

ZASTOSOWANIE SPEKTROSKOPII REZONANSU MAGNETYCZNEGO W DIAGNOSTYCE GUZÓW MÓZGU

APPLICATION OF MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF BRAIN TUMORS

Beata Szufliłowska*

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny, Wydział Elektryczny,
Katedra Elektrotechniki Teoretycznej i Informatyki, 70-313 Szczecin, ul. Sikorskiego 37

* e-mail: beataszufliłowska@zut.edu.pl

STRESZCZENIE

Spektroskopia rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Spectroscopy*, MRS) jest nieinwazyjną metodą obrazowania, dostarczającą informacje o metabolizmie tkanek mózgowych. Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) pozwala na określenie anatomicznej lokalizacji nowotworu. MRS bada metabolity w zdrowej tkance mózgowej w porównaniu do tkanki zmienionej nowotworowo. Badanie MRS wykonuje się za pomocą tego samego skanera, jak konwencjonalne badanie rezonansem magnetycznym (wartość indukcji magnetycznej B nie mniej niż 1,5 T). Częstotliwość odpowiadająca określonemu metabolitowi mierzona jest w jednostkach nazywanych częściami na milion (ppm) i obrazowana na wykresie w postaci pików o różnych wysokościach. Spektroskopia MR jest bezpieczną metodą diagnostyczną. Fuzja MRS z konwencjonalnym badaniem MRI przyczynia się do poprawy diagnozowania różnicowego przedoperacyjnych guzów mózgu.

Słowa kluczowe: obrazowanie rezonansem magnetycznym, guz mózgowia, przesunięcie chemiczne

ABSTRACT

Magnetic Resonance Spectroscopy MRS is a non-invasive imaging technique that provides information about the metabolic characteristics in the brain. While magnetic resonance imaging (MRI) identifies the anatomical location of tumors, MRS compares the metabolites of healthy brain tissue with tumor tissue. Spectroscopy is conducted by means of the same apparatus as conventional Magnetic Resonance Imaging, MRI (magnetic induction B not lower than 1.5 T). The frequency of metabolite is measured in units called parts per million (ppm) and plotted in form of peaks of varying height. MR spectroscopy is a very safe technique. Adding spectroscopy to the conventional magnetic resonance imaging improved the accuracy of diagnoses of preoperative brain tumors

Keywords: magnetic resonance imaging, brain tumors, chemical shift

1. Wstęp

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i innych części ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wynosi blisko 2800 rocznie, a wskaźnik struktury, miernik epidemiologiczny odzwierciedlający stosunek zachorowań/zgonów na dany nowotwór do liczby zachorowań/zgonów z powodu wszystkich nowotworów, wynosi około 2,3%. Standardowe współczynniki zachorowalności (liczba wszystkich chorych obserwowanych w danym roku kalendarzowym na 100 000 badanej populacji) na złośliwe nowotwory OUN wynoszą 5/100 000 w grupie kobiet oraz 6/100 000 w grupie mężczyzn. Rocznie z powodu pierwotnych nowotworów OUN umiera w Polsce ok. 2300 chorych, co daje wskaźnik struktury około 3%. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO), zgodnie ze skróconą wersją klasyfikacji histopatologicznej pierwotnych nowotworów OUN, wyróżnia: nowotwory neuroepitelialne (astrocytarne, skąpowypustkowe, wyściółkowe, glejowe mieszane, pochodzące ze spłotu naczyńiówkowego, neuronalne i mieszane neuronalno-glejowe), nowotwory nerwów czaszkowych i rdzeniowych (nerwiaki osłonowe, nerwiakowłókniaki, złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych, nowotwory opon, chłoniaki i nowotwory układu krwiotwórczego), nowotwory pochodzące z pierwotnych komórek rozrodczych (zarodczaki, raki zarodkowe, guzy zatoki endodermalnej, raki kosmówkowe, potworniaki, mieszane nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych), nowotwory okolicy siodła tureckiego (czaszkogardlaki, nowotwory przysadki) oraz nowotwory przerzutowe. Najczęstszymi nowotworami śródczaszkowymi są glejaki (ponad 40%) oraz oponiaki (30%). Guzy pochodzenia neuroepitelialnego występują nieznacznie częściej u mężczyzn, a oponiaki są dwukrotnie częściej diagnozowane u kobiet. Przerzuty w OUN są ponad dwukrotnie częstsze niż pierwotne zmiany i występują u około 15–20% wszystkich chorych na nowotwory. Wraz z poprawą skuteczności leczenia wielu nowotworów częstość występowania przerzutów w OUN rośnie. W okresie 1980–2010 odnotowano dwukrotny wzrost zachorowalności na guzy mózgowia w populacji Polaków po 65. roku życia, przy względnie stałym wśród dzieci i młodzieży [1].

Guzy mózgu należą do najczęściej występujących nowotworów litych u dzieci. Do czwartego roku życia najczęściej diagnozuje się rdzeniaki (*medulloblastoma*). Między czwartym a dziewiątym rokiem życia przeważają gwiaździki włosowatokomórkowe (*pilocyticastrocytoma*). Glejaki o wysokim stopniu złośliwości (*high grade gliomas*) są typowe dla dzieci w wieku dziewięciu – czternastu lat. Złośliwy (anaplastyczny) nowotwór charakteryzuje się polimorfizmem, wysoką aktywnością mitotyczną, dużą gęstością komórek w utkanii nowotworowym, naciekającym typem rozrostu, obecnością ognisk martwicy oraz rozrostem naczyń krwionośnych. Wzrost nowotworu następuje w wyniku zachodzenia dwóch przeciwstawnych procesów: proliferacji komórek guza oraz ich obumierania [2].

2. Spektroskopia rezonansu magnetycznego – podstawy fizyczne

Spektroskopia rezonansu magnetycznego jest metodą badania związków chemicznych *in vitro* oraz *in vivo*, powstających w procesach metabolicznych zachodzących w tkankach prawidłowych oraz patologicznych. Pozwala na półilościową bądź ilościową ocenę biochemiczną procesów nowotworowych.

W cząsteczkach poza jądrami znajdują się również elektrony, w których po przyłożeniu zewnętrznego pola B_0 indukowany jest moment magnetyczny proporcjonalny do natężenia pola i o przeciwnym zwrocie do kierunku przyłożonego pola. Zjawisko to nosi nazwę ekranowania diamagnetycznego (ang. *Chemical Shielding*). W wyniku ekranowania pole lokalne (pole efektywne działające na dane jądro) wynosi:

$$B_{ef} = B_0 - B_{ind} = B_0 - \sigma B_0 = B_0(1 - \sigma) \quad (1)$$

gdzie: σ – stała ekranowania, która jest miarą gęstości elektronowej wokół jądra. Stałe ekranowania są liczbami rzędu 10^{-6} do 10^{-2} w przypadku protonów [3]. Jądra o różnych otoczeniach chemicznych (wpływu pól magnetycznych jąder oraz elektronów znajdujących się w bezpośredniej bliskości danego jądra reprezentowanego we wzorze 1 przez stałą ekranowania) mają różne częstotliwości w danym polu B_0 (im silniejsze ekranowanie diamagnetyczne, tym niższa częstotliwość rezonansowa jądra danej

cząsteczki w polu B_0). Efektywność ekranowania zmienia się wraz ze zmianą środowiska chemicznego otoczenia jądra, doprowadzając do powstania przesunięcia chemicznego (ang. *chemical shift*), rozszczepienia widma sygnału emitowanego przez układ jąder na kilka linii, których intensywność jest proporcjonalna do liczby równoważnych jąder w badanej próbce. Wynikiem badania spektroskopowego jest widmo badanej próbki. Pozycja pików, podawana w skali ppm (ang. *parts per million*), określa rodzaj metabolitu, a pole powierzchni pod pikiem – ilość metabolitów w mierzonej próbce. W zastosowaniach medycznych zazwyczaj wykorzystuje się protonową spektroskopię rezonansu magnetycznego ^1HMR . W widmie protonowym najsilniejszy sygnał pochodzi od protonów wody (koncentracja molekuł wody w tkankach organizmów żywych jest około 10^4 razy wyższa niż istotnych dla badania MRS metabolitów). Linie wody są na tyle dominujące w widmie, że sygnały pochodzące od innych metabolitów są praktycznie niewidoczne, co utrudnia prawidłową interpretację. Do tłumienia sygnału wody stosuje się specjalne sekwencje impulsów RF (radiowych). Najczęściej wykorzystywaną sekwencją jest tzw. sekwencja CHESS (ang. *Chemical Shift-Selective Sequence*), gdzie efekt wytłumienia osiągnięty jest za pomocą 3 selektywnych impulsów RF, po których następują impulsy gradientowe (np. sekwencja spin-echo – para impulsów 90° i 180° o częstotliwości rezonansowej) rozfazowujące (powodujące utratę koherencji spinów) w każdym z kierunków przestrzennym [4].

W obrazowaniu mózgu najczęściej analizuje się rozmieszczenie i względną zawartość następujących cząsteczek:

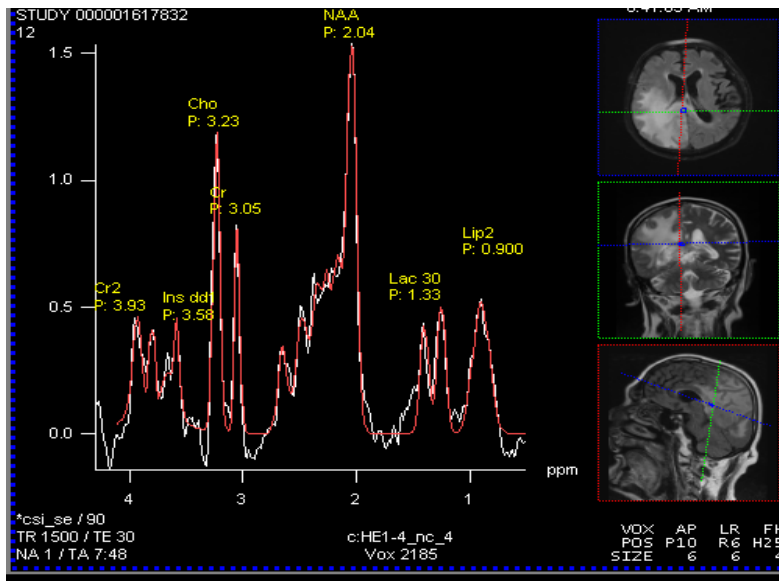
- Cholicy (*Choline*, Cho, 3,2 ppm), składnika błon komórkowych, prekursora dwóch ważnych związków – acetocholicy i fosfatydylocholicy.
- Kreatyny (*Creatine*, Cr, 3,71–3,74 ppm) i fosfokreatyny (*Phosphocreatine*, Pcr, 3,03 ppm), substancji zaangażowanych w przemiany energetyczne w komórce, utrzymujących prawidłowy stosunek ATP/ADP. Fosfokreatyna dostarcza wysokoenergetycznych fosforanów do neuronów i buforuje komórkowy trójfosforan oraz dwufosforan adenozyne.
- N-acetyloasparagianu (*N-acetylaspartate*, NAA, 2,5 oraz 3,03 ppm), składnika osłonek mieliniowych, biorącego udział w procesie syntezy białek neuronalnych, metabolizmie neuroprzebieżników.
- Inozytoli (*Inositol*, I, 3,5–3,6 ppm), znajdującego się wyłącznie w astrocytach, określanego jako wskaźnik astrocytarny. Odpowiada za regulację osmozy i utrzymywanie prawidłowej objętości komórkowej.
- Glicyny (*Glycine*, Gly, 3,56 ppm), rozmieszczonej głównie w komórkach glejowych.
- Glutaminu (*Glutamate*, Glu, 2,0–2,45 i 3,6–3,8 ppm), kwasu glutaminowego (Glx, 2–2,45 ppm), kwasu γ -aminomasłowego (*Gamma-Aminobutyric Acid*, GABA, 3,03 oraz 3,4–3,55 ppm), glukozy (glucose, 3,53, 3,71–3,74 oraz 3,84–3,9 ppm), związków należących do aminokwasów ekscytotoksycznych doprowadzających do śmierci neuronów przy wysokich stężeniach. Fizjologicznie pełnią pozytywną rolę jako neuroprzebieżniki.

W zdrowej tkance mózgowia stwierdza się ponadto obecność pików mleczanów i lipidów. W praktyce wykorzystuje się stosunki stężeń poszczególnych związków liczonych względem kreatyny, najbardziej stabilnego metabolitu.

Tabela 1. Wartości stosunków metabolitów wyznaczone *in vivo* [5].

Metabolity	Średnia	Odchylenie standardowe
NAA/Cr	1,85	0,29
Cho/Cr	0,79	0,13
mI/Cr	0,61	0,18
Lip/Cr	0,64	0,41
Lac/Cr	0,11	0,11

Rysunek 1 przedstawia przykładowe widmo MRI.

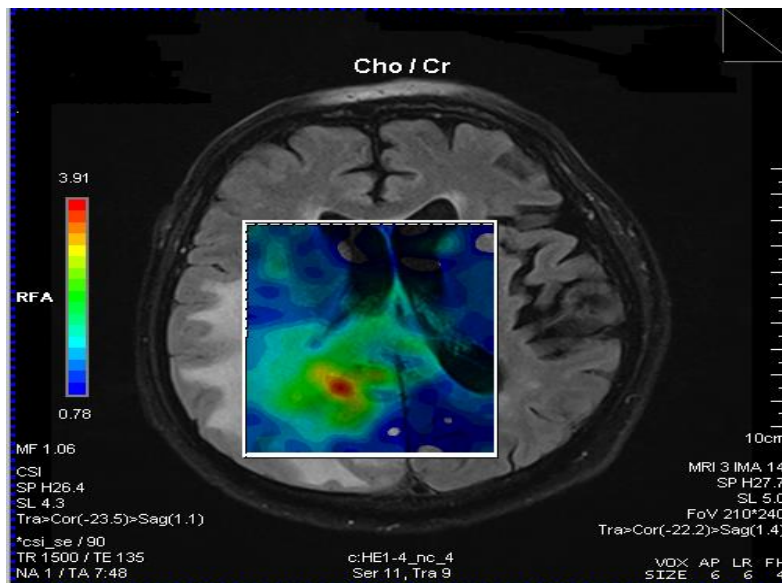


Rys. 1. Przykładowe widmo NMR. Badanie wykonane na aparacie 1,5 T.
 Udostępniono: Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki Zespólny w Szczecinie.

W trybie identyfikacji – spektroskopii pojedynczego woksela (ang. *Single Voxel Spectroscopy*, SVS) na podstawie konwencjonalnego obrazowania wybierany jest obszar pomiarowy, dla którego rejestruje się widmo NMR [5]. Kluczowym zadaniem jest dobór wielkości woksela, który definiowany jest jako obszar zainteresowania (ang. *Volume of Interest*, VOI). Przestrzenne umiejscowienie w badanej tkance oraz nadanie odpowiednich rozmiarów odbywa się poprzez odpowiednią kombinację impulsów RF oraz pól gradientowych G_x , G_y oraz G_z [6]. Wymiary woksela wzdłuż danego kierunku w przestrzeni dane są wzorami:

$$\Delta X = \frac{\Delta \nu_x}{\gamma G_x}, \Delta Y = \frac{\Delta \nu_y}{\gamma G_y}, \Delta Z = \frac{\Delta \nu_z}{\gamma G_z} \quad (2)$$

gdzie: $\Delta \nu$ jest szerokością pasma impulsu RF [MHz]. Małe woksela, przy uzyskiwaniu lepszej rozdzielczości widma oraz jednorodności pola w badanym obszarze, wymagają zwiększenia liczby powtórzeń, co przekłada się na wydłużenie czasu trwania badania. W badanym wokselu mogą współistnieć tkanki patologicznie zmienione oraz zdrowe (komórki glejowe, neurony, przestrzenie międzykomórkowe), co zaburza proporcje między metabolitami. Istotne jest również wybranie odpowiedniego czasu echa TE (ang. *Time of Echo*) – czasu od momentu wzbudzenia impulsem o częstotliwości fali radiowej (RF) do uzyskania echa oraz czasu powtórzeń TR (ang. *Time of Repetition*) – czasu między echemi. W spektroskopii pojedynczego woksela widma pozyskiwane są za pomocą dwu technik: PRESS (ang. *Point Resolved Spectroscopy*) i STEAM (ang. *Stimulated Echo Acquisition Mode*). Technika PRESS charakteryzuje się około dwukrotnie wyższym stosunkiem sygnału do szumu (ang. *Signal to Noise Ratio*, SNR) niż STEAM oraz jest mniej czuła na artefakty ruchowe oraz dyfuzyjne [7]. Z kolei STEAM pozwala wykonywać pomiary przy krótkich czasach TE [8]. Dla zaawansowanych procesów rozrostowych częściej stosuje się metodę przesunięcia chemicznego (ang. *Chemical Shift Imaging*, CSI), umożliwiającą jednoczesną rejestrację z wielu wokseli. Jej wadami są mniej dokładnie wyznaczony profil woksela oraz ograniczenie do trzech głównych pasm metabolitów: NAA, Cr oraz Cho przy standardowych czasach echa 240–270 ms. W celu zidentyfikowania poprzez inwersję sygnałów pochodzących od mleczanów stosuje się TE równy 135 lub 144 ms [9]. Rysunek 2 przedstawia mapę metabolitów wykonaną techniką CSI. Maksymalną wartość stosunku Cho/Cr – 3,91 odnotowano w centrum zmiany.



Rys. 2 Mapa metabolitów wykonana techniką CSI. Badanie wykonane na aparacie 1,5 T.
 Udostępniono: Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki Zespólny w Szczecinie

Na tej podstawie rozpoznany został glejak wielopostaciowy (*glioblastomamultiforme*, GBM).

3. Zastosowanie spektroskopii MR w onkologii

Pierwsze protonowe widmo mózgu człowieka opublikował w 1985 roku Bottomley [10]. Mózg ze względu na dużą homogeniczność tkanki oraz ograniczone artefakty ruchowe stał się najczęściej badanym spektroskopowo organem. Powszechnie stosowane strukturalne metody obrazowania mózgowia nie są wystarczające w diagnozowaniu różnicowym zmian na wczesnych etapach transformacji nowotworowej. Przed uwidocznieniem patologii w badaniu obrazowym występują określone zmiany metaboliczne. Spektroskopia pozwala na różnicowanie morfologiczne, ocenę dynamiki procesu patologicznego oraz monitorowanie terapii. Istnieje pięć defektów charakterystycznych dla guzów mózgowia: spadek N-acetyloasparagianinu, związany ze zmniejszeniem ilości prawidłowych komórek neuronów lub aksonów, spadek całkowitej kreatyny (ang. *totalcreatine*, tCr) najczęściej w obszarach martwiczych przerzutów z nerki, płuca, sutka, prostaty oraz w chłoniaku, uważany za odzwierciedlenie procesów śmierci komórkowej, podwyższenie stosunku Cho/NAA, wskaźnika intensywności proliferacji komórek, wzrost lipidów oraz mleczanów, towarzyszący aktywnej tkance guza ze względu na zachodzące procesy glikolizy. W nowotworach o wysokim stopniu złośliwości stosunek Cho/Cr jest wyższy niż 2. W celu interpretacji danych z obszarów objętych procesem patologicznym należy porównać je z danymi pochodzącymi z prawidłowej tkanki mózgowej [11]. Ze względu na brak narażenia na promieniowanie jonizujące oraz konieczności podania środków kontrastowych spektroskopia MRS jest przydatnym narzędziem diagnostycznym w przypadku dzieci, kobiet w ciąży oraz osób starszych.

3.1 Onkologia pediatryczna

Badania przeprowadzone przez zespół Lazareffa z UCLA Health na grupie siedmiorga dzieci w wieku 2–14 lat, z których troje chorowało na rdzeniaka płodowego (*medulloblastoma*), troje na gwiaździaka włosowatokomórkowego, a jedno na oponiaka, uzasadniają celowość stosowania MRS w trudnych diagnostycznie przypadkach. Wszystkie guzy oprócz oponiaka, zlokalizowanego w okolicy zbiornika nadsiodłowego przy podstawie przedniego dołu czaszki, znajdowały się w tylnym dole czaszki w obrębie pnia mózgu, robaka mózdzku oraz w półkulach mózdzku. Spektroskopię wykonano metodą SVS przy TE równym 35 ms oraz TR 1500 ms. W gwiaździaku policytarnym wykazano obniżone poziomy NAA oraz wysokie wartości stężeń mleczanów i lipidów. Nerwiakom płodowym dodatkowo towarzyszy pasmo przy 3,35 ppm pochodzące z tauryny. W oponiaku stwierdzono podwyższenie sygnału cholin oraz lipidów przy znacznie obniżonym sygnale NAA [12]. Dla oponiaków typowa jest

obecność pików alaniny. W przypadku 6-letniego chłopca konwencjonalne badanie MRI okazało się niewystarczające – zmianę trudno było zróżnicować. Na podstawie widma spektroskopowego, w którym zarejestrowano podwyższoną wartość mioinozytolu przy braku tauryny został rozpoznany wyściółczak [13].

Nowotwory pediatryczne charakteryzują się odmiennym metabolizmem od guzów występujących u osób dorosłych. W brodawczaku spłotu naczyńiówkowego (*choroidplexuspapilloma*) w początkowym stadium zaawansowania odnotowano wysoki poziom choliny, zaś jej spadek przy zaawansowanej postaci [14]. Fuzja danych z konwencjonalnego MRI oraz spektroskopii przyczynia się do większej liczby prawidłowych rozpoznań. Badania przeprowadzono na grupie 60 dzieci, z różnymi typami nowotworów, w tym 17 gwiazdziakami włosowatymi, 14 rdzeniakami, 9 wyściółczakami, wykazały w 87% przypadkach prawidłową diagnozę w obrazowaniu MRI uzupełnionym o spektroskopię przy 71% skuteczności samego badania strukturalnego, w którym nieprawidłowe rozpoznania zdarzały się trzykrotnie częściej. W przypadku wznów glejaków o niskim stopniu złośliwości obserwuje się znamienne wyższy poziom choliny niż w glejakach o takim samym stopniu złośliwości, w których nie obserwowano wznowy [15]. Zmianom towarzyszy wzrost poziomu grup metylowych i metylenowych lipidów oraz obecność mleczanów.

3.2 Guzy pochodzenia glejowego u osób dorosłych

Przeważająca część problemów diagnostycznych wiąże się z guzami pochodzenia glejowego. Badanie MRS z zastosowaniem krótkich czasów echa wskazuje na podwyższenie poziomu mioinozytolu. Pik ten pochodzi prawdopodobnie z obszarów martwicy, w których przepływ krwi przez tkanki jest niski. W badaniach Madera tylko ten czynnik pozwolił na zróżnicowanie pomiędzy tkanką prawidłową, gwiazdziakiem niskiej złośliwości a glejakiem wielopostaciowym [16]. W obrębie litych części guzów pochodzenia glejowego stwierdza się obniżony stosunek NAA/Cr. Zespół Kaibary zaobserwował zwiększone stężenie mleczanów w 12–44% analizowanych glejaków. Wraz ze wzrostem stopnia złośliwości poziom choliny jest coraz wyższy, a NAA niższy. Widma, w których stosunek NAA/Cho jest niższy od 1, obserwuje się w glejakach o dużej złośliwości [17]. Wzrost poziomu Cho i obniżenie NAA w morfologicznie prawidłowej tkance otaczającej glejaka może świadczyć o indukcji nowotworowej, zanikającej wraz z odległością od litej części guza [18]. Zwiększenie poziomu wolnych lipidów w okolicach dość odległych od usuniętego ogniska nowotworowego sugeruje, że zasięg zmian patologicznych jest znacznie większy niż można obserwować w badaniach strukturalnych. Przemawia to za koniecznością wykonywania badania MRS przed planowanym zabiegiem neurochirurgicznym. W gwiazdziaku rozlanym (*diffuseastroctoma*) w mózgu/mózdzku stwierdza się niewielkie obniżenie stężenia NAA, podwyższenie pików Cho oraz mI. Badanie wykonane u 73 chorych, w tym 53 z glejakiem, w 34 przypadkach był to glejak wielopostaciowy, a w 19 gwiazdziak anaplastyczny (*astrocytoma anaplasticum*) oraz 20 z guzem przerzutowym wykazało istotną statystycznie różnicę w stosunkach metabolitów w strefie obrzękowej. Glejaki charakteryzowały się wyższym poziomem choliny i zdecydowanie niższym stężeniem NAA [19].

3.3 Ocena mięszu mózgu po leczeniu

Monitorowanie efektów leczenia jest jednym z najważniejszych aspektów walki z chorobami nowotworowymi. Istotny wzrost intensywności sygnałów lipidów i mleczanów przy 1,3 ppm oraz tCho obserwuje się w przypadku wznowy lub progresji guza. We wznowach odnotowuje się stosunek Cho/Cr powyżej 3, ale pik choliny często nie jest wyższy niż po stronie zdrowej [20]. W technice SVS uzyskuje się w 80% prawidłowe zróżnicowanie wznów od uszkodzeń poradiacyjnych, a w metodzie CSI w 97% w porównaniu z oceną histopatologiczną. Stosunek Cho/NAA wyższy od 1,8 lub niższy, ale któremu towarzyszy współczynnik Cho/Lip wyższy od 1 oznacza guza [21].

Powikłania po radioterapii w postaci martwicy tkanki mózgowej występują do 24% przypadków [22]. Spektroskopia wykonana po radioterapii najczęściej wykazuje zanik bądź znaczący spadek N-acetylosparaginianu, kreatyny, choliny i mioinozytolu oraz wzrost mleczanów i lipidów. Niedługo po napromieniowaniu tkanki widmo może wskazywać wzrost poziomu choliny oraz mioinozytolu. W zdrowej tkance nawet po 4 miesiącach mogą występować zaburzenia metabolitów, spadek stosunków NAA/Cr, wzrost Cho/Cr oraz mI/Cr. Wyraźny sygnał tCho (związków cholinowych; fosfocholiny,

glicerofosfocholiny oraz śladowych ilości wolnej choliny przy 3,2 ppm) może świadczyć o obecności tkanki nowotworowej. W kontrolnym badaniu MRI przeprowadzonym przez zespół Zakładu Radiologii i Diagnostyki Obrazowej w Samodzielnym Publicznym Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Szczecinie u 52-letniej pacjentki poddanej zabiegowi operacyjnemu z następczą radioterapią wykryto trudny do oceny obraz przemawiający za wznową zlokalizowaną w przeciwnym płacie czołowym albo za martwicę popromienną. Kluczowa okazała się spektroskopia. W badaniu uzyskano stosunek NAA/Cho bliski 0,33, co wskazuje na wznowę o bardzo agresywnym przebiegu. Obniżenie sygnału związków tCr (kreatyna+fosfokreatyna), obserwowane dla późnego odczynu popromiennego, może być związane ze zwolnieniem procesów energetycznych w napromieniowanej tkance. Redukcja sygnału mioinozylou sugeruje, że późna reakcja popromienna dotyka w istotnej mierze komórek glejowych. W widmach MRI pacjentów, u których nie przeprowadzono resekcji guza dominują sygnały tCho oraz mI, odzwierciedlające uszkodzenie błon komórkowych guza pod wpływem leczenia. W przypadku pacjentów, u których przeprowadzono całkowitą lub częściową resekcję zmiany w okolicy łoża pooperacyjnej dominuje pasmo mleczanów i lipidów z maksimum wypadającym przy 1,15 ppm, przy czym jego zakres ulega przesunięciu w kierunku niższych pól efektywnych ze wzoru 1, a silniejszych pól indukcyjnych (wyższych wartości ppm). U pacjentów leczonych chemioterapią zaobserwowano wzrost stężenia lipidów oraz spadek tCho, co wynika z apoptycznej śmierci komórek podatnych na leczenie. Reakcja zdrowej tkanki po zastosowaniu chemioterapii charakteryzuje się początkowym spadkiem wartości stosunków NAA/Cho oraz NAA/Cr, a następnie w ich wzrostem. W przypadku Cho/Cr widoczny jest początkowy wzrost wartości i późniejszy powrót do stanu początkowego. Sygnały lipidowe oraz wzrost poziomu mI na granicy guz/łoża pooperacyjna pojawiają się przy poważnym uszkodzeniu bariery krew-mózg. Pożądany efekt chemioterapii (spowolnienie proliferacji komórek nowotworowych) widoczny jest w wyraźnym obniżeniu intensywności integralnej sygnału tCho.

3.4 Analiza wielowymiarowa

Skomplikowany charakter widma *in vivo* ¹H MRS wynika z obecności dużej liczby nakładających się sygnałów, szumu i artefaktów aparaturowych. Problemy diagnostyczne wynikają również z istotnej w badaniach *in vivo* zmienności międzyosobniczej. Nową jakością w analizie widm spektroskopowych jest zastosowanie metod analizy wielowymiarowej (ang. *Multivariate Analysis*, MA), automatyzującej proces odczytywania z widm informacji biochemicznych i dostarczającej łatwych w interpretacji klinicznej wyników graficznych (metabonomika). Metody rozpoznawania wzorca (ang. *Pattern Recognition*, PR) pozwalają na sprowadzenie wielowymiarowego zagadnienia jednoczesnej analizy wielu widm do kilku nowych, łatwo interpretowanych zmiennych. W badaniach *in vitro* nad metabolizmem tkanki nowotworowej metody PR służą do rozróżniania profili metabolicznych charakterystycznych dla danego nowotworu oraz rozróżniania profilu nowotworowego i typowego dla tkanki zdrowej [23]. Jedną z pierwszych prób wdrożenia metod PR w diagnostyce medycznej jest międzynarodowy program INTERPRET (ang. *International Network for Pattern Recognition of Tumours Using Magnetic Resonance*), którego zadaniem było różnicowanie trzech grup nowotworowych: oponiaków, glejaków o niskim stopniu złośliwości oraz nowotworów złośliwych [24]. Algorytm INTERPET DSS został skonstruowany na bazie liniowej analizy dyskryminacyjnej (ang. *Linear discriminant analysis*, LDA), dokonującej podziału na obszary graniczne funkcjami liniowymi oraz określającej przynależność do klas innych badanych obiektów opisanych tymi samymi cechami [25]. Początkowo każde widmo było porównywalne wizualnie z widmem średnim swojej klasy, a następnie poprzez analizę korelacji każdej z możliwych par klas wyodrębniono obszary spektralne o największej zdolności różnicującej, wykorzystane w końcowym etapie jako zredukowane zmienne wejściowe. SpectraClassifier 1.0 stanowi rozwinięcie niektórych możliwości projektu INTERPET. SpectraClassifier 1.0 to napisany w języku JAVA klasyfikator skonstruowany na danych z projektu INTERPET oparty o liniowy dyskryminator Fishera (ang. *Fisher Linear Discriminant Analysis*, *Fisher LDA*). Uzyskano poprawną klasyfikację rzędu 90% dla trzech podstawowych grup nowotworów różnicowanych w projekcie INTERPRET: oponiaków, glejaków o niskim stopniu złośliwości oraz nowotworów złośliwych [26].

Idea redukcji wymiaru danych przed przystąpieniem do właściwej analizy jest często spotykana, jednakże znacząca redukcja nie jest korzystna ze względu na możliwość usunięcia subtelných i istotnych

informacji oraz zwiększenie szumu zawartego w danych. Dlatego pojawiają się próby wykorzystania tzw. metabonomiki chemometrycznej, gdzie danymi wejściowymi do analizy są całe widma. Obiecujące rezultaty uzyskano w różnicowaniu widm uzyskanych z guzów przerzutowych do mózgu w odniesieniu do przeżywalności pacjenta oraz klasyfikacji guzów mózgu [27].

5. Podsumowanie

Spektroskopia rezonansu magnetycznego jest szczególnie przydatna w trudnych diagnostycznych przypadkach neurologicznych. Mimo, że nie może być traktowana jako podstawowa metoda rozpoznawania poszczególnych procesów rozrostowych, to widmo MRS stanowi ważny element w różnicowaniu zmian. Dodatkową zaletą badania jest brak konieczności podawania środków kontrastowych oraz brak narażenia pacjenta na promieniowanie jonizujące. Duże nadzieje wiążą się z wprowadzeniem automatycznych, algorytmów, które likwidują zmienności zależne od operatora oraz skracają czas akwizycji widm.

Oświadczenie Autorów: analizowane zdjęcia zostały udostępnione przez Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki Zespolony w Szczecinie (zgoda z dnia 30.08.2011.)

LITERATURA

- [1] M. Krzakowski, K. Warzocha: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, Via Medica, Gdańsk 2013.
- [2] Nowotwory Ośrodkowego Układu Nerwowego, <http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/NOWOTWORY%20OUN.pdf/>
- [3] http://kckizw.ceramika.agh.edu.pl/Tresc/Dydaktyka/Metody_Badan_Strukturalnych_TC/NMR1.pdf/
- [4] A. Hasse, J. Frahm, W. Hanicke, D. Matthaei: *1H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging*, Physics in Medicine and Biology, vol. 30, 1985, s. 341–344.
- [5] J. Walecki: *Diagnostyka obrazowa. Układ ośrodkowy nerwowy*, PZWL, Warszawa 2013.
- [6] U. Klose: *Measurement sequences for single voxel proton MR spectroscopy*, European Journal of Radiology, vol. 67, 2008, s. 194–201.
- [7] C.T. Moonen, M. von Kienlin, P.C. van Zij, J. Cohen, J. Gillen, P. Daly, G. Wolf: *Comparison of single-shot localization methods STEAM and PRESS for in vivo proton NMR spectroscopy*, NMR in Biomedicine, vol. 2, 1989, s. 201–208.
- [8] Ch.J. Stagg, D.L. Rothman: *Magnetic Resonance Spectroscopy. Tools for neuroscience Research and Emerging Clinical Applications*, Elsevier, Oxford 2014.
- [9] H. Zhu, P.B. Barker: *MR Spectroscopy and Spectroscopic Imaging of the Brain*, Methods in Molecular Biology, vol. 711, 2011, s. 203–226.
- [10] P.A. Bottomley: *Spatial localization in NMR Spectroscopy in vivo*, Annals of the New York Academy of Sciences, vol. 508, 1987, s. 333–348.
- [11] J. Walecki: *Postępy neuroradiologii*, PAN, Warszawa 2007.
- [12] J. Lazareff, K. Bockhorst, J. Curran: *Pediatric Low-grade Gliomas Prognosis with Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging*, Neurosurgery, vol. 43, 1998, s. 809–817.
- [13] M.S. Shiroishi, A. Panigrahy, K.R. Moore: *Combined MRI and MRS improves pre-therapeutic diagnoses of pediatric brain tumors over MRI alone*, Neuroradiology, 2015, [http:// DOI: 10.1007/s00234-015-1553-1/](http://doi.org/10.1007/s00234-015-1553-1/)
- [14] M. Koob, N. Girard: *Cerebral tumors: Specific features in children*, Diagnostic and Interventional Imaging, vol. 95, 2014, s. 965–983.
- [15] B. Kubas, W. Sobaniec, W. Kułak: *Zastosowanie spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego 1HMRS w diagnostyce guzów mózgu u dzieci - doniesienie wstępnie*, Neurologia Dziecięca, vol. 34, 2008, s. 21–27.
- [16] L. Mader, W. Roser: *Proton Chemical Shift Imaging metabolic maps and single voxel spectroscopy of glial tumors*, MAGMA, vol. 4, 1996, s. 139–150.
- [17] T. Kaibara, R. Tyson, G. Sutherland: *Human cerebral neoplasms studied using MR spectroscopy: a review*, Biochemistry and Cell Biology, vol. 76, 1998, s. 477–486.
- [18] T. Kimura, M. Ohkubo, H. Igarashi: *Increase in glutamate as a sensitive indicator of extra cellular matrix integrity in peritumoral edema: a 3.0-tesla proton magnetic resonance spectroscopy study*, Journal of Neurosurgery, vol. 106, 2007, s. 609–613.
- [19] A. Magelhaes, W. Godfrey, Y. Shen, J. Hu, W. Smith: *Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors correlated with pathology*, Academic Radiology, vol. 12, 2005, s. 51–57.
- [20] A. Server, R. Josefsen, B. Kulle: *Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors*, Acta Radiologica, vol. 51, 2010, s. 316–325.

- [21] Ł. Matulewicz, M. Sokół, J. Wydmański, L. Hawrylewicz: *Could lipid CH₂/CH₃ analysis by in vivo 1H MRS help in differentiation of tumor recurrence and post-radiation effects?*, *Folia Neuropathologica*, vol. 44, 2006, s. 116–124.
- [22] M.R. Anborloui, S.M. Ghodsi, A. Khoshnevisan, M. Khadivi, S.Abdollahzadeh, A. Aoude, S. Naderi, Z. Najafi, M. Faghih-Jouibari: *Accuracy of magnetic resonance spectroscopy in distinction between radiation necrosis and recurrence of brain tumors*, *Iranian Journal of Neurology*, vol. 14, 2015, s. 29–34.
- [23] Ł. Boguszewicz: *Porównanie i ocena skuteczności wybranych narzędzi metabonomicznych w analizie widm protonowych spektroskopii magnetycznego rezonansu magnetycznego*, rozprawa doktorska, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Gliwice 2013.
- [24] A.Perez-Ruiz, M. Julia-Sape, G. Mardacal, J. Oliver, C. Major, C. Arus: *The INTERPRET Decision-Support System version, 3.0 for evaluation of Magnetic Resonance Spectroscopy data from human brain tumours and other abnormal brain masses*, *BMC Bioinformatics*, 2011, <http://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2105-11-581/>
- [25] A.R. Tate, J. Underwood, D.M. Acosta i wsp.: *Development of decision support system for diagnosis and gradig of brain tumours using in vivo magnetic resonace single voxel spectra*, *NMR in Biomedicine*, vol. 19, 2006, s. 411–434.
- [26] S. Ortega-Martorell, I. Olier, M. Julia-Sape, C. Arus: *SpectraClassifier 1.0: a user friendly, automated MRS-based classifier-development system*, *BMC Bioinformatics*, 2010, <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/11/10/>
- [27] K.S. Opstad, C. Landroue, B.A. Bell, J.R. Griffiths, F.A. Howe: *Linear discriminant analysis of brain tumour IHMR spectra a comparison of classification using whole spectra versur metabolite quantification*, *NMR in Biomedicine*, vol. 20, 2007, s. 763–770.

otrzymano / submitted: 11.04.2016

wersja poprawiona / revised version: 30.04.2016

zaakceptowano / accepted: 15.05.2016