



# Klinisk MR-spektroskopi av hjernen

---

## KLINISK OVERSIKT

### BEATHE SITTER

E-post: [beathe.sitter@ntnu.no](mailto:beathe.sitter@ntnu.no)

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk  
NTNU

Hun har bidratt til utforming av innhold, utarbeidelse og kritisk revisjon av artikkelen, og godkjenning av innsendt manusversjon.

Beathe Sitter er førsteamanuensis ved NTNU. Hun har ph.d. i medisinsk teknologi, og forskningsfeltet hennes er MR med hovedvekt på MR-spektroskopi.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### TORILL E. SJØBAKK

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk  
NTNU

Hun har bidratt til utforming av innhold, utarbeidelse og kritisk revisjon av artikkelen, og godkjenning av innsendt manusversjon.

Torill E. Sjøbakk er senioringeniør i MR Cancer-gruppen ved NTNU. Hun har ph.d. i medisinsk teknologi med studier av MR-spektroskopi i diagnostikk av hjernetumorer.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### HENRIK BO W. LARSSON

Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk  
NTNU

og

Enhed for funktionel billeddiagnostik

Klinik for klinisk fysiologi, nuklearmedisin og PET

Rigshospitalet, Glostrup

Danmark

Han har bidratt til utforming av innhold, utarbeidelse og kritisk revisjon av artikkelen, og godkjenning av innsendt manusversjon.

Henrik Bo W. Larsson er dr.med., spesialist i klinisk fysiologi og nuklearmedisin, og overlege ved Rigshospitalet i København. Han er professor ved NTNU og Københavns Universitet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### KJELL ARNE KVISTAD

Klinikk for bildediagnostikk

St. Olavs hospital

Han har bidratt til utforming av innhold, utarbeidelse og kritisk revisjon av artikkelen, og godkjenning av innsendt manusversjon.

Kjell Arne Kvistad er dr.med., spesialist i radiologi og seksjonsoverlege ved St. Olavs hospital.

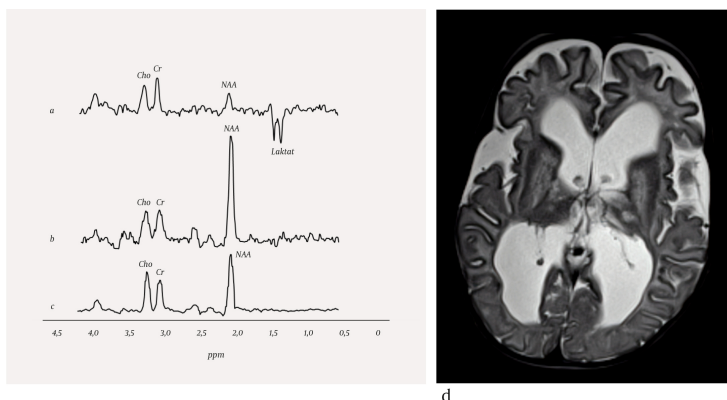
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

Magnetresonansspektroskopi (MR-spektroskopi) gir informasjon om ulike vevsmetabolitter og er et supplement til ordinære diagnostiske MR-undersøkelser. I denne artikkelen beskrives funn ved MR-spektroskopi for de sykdommene hvor metoden har

størst klinisk relevans.

Det er i store trekk de samme teknologiske og fysiske prinsippene bak MR-spektroskopi som bak MR-billedannelse. Protoner (hydrogenkjerner) har magnetiske egenskaper i et sterkt magnetfelt og er kilde til signalene ved begge metoder. Alle protoner i et vannmolekyl vil ha like magnetiske egenskaper, og de utgjør den viktigste kilden til signal ved MR-avbildning. Protoner i forskjellige molekyler har litt forskjellige magnetiske egenskaper, og denne forskjellen gjør at små molekyler i kroppen kan detekteres med MR-spektroskopi. Et MR-spekter vil derfor vise molekyler i vev, forutsatt at molekylerne er mobile og til stede i en målbar mengde ( $> 1$  mmol/l) (1). Molekyler differensieres av frekvensforskjeller langs x-aksen, mens toppenes areal tilsvarer konsentrasjonen av molekylet (figur 1). Enkelte sykdommer kan karakteriseres med MR-spektroskopi, enten gjennom påvisning av molekyler som normalt ikke ses i friskt vev, eller ved at den relative konsentrasjonen av metabolitter er ulik den man ser i tilsvarende friskt vev (1, 2). I tillegg til vannsignalet er de dominerende toppene i MR-spektre av hjernen fra kreatin, kolin og N-acetylaspartat. Avhengig av undersøkelsesbetingelsene kan man også påvise metabolitter som har lavere konsentrasjoner i normalt hjernevev, som myo-inositol og glutamin/glutamat. I normalt hjernevev er mengden laktat vanligvis for lav til å kunne påvises med MR-spektroskopi, mens lipider er bundet i faste, immobile strukturer og kan derfor normalt ikke detekteres med denne teknikken.



**Figur 1** MR-spektre fra a) pasient med Leighs syndrom, b) pasient med Canavans sykdom og c) frisk person samt d) T2-vektet MR-bilde av pasient med Canavans sykdom. Alle spektre er tatt opp med lang ekkotid (135 ms). Kolin (Cho), kreatin (Cr), og N-acetylaspartat (NAA) vises i alle spektre, og endringer i disse kan ofte knyttes til patologi. Tilstedeværelse av laktat kan ses ved Leighs syndrom (a). Ved Canavans sykdom (b) er signalet fra N-acetylaspartat mye mer dominerende enn i spekteret fra frisk kontroll (c). Vann gir et sterkt signal ved 4,7 ppm (parts per million) som undertrykkes og som er utenfor det viste området. Spektrene er skalert i forhold til signalet fra kreatin.

MR-spektroskopi kan vise metabolske endringer som forutgår strukturelle sykdomsforandringer i vev (1). Da klinisk MR-bilediagnostikk kom i bruk i midten av 1980-årene, ble det forventet at også MR-spektroskopi ville bli et sentralt diagnostisk verktøy, spesielt innen onkologi. Disse tidlige forventningene ble i liten grad oppfylt. Teknikken brukes i dag som et supplement til MR-avbildning, først og fremst ved sykdommer i sentralnervesystemet. For noen få tilstander kan funn ved MR-spektroskopi ha direkte konsekvenser for videre oppfølging og behandling av pasienten. Metoden har størst klinisk nytte ved mistanke om nevrometabolske sykdommer og hjernesvulster (2). Ved St. Olavs hospital benyttes MR-spektroskopi rutinemessig for diagnostikk og oppfølging av pasienter med slike tilstander. I denne artikkelen beskriver vi funn ved MR-spektroskopi for disse sykdommene basert på vår erfaring og utvalgt litteratur.

## Nevrometabolske sykdommer

Nevrometabolske sykdommer utgjør en stor og heterogen gruppe medfødte tilstander. Insidens for disse tilstandene enkeltvis er svært lav, mens samlet insidens er estimert til å være 1 per 800–2 500 fødsler (3, 4). De fleste pasienter med nevrometabolsk sykdom har

forsinket utvikling eller nevrologiske symptomer og tegn som nyfødt eller i tidlig barnealder. Unntaksvis kan nevrometabolske sykdommer også debutere i voksen alder. Mange nevrometabolske sykdommer gir uspesifikke strukturelle forandringer i sentralnervesystemet som kan karakteriseres med MR-avbildning, men det kan være vanskelig å stille en sikker diagnose kun fra bildefunn. For enkelte nevrometabolske tilstander kan derfor MR-spektroskopi være nyttig på grunn av evnen til å beskrive hjernevevets sammensetning av metabolitter. Noen få sykdommer har en helt sykdomsspesifikk profil ved MR-spektroskopi (5), mens andre har en MR-spektroskopi-profil som kombinert med bildefunn og resultater av kliniske undersøkelser er spesifikk for tilstanden (2). Vanlige endringer i patologiske MR-spektre er redusert mengde N-acetylaspartat, redusert eller økt mengde kolin, økt mengde myo-inositol og tilstedeværelse av laktat. Eksempler på nevrometabolske sykdommer som MR-spektroskopi kan bidra til å karakterisere, er mitokondrielle sykdommer og enzymatiske defekter (figur 1a og 1b).

#### ENZYMATISKE DEFEKTER

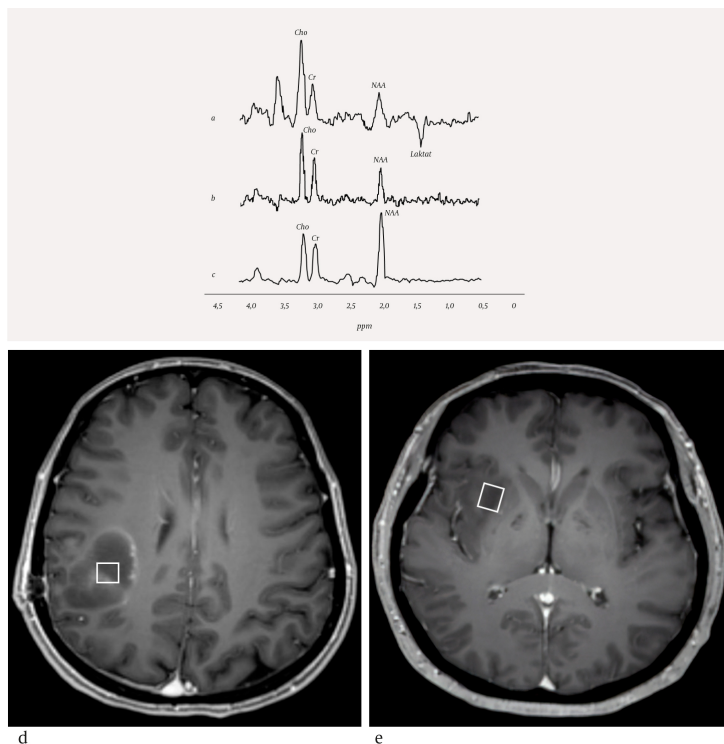
Enzymatiske defekter kan medføre svikt i cellulære prosesser dersom et spesifikt enzym mangler eller er defekt. Alvorlighetsgrad avhenger av hvilket enzym som er defekt, og det kliniske bildet ved sykdommer i denne gruppen er høyst varierende. Canavans sykdom er en leukodystrofi, hvor hvit substans blir ødematøs, og det dannes væskefylte hulrom (figur 1d). Pasienter med Canavans sykdom har spesifikke genmutasjoner som medfører mangel på enzymet aspartoacylase, som er essensielt for spalting av N-acetylaspartat til aspartat og acetat. Enzymmangelen medfører opphoping av N-acetylaspartat i hjernen og hindret syntese av myelin. Den vanligste formen av sykdommen opptrer ved seks måneders alder og gir omfattende svikt i nevrologiske funksjoner (6). Sykdomstegn er irritabilitet, hypotoni og dårlig overkroppskontroll. Sykdommen medfører sterkt redusert utvikling hos barnet, og kan gi økt hodeomkrets, dårlig øyemotorikk, blindhet, epilepsi, muskelstivhet og spasmer. Forventet levetid er omkring ti år. MR-spektroskopi av pasienter med Canavans sykdom viser sterkt forhøyet signal fra N-acetylaspartat (figur 1b). Canavans sykdom er eneste kjente metabolske sykdom som medfører en økning i mengde av N-acetylaspartat.

#### MITOKONDRIESYKDOMMER

Mitokondriesykdommer er en heterogen sykdomsgruppe som gir progressiv eller intermitterende hjerneskade (7). MR-avbildning viser varierende funn med ødem og vevsdestruksjon, men bilateral affeksjon av basalgangliene er typisk. Sammen med MR-avbildning og kliniske funn kan MR-spektroskopi bidra til å identifisere og karakterisere mitokondrielle sykdommer. Det mest gjennomgående funnet ved MR-spektroskopi er tilstedeværelse av laktat på grunn av endret intracellulær energiproduksjon, ofte fulgt av redusert N-acetylaspartat, som indikerer celledap. Leighs syndrom er en mitokondriopati som kan gi utviklingsforsinkelse, spastisitet og hjernestammedysfunksjon. MR-avbildning viser typisk symmetriske signalforandringer i basalgangliene, thalamus og hjernestammen. Laktat i MR-spektre fra disse områdene styrker mistanken om Leighs syndrom (figur 1a).

## Hjernesvulster

Hvert år diagnostiseres omtrent 300 pasienter i Norge med malign primær hjernesvulst, hvorav rundt 250 er høygradige gliomer (8). MR-spektroskopi kan bidra til å skille mellom hjernesvulst og andre typer lesjoner som abscess og subakutt infarkt (9). Generelt har hjernesvulster forhøyet mengde kolin, laktat og mobile lipider samt redusert mengde N-acetylaspartat og kreatin sammenlignet med tilsvarende normalt vev. Kolinmengden øker med malignitetsgraden, og forholdet mellom kolin og kreatin, og mellom kolin og N-acetylaspartat, er signifikant høyere i høygradige enn i lavgradige gliomer (figur 2) (10). Laktat og mobile lipider kan påvises i glioblastomer, men er også vanlig i metastaser.



**Figur 2** MR-spektre av a) høygradig gliom, b) lavgradig gliom og c) frisk person samt  $T_1$ -vektede MR-bilder med lokalisering av volum for MR-spektroskopi for d) det høygradige gliomet (a) med perifert kontrastopptak, og e) det lavgradige gliomet (b) som ikke tar opp kontrast. Alle spektre er tatt opp med lang ekkotid (135 ms). I spekteret fra frisk kontroll (c) har toppen for N-acetylaspartat (NAA) høyere intensitet enn toppene for kolin (Cho) og kreatin (Cr), mens kolin ved 3,2 ppm er den mest dominerende toppen i spektrene fra både høygradig (a) og lavgradig gliom (b). I høygradig gliom (a) ses også en topp med negativ intensitet fra laktat ved 1,3 ppm. Spektrene er skalert i forhold til signalet fra kreatin.

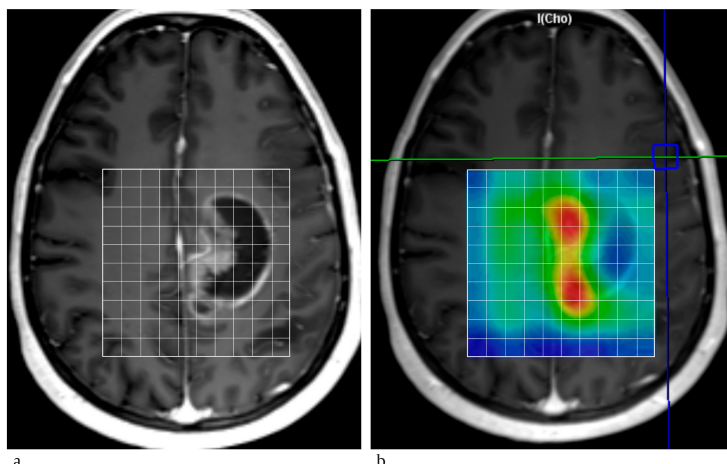
Høygradige gliomer behandles vanligvis med kirurgi etterfulgt av radiokjemoterapi. Radiokjemoterapi kan føre til ødem med kontrastopptak i operasjonsområdet, såkalt pseudoprogresjon. Dette er vanskelig å skille fra reell tumorprogresjon på MR-bilder, men MR-spektroskopi kan bidra til å differensiere tumorvekst fra strålereaksjon og pseudoprogresjon. Typisk viser et MR-spekter ved tumorprogresjon høye mengder kolin, mens områder med pseudoprogresjon viser laktat og mobile lipider som tegn på nekrose. MR-spektroskopi brukt i tillegg til MR-diffusjon er vist å kunne øke nøyaktigheten i diskriminering mellom pseudoprogresjon og reell tumorprogresjon (11). Som selvstendig modalitet har MR-spektroskopi moderat nøyaktighet i tumordiagnostikk, men kan være verdifull i kombinasjon med MR-avbildning (9).

## Praktisk gjennomføring

Kvaliteten på MR-spektre og MR-bilder bestemmes av de samme faktorene, hvorav noen er mer kritiske for MR-spektroskopi. Pasientbevegelser, blodstrøm og cerebrospinalvæskestrøm samt nærhet til fett, luft og bein er faktorer som kan forvrengte magnetfeltet så mye at det blir ødeleggende for spekterkvaliteten. Metabolittene som er kilder til signal ved MR-spektroskopi, foreligger i lave konsentrasjoner, noe som setter en nedre grense for opptakstiden og størrelsen av volumet for opptaket (12). MR-spektroskopi fra et enkelt volum er teknikken som er enklest å gjennomføre, og vanligvis er volumstørrelsen 1–8 cm<sup>3</sup>. Videre stiller MR-spektroskopi høye krav til magnetfeltets homogenitet for å kunne differensiere metabolitter basert på de små forskjellene i resonansfrekvens. Det er derfor rutine å gjennomføre en ekstra optimalisering av magnetfelthomogenitet («shimming») over det valgte volumet for MR-spektroskopi.

## Forskning og fremtidig potensiale

Vi opplever at forventningene til MR-spektroskopi i klinisk praksis igjen er stigende. Dette skjer av to årsaker. Den ene er økt utbredelse av MR-skannere med høy feltstyrke (3 og 7 tesla). Høyere feltstyrke muliggjør deteksjon av metabolitter med lav konsentrasjon og differensiering av toppler som overlapper ved lavere feltstyrke. Kjemisk skift-avbildning kan være en aktuell teknikk for å få til dette (figur 3). Metoden utføres over flere volumer, typisk 1 cm<sup>3</sup>, dekker et helt snitt eller volum av hjernen, og inneholder informasjon om regionale variasjoner i metabolittmengder. Ved St. Olavs hospital brukes denne teknikken ved omtrent halvparten av MR-spektroskopiundersøkelsene av hjernesvulster.



**Figur 3** Kjemisk skift-avbildning av glioblastom: a) kontrastforsterket T<sub>1</sub>-vektet bilde, med angitt volum for kjemisk skift-avbildning, og b) kolinkart fra kjemisk skift-avbildning som viser nivå av kolin i volumet for den spektroskopiske undersøkelsen. Fargekartet angir nivå av kolin, fra lavt (blått) til høyt (rødt), og i dette eksempelet er det påvist høye nivåer av kolin (rødt) i medial del av glioblastomet.

Den andre årsaken er teknologiske forbedringer med raskere opptaksteknikker. En ny gruppe av opptaksmetoder, såkalte editeringssekvenser, er utviklet for å målrettet og spesifikt påvise enkeltmetabolitter (13). For eksempel kan denne typen metoder brukes til å påvise 2-hydroksyglutarat, og dermed kreftceller med isositratdehydrogenase-mutasjon. Forbindelsen finnes i opptil 80 % av gliomer av grad 2 og 3 (13). Svulster med denne mutasjonen er mer følsomme for radiokjemoterapi, og mutasjonen er forbundet med forbedret prognose. En annen type teknikk måler tilstedeværelsen av forbindelser indirekte gjennom å utnytte at forbindelsene interagerer med vann (14). Spesifikke endringer i vannsignalet, pH og proteininnhold kan bestemmes på denne måten, og disse bestemmelsene kan muligens gi viktig informasjon ved behandling av hjernesvulster.

Teknikken *funksjonell MR-spektroskopi*, som tilsvarende *funksjonell MR-avbildning*, åpner helt nye muligheter for å undersøke dynamiske metabolske forhold ved normal fysiologi og patofysiologi. Dynamisk MR-spektroskopi under endring av stimuli har vist at laktat og glutamat i synscentrum øker og minker med henholdsvis visuell stimulering og hvile (15). MR-spektroskopi har i dag en stor og økende forskningsmessig betydning, og vi tror at MR-spektroskopi vil få en større klinisk betydning i nær fremtid.

---

### LITTERATUR:

1. Ross B, Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec* 2001; 265: 54–84. [PubMed][CrossRef]
2. Oz G, Alger JR, Barker PB et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders. *Radiology* 2014; 270: 658–79. [PubMed][CrossRef]
3. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000; 105: e10. [PubMed][CrossRef]

4. Sanderson S, Green A, Preece MA et al. The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. *Arch Dis Child* 2006; 91: 896–9. [PubMed][CrossRef]
5. Cecil KM, Lindquist DM. Metabolic disorders. I: Blüml S, Panigrahy A, red. MR spectroscopy of pediatric brain disorders. New York, NY: Springer, 2013: 401.
6. Hoshino H, Kubota M. Canavan disease: clinical features and recent advances in research. *Pediatr Int* 2014; 56: 477–83. [PubMed][CrossRef]
7. Saneto RP, Friedman SD, Shaw DW. Neuroimaging of mitochondrial disease. *Mitochondrion* 2008; 8: 396–413. [PubMed][CrossRef]
8. HelseDirektoratet. Pakkeforløp for hjernekreft. <https://helseDirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-hjernekreft> (1.12.2017).
9. Brandão LA, Castillo M. Adult brain tumors: clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimaging Clin N Am* 2013; 23: 527–55. [PubMed][CrossRef]
10. Usinskiene J, Ulyte A, Bjørnerud A et al. Optimal differentiation of high- and low-grade glioma and metastasis: a meta-analysis of perfusion, diffusion, and spectroscopy metrics. *Neuroradiology* 2016; 58: 339–50. [PubMed][CrossRef]
11. Zeng QS, Li CF, Liu H et al. Distinction between recurrent glioma and radiation injury using magnetic resonance spectroscopy in combination with diffusion-weighted imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 151–8. [PubMed][CrossRef]
12. Cecil KM. Proton magnetic resonance spectroscopy: technique for the neuroradiologist. *Neuroimaging Clin N Am* 2013; 23: 381–92. [PubMed][CrossRef]
13. Verma G, Mohan S, Nasrallah MP et al. Non-invasive detection of 2-hydroxyglutarate in IDH-mutated gliomas using two-dimensional localized correlation spectroscopy (2D L-COSY) at 7 Tesla. *J Transl Med* 2016; 14: 274–81. [PubMed][CrossRef]
14. Jones KM, Pollard AC, Pagel MD. Clinical applications of chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI. *J Magn Reson Imaging* 2018; 47: 11–27. [PubMed]
15. Schaller B, Mекle R, Xin L et al. Net increase of lactate and glutamate concentration in activated human visual cortex detected with magnetic resonance spectroscopy at 7 tesla. *J Neurosci Res* 2013; 91: 1076–83. [PubMed][CrossRef]

---

Publisert: 25. mars 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.1099

Mottatt 15.12.2017, første revisjon innsendt 23.3.2018, godkjent 17.12.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no