνότητας.[5]

Ένα προτέρημα αυτού αποτελεί το γεγονός ότι το σήμα καταγράφεται ακαριαία με πλεονέκτημα ευαισθησίας έναντι εναλλακτικών μεθόδων ανίχνευσης του.

Δυνατότητες και περιορισμοί της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε μη νεοπλασματικές παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο

Για να επιτευχθεί ένα επαρκές πηλίκιο σήματος προς θορύβου (SNR) απαιτείται η επανελλειμμένη συλλογή δεδομένων και η συνάθροιση αυτών.

Βέλτιστο SNR επιτυγχάνεται μέσω της σωστής επιλογής TR (relaxation time) και flip angle (α) από την εξίσωση $\alpha = \cos^{-1}(\exp(-TR/T_0))$.

στ) Πλεονεκτήματα in vivo φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου

Η πληθώρα ερευνών για φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού διεξήχθησαν για πυρήνες πρωτονίου ^1H .

Συμπεράναν πως η ^1H -φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού προσφέρει μεγαλύτερη ευαισθησία υπέρ άλλων πυρήνων λόγω της υψηλής γυρομαγνητικής αναλογίας γ και της αφθονίας του στο φυσικό περιβάλλον.

Επιπρόσθετα πλεονεκτήματα υπέρ άλλων πυρήνων αποτελούν οι ευνοϊκές τιμές TR (repetition time) των μεταβολιτών και οι συχνότητες μεταβολιτών που προκύπτουν σε λειτουργικές ομάδες με πολλαπλά πρωτόνια.

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί το ίδιο λογισμικό και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για την συμβατική μαγνητική τομογραφία, μίας και μελετώνται τα χαρακτηριστικά του ίδιου πυρήνα.

Παρόλα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλοι πυρήνες για in vivo MRS παραδείγματος χάρη ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P (με έλλειψη αφθονίας στο φυσικό περιβάλλον), έχοντας ως προϋπόθεση την χρήση κατάλληλου εξοπλισμού.

Οι αναφερόμενες τεχνικές έχουν χαμηλότερη ευαισθησία, απόρροια αυτού είναι υψηλότεροι χρόνοι σάρωσης και χαμηλότερη χωρική ανάλυση.

3) Μεταβολίτες στην φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου

Η πληθώρα πληροφοριών που αντλείται από την φασματοσκοπία πυρηνικού εγκεφάλου εξαρτάται από πολλαπλούς παράγοντες. Αυτοί είναι η ισχύς του πεδίου, χρόνος ηχώ και το είδος της ακολουθίας.

Σε μαγνητικό τομογράφο των 1,5 Tesla με χρήση υψηλών χρονών ηχώ TE (140 ή 280 ms) εντοπίζεται μόνο το σήμα της χολίνης (Cho), κρεατινίνης (Cr) και N-ακετυλοασπαρτικού οξέος (NAA) σε φυσιολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα (εικόνα 1). Μόρια όπως αυτό της αλανίνης και άλλων ανιχνεύεται μόνο εάν οι συγκεντρώσεις είναι υψηλότερες των φυσιολογικών.

Αντίθετα σε χαμηλό TE (εώς 35ms) ελέγχεται το σήμα μορίων με χαμηλότερες τιμές T2 (relaxation time) .

Σε αυτά κατατάσσονται η συχνότητα συντονισμού του γλουταμινικού οξέος (Glu), της γλουταμίνης (Gln), του GABA, της μυο-ινοσιτόλης (mI) και διαφόρων λιπιδίων (Lip).

Ενώ η απεικόνιση των μοριακών φασμάτων διαφέρει ολίγως από 1,5T σε 3T, διαφέρουν τα σχήματα σύζευξης των συχνοτήτων συντονισμού διαφόρων μοριακών συμπλόκων.[6]

Ένα τέτοιο σύμπλοκο αποτελεί αυτό των Glu, Gln, mI και ταυρίνης, όπου υπάρχει επικάλυψη σήματος τόσο σε 1,5 όσο και σε 3 Tesla (σε 1,5 πιο έντονο).

Σε μαγνητικά πεδία υψηλότερης ισχύος (4 έως 7T) αυξάνεται αναλογικά η φασματική ανάλυση. Έτσι δύναται ο διαχωρισμός N-ακετυλοασπαρτικού γλουταμινικού οξέος (NAAG) από NAA και Glu από Gln.

Επίσης προστίθονται άλλες 14 μοριακές συχνότητες συντονισμού στον συνδυασμό χαμηλών TE και ισχύος μαγνητικού πεδίου των 7T. [7]

α) N-ακετυλοασπαρτικό οξύ

Αποτελεί το υψηλότερο σήμα στο φάσμα του ανθρώπινου εγκεφάλου και η ακετυλική ομάδα του N-ακετυλοασπαρτικού οξέος συντονίζεται στα 2.01 ppm (NAAG στα 2.04 ppm σε 7T), ενώ η ασπαρτική του ομάδα συντονίζεται στα 2.6 ppm.

Παρόλο που στο κεντρικό νευρικό σύστημα ένα από τα πιο συχνά αμινοξέα έμεινε ανεξερευνήτο έως το 1956.

Θεωρείται ότι συντίθεται από ασπαρτο- και ακετυλοCoA σε μιτοχόνδρια νευρώνων.

Βασιζόμενοι σε σειρές ερευνών θεωρείται δείκτης ακεραιότητας νευρικών κυττάρων.[8]

Για παράδειγμα τεχνικές χρωστικής ανοσοκυττάρων έδειξαν NAA να περιορίζεται σε νευρώνες, άξονες και δενδρίτες του κεντρικού νευρικού συστήματος. [9]

Σε άλλες έρευνες που εστίαζαν σε παθήσεις απώλειας νευρώνων και αξόνων (έμφρακτα, όγκοι ΚΝΣ, πλάκες πολλαπλής σκλήρυνσης) ελέγχθηκε το NAA σε χαμηλές τιμές.

Όσο αφορά την πολλαπλή σκλήρυνση, βρέθηκε κλινική συσχέτιση μεταξύ τίμων NAA και πορείας νόσου.

Εν τούτοις, έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά όπου ο μεταβολισμός του NAA ελέγχεται διαταραγμένος (ανεξαρτήτως ακεραιότητας νευρώνων). Τέτοιο παράδειγμα αποτελεί ένα είδος λευκοδυστροφίας, η νόσος του Canavan, που συσχετίζεται με αυξημένες ενδοκυττάριας τιμές NAA. Η έλλειψη του ενζύμου διάσπασης NAA σε ασπαρτάση και ακετάση, που ονομάζεται ασπαρτοκυλάση ευθύνεται για το φαινόμενο αυτό.

Χαμηλές τιμές NAA μπορούν να είναι αντιστρέψιμες, υποδεικνύοντας ότι χαμηλό NAA δεν αντικατοπτρίζει πάντα μόνιμη βλάβη νευρικών κυττάρων.

Παρατηρείται σε διάφορες παθήσεις όπως αυτή της πολλαπλής σκλήρυνσης, επιληψίας κροταφικού λοβού και της οξείας διάχυτης εγκεφαλομυελίτιδας. [10]

β) Χολίνη

Το σήμα της χολίνης (Cho) ανιχνεύεται στα 3.20 ppm και η κορυφή του διαμορφώνεται από τη συμμετοχή του σήματος των τριμεθυλοαμινικών ομάδων γλυκεροφωσφοχολίνης (GPC), φωσφοχολίνης (PC) και μικρής ποσότητας ελεύθερης χολίνης. Οι ενώσεις αυτές συμμετέχουν στην σύνθεση και αποδόμηση κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα να συναντάμε αυξημένες τιμές χολίνης σε ογκογένεση, όπου φαίνεται να σχετίζεται με κακοήθη εξαλλαγή με αυξημένο πηλίκιο PC/GPC.[11]

Νευρογλοιακά κύτταρα εμπεριέχουν υψηλή ποσότητα Cho. Μία άλλη παθολογική οντότητα στην οποία ελέγχονται αυξημένες τιμές είναι αυτή της

ενεργής απομυελίνωσης είτε λόγω διάσπασης φωσφολιπιδίων μυελίνης σε GPC, είτε λόγω φλεγμονής (συγκέντρωση νευρογλοιακών κυττάρων). Χαμηλές τιμές χολίνης παρατηρούνται σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Επιπρόσθετα φαίνεται να υπάρχει μία ισχυρή συσχέτιση των τιμών χολίνης με την ανατομική περιοχή στον εγκέφαλο, καθώς στη λευκή ουσία οι τιμές είναι υψηλότερες από αυτές της φαιάς ουσίας.[12] Αξίζει να τονιστεί πως στο θάλαμο και στη νήσο του Reil οι τιμές είναι υψηλότερες αυτών του φυσιολογικού εγκεφαλικού παρεγχύματος.[13]

γ) Κρεατίνη

Ο συντονισμός του μεθυλίου κρεατίνης (Cr) ελέγχεται στα 3.03 ppm και η κορυφή του διαμορφώνεται από κρεατίνη και φωσφοκρεατίνη. Αυτές τις ενώσεις συμμετέχουν στον ενεργειακό μεταβολισμό μέσω της αντίδρασης της κινάσης της κρεατίνης παράγοντας ATP.

Το CH₂ της κρεατίνης συντονίζεται στα 3.91 ppm, με την προϋπόθεση ότι δεν έχει κορεστεί μέσω παλμών καταστολής νερού.[14]

Νευρογλοιακά κύτταρα εμφανίζουν τετραπλές ποσότητες κρεατίνης σε σχέση με νευρώνες.

Οι συγκεντρώσεις κρεατίνης διαφέρουν από περιοχή σε περιοχή, με χαμηλότερες τιμές στη λευκή ουσία και υψηλότερες στην παρεγκεφαλίδα.

Χρόνιες ηπατοπάθειες οδηγούν σε χαμηλές συγκεντρώσεις κρεατίνης στο εγκεφαλικό παρέγχυμα λόγω της σύνθεσης της κρεατίνης στο ήπαρ.

δ) Λακτάση

Στον ανθρώπινο εγκέφαλο το μεθύλιο της λακτάσης συντονίζεται στα 1.31 ppm και είναι μη ανιχνεύσιμο λόγω της μικρής συγκέντρωσης λακτάσης σε φυσιολογικές συνθήκες.

Χαμηλό σήμα λακτάσης μπορεί να παρατηρηθεί σε εγκεφαλονωτιαίο υγρό είτε λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης του σε αυτό, είτε λόγω αυξημένων τιμών T₂.

Η λακτάση εμφανίζει υψηλές τιμές και ανιχνεύεται στη φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού συγκεκριμένες παθολογικές οντότητες όπως αυτή της έλλειψης οξυγόνου λόγω

υποξίας ή ισχαιμίας, όπου ο μεταβολισμός της γλυκόζης δεν μπορεί να διατηρηθεί μέσω του κύκλου του Krebs.[15]

Για αυτό το λόγο ακόμα και σε παθήσεις διαταραχής του κύκλου Krebs (ακόμα και σε αφθονία οξυγόνου) μπορεί να προκληθεί αύξηση των τιμών λακτάσης πχ. όγκοι εγκεφάλου, παθήσεις μιτοχονδρίων και άλλα.

Ο διαχωρισμός του φάσματος της λακτάσης από επικαλυπτόμενα λιπίδια ενδέχεται να είναι δύσκολος.

Διάφορες τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αποφυγή αυτού του προβλήματος όπως τεχνικές επεξεργασίας φάσματος και η χρήση TE των 140ms, όπου συντονισμός του μεθυλίου της λακτάσης θα είναι ανάστροφος.[13]

ε) Μυο-ινοσιτόλη

Ένα από τα μεγαλύτερα σήματα του φάσματος χαμηλού TE προέρχεται από αυτό της μυο-ινοσιτόλης (mI), ένα σάκχαρο πεντόζης, στα 3.5-3.6 ppm.

Χαμηλές τιμές έχουν ελεγχθεί σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ενώ αυξημένες σε άνοια Alzheimer's και απομυελινωτικές παθήσεις.[16]

Οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αλλαγών της mI είναι άγνωστοι.

Η κυρίαρχη υπόθεση είναι αυτή της αντιδραστικής συσσώρευσης νευρογλοιακών κυττάρων που έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις μυο-ινοσιτόλης.

Η mI συντονίζεται σε περίπου την ίδια συχνότητα όπως η γλυκίνη, με τη διαφορά ότι σε υψηλό TE η γλυκίνη είναι το κυρίαρχο σήμα.

Σε φυσιολογικές συνθήκες η γλυκίνη εντοπίζεται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο όμως μπορεί να αυξηθεί στη μη κετονική υπεργλυκαιμία.[17]

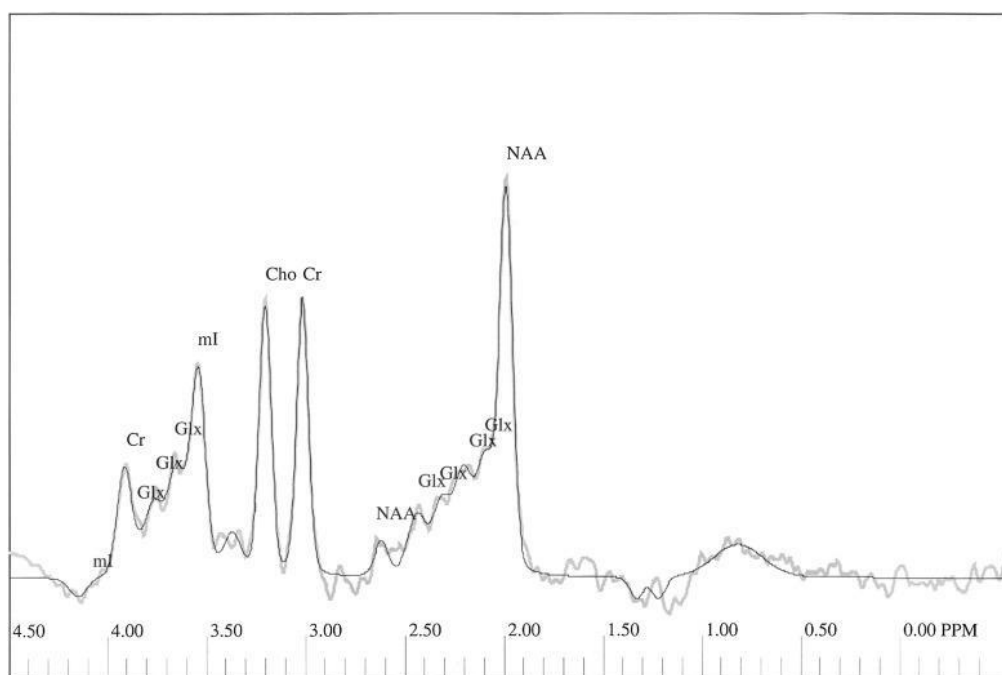
στ) Γλουταμινικό οξύ και γλουταμίνη

Το γλουταμινικό οξύ (Glu) και η γλουταμίνη (Gln) έχουν σημαντικό ρόλο στον εγκεφαλικό μεταβολισμό. Το γλουταμινικό οξύ είναι το πιο συχνό αμινοξύ στον ανθρώπινο εγκέφαλο και αποτελεί έναν κυρίαρχο νευροδιαβιβαστή.

Δυνατότητες και περιορισμοί της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε μη νεοπλασματικές παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο

Κατά τη διάρκεια της νευρικής εκπόλωσης γλουταμινικό οξύ εκκρίνεται και διασχίζει τη σύναψη όπου μετά απορροφάται από αστροκύτταρα. Έπειτα τα αστροκύτταρα αυτά μετατρέπουν το Glu σε γλουταμίνη, η οποία επαναρροφάται από νευρώνες και μετατρέπεται σε γλουταμινικό οξύ εκ νέου.[18] Αυτός ο κύκλος γλουταμινικού οξέος και γλυκίνης είναι μία διαδικασία υψηλών ενεργειακών αναγκών που καταναλώνει 90% της συνολικής γλυκόζης του φλοιού.[19]

Σε μαγνητικό πεδίο 3 Tesla έχει βρεθεί αυξημένο Glu σε πλάκες πολλαπλής σκλήρυνσης, ενώ άλλες έρευνες με 1,5 Tesla έχουν αναφέρει αυξημένες τιμές Gln σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (ηπατική εγκεφαλοπάθεια και σύνδρομο Reye). Το πιθανότερο να αποτελούν συνέπεια αυξημένων τιμών αμμωνίας στο αίμα, που επάγει την γλουταμινική σύνθεση.[20]



Εικόνα 1 : Απεικόνιση φάσματος φυσιολογικής λευκής ουσίας εγκεφάλου με χρήση τεχνικής single-voxel (2x2x2cm μέγεθος) σε μαγνητικό πεδίο 3T με TE 20ms.

4) Κλινικές εφαρμογές

α) Εγκεφαλικό απόστημα

Το εγκεφαλικό απόστημα αποτελεί μία εστία νέκρωσης που αρχικά παρουσιάζεται ως περιοχή εγκεφαλίτιδας που περιβάλλεται από μία κάψα. Είναι μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή πάθηση που απαιτεί άμεση διάγνωση και θεραπεία.

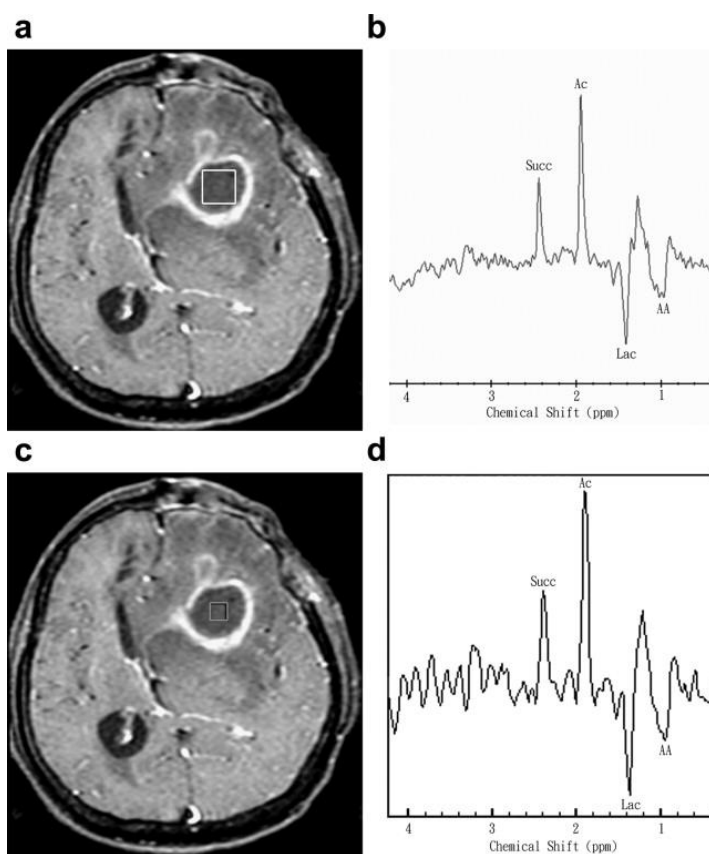
Η κύρια μη επεμβατική μέθοδος διάγνωσης εγκεφαλικού αποστήματος αποτελούν οι συμβατικές ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας. Απεικονιστικά χαρακτηριστικά αυτού είναι η δακτυλιοειδής σκιαγραφική ενίσχυση με περιεστιάκo οίδημα (αλλοίωση έχει εικόνα χαμηλού σήματος στην T1 και υψηλού στην T2). Τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά αυτά επικαλύπτονται με αυτά άλλων αλλοιώσεων νεκρωτικού περιεχομένου (γλοιώματα και μεταστάσεις) που συμπεριλαμβάνονται στην διαφοροδιάγνωση. Διάφορες in vivo μελέτες έδειξαν την παρουσία συχνοτήτων συντονισμού ειδικών μεταβολιτών στο κέντρο της πυογόνου αλλοίωσης, όπως του ηλεκτρικού οξέος (2.40 ppm), του οξικού άλατος (1.92 ppm), της αλανίνης (1.47 ppm), διάφορων αμινοξέων (βαλίνη, λευκίνη και ισολευκίνη έχουν κοινό συντονισμό στα 0.9 ppm), λιπιδίων (0.9 και 1.3 ppm) και της λακτάσης (1.33 ppm) (εικόνα 2). Αυτό το μεταβολικό σχήμα έχει επιβεβαιωθεί σε διάφορες in vitro μελέτες και ενδέχεται να παρουσιάσει μικρές διαφορές ανάμεσα σε αερόβιες και μη αναερόβιες μολύνσεις. [27]

Η παρουσία σήματος ηλεκτρικού και οξικού οξέος προέρχεται από την αυξημένη γλυκόλυση, ενώ των αμινοξέων από την εκτεταμένη διάσπαση ουδετερόφιλων εντός της αλλοίωσης, αποτέλεσμα απελευθέρωσης πρωτεολυτικών ενζύμων που υδρολύουν πρωτεΐνες σε αμινοξέα.

Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου έχει αναδειχθεί ως αρκετά αποτελεσματική στην διαφοροδιάγνωση μεταξύ εγκεφαλικού αποστήματος και άλλων κυστικών αλλοιώσεων. Αυξημένες τιμές των προαναφερόμενων μεταβολιτών ελέγχονται σε αθεράπευτα βακτηριακά αποστήματα (ή σύντομα μετά την έναρξη θεραπείας), αντιθέτως σε άσηπτο ιστό δεν ανιχνεύεται όμοιο σήμα. Παραδείγματος χάρη φάσματα αραχνοειδών κύστεων παρουσιάζουν μόνο αυξημένο σήμα λακτάσης χωρίς σαφή εικόνα άλλων μεταβολιτών. Σε μια νεοπλασματική εξεργασία εγκεφάλου οι αυξημένες τιμές αυτών των μεταβολιτών μπορούν να θεωρηθούν ως

Δυνατότητες και περιορισμοί της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε μη νεοπλασματικές παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο

δείκτες επιμόλυνσης. Επιπρόσθετα αυξημένες τιμές από λακτάση, αλανίνη και λιπίδια ελέγχονται και σε μηνιγγιώματα με τη διαφορά ότι εκεί θα υπάρξει και αυξημένη χολίνη λόγω κυτταροβρίθειας όγκου. Αξίζει να τονιστεί ότι το μεταβολικό σχήμα ενός εγκεφαλικού αποστήματος ενδέχεται να δεχθεί αλλαγές μέσα σε μερικές μέρες μετά την έναρξη αντιβιοτικής θεραπείας, υπό την μορφή εξαφάνισης του σήματος αμινοξέων, οξικού και ηλεκτρικού οξέος. Προτείνεται να τοποθετηθεί το voxel ενδιαφέροντος εντός του νεκρωτικού πυρήνα της αλλοίωσης για να εντοπιστούν καλύτερα οι ειδικοί μεταβολίτες του πυογενούς αποστήματος.[28] Ο σκοπός είναι η διαφοροδιάγνωση από μία κακοήγη νεοπλασία. Χρήσιμη κρίνεται η εφαρμογή μιας multivoxel ακολουθίας για να αποκλείσουμε την αύξηση χολίνης περιφερικά της αλλοίωσης.

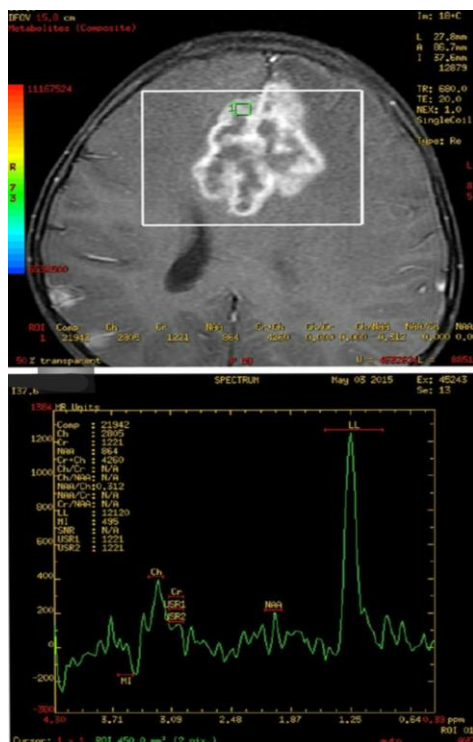


Εικόνα 2: Ανάδειξη φάσματος εγκεφαλικού αποστήματος, Πηγή: Hsu et al., "Proton MR spectroscopy in patients with pyogenic brain abscess: MR spectroscopic imaging versus single-voxel spectroscopy", 2012.

β) Φυμάτωμα

Μία μορφή εκδήλωσης της φυματώσεως στο κεντρικό νευρικό σύστημα αποτελεί το φυμάτωμα. Αναπτύσσονται κατά τη φάση της βακιλλαιμίας, συνήθως από πρωτοπαθή φυματίωση ή από αναζωπύρωση. Η κλινική πορεία διακυμαίνεται από πλήρη ίαση έως ρήξη του φυματώματος συνοδευόμενο από μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Για αυτό το λόγο απαιτείται γρήγορη διάγνωση και αντιμετώπιση.

Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού είναι βοηθητική στη διαφοροδιάγνωση φυματώματος από νεοπλασία. Σε αντίθεση με όγκους του ΚΝΣ και άλλες ενδοκράνιας λοιμώξεις το φασματοσκοπικό σχήμα παρουσιάζει μία υψηλή κορυφή σήματος λιπιδίων εντός της αλλοίωσης χωρίς την παρουσία άλλων σημαντικών μεταβολιτών (εκτός της λακτάσης σε μερικές περιπτώσεις) (εικόνα 3). Προτείνεται το πρωτόκολλο να συμπεριλαμβάνει χαμηλές TE (30ms) λήψεις εντός του πυρήνα της αλλοίωσης, με σκοπό τη βέλτιστη ανίχνευση σήματος λιπιδίων.[29]–[31]



Εικόνα 3: Μαγνητική τομογραφία και φασματοσκοπία πρωτονίου εγκεφαλικού φυματώματος Πηγή: "MR Spectroscopy and Tuberculoma", *Sumer's Radiology Blog*. [Online]. Available: <https://www.indianradiology.com/2016/01/mr-spectroscopy-and-tuberculoma>.

γ) HSV εγκεφαλίτιδα

Πιο συχνό αίτιο εγκεφαλίτιδας στους ανθρώπους αποτελεί ο ιός herpes simplex (HSV). Ο ιός διηθεί το εγκεφαλικό παρέγχυμα μετά την αναζωπύρωση του. Ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν υπερπυρεξία, απώλεια συνείδησης, εστιακά νευρολογικά ελλείμματα και επιληψία. Μελέτες έχουν δείξει χαμηλό λόγο NAA/Cr και αυξημένο λόγο Cho/Cr με παρουσία σήματος λακτάσης.[32] Η μείωση του λόγου NAA/Cr είναι ενδεικτική έντονης βλάβης νευρώνων από την λοίμωξη. Μία αύξηση του σήματος κρεατίνης μπορεί να παρατηρηθεί λόγω αστροκύττωσης. Αυξημένη λακτάση προέρχεται από την παρουσία μακροφάγων και άλλων κυττάρων φλεγμονής. Ο λόγος Cho/Cr είναι μικρότερος από αυτόν που αναμένεται σε μία κακοήγη νεοπλασία. Το φασματοσκοπικό σχήμα της λοίμωξης HSV δεν είναι ειδικό και η καθημερινή χρήση 1H-MRS είναι περιορισμένη. Για την παρακολούθηση μιας αλλοίωσης μπορούν να προσδιορίζονται οι λόγοι των μεταβολιτών και της λακτάσης (λήψεις με υψηλό TE) ανά χρονικό στιγμότυπο.[33]

δ) Επιληψία

Η επιληψία αποτελεί μία από τις συχνότερες νευρολογικές διαταραχές, που εκδηλώνεται ως επαναλαμβανόμενα επεισόδια επιληπτικών κρίσεων. Οι κρίσεις αυτές, επεισόδια ανώμαλης ηλεκτρικής δραστηριότητας σε κάποιο σημείο του εγκεφάλου, προκαλούν απώλεια αισθήσεων και σπαστικότητα. Τα αίτια μπορεί να είναι πολλαπλά και συμπεριλαμβάνουν τους όγκους εγκεφάλου, ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια ακόμα λοιμώξεις, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, κώμα, λήψη φαρμάκων ή οπιοειδών ουσιών, η νόσος Αλτσχάιμερ και άλλα.

Η μαγνητική τομογραφία είναι η εξέταση εκλογής για τον εντοπισμό ενδοκρανιακών όγκων, φλοιωδών δυσπλασιών, λοιμώξεων και άλλων αιτιών επιληψίας. Το πιο συχνό εύρημα σε ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού είναι η σκλήρυνση ιππόκαμπου, όπου ελέγχεται μειωμένος όγκος και αυξημένο T2 σήμα αυτού στις συμβατικές ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας (το οποίο αντικατοπτρίζει απώλεια νευρώνων και γλοιώση). Παρόλο που η MRI είναι ευαίσθητη στην εντόπιση των αλλοιώσεων, η άντληση περαιτέρω δεδομένων οσον αφορά το μεταβολικό σχήμα τους και του εγκεφαλικού παρεγχύματος βοηθάει στην κλινική πρόγνωση και στη θεραπεία.

Οι περισσότερες μελέτες φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού είχαν ως κοινό εύρημα την μείωση του σήματος NAA σε επιληπτικές εστίες. Σε μερικά περιστατικά παρατηρήθηκε αυξημένη χολίνη ενδεχομένως απόρροια γλοιώσης. Σε φασματοσκοπίες με χαμηλό TE οι τιμές του σήματος του γλουταμινικού οξέος και της γλουταμίνης ήταν χαμηλότερες σε ασθενείς με σκλήρυνση υποκάμπου. Αυτό συμβαδίζει με τη θεωρία πως το χαμηλό γλουταμινικό οξύ σχετίζεται με βλάβη νευρώνων.[39]

Επιληπτικές κρίσεις μπορούν να προκαλούνται και από φλοιώδεις δυσπλασίες. Εκ των οποίων μόνο η εστιακή φλοιώδης δυσπλασία μπορεί να εμφανίσει ένα ανώμαλο μεταβολικό σχήμα στη φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού έχοντας χαμηλό NAA και αυξημένη χολίνη (εικόνα 4). [40]

Μολονότι οι περισσότερες μελέτες φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού εστίαζαν στις μεταβολές σήματος των κύριων μεταβολιτών (χολίνη, κρεατίνη και NAA), η επεξεργασία φάσματος δίνει τη δυνατότητα μέτρησης του σήματος του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Έχει αναφερθεί πως οι τιμές GABA μπορεί να είναι αυξημένες γενικά στο εγκεφαλικό παρέγχυμα επιληπτικών ασθενών υπό φτωχό χειρισμό και αντιθέτως να είναι χαμηλές σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτική θεραπεία.

Στην περίπτωση της επιληψίας μετωπιαίου λοβού παρατηρήθηκε από μελέτες μικρού δείγματος χαμηλός λόγος NAA/Cr στις επιληπτογόνες εστίες συγκριτικά με το ετερόπλευρο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Για τον εντοπισμό αυτών των μικρών αλλαγών μεταβολικού σχήματος προτείνεται η χρήση υψηλής ποιότητας φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου με υψηλή αναλογία σήματος προς θόρυβο και εφαρμογή ισχυρού μαγνητικού πεδίου (3 Tesla). [41] Για την επιληψία κροταφικού λοβού το πρωτόκολλο που προτείνεται είναι η χρήση ενός single voxel υψηλού TE (140ms) με προσανατολισμό του επιμήκη άξονα παράλληλα προς τον υπόκαμπο και σύγκριση των αντλούμενων δεδομένων με την έτερη πλευρά αντίστοιχα.

Δυνατότητες και περιορισμοί της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε μη νεοπλασματικές παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο



Εικόνα 4: Φασματοσκοπία πρωτονίου σε ασθενή με κροταφική επιληψία, βλάβη στον αριστερό υποκάμπο δείχνει την ελάττωση NAA σε αντίθεση με τον υποκάμπο δεξιά. Πηγή: *American Journal of Neuroradiology*. [Online]. Available: <http://www.ajnr.org/content/23/8/1359/F3>.

ε) Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Ως ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο χαρακτηρίζεται η διακοπή της αρτηριακής παροχής αίματος σε ένα τμήμα του εγκεφάλου. Η απόφραξη προκαλείται είτε από τη δημιουργία θρόμβου σε μία αρτηρία με στένωση (θρόμβωση), είτε από θρόμβο που σχηματίστηκε συνήθως στην καρδιά και μετακινήθηκε στις αρτηρίες του εγκεφάλου με την αιματική ροή (εμβολή). Όμως, η λειτουργία των εγκεφαλικών κυττάρων απαιτεί συνεχή παροχή οξυγόνου και γλυκόζης μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Όταν η παροχή αίματος σε τμήμα του εγκεφάλου διακόπτεται από το εγκεφαλικό επεισόδιο, προκαλείται διαταραχή στη λειτουργία των εγκεφαλικών κυττάρων και στη συνέχεια στο θάνατο αυτών.

Στα οξεία ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, η άμεση θεραπεία είναι απαραίτητη ώστε να προληφθεί η επέκταση της βλάβης σε μεγαλύτερη περιοχή του εγκεφάλου, όπου η παροχή αίματος έχει μειωθεί αλλά δεν έχει σταματήσει.

Μολονότι κατά τη διάρκεια διεξαγωγής ερευνών τη δεκαετία του 1990 η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού έδειξε διαγνωστική αξία σε οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η κλινική σημασία της παρέμεινε χαμηλή. Τα κύρια εμπόδια στη χρήση της MRS είναι η επιλογή της σωστής στιγμής απεικόνισης και το χρονικό μειονέκτημα σε σχέση με άλλες ακολουθίες MRI όπως αυτή της μοριακής διάχυσης (diffusion weighted imaging) ή της ακολουθίας πρώτης διάδου (perfusion imaging). Παρόλα αυτά η φασματοσκοπία πυρηνικού

μαγνητικού συντονισμού μπορεί να φανεί χρήσιμη στο διαχωρισμό μεταξύ ισχαιμικών και μη ισχαιμικών αλλοιώσεων. Οι περισσότερες έρευνες MRS εστιάζουν στις αλλαγές του σήματος του NAA και της λακτάσης ως δείκτες νευρικής ακεραιότητας σε περιοχές ισχαιμίας αγγειακής αιτιολογίας. Παρ'όλ'αυτά έχουν αναφερθεί αλλαγές και στο σήμα άλλων μεταβολιτών σε εγκεφαλικά έμφρακτα χρόνιου σταδίου.[21]

Διάφορες έρευνες έλεγξαν την χρονική μεταβολή των τιμών NAA σε ισχαιμία. Σε πειράματα ζώων με εστιακή ισχαιμία (απόφραξη μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας) παρατηρήθηκε η μείωση NAA με συνεχή αργό ρυθμό, έτσι ώστε σε διάστημα 12 ωρών να έχει μειωθεί κατά 50% της προισχαιμικής τιμής (εικόνα 5). Επιπρόσθετα αναφέρθηκε και η ελάττωση των τιμών NAA να είναι υψηλότερες στον πυρήνα της ισχαιμικής περιοχής παρά στην περιφέρεια αυτής. Διάφορες δημοσιεύσεις περιέγραψαν μία απότομη μείωση NAA της τάξεως των 10% μέσα στα πρώτα λεπτά που συνοδευόταν από μείωση αργότερο ρυθμό σε διάστημα ωρών.[22], [23]

Σε οξύ ισχαιμικό έμφρακτο η φωσφοκρεατίνη μετατρέπεται σε κρεατίνη, παρόλα αυτά δεν υπάρχει ουσιώδης αλλαγή στη συνολική συγκέντρωση κρεατίνης.

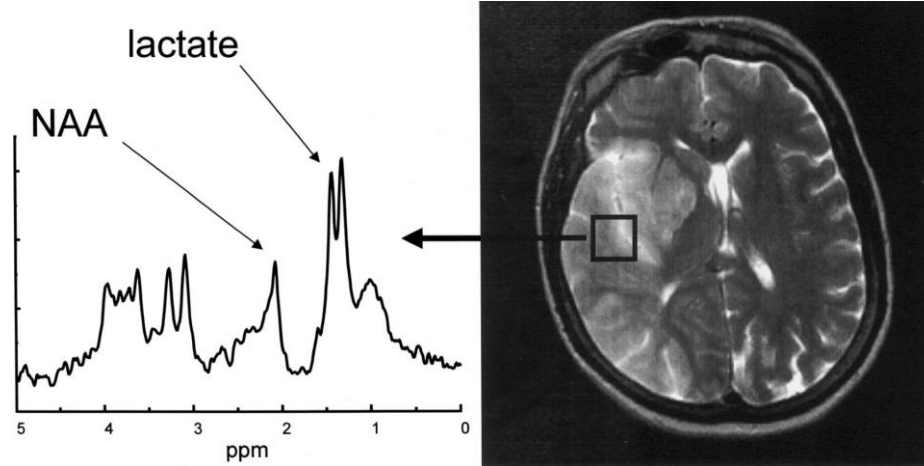
Αντιθέτως πιο πρόσφατες έρευνες προτείνουν πως η κρεατίνη μπορεί να αλλάξει σε οξύ και σε χρόνιο ισχαιμικό έμφρακτο.[24]

Η χολίνη μπορεί να βρεθεί αυξημένη ή μειωμένη σε χρόνιο ισχαιμικό έμφρακτο εγκεφάλου. Αυξημένες τιμές χολίνης μπορεί να είναι αποτέλεσμα ισχαιμικό, αντιθέτως μειωμένες αποτέλεσμα οιδήματος, νέκρωσης ή κυτταρικού θανάτου.[25]

Όταν εγκέφαλος γίνεται υποξαιμικός ή ισχαιμικός, η έλλειψη οξυγόνου καθιστά αδύνατο το μεταβολισμό της γλυκόζης μέσω του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος. Σε αυτή την περίπτωση ενεργοποιείται ο αναερόβιος μεταβολισμός από πυροσταφυλικό οξύ σε λακτάση, που καταλήγει σε αύξηση αυτής γενικά στο ισχαιμικό παρέγχυμα. Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη λακτάση σε χρόνια ισχαιμικά έμφρακτα λόγω του γλυκολυτικού μεταβολισμού μακροφάγων. Τονίζεται πως λόγω της παρουσίας αυξημένου σήματος λακτάσης και σε άλλες προαναφερόμενες παθήσεις, δεν αποτελεί ειδικό δείκτη για ισχαιμικές αλλοιώσεις.[26]

Εν κατακλείδι, η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε ισχαιμικά εγκεφαλικά έμφρακτα αποκτά διαφοροδιαγνωστική σημασία για ύποπτες αλλοιώσεις στο να αποκλείσει αν είναι οξείας ισχαιμικής αρχής, μέσω του προσδιορισμού λακτάσης.

Δυνατότητες και περιορισμοί της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε μη νεοπλασματικές παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο



Εικόνα 5: Φασματοσκοπία πρωτονίου και T2 ακολουθία μαγνητικής τομογραφίας σε ισχαιμικό έμφρακτο. Πηγή: "Measurement of Initial N-Acetyl Aspartate Concentration by Magnetic Resonance Spectroscopy and Initial Infarct Volume by MRI Predicts Outcome in Patients With Middle Cerebral Artery Territory Infarction", *Stroke*. [Online]. Available: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.30.8.1577>.

στ) Πολλαπλή σκλήρυνση

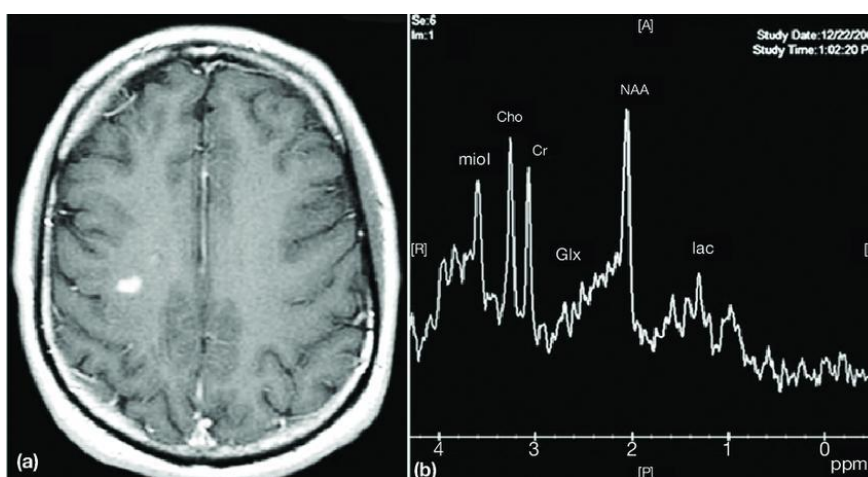
Η σκλήρυνση κατά πλάκας (πολλαπλή σκλήρυνση) είναι μία χρόνια νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι βλάβες που ελέγχονται μπορεί να είναι μόνιμες ή αναστρέψιμες με διακύμανση του βαθμού προσβολής τους. Τα υπολείμματα που παραμένουν μετά από κάθε έξαρση της νόσου αθροίζονται σταδιακά με το τελικό στάδιο να είναι παρουσία μόνιμων νευρολογικών ελλειμμάτων. Στις συμβατικές ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας το κύριο εγχειρίδιο για την ταξινόμηση εστιών πολλαπλής σκλήρυνσης αποτελούν τα κριτήρια McDonald's.

Παρουσιάζουν αυξημένο T2 σήμα που αντικατοπτρίζει οίδημα, απομυελίνωση, γλοίωση ή βλάβη νευραξόνων. Παράλληλα στην T1 ακολουθία ελέγχονται χαμηλής έντασης σήματος πιθανότερο λόγω της βλάβης νευραξόνων. Κατά τη χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας οι εστίες αυτές μπορούν να παρουσιάσουν ενίσχυση λόγω φλεγμονώδους αντίδρασης και λόγω διήθησης μονοπύρηνων κυττάρων. Παρόλο της υψηλής ευαισθησίας στον εντοπισμό αυτών των αλλοιώσεων οι συμβατές

ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας έχουν χαμηλή ειδικότητα ως προς την παθολογική ανατομική των αλλοιώσεων αυτών. Κατά δεύτερον η αδυναμία ανίχνευσης αλλοιώσεων χωρίς παθολογικής έντασης σήματος T1 ή T2 αποτελούν περιορισμούς των συμβατικών ακολουθιών. Λόγω αυτών των περιορισμών υπήρξε η ανάγκη ανάπτυξης και εφαρμογής της μαγνητικής φασματοσκοπίας στις αλλοιώσεις πολλαπλής σκλήρυνσης. Την τελευταία δεκαετία μία πληθώρα *in vivo* ερευνών μελετών έχουν προσφέρει χημικοπαθολογικά χαρακτηριστικά τόσο από εστίες που απεικονίζονταν σε MRI ακολουθίες όσο και από φυσιολογικά απεικονιζόμενο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Σε απομυελινωτικές εστίες οξείας φάσεως μελέτες φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου ανέδειξαν αύξηση του σήματος χολίνης και, κατά φάσεις, λακτάσης. [34] Οι αυξημένες τιμές χολίνης μπορούν να ερμηνευτούν ως αύξηση των φωσφολιπιδίων μεμβράνης που απελευθερώνονται κατά τη διάσπαση μυελίνης. Αντίστοιχα αυξημένη λακτάση αντικατοπτρίζει κυρίως το μεταβολισμό κυττάρων φλεγμονής. Σε απομυελωνητικές αλλοιώσεις μεγάλων διαστάσεων οξείας φάσεως μπορεί να παρατηρηθεί ελάττωση του σήματος κρεατίνης. Φάσματα με χαμηλούς TE δείχνουν αύξηση λιπιδίων και μυο-ινοσιτόλης. Αυτές οι αλλαγές συνοδεύονται από σημαντική μείωση NAA και μπορούν να ερμηνευτούν ως βλάβη νευραξόνων λόγω μεταβολικών και δομικών αλλαγών. Αυξημένες τιμές γλουταμινικού οξέος στην οξεία φάση υποδηλώνουν συσχέτιση μεταξύ βλάβης νευραξόνων και απέκκρισης γλουταμινικού οξέος. Μετά την αποδρομή της οξείας φάσεως (μέρες έως εβδομάδες) υπάρχει μία σταδιακή επιστροφή των τιμών λακτάσης στα φυσιολογικά επίπεδα. Και οι τιμές κρεατινίνης επιστρέφουν στο φυσιολογικό εντός ολίγων ημερών, με το ενδεχόμενο να ελέγχονται ελαφρώς αυξημένες λόγω γλοίωσης. Αυξημένες τιμές μυο-ινοσιτόλης σε χρόνιες αλλοιώσεις συσχετίζονται με συσσώρευση μικρογλοιακών κυττάρων. Χολίνη και λιπίδια επιστρέφουν στις φυσιολογικές τιμές σε διάστημα μηνών. [35] Οι τιμές NAA μετά την αποδρομή της οξείας φάσης μπορούν να παραμένουν χαμηλές να δείξουν μία μερική ανάκαμψη έως και μήνες μετά (εικόνα 6). Η ανάκαμψη αυτή ενδεχομένως να σχετίζεται με αναστρέψιμες μεταβολικές αλλαγές στα μιτοχόνδρια νευρώνων, με την αποδρομή οιδήματος ή με οι αλλαγές στον μερικό όγκο των ίδιων νευρώνων. Οι πρώτες μελέτες της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού διεξήχθησαν σε αλλοιώσεις που απεικονίζονταν στις συμβατικές ακολουθίες μαγνητικού συντονισμού, παρόλα αυτά φαίνεται να παρουσιάζονται μεταβολικές αλλαγές σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση σε περιοχές εγκεφάλου χωρίς εμφανή απεικονιζόμενη αλλοίωση. Οι χαμηλές τιμές NAA εντός φυσιολογικά απεικονιζόμενου

Δυνατότητες και περιορισμοί της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε μη νεοπλασματικές παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο

εγκεφαλικού παρεγχύματος αποδίδεται σε βλάβη νευραξόνων, ιδιαιτέρως σε εξελιγμένα στάδια της νόσου. Η έκταση αυτής της ελάττωσης NAA μειώνεται αναλόγως της απόστασης από μία αλλοίωση. Παρόλα αυτά ελέγχονται χαμηλές τιμές NAA και σε περιοχές χωρίς κάποια αλλοίωση παθολογικού T2 σήματος πλησίον αυτής. Άλλες μελέτες εστίασαν στις μεταβολικές αλλαγές φαιάς ουσίας σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση βασιζοντας πάνω στην υπόθεση της συμμετοχής της φαιάς ουσίας στους παθολογικούς μηχανισμούς της νόσου. Φλοιώδεις αλλαγές ήταν υπαρκτές μόνο σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Αντίθετα η ελάττωση του σήματος NAA στην υποφλοιώδη λευκή ουσία ήταν ανιχνεύσιμη και σε πρώιμα στάδια.[36]



Εικόνα 6 : Μαγνητική τομογραφία T1 με σκιαγραφική ουσία και φασματοσκοπία πρωτονίου σε πλάκα πολλαπλής σκλήρυνσης σε οξεία φάση. Πηγή: [Online]. Available: https://www.researchgate.net/figure/Multiple-sclerosis-MS-a-Enhancing-plaque-of-MS-after-contrast-administration_fig5_304151582.

ζ) Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα

Η οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα (Acute Disseminated Encephalomyelitis – ADEM) είναι μία οξεία, αυτοάνοση, απομυελινωτική διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος που συσχετίζεται με προγενέστερη ιογενή λοίμωξη ή εμβολιασμό. Τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν απώλεια συνείδησης και πολλαπλά εστιακά νευρολογικά ελλείμματα. Η διάγνωση γίνεται μέσω της κλινικής εικόνας, της ανάλυσης εγκεφαλονωτιαίου υγρού και των

απεικονιστικών ευρημάτων. Η διαφοροδιάγνωση γίνεται από την πολλαπλή σκλήρυνση και τις λευκοεγκεφαλοπάθειες. Στις συμβατικές ακολουθίες μαγνητικού συντονισμού τα ευρήματα των απομυελινωτικών εστιών συμπίπτουν με αυτά της πολλαπλής σκλήρυνσης. Ειδικότερα αυξημένο T2 σήμα εντός των αλλοιώσεων και μικρή πρόσληψη σκιαγραφικού με συχνότερη προσβολή της λευκής ουσίας αποτελούν χαρακτηριστικά ευρήματα της ADEM. Η πρόωμη διάγνωση μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στη θεραπεία. Με την προσθήκη πληροφοριών μεταβολισμού, η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου συμβάλλει σημαντικά στη διάγνωση και στην πρόγνωση. Όπως και σε άλλες απομυελινωτικές παθήσεις το φάσμα των αλλοιώσεων ADEM παρουσιάζει χαμηλό σήμα NAA, μεταβλητό σήμα χολίνης και παρουσία σήματος λακτάσης στην οξεία φάση.[37] Χαμηλό NAA μπορεί να είναι η μόνη φασματοσκοπική ανωμαλία μιας αλλοίωσης οξείας καθώς και χρόνιας φάσης. Η έλλειψη αυξημένου σήματος χολίνης υποστηρίζει την διάγνωση της ADEM έναντι της MS.[38] Το μεταβολικό σχήμα του φυσιολογικά απεικονιζόμενου εγκεφαλικού παρεγχύματος ελέγχεται φυσιολογικό σε αντίθεση με αυτό της MS. Προτιμάται η χρήση ενός multi voxel πρωτοκόλλου με χρήση υψηλού TE (140 ms).

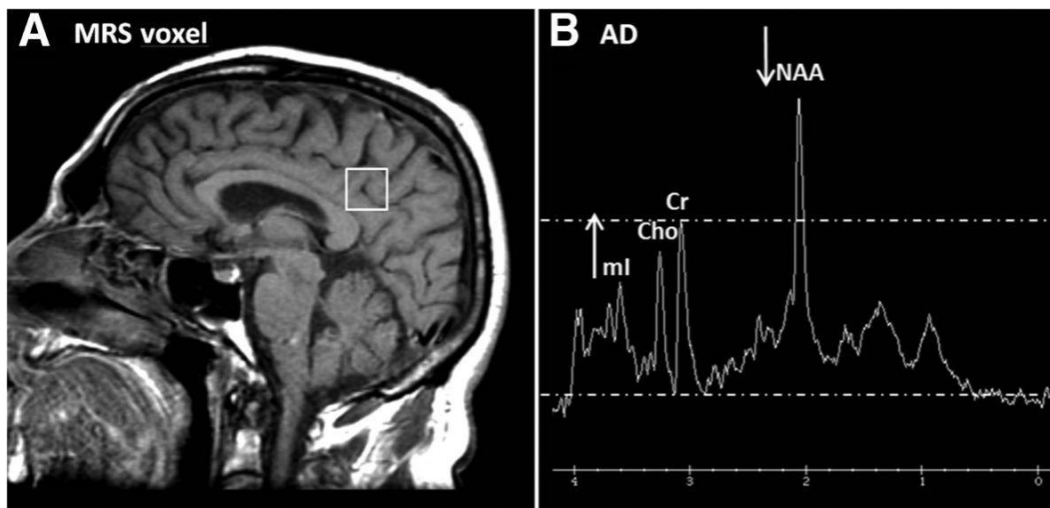
η) Νόσος Αλτσχάιμερ

Η νόσος Αλτσχάιμερ (Alzheimer disease) είναι ένα τα πιο συχνά αίτια άνοιας. Τα απεικονιστικά ευρήματα στις συμβατικές ακολουθίες μαγνητικού συντονισμού αποτελούν η ατροφία εγκεφαλικού παρεγχύματος συνοδευόμενο από διάταση περιφερικών υπαραχνοειδών χωρών ιδίως στους βρεγματικούς λοβούς και σε μικρότερο βαθμό στους μετωπιαίους, κροταφικούς λοβούς και στο μεταιχμιακό σύστημα.[42]

Πρώτες μελέτες φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου στην νόσο Alzheimer έδειξαν μειωμένο σήμα NAA στους προαναφερόμενους λοβούς. Σημειώνεται πως η ελάττωση NAA ήταν πιο έντονη στη φαιά παρά στη λευκή ουσία καθώς προσβάλλει περισσότερο το φλοιό (εικόνα 7). Παρόλο που NAA είναι ένας δείκτης ακεραιότητας νευρώνων δεν αποτελεί ευαίσθητο ή ειδικό δείκτη για τη νόσο. Όσον αφορά για τις τιμές χολίνης υπάρχει μία αντιπαράθεση ως προς τις μεταβολές της μεταξύ διάφορων μελετών χωρίς να υπάρχει ένα τελικό συμπέρασμα.[43] Αντιθέτως έχουν παρατηρηθεί αυξημένες τιμές μνο-ινοσιτόλης σε

Δυνατότητες και περιορισμοί της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε μη νεοπλασματικές παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο

διάφορες ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου, ιδίως στη φαιά ουσία. Λόγω του ότι η υψηλότερη συγκέντρωση μυο-ινοσιτόλης βρίσκεται στα νευρογλοιακά κύτταρα, η αύξηση αυτή ενδεχομένως αντικατοπτρίζει κυτταροβρίθεια μικρογλοιακών κυττάρων. Σε ασθενείς που βρίσκονταν στο πρώιμο στάδιο της νόσου παρατηρήθηκαν στο εγκεφαλικό παρέγχυμα αυξημένες τιμές μυο-ινοσιτόλης χωρίς σημαντική μείωση NAA.[44] Έχοντας τα δεδομένα αυτά έχει συσταθεί η χρήση του πηλίκου NAA/mI ως ειδικός δείκτης της νόσου. Επιπρόσθετα το πηλίκο αυτό δίνει τη δυνατότητα διαφοροδιάγνωσης μεταξύ ασθενών που πάσχουν από νόσο Αλτσχάιμερ από άτομα τρίτης ηλικίας. Προτείνεται η χρήση πρωτοκόλλου με χαμηλά TE (30ms).



Εικόνα 7: Φασματοσκοπία πρωτονίου σε ασθενή με νόσο Αλτσχάιμερ. Πηγή: M. Murray et al., "Early Alzheimer's Disease Neuropathology Detected by Proton MR Spectroscopy", *The Journal of Neuroscience*, vol. 34, no. 49, pp. 16247-16255, 2014. Available: 10.1523/jneurosci.2027-14.2014

θ) Αγγειακή άνοια

Η αγγειακή άνοια ορίζεται ως η εξασθένηση νοητικών λειτουργιών που οφείλεται σε ισχαιμικά έμφρακτα περιοχών εγκεφάλου λόγω αγγειοπάθειας. Στις συμβατικές ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας κύριος στόχος είναι η απεικόνιση ισχαιμικών εμφράκτων μέσω T2 ακολουθιών και

της ακολουθίας μοριακής διάχυσης, παράλληλα στην ισχαιμική μικροαγγειοπάθεια το κύριο απεικονιστικό εύρημα είναι η λευκοαραίωση υπό της μορφής αυξημένου T2 σήματος σε περιοχές του εγκεφαλικού παρεγχύματος.[45]

Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου έχει διαγνωστική σημασία στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ νόσος Αλτσχάιμερ και αγγειακής άνοιας. Ενώ οι τιμές NAA είναι μειωμένες σε και τις δύο παθήσεις, αύξηση φλοιόδους μυο-ινοσιτόλης παρατηρείται μόνο σε ασθενείς με Αλτσχάιμερ. Επιπρόσθετα, οι τιμές NAA στη λευκή ουσία είναι γενικότερα χαμηλότερες σε ασθενείς με αγγειακή άνοια από ότι στη νόσο Αλτσχάιμερ. Αυτό συμβαίνει λόγω της μικροαγγειοπαθειας όπου συμμετέχει και η λευκή ουσία. Έτσι η 1H-MRS μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας στην πρόωμη διάγνωση κληρονομικών παθήσεων όπως αυτή εγκεφαλικής αρτηριοπάθειας αυτοσωμικού επικρατούντος χαρακτήρα με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια (CADASIL).[44], [46]

Προτείνεται η χρήση ενός πρωτοκόλλου μαγνητικής φασματοσκοπίας με χαμηλό TE (30ms).

ι) Μετωποκροταφική άνοια

Κροταφική άνοια είναι ένα είδος νευροεκφυλιστικής πάθησης που χαρακτηρίζεται από άνοια διαφόρων σταδίων με κύριο χαρακτηριστικό την ατροφία του μετωπιαίου ή και κροταφικού λοβού. Τα απεικονιστικά ευρήματα απαρτίζονται από ατροφία μετωπιαίου, κροταφικού λοβού του εγκεφάλου και εμφανή ασυμμετρία. Οι μεταβολικές αλλαγές στη φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού έχουν όμοια χαρακτηριστικά με αυτά της νόσου Αλτσχάιμερ. Χαμηλός λόγος NAA/Cr και αυξημένος ml/Cr σε σχέση με φυσιολογικό παρέγχυμα. Παρόλα αυτά ο προσδιορισμός μεταβολικών αλλαγών σε συγκεκριμένες, τυπικές ανατομικές περιοχές που προσβάλλει η εκάστοτε πάθηση μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση (ιδίως στα αρχικά στάδια μιας πάθησης) μετωποκροταφικής άνοιας από άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις.[47], [48]

ια) Άνοια με σωματία Lewy

Η άνοια με σωματία Lewy (Lewy bodies) αποτελεί ένα είδος νευροεκφυλιστικής πάθησης με τα κλινικά συμπτώματα της να μοιάζουν με αυτά των ασθενών με νόσο Αλτσχάιμερ προσθέτοντας μερικά χαρακτηριστικά παρκινσονισμού. Τα απεικονιστικά ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας είναι η εγκεφαλική ατροφία στους μετωπιαίους και κροταφικούς λοβούς, στον υπόκαμπο και στην αμυγδαλή. Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου δεν χρησιμοποιείται γενικώς για διαγνωστικούς σκοπούς. Παρόλα αυτά σε σύγκριση με ασθενείς που πάσχουν από νόσο Αλτσχάιμερ ο λόγος NAA/Cr είναι μεγαλύτερος. Επιπρόσθετα ο λόγος Cho/Cr είναι αυξημένος.[49], [50]

ιβ) Νόσος Parkinson

Πρόκειται για ένα νευροεκφυλιστικό νόσημα όπου τα κλινικά συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν κινητικές διαταραχές, τρόμο, δυσκαμψία και βραδυκινησία, καθώς και μη κινητικά (διαταραχές ύπνου και του αυτόνομου νευρικού συστήματος, κατάθλιψη, άγχος και υποσμία). Ως αίτιο θεωρείται η έλλειψη του νευροδιαβιβαστή ντοπαμίνης που παράγεται από την μέλαινα ουσία. Υπάρχουν και άτυπα παρκινσονικά σύνδρομα που είναι νευροεκφυλιστικά νοσήματα όπου εμφανίζεται παρκινσονισμός σε συνδυασμό με άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις που υποδηλώνουν την πιο εκτεταμένη προσβολή του νευρικού συστήματος (Parkinson-plus). Σε αυτά ανήκει η ατροφία πολλαπλών Συστημάτων (MSA), η προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (PSP) και το φλοιοβασικό σύνδρομο (CBD). Συμβατικές ακολουθίες μαγνητικού συντονισμού σε ασθενείς με χαρακτηριστικά της νόσου συνήθως διεξάγονται για να αποκλείσουν κάποια χωροτακτική εξεργασία. Στα τελικά στάδια της νόσου η ατροφία μέλαινας ουσίας μπορεί να γίνει εμφανής. Παράλληλα η MRI μπορεί να είναι χρήσιμη στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ διαφόρων παρκινσονικών συνδρόμων. Διάφορες μελέτες μαγνητικού συντονισμού σε ασθενείς με νόσο Parkinson έρχονται σε αντιπαράθεση ως προς τα αποτελέσματα. Αυτό συμβαίνει λόγω της δυσκολίας λήψης ακέραιου σήματος από τη μέλαινα ουσία που αποτελεί μία μικρή ανατομική περιοχή με υψηλή συγκέντρωση σιδήρου.[51] Παρόλα αυτά σε μελέτες που γίνανε σε μαγνητικούς τομογράφους υψηλής ισχύος δεν αναδείχθηκε ουσιώδη διαφορά μεταξύ ασθενών με

Πάρκινσον και αυτών χωρίς. Σε αντίθεση με τους ασθενείς που πάσχουν από νόσο Πάρκινσον, σε ασθενείς με παρκινσονιακές διαταραχές παρατηρήθηκε μία ελάττωση του NAA στα βασικά γάγγλια. [52] Επιπρόσθετα ελάττωση NAA στα βασικά γάγγλια έχει αναφερθεί και σε ασθενείς με MSA. Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν και σε άλλη μελέτη μεταβολικό σχήμα με χαμηλό NAA στον κερκοφόρο πυρήνα και στη γέφυρα. Μία άλλη μελέτη που σύγκρινε τα μεταβολικά σχήματα ασθενών με Πάρκινσον, PSP και CBD φανέρωσε ελάττωση λόγου NAA/Cr σε ασθενείς με PSP στο στέλεχος, το ημιοσιδές κέντρο, τον μετωπιαίο λοβό, στην πρόσθια κεντρική έλικα και μείωση NAA/Cho στον φακοειδή πυρήνα. [53] Ελάττωση NAA/Cho παρατηρήθηκε και στο φακοειδή πυρήνα ασθενών που πάσχουν από CBD. Επιβεβαιώθηκε πως δεν υπήρχε καμία ουσιώδη μεταβολική διαφορά σε ασθενείς με Πάρκινσον. [52], [54] Εν κατακλείδι οι μελέτες φανέρωσαν τη σημασία της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου στη διαφοροδιάγνωση παρκινσονικών συνδρόμων.

17) Νόσος Huntington

Η νόσος του Huntington είναι μία νευροεκφυλιστική νόσος που οδηγεί σε προοδευτικά επιδεινούμενη άνοια, ψυχικές διαταραχές, παρκινσονισμό και ακούσιες κινήσεις και αποτελεί αυτοσωμική επικρατή νόσο.

Σε συμβατικές ακολουθίες μαγνητικού συντονισμού ένα από τα λίγα ευρήματα της νόσου ήταν η ατροφία κερκοφόρου πυρήνα, των βασικών γαγγλίων και του ταινιοειδή πυρήνα

Σε αρχικά στάδια της νόσου μπορεί να παρατηρηθεί λέπτυνση του φλοιού.[55]

Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου έχει χρησιμοποιηθεί για να διερευνήσει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της πάθησης και για να βοηθήσει στο σχεδιασμό της θεραπείας. Οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί ανέδειξαν ελάττωση του σήματος NAA και αυξημένη λακτάση στον ταινιοειδή πυρήνα και στον φλοιό του ινιακού και του μετωπιαίου λοβού. Η λακτάση βρέθηκε αυξημένη στον φλοιό του ινιακού λοβού και στα βασικά γάγγλια συμπτωματικών ασθενών. Η αύξηση λακτάσης παρουσιάστηκε κατά την διάρκεια της εξέλιξης της νόσου. Παραδόξως ελέγχθηκαν αυξημένες τιμές λακτάσης στον ταινιοειδή πυρήνα και όχι στο φλοιό σε προσυμπτωματικούς ασθενείς. Αυξημένες τιμές γλουταμίνης και γλουταμινικού οξέος έχουν επίσης παρατηρηθεί στον ταινιοειδή πυρήνα.[56] Γενικότερα οι

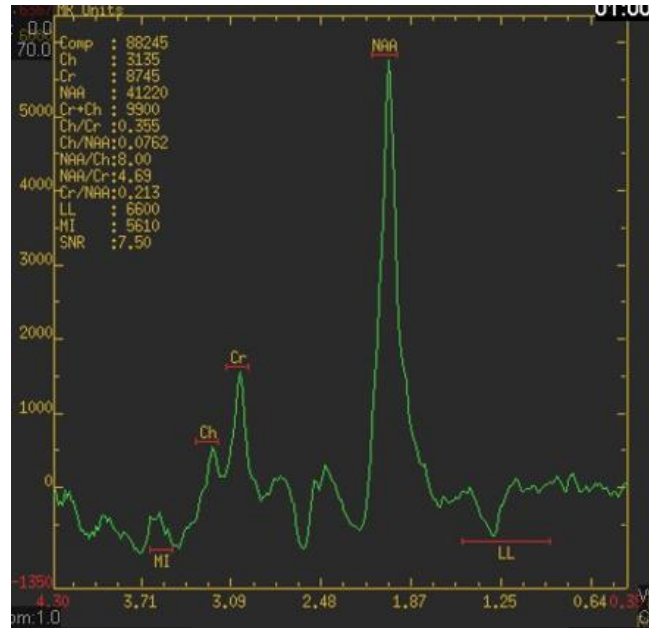
μελέτες αυτές έχουν αποδείξει την παραλλαγή μεταβολικού σχήματος στη νόσο του Huntington. Δεν προτείνεται η χρήση ¹H-MRS για διαγνωστικούς σκοπούς, παρόλα αυτά μπορεί να προσφέρει έμμεσες πληροφορίες ως υποκατάστατα δεικτών. Προτείνεται η χρήση πρωτοκόλλου με είτε χαμηλό είτε αυξημένο TE (30 και 135 ms) για τον ακριβή προσδιορισμό γλουταμινικού οξέος και λακτάσης αντίστοιχα.

Εν κατακλείδι η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου δεν χρησιμοποιείται ως εξέταση ρουτίνας για το χαρακτηρισμό του μεταβολικού σχήματος νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, μιας και τα διαγνωστικά κριτήρια αυτών των διαταραχών είναι κλινικά. Παρόλα αυτά σε συνδυασμό με τις συμβατικές ακολουθίες μαγνητικού συντονισμού μπορεί να εκτιμηθεί σε αρχικά στάδια νόσων η νευρωνική ακεραιότητα και μελλοντικά να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστο υποκατάστατο ειδικών δεικτών.

ιδ) Νόσος Canavan

Η νόσος Canavan (Canavan-Van Bogaert-Bertrand,) αποτελεί μια προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή και αποτελεί ένα είδος λευκοδυστροφίας που εκδηλώνεται με μακροκεφαλία, σοβαρή αναπτυξιακή καθυστέρηση και υποτονία. Οφείλεται στην έλλειψη ή ανεπάρκεια της ασπαρτοακυλάσης (ASPA) και κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο με το υπεύθυνο γονίδιο να βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17. Το ένζυμο ASPA καταλύει το μόριο NAA σε ελεύθερη ακετάση και ασπαρτάση, με αποτέλεσμα η έλλειψη αυτού να επιφέρει υψηλά επίπεδα NAA στον εγκέφαλο και στα ούρα παιδιών. Οι συμβατικές ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας αναδεικνύουν αυξημένο T2 σήμα στην ωχρά σφαίρα, στο θάλαμο, στο εγκεφαλικό στέλεχος και στην παρεγκεφαλίδα. Σημειώνεται πως δεν υπάρχει συμμετοχή του ταινιοειδή πυρήνα, χαρακτηριστικό της νόσου.[64] Στο μεταβολικό σχήμα ελέγχεται αυξημένο σήμα NAA στην υποφλοιώδη λευκή ουσία και στο θάλαμο. Η χολίνη ελέγχεται ελαφρώς μειωμένη και ενδεχομένως η κρεατίνη να βρίσκεται αυξημένη στην υποφλοιώδη λευκή ουσία (εικόνα 8). Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού αποτελεί συμπληρωματική εξέταση για τη διάγνωση της νόσου, καθώς αυτή τίθεται με την ανάδειξη γονιδίου για την έλλειψη ASPA.[65]

Δυνατότητες και περιορισμοί της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε μη νεοπλασματικές παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο

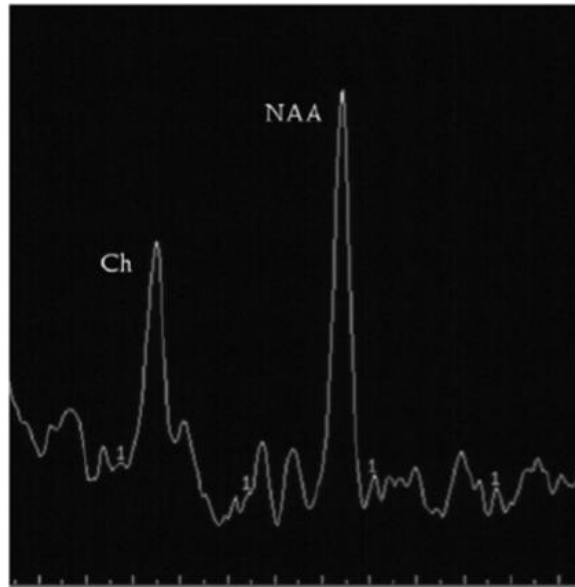


Εικόνα 8: Φασματοσκοπία πρωτονίου σε νόσο Canavan. Πηγή: [7]"Radiology case Canavan's disease 19670 Radiopaedia.org", [Online]. Available: https://radiopaedia.org/cases/19670/studies/19707?lang=us&referrer=%2Farticles%2Fcanavan-disease%3Flang%3Dus%23image_list_item_2404352.

ιε) Σύνδρομο ανεπάρκειας κρεατίνης

Σύνδρομο ανεπάρκειας κρεατίνης ορίζεται ως η διαταραχή σύνθεσης της κρεατίνης. Οφείλεται στη ανεπάρκεια των ενζύμων της αμιδινοτρανσφεράσης αργινίνης (AGAT) , της μεθυλοτρανσφεράσης, του γουανιδινοξικού οξέος (GAMT) και του μεταφορέα της κρεατίνης (SLC6A8). Οι ανεπάρκειες AGAT και GAMT κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο, ενώ αυτή του μεταφορέα της κρεατίνης είναι φυλοσύνδετη.[62] Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου είναι χρήσιμη στο να εγείρουν την υπόνοια αυτού του συνδρόμου για την τελική διάγνωση και στη καταγραφή του σήματος της κρεατίνης στη φάση αποκατάστασης της μετά από τη θεραπεία. Όπως αναμένεται το μεταβολικό σχήμα εμφανίζει πλήρη έλλειψη του σήματος κρεατίνης στη συχνότητα συντονισμού αυτής (εικόνα 9).[63]

Δυνατότητες και περιορισμοί της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού σε μη νεοπλασματικές παθήσεις στον ανθρώπινο εγκέφαλο



Εικόνα 9 : Φασματοσκοπία πρωτονίου σε σύνδρομο ανεπάρκειας κρεατίνης. Πηγή: [Online]. Available: https://www.researchgate.net/figure/Creatine-deficiency-due-to-GAMT-deficiency-a-Multivoxel-MRS-spectrum-TE-144-ms-of_fig1_221927861.

ιστ) Μη κετωτική υπεργλυκαιμία

Η μη κετωτική υπεργλυκαιμία αποτελεί ένα μεταβολικό νόσημα με αποτέλεσμα τη συσσώρευση γλυκίνης στον ανθρώπινο οργανισμό και ιδίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η διάγνωση της νόσου πραγματοποιείται με βιοψία ήπατος και μοριακή ταυτοποίηση των υπεύθυνων γονιδίων. Στη μαγνητική τομογραφία τα απεικονιστικά ευρήματα αποτελούνται από αυξημένο T2 σήμα στην οπίσθια έσω κάψα, τα ραχιαία τμήματα του μεσεγκεφάλου, γέφυρας και λέπτυνση μεσολοβίου.[66] Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού αναδεικνύει παθολογικά αυξημένο σήμα στην συχνότητα συντονισμού των 3.55 ppm. Η ταυτοποίηση του σήματος της γλυκίνης μπορεί να επιβεβαιωθεί με χρήση πρωτοκόλλου υψηλού TE (280 ms) λόγω του ότι η γλυκίνη έχει υψηλότερες τιμές T2 από την μυο-ινοσιτόλη που συντονίζονται και οι δύο στα 3.56 ppm. Σε παλαιότερες μελέτες η σταδιακή μείωση των τιμών γλυκίνης ήταν συμβατή με θετική ανταπόκριση στη θεραπεία.[67]

Συνεπώς η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά για τη διάγνωση, όμως και για τον χειρισμό της θεραπείας σε ασθενείς με αυτό το νόσημα.

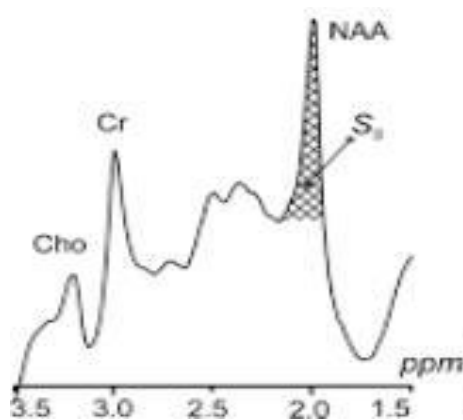
ιζ) Κρανιοεγκεφαλική κάκωση

Οι πρώτες μελέτες για την φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου σε κρανιοεγκεφαλική κάκωση ανέδειξαν ανάλογη συσχέτιση μεταξύ κλίμακας γλασκώβης (GCS) και σήματος NAA στη φαιά και καθώς και στη λευκή ουσία του εγκεφάλου. Η σημαντική μείωση NAA είναι ενδεικτική βλάβης νευραξόνων. Αυξημένες τιμές χολίνης που παρατηρήθηκαν αποδόθηκαν σε συσσώρευση προϊόντων διάσπασης μυελίνης μετά από αξονότμηση της λευκής ουσίας και γενικευμένης διάσπασης μεμβράνης κυττάρων της φαιάς ουσίας.[57] Αρκετές μελέτες εστίασαν στη σύγκριση μεταβολικών σχημάτων φασματοσκοπίας πυρηνικού συντονισμού σε περιοχές εγκεφαλικού παρεγχύματος μακριά από το σημείο τραυματισμού χρησιμοποιώντας πρωτόκολλο single voxel, όπου τα σημεία τραυματισμού βρίσκονταν στη λευκή ουσία ινιακού, βρεγματικού και περιοχές του μετωπιαίου λοβού. Μία μείωση NAA/Cr ήταν σταθερή σε όλες τις μελέτες μετά από τραυματισμό σε φυσιολογικά απεικονιζόμενη (MRI) λευκή και φαιά ουσία.[58] Η μείωση αυτή εξαρτάται από το βαθμό κάκωσης και ομαλοποιείται μερικώς μέσα σε 6 με 12 μήνες ακολουθώντας τη κλινική πορεία του ασθενούς. Μετρίου έως σοβαρού βαθμού κάκωση μπορεί να οδηγήσει σε δευτερογενή τραυματισμό όπως υποξία και μπορεί να επιφέρει τη μη αναστρέψιμη μετατραυματική μείωση NAA/Cr. Πιθανολογείται πως οι τιμές μένουν σταθερές με αποτέλεσμα στο λόγο NAA/Cr το σήμα του NAA να αποτελεί μεταβλητή τιμή, τη νευρωνική ακεραιότητα. Σε πειραματικό μοντέλο μία σταθερή αύξηση λακτάσης παρατηρήθηκε έως και 7 μέρες μετατραυματικά με υποχώρηση αυτής μετά από 28 μέρες. Επιπρόσθετα αυτή η μελέτη έδειξε πως NAA παραμένει χαμηλό μέχρι και 28 μέρες μετά την κάκωση, το ενώ γλουταμινικό οξύ μειώνεται τις πρώτες ώρες και επανέρχεται στις 28 μέρες. [59] Ελέγχθηκε επίσης μείωση χολίνης και μυο-ινοσιτόλης η οποία ομαλοποιήθηκε μέσα σε ένα εικοσιτετράωρο μετά την ώρα κάκωσης. Η αρχική μείωση χολίνης ερμηνεύεται ως αποτέλεσμα του πρωτογενούς τραυματισμού που οδηγεί σε διάσπαση της μεμβράνης εγκεφαλικών κυττάρων μετά από μεταβολισμό των μορίων χολίνης και την

ενεργοποίηση Ca-εξαρτώμενης φωσφολιπάσης. Αξιοσημείωτο εύρημα είναι ότι τα επίπεδα κρεατίνης μειώθηκαν κατά 40% την πρώτη ώρα. Έρευνες που εστιάζουν σε διαφορετικές ανατομικές περιοχές όπως αυτή τους σπληνίου, των βασικών γαγγλίων, του ιπποκάμπου και του θαλάμου έχουν δείξει παρόμοια αποτελέσματα για το σήμα του NAA. Σημαντική μείωση NAA ήταν το κοινό εύρημα στο σπλήνιο ασθενών με GCS από 3 έως 15 (εικόνα 10). Σε ασθενείς που βρίσκονται σε νευρολογικά φυτική κατάσταση ο λόγος NAA/Cr μπορεί να βοηθήσει στο χειρισμό της θεραπείας τους, καθώς τα αποτελέσματα μερικών μελετών ανέδειξαν σε όλους τους ασθενείς σε φυτική κατάσταση χαμηλό λόγο στα βασικά γάγγλια. Η διαφορά ήταν στους ασθενείς όπου επανήλθε η συνείδηση, αυτοί είχαν υψηλότερο λόγο από αυτούς που μείνανε σε μόνιμη φυτική κατάσταση. [60]

Αυξημένη λακτάση παρατηρήθηκε μόνο σε σοβαρού βαθμού κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Στη διάσειση ο λόγος NAA/Cr έχει μία σταθερή φθίνουσα πορεία για τις πρώτες 3 μέρες με επαναφορά των τιμών στο φυσιολογικό εντός 1 μήνα. Σε δεύτερο επανειλημμένο επεισόδιο διάσεισης εντός 15 ημερών ή μείωση των τιμών NAA/Cr ελέγχθηκε έως και 30 μέρες μετά τον τραυματισμό και επανήλθε στα φυσιολογικά στις 45 ημέρες. [61]

Συμπεριλαμβάνοντας ο πιο αξιόπιστος δείκτης του μεταβολικού φάσματος είναι αυτός NAA για την αξιολόγηση της νευρωνικής ακεραιότητας και υπόσχεται μελλοντικά την καθοδήγηση θεραπευτικών σχημάτων σε ΚΕΚ. Παρόλο που υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που υποστηρίζουν την ευαισθησία της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού στην αξιολόγηση του μεταβολικού σχήματος εγκεφαλικού παρεγχύματος σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις δεν αναφέρονται επίσημες οδηγίες για τη χρήση κάποιου πρωτοκόλλου.



Εικόνα 10 : Φασματοσκοπία πρωτονίου σε κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Πηγή: B. Cohen, M. Inglese, H. Rusinek, J. Babb, R. Grossman and O. Gonen, "Proton MR Spectroscopy and MRI-Volumetry in Mild Traumatic Brain Injury", *American Journal of Neuroradiology*.

5) Συμπέρασμα

Τα συμπεράσματα της βιβλιογραφικής εργασίας μπορούν να ερμηνευτούν ως εξής, η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου αποτελεί χρήσιμο αλλά κυρίως συμπληρωματικό εργαλείο για τη διάγνωση και καθοδήγηση θεραπευτικών χειρισμών σε μη νεοπλασματικές παθήσεις του ανθρώπινου εγκεφάλου. Η διαγνωστική της αξία κυμαίνεται από αρκετά ενδεικτική σε παθήσεις, όπως αυτής του εγκεφαλικού αποστήματος, έως μειωμένης ευαισθησίας όπως στην περίπτωση της νόσου Huntington. Παρόλα αυτά δύναται να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά για μία πληθώρα παθήσεων, με κύριο σκοπό να παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες στους θεράποντες γιατρούς στη διάγνωση και πορεία της νόσου. Περαιτέρω μελέτες και η τεχνολογική εξέλιξη των μαγνητικών τομογράφων θα επιτρέψουν την άντληση περαιτέρω δεδομένων για την εκάστοτε πάθηση στο απώτερο μέλλον.

Βιβλιογραφία

- [1] F. Bloch, “Nuclear Induction,” *Phys. Rev.*, vol. 70, no. 7–8, pp. 460–474, Oct. 1946, doi: 10.1103/PhysRev.70.460.
- [2] W. G. Proctor and F. C. Yu, “The Dependence of a Nuclear Magnetic Resonance Frequency upon Chemical Compound,” *Phys. Rev.*, vol. 77, no. 5, pp. 717–717, Mar. 1950, doi: 10.1103/PhysRev.77.717.
- [3] V. Govindaraju, K. Young, and A. A. Maudsley, “Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites,” *NMR Biomed.*, vol. 13, no. 3, pp. 129–153, 2000, doi: 10.1002/1099-1492(200005)13:3<129::AID-NBM619>3.0.CO;2-V.
- [4] P. T. Callaghan, *Principles of nuclear magnetic resonance microscopy*. Oxford [England] : New York: Clarendon Press ; Oxford University Press, 1991.
- [5] P. Lee, P. Adany, and I.-Y. Choi, “Imaging based magnetic resonance spectroscopy (MRS) localization for quantitative neurochemical analysis and cerebral metabolism studies,” *Anal. Biochem.*, vol. 529, pp. 40–47, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.ab.2017.01.007.
- [6] J. Frahm, H. Bruhn, M. L. Gyngell, K. D. Merboldt, W. Hänicke, and R. Sauter, “Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain in vivo. Relaxation times and concentrations of cerebral metabolites,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 11, no. 1, pp. 47–63, Jul. 1989, doi: 10.1002/mrm.1910110105.
- [7] H. Merkle, W. Driesel, P. Andersen, G. Adriany, K. Ugurbil, and M. Garwood, “Circularly polarized RF helmet coil for brain studies at 7 Tesla,” in *Proceedings of the 8th Annual Meeting of ISMRM, Denver*, 2000, p. 565.
- [8] K. K. Bhakoo, I. T. Williams, S. R. Williams, D. G. Gadian, and M. D. Noble, “Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy of primary cells derived from nervous tissue,” *J. Neurochem.*, vol. 66, no. 3, pp. 1254–1263, Mar. 1996, doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.66031254.x.
- [9] T. E. Bates, M. Strangward, J. Keelan, G. P. Davey, P. M. Munro, and J. B. Clark, “Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for ¹H MRS studies in vivo,” *Neuroreport*, vol. 7, no. 8, pp. 1397–1400, May 1996.
- [10] D. L. Birken and W. H. Oldendorf, “N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in ¹H-NMR spectroscopic studies of brain,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 13, no. 1, pp. 23–31, 1989, doi: 10.1016/s0149-7634(89)80048-x.

- [11] P. Christiansen, O. Henriksen, M. Stubgaard, P. Gideon, and H. B. Larsson, “In vivo quantification of brain metabolites by 1H-MRS using water as an internal standard,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 11, no. 1, pp. 107–118, 1993, doi: 10.1016/0730-725x(93)90418-d.
- [12] A. L. Stoll, P. F. Renshaw, E. De Micheli, R. Wurtman, S. S. Pillay, and B. M. Cohen, “Choline ingestion increases the resonance of choline-containing compounds in human brain: An in vivo proton magnetic resonance study,” *Biol. Psychiatry*, vol. 37, no. 3, pp. 170–174, Feb. 1995, doi: 10.1016/0006-3223(94)00120-R.
- [13] J. Frahm, H. Bruhn, M. L. Gyngell, K. D. Merboldt, W. Hänicke, and R. Sauter, “Localized high-resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: initial applications to human brain in vivo,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 9, no. 1, pp. 79–93, Jan. 1989, doi: 10.1002/mrm.1910090110.
- [14] D. P. Soares and M. Law, “Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications,” *Clin. Radiol.*, vol. 64, no. 1, pp. 12–21, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.crad.2008.07.002.
- [15] F. Schick, T. Nägele, U. Klose, and O. Lutz, “Lactate quantification by means of press spectroscopy—Influence of refocusing pulses and timing scheme,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 13, no. 2, pp. 309–319, Jan. 1995, doi: 10.1016/0730-725X(94)00104-B.
- [16] B. D. Ross, “Biochemical considerations in 1H spectroscopy. Glutamate and glutamine; Myo-inositol and related metabolites,” *NMR Biomed.*, vol. 4, no. 2, pp. 59–63, 1991, doi: 10.1002/nbm.1940040205.
- [17] “Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance - Fisher - 2002 - Journal of Neurochemistry - Wiley Online Library.” <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1471-4159.2002.01041.x> (accessed Oct. 27, 2021).
- [18] F. Schubert, J. Gallinat, F. Seifert, and H. Rinneberg, “Glutamate concentrations in human brain using single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla,” *NeuroImage*, vol. 21, no. 4, pp. 1762–1771, Apr. 2004, doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.11.014.
- [19] R. Hurd, N. Sailasuta, R. Srinivasan, D. B. Vigneron, D. Pelletier, and S. J. Nelson, “Measurement of brain glutamate using TE-averaged PRESS at 3T,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 51, no. 3, pp. 435–440, 2004, doi: 10.1002/mrm.20007.
- [20] W. Dreher and D. Leibfritz, “On the use of two-dimensional-J NMR measurements for in Vivo proton MRS: Measurement of homonuclear decoupled spectra without the need for short echo times,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 34, no. 3, pp. 331–337, 1995, doi: 10.1002/mrm.1910340309.
- [21] A. Bivard *et al.*, “Spectroscopy of reperfused tissue after stroke reveals heightened metabolism in patients with good clinical outcomes,” *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.*, vol. 34, no. 12, pp. 1944–1950, Dec. 2014, doi: 10.1038/jcbfm.2014.166.

- [22] S. C. Craciunas *et al.*, “Motor and premotor cortices in subcortical stroke: proton magnetic resonance spectroscopy measures and arm motor impairment,” *Neurorehabil. Neural Repair*, vol. 27, no. 5, pp. 411–420, Jun. 2013, doi: 10.1177/1545968312469835.
- [23] W. Feng *et al.*, “Corticospinal tract lesion load: An imaging biomarker for stroke motor outcomes,” *Ann. Neurol.*, vol. 78, no. 6, pp. 860–870, Dec. 2015, doi: 10.1002/ana.24510.
- [24] P. W. Jones, M. R. Borich, I. Vavsour, A. Mackay, and L. A. Boyd, “Cortical thickness and metabolite concentration in chronic stroke and the relationship with motor function,” *Restor. Neurol. Neurosci.*, vol. 34, no. 5, pp. 733–746, Sep. 2016, doi: 10.3233/RNN-150623.
- [25] B. Karaszewski *et al.*, “Measurement of brain temperature with magnetic resonance spectroscopy in acute ischemic stroke,” *Ann. Neurol.*, vol. 60, no. 4, pp. 438–446, 2006, doi: 10.1002/ana.20957.
- [26] S. Muñoz Maniega *et al.*, “Changes in NAA and lactate following ischemic stroke: a serial MR spectroscopic imaging study,” *Neurology*, vol. 71, no. 24, pp. 1993–1999, Dec. 2008, doi: 10.1212/01.wnl.0000336970.85817.4a.
- [27] C. Rémy *et al.*, “¹H mrs of human brain abscesses in vivo and in vitro,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 34, no. 4, pp. 508–514, 1995, doi: 10.1002/mrm.1910340404.
- [28] Y.-F. Hwang, S.-L. Hwang, A.-L. Kwan, S.-L. Howng, and T.-Y. Huang, “Differentiation Among Metastatic Brain Tumors, Radiation Necroses, and Brain Abscesses Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy,” *Kaohsiung J. Med. Sci.*, vol. 20, no. 9, pp. 437–442, 2004, doi: 10.1016/S1607-551X(09)70182-2.
- [29] A. Subramanian, B. Shankar Joshi, A. D. Roy, R. Roy, V. Gupta, and R. S. Dang, “NMR spectroscopic identification of cholesterol esters, plasmalogen and phenolic glycolipids as fingerprint markers of human intracranial tuberculomas,” *NMR Biomed.*, vol. 21, no. 3, pp. 272–288, 2008, doi: 10.1002/nbm.1191.
- [30] S. K. Venkatesh, R. K. Gupta, L. Pal, N. Husain, and M. Husain, “Spectroscopic increase in choline signal is a nonspecific marker for differentiation of infective/inflammatory from neoplastic lesions of the brain,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 14, no. 1, pp. 8–15, 2001, doi: 10.1002/jmri.1144.
- [31] R. Jayasundar, V. P. Singh, P. Raghunathan, K. Jain, and A. K. Banerji, “Inflammatory granulomas: evaluation with proton MRS,” *NMR Biomed.*, vol. 12, no. 3, pp. 139–144, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1099-1492(199905)12:3<139::AID-NBM550>3.0.CO;2-H.
- [32] D. K. Menon *et al.*, “Proton MR spectroscopy in herpes simplex encephalitis: assessment of neuronal loss,” *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 14, no. 3, pp. 449–452, Jun. 1990, doi: 10.1097/00004728-199005000-00024.
- [33] L. E. Albertyn, “Magnetic resonance imaging in herpes simplex encephalitis,” *Australas. Radiol.*, vol. 34, no. 2, pp. 117–121, May 1990, doi: 10.1111/j.1440-1673.1990.tb02825.x.

- [34] M. C. Tartaglia and D. L. Arnold, “The role of MRS and fMRI in multiple sclerosis,” *Adv. Neurol.*, vol. 98, pp. 185–202, 2006.
- [35] A. Rovira and J. Alonso, “¹H magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis and related disorders,” *Neuroimaging Clin. N. Am.*, vol. 23, no. 3, pp. 459–474, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.nic.2013.03.005.
- [36] S. Meknatkhah, P. S. Dashti, S. Raminfard, H. S. Rad, M.-S. Mousavi, and G. H. Riazi, “The Changes in ¹H-MRS Metabolites in Cuprizone-Induced Model of Multiple Sclerosis: Effects of Prior Psychological Stress,” *J. Mol. Neurosci. MN*, vol. 71, no. 4, pp. 804–809, Apr. 2021, doi: 10.1007/s12031-020-01702-9.
- [37] L. Ben Sira, E. Miller, M. Artzi, A. Fattal-Valevski, S. Constantini, and D. Ben Bashat, “¹H-MRS for the diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis: insight into the acute-disease stage,” *Pediatr. Radiol.*, vol. 40, no. 1, pp. 106–113, Jan. 2010, doi: 10.1007/s00247-009-1372-9.
- [38] K. S. Balasubramanya *et al.*, “Diffusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy in the characterization of acute disseminated encephalomyelitis,” *Neuroradiology*, vol. 49, no. 2, pp. 177–183, Feb. 2007, doi: 10.1007/s00234-006-0164-2.
- [39] P. A. Caruso, J. Johnson, R. Thibert, O. Rapalino, S. Rincon, and E.-M. Ratai, “The Use of Magnetic Resonance Spectroscopy in the Evaluation of Epilepsy,” *Neuroimaging Clin. N. Am.*, vol. 23, no. 3, pp. 407–424, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.nic.2012.12.012.
- [40] M. Hajek, M. Dezortova, and P. Krsek, “¹H MR spectroscopy in epilepsy,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 67, no. 2, pp. 258–267, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.ejrad.2008.03.004.
- [41] N. Ramli, K. Rahmat, K. S. Lim, and C. T. Tan, “Neuroimaging in refractory epilepsy. Current practice and evolving trends,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 84, no. 9, pp. 1791–1800, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.ejrad.2015.03.024.
- [42] P. Forouzannezhad *et al.*, “A survey on applications and analysis methods of functional magnetic resonance imaging for Alzheimer’s disease,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 317, pp. 121–140, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.jneumeth.2018.12.012.
- [43] P. Eustache, F. Nemmi, L. Saint-Aubert, J. Pariente, and P. Péran, “Multimodal Magnetic Resonance Imaging in Alzheimer’s Disease Patients at Prodromal Stage,” *J. Alzheimers Dis. JAD*, vol. 50, no. 4, pp. 1035–1050, 2016, doi: 10.3233/JAD-150353.
- [44] K. Kantarci and G. A. Jicha, “Development of ¹H MRS biomarkers for tracking early predementia Alzheimer disease,” *Neurology*, p. 10.1212/WNL.0000000000006839, Jan. 2019, doi: 10.1212/WNL.0000000000006839.

- [45] G. Román and B. Pascual, “Contribution of neuroimaging to the diagnosis of Alzheimer’s disease and vascular dementia,” *Arch. Med. Res.*, vol. 43, no. 8, pp. 671–676, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.arcmed.2012.10.018.
- [46] K. Kantarci, “¹H magnetic resonance spectroscopy in dementia,” *Br. J. Radiol.*, vol. 80 Spec No 2, pp. S146–152, Dec. 2007, doi: 10.1259/bjr/60346217.
- [47] H. R. Griffith, C. C. Stewart, and J. A. den Hollander, “Proton magnetic resonance spectroscopy in dementias and mild cognitive impairment,” *Int. Rev. Neurobiol.*, vol. 84, pp. 105–131, 2009, doi: 10.1016/S0074-7742(09)00406-1.
- [48] S. Maul, I. Giegling, and D. Rujescu, “Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Common Dementias-Current Status and Perspectives,” *Front. Psychiatry*, vol. 11, p. 769, 2020, doi: 10.3389/fpsyt.2020.00769.
- [49] R. Magierski and T. Sobow, “Magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of dementia with Lewy bodies,” *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, p. 809503, 2014, doi: 10.1155/2014/809503.
- [50] B. Zhang *et al.*, “MRS in mild cognitive impairment: early differentiation of dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s disease,” *J. Neuroimaging Off. J. Am. Soc. Neuroimaging*, vol. 25, no. 2, pp. 269–274, Apr. 2015, doi: 10.1111/jon.12138.
- [51] X. Zheng *et al.*, “MRS study on lentiform nucleus in idiopathic Parkinson’s disease with unilateral symptoms,” *J. Zhejiang Univ. Sci.*, vol. 5, no. 2, pp. 246–250, Feb. 2004, doi: 10.1007/BF02840932.
- [52] S. Sharma *et al.*, “Biomarkers in Parkinson’s disease (recent update),” *Neurochem. Int.*, vol. 63, no. 3, pp. 201–229, Sep. 2013, doi: 10.1016/j.neuint.2013.06.005.
- [53] J. Guan *et al.*, “Detection and application of neurochemical profile by multiple regional ¹H-MRS in Parkinson’s disease,” *Brain Behav.*, vol. 7, no. 9, p. e00792, Sep. 2017, doi: 10.1002/brb3.792.
- [54] M. Rango, “Parkinson’s disease: in vivo brain metabolomics by MRS,” *Int. Rev. Neurobiol.*, vol. 122, pp. 81–94, 2015, doi: 10.1016/bs.irn.2015.05.007.
- [55] J. M. Padowski *et al.*, “Neurochemical correlates of caudate atrophy in Huntington’s disease,” *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 29, no. 3, pp. 327–335, Mar. 2014, doi: 10.1002/mds.25801.
- [56] R. Sánchez-Pernaute, J. M. García-Segura, A. del Barrio Alba, J. Viaño, and J. G. de Yébenes, “Clinical correlation of striatal ¹H MRS changes in Huntington’s disease,” *Neurology*, vol. 53, no. 4, pp. 806–812, Sep. 1999, doi: 10.1212/wnl.53.4.806.
- [57] S. D. Friedman *et al.*, “Quantitative proton MRS predicts outcome after traumatic brain injury,” *Neurology*, vol. 52, no. 7, pp. 1384–1391, Apr. 1999, doi: 10.1212/wnl.52.7.1384.
- [58] B. D. Ross *et al.*, “¹H MRS in acute traumatic brain injury,” *J. Magn. Reson. Imaging JMRI*, vol. 8, no. 4, pp. 829–840, Aug. 1998, doi: 10.1002/jmri.1880080412.

- [59] V. Veeramuthu *et al.*, “Neurometabolites Alteration in the Acute Phase of Mild Traumatic Brain Injury (mTBI): An In Vivo Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (1H-MRS) Study,” *Acad. Radiol.*, vol. 25, no. 9, pp. 1167–1177, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.acra.2018.01.005.
- [60] J.-F. Payen, G. Francony, B. Fauvage, and J.-F. Le Bas, “[Contribution of magnetic resonance spectroscopy in predicting severity and outcome in traumatic brain injury],” *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, vol. 24, no. 5, pp. 522–527, May 2005, doi: 10.1016/j.annfar.2005.03.005.
- [61] C. S. A. Macmillan, J. M. Wild, J. M. Wardlaw, P. J. D. Andrews, I. Marshall, and V. J. Easton, “Traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage: in vivo occult pathology demonstrated by magnetic resonance spectroscopy may not be ‘ischaemic’. A primary study and review of the literature,” *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 144, no. 9, pp. 853–862; discussion 862, Sep. 2002, doi: 10.1007/s00701-002-0966-x.
- [62] S. Mercimek-Andrews and G. S. Salomons, “Creatine Deficiency Syndromes,” in *GeneReviews®*, M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, G. Mirzaa, and A. Amemiya, Eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Accessed: Oct. 27, 2021. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3794/>
- [63] C. Stauffer *et al.*, “MRI and (1)H-MRS in adenosine kinase deficiency,” *Neuroradiology*, vol. 58, no. 7, pp. 697–703, Jul. 2016, doi: 10.1007/s00234-016-1676-z.
- [64] A. V. Israni and A. Mandal, “Canavan disease with typical brain MRI and MRS findings,” *Neurol. India*, vol. 65, no. 5, pp. 1191–1192, Oct. 2017, doi: 10.4103/neuroindia.NI_92_17.
- [65] C. G. Janson *et al.*, “Natural history of Canavan disease revealed by proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) and diffusion-weighted MRI,” *Neuropediatrics*, vol. 37, no. 4, pp. 209–221, Aug. 2006, doi: 10.1055/s-2006-924734.
- [66] B. J. Manley, J. Sokol, and J. L. Y. Cheong, “Intracerebral blood and MRS in neonatal nonketotic hyperglycinemia,” *Pediatr. Neurol.*, vol. 42, no. 3, pp. 219–222, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.10.013.
- [67] T. a. G. M. Huisman, T. Thiel, B. Steinmann, G. Zeilinger, and E. Martin, “Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain of a neonate with nonketotic hyperglycinemia: in vivo-in vitro (ex vivo) correlation,” *Eur. Radiol.*, vol. 12, no. 4, pp. 858–861, Apr. 2002, doi: 10.1007/s003300101073.