

**BILDEDIAGNOSTISK UTREDNING AV
PRIMÆRE HJERNETUMORES HOS VOKSNE**

Dag Otto Kleppe

Kull H-04



**Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet
Universitetet i Oslo**

**Veiledet av Eva Astrid Jacobsen
Overlege dr.med.
Bilde og Intervensjonsklinikken, Rikshospitalet
Oslo Universitetssykehus**

ABSTRACT

The purpose of this presentation is to present an overview of the most common imaging modality used to diagnose, evaluate and monitor primary brain tumors in adults. It will also explain in simple terms the physical principles behind these imaging techniques. The incidence of primary brain tumors in Norway has increased since the beginning of the 1970s, the cause being unknown. Parallel to an increased incidence of brain tumors, new development in imaging techniques have emerged. While yesterdays radiology practice consisted of pure anatomical presentation have present imaging techniques provided not only more perfect anatomic details, but given us ways to characterize the tumor and an opportunity to tailor the choice of treatment for each individual patient. Diffusion-Weighted imaging can map the freedom of water molecule movement which is depending of cellular structure and density. By analyzing which directions the molecules move can Diffusion Tensor MRI map the neuronal pathways of white matter. In this way, the clinician will know whether neuronal pathways are infiltrated, before taking the patient to surgery. Cerebral perfusion MRI is another promising technique in which high grade gliomas can be differentiated from low grade gliomas. By mapping the cerebral blood volume distribution we get an indication of tumor angiogenesis and thus indicate how aggressive the tumor is. Furthermore, perfusion MRI may guide the surgeon to the optimal site to biopsy in order to correctly staging the tumor. Another interesting technique is MR Spectroscopy, which provides information about important biochemical markers in the brain tissue. These new imaging techniques have given rise to a new era in which the tumor can be well characterized in advance of surgery or biopsy and guide the treatment planning for each patient.

INNHOLD

ABSTRACT (eng)	2
ABSTRAKT	4
METODE	5
INNLEDNING	5
Hjernetumores i Norge	6
WHO klassifikasjon av hjernetumores	7
Computertomografi	9
Anvendelse	10
Presentasjon av pasientene fra bildeeksemplene i oppgaven	11
Magnetresonanstomografi	12
Relaksasjonstidene T₁ og T₂	14
MR kontrastmidler	15
Kontraindikasjoner	15
FLAIR	16
Diffusjon	17
Perfusjon	19
MR Spektroskopi	21
DISKUSJON og KONKLUSJON	26
Referanser	27

ABSTRAKT

Formålet med denne oppgaven er å gi en oversikt over de vanligste bildemodalitetene som brukes for å diagnostisere, evaluere og overvåke primære hjernetumores hos voksne. Oppgaven vil også gi en enkel innføring i det teoretiske grunnlaget bak disse teknikkene. Insidensen av hjernetumores i Norge har økt siden begynnelsen av 1970-tallet. Årsaken til dette er ukjent. Parallelt med den økende insidensen har stadig flere og nyere bildediagnostiske teknikker blitt utviklet. Mens eldre radiologiske teknikker som CT gir primært ren anatomisk informasjon, gir nye radiologiske teknikker ikke bare bedre anatomiske detaljer, men også ny type informasjon om forhold i svulsten som celletetthet og blodforsyning, som man kan bruke for å gradere og evaluere hjernetumores. Diffusjonsvektet MR kartlegger hvor fritt vannmolekylene kan bevege seg, som avhenger av cellestruktur og celletetthet. Ved å analysere hvilke retninger vannmolekylene beveger seg i, kan man med diffusjonstensor-MR kartlegge nervebanene i hvit substans og finne ut om og hvilke nervebaner som er infiltrert som er viktig å vite før eventuell kirurgi. Cerebral perfusjons-MR er en annen lovende teknikk som kan differensiere høygradige gliomer fra lavgradige ved å kartlegge distribusjonen av cerebralt blodvolum som en markør for tumor angiogenese. Videre kan perfusjons-MR veilede kirurgen til det optimale området å ta biopsi fra for å få representativt materiale. En annen interessant teknikk er magnetisk resonansspektroskopi som gir informasjon om viktige biokjemiske markører i de ulike områdene av tumoren. Disse nye bildeteknikkene har gitt opphav til en ny epoke der man kan få særpreget informasjon om tumoren og der man kan legge opp en skreddersydd behandlingsplan basert på dette.

METODE

Jeg utførte et litteratursøk med tittelsøk i The Cochrane Library med følgende kombinasjoner: "brain tumor (1)" OR "brain tumour (2)" OR "brain neoplasm (3)" AND "radiology" OR "radiologic", (1) OR (2) OR (3) AND "MRI" OR "Magnetic Resonance Imaging" og (1) OR (2) OR (3) AND "CT" OR "Computerized Tomography". Jeg får 3 treff for hvert søk, men artiklene var ikke optimale for min problemstilling. Ved å bytte ut "Computerized Tomography" med "Computed Tomography" får jeg de samme treffene. I PubMed søkte jeg på "brain tumor" og "radiology" og får svært mange treff, så jeg begrenset meg til artikler jeg har tilgang til i fulltekst (via helsebiblioteket.no/UiO). Jeg benyttet en innføringsbok i radiologi for å sette meg inn i de radiologiske teknikker. 19 artikler, 2 oversiktartikler fra tidsskriftet for den norske legeförening samt doktorgradavhandling av Kyrre Eeg Emblem ble benyttet i denne oppgaven. Videre, fant jeg pasienteksempler fra nevrologisk praksis ved Rikshospitalet, som brukes som illustrasjon på nyere bildeteknikker ved primære hjernetumores.

INNLEDNING

Bildedagnostikk har en helt sentral plass i utredning av symptomer fra sentralnervesystemet (CNS). Mange lidelser i CNS kan ha lik symptomatologi, for eksempel hodepine, svimmelhet, epileptisk anfall, lammelser, talevansker og personlighetsendringer. Computertomografi (CT; computerized tomography) er nesten alltid førstevalg hos voksne med symptomer fra CNS, pga. god tilgjengelighet, er rask å utføre og har relativ god sensitivitet.

Magnetresonanstomografi (MRI; magnetic resonance imaging), på norsk ofte kalt magnetisk resonanstomografi, magnettomografi eller bare MR, typisk blir andrevalg. MRI er en problemløser og brukes for å avklare funn ved CT eller bedre kartlegge eventuell patologi påvist ved en CT undersøkelse. Tilgjengeligheten for MR har de siste årene blitt meget god og sekvensvalg er stort. Denne innledningen starter med hjernetumores i Norge og klassifikasjon, før vi skal se på CT og MR metodikk og anvendelse av disse.

Hjernetumores i Norge

Denne oppgaven omhandler bildediagnostikk av primære hjernetumores hos voksne. Vi skiller mellom de intraaksiale og de ekstraaksiale tumores. De intraaksiale svulster er innenfor blodhjernebarrieren (hjernehindene), mens de ekstraaksiale er utenfor. Hjernetumorer er oftest intraaksiale og mer enn 10 ganger så vanlig som primære hjernetumores. Så mye som 20–40 % av alle kreftpasienter utvikler hjernetumorer og innsidensen av hjernetumorer er økende⁽¹⁾. Hjernetumorer skyldes hematogen spredning fra ekstrakranielle svulster, hyppigst fra primærcancer i lunge, bryst, hud (melanom), nyre eller gastrointestinaltraktus (colorektal cancer)⁽¹⁾. Tre av fire pasienter med hjernetumorer har multiple intracerebrale lesjoner, men selv om multiple lesjoner og kreft i anamnesen vil reise mistanke om metastaser, så kan gliomer også være multiple på diagnosetidspunktet. I ca. 20 % av tilfeller med hjernetumorer oppdages disse før primærtumor er kjent, hvorav halvparten har lunge som primærfokus⁽¹⁾. Ca. 85 % av metastasene er supratentorielle, mens resten opptrer i lillehjernen og hjernestammen⁽¹⁾. Imidlertid er solitær lesjon i lillehjernen hos voksne oftest en metastase. Vanligvis vil det ved hjernetumorer også foreligge spredning til andre organer, for i kun 9 % av tilfellene er CNS eneste sted hvor spredning påvises⁽¹⁾.

Nye tilfeller av primærtumor i CNS i Norge fra 1971 til 2007.						
Årsgjennomsnitt	1971-75	1976-80	1981-85	1986-90	1991-95	1996
Kvinner	148	189	215	256	267	322
Menn	172	196	226	248	251	302

År	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Kvinner	345	390	419	417	474	516	522	585	564	543	544
Menn	294	325	348	344	379	375	417	390	447	393	450

*(kilde: kreftregisteret 98-07/ ssb 71-97, tallene fra ssb er hentet fra en eldre rapport fra kreftregisteret og kan derfor være noe unøyaktige (pga. at kreftregisterets tall av og til oppjusteres noe i ettertid)

Tallene i tabellen over viser hvordan innsidensen av primærtumor i CNS har økt siden begynnelsen av 1970-årene. Primærtumor i CNS er nå den vanligste kreftform for barn og unge voksne⁽²⁾. Tendensen kan også sees i andre land, og det er spesielt de nordiske landene som ligger på verdenstoppen når det gjelder innsidens av hjernesvulst. Årsaker til dette blir diskutert både i seriøse tidsskrift og tabloid pressen.

En bedret diagnostikk, med høyere tilgjengelighet for CT og MR undersøkelser, samt utvikling innen behandling av hjernetumores er 2 viktige faktorer. I tillegg blir befolkningen eldre enn før og sjansen for hjernetumor øker med høyere alder. Økt bruk av ioniserende stråling sammenlignet med 1970-tallet, først og fremst CT, er en årsak som diskuteres. Dette kan forklare noe av økningen man ser. Ingen av disse faktorene kan forklare kjønnsforskjellen, med en høyere innsidens hos kvinner. Flere industrisponset og industriuavhengige studier har prøvd å se etter sammenheng mellom CNS tumor og f.eks. mobiltelefonbruk og bruk av trådløs telefon. Resultatet er non-konklusivt og til dels motstridende⁽³⁻⁵⁾. Det er antydning en sammenheng mellom en økt risiko for hjernetumor som øker ved antall timer mobiltelefonbruk, strålestyrken, antall år i bruk og hvor ung brukeren er⁽⁴⁾. Forfatteren selv konkluderer med et "føre-var" prinsipp (*Precautionary Principle*). Til sammenligning konkluderte metaanalysen i *Journal of Neuro-Oncology* fra 2008⁽⁵⁾ med at det ikke finnes økt risiko for hjernetumores ved mobiltelefonbruk.

For å komme nærmere en konklusjon på dette spørsmålet kan det virke som at man trenger flere industriuavhengige studier, men som sannsynligvis vil ta mange år før svar foreligger.

WHO klassifikasjon av hjernetumores

Det finnes flere graderingssystemer for hjernetumores som i store trekk overlapper hverandre (WHOs, ICD-O, Kernohan, St Anne-Mayo). Jeg velger å bruke gjeldene klassifikasjonssystem fra verdens helseorganisasjon (WHO). Den histologiske graderingen er basert på tanken om at en spesifikk celletype begynner å vokse ukontrollert mye. Hvor raskt eller aggressivt en tumor vokser graderes fra I til IV, der grad I er lavest (lav malignitetsgrad) og IV er den mest aggressive malignitetsgrad. Ved glioblastoma multiforme (WHO grad IV) er cellene så atypiske at det histologisk ikke lenger er mulig å si hvilken celle tumoren opprinnelig oppstod fra. Nedenfor har jeg med et utdrag fra WHOs klassifikasjon av nevroepiteliale tumores:

1. Astrocytiske tumors
 1. Astrocytom (WHO grad II)
 2. Anaplastisk astrocytom (WHO grad III)
 3. *Glioblastoma multiforme* ("glioblastom") (WHO grad IV)
 4. Pilocytisk astrocytom [ikke-invasivt, WHO grad I]
 5. Subependymal kjempecelleastrocytom [ikke-invasivt, WHO grad I]

6. Pleomorft xanthoastrocytom [ikke-invasivt, WHO grad I]
2. Oligodendrogliale tumores
 1. Oligodendrogliom (WHO grad II)
 2. Anaplastisk oligodendrogliom (WHO grad III)
3. Ependymalcelletumores
 1. Ependymom (WHO grad II)
 2. Anaplastisk ependymom (WHO grad III)
 3. Myxopapillert ependymom
 4. Subependymom (WHO grad I)
4. Blandede gliomer
 1. Blandet oligoastrocytom (WHO grad II)
 2. Anaplastisk oligoastrocytom (WHO grad III)
 3. Andre (*f.eks.* ependymo-astrocytomer)
5. Nevroepiteliale tumores av usikkert opphav
 1. Polar spongioblastom (WHO grad IV)
 2. Astroblastom (WHO grad IV)
 3. Gliomatosis cerebri (WHO grad IV)
6. Tumors of the choroid plexus (disse er ekstraaksiale)
 1. Choroid plexus papillom
 2. Choroid plexus karsinom (Anaplastisk choroid plexus papillom)
7. Nevronale and blandet nevronale-gliale tumores
 1. Gangliocytom
 2. Dysplastisk gangliocytom av cerebellum
 3. Gangliogliom
 4. Anaplastisk gangliogliom
 5. Desmoplastisk infantilt gangliogliom (7.6-8 er sløyfet)
8. Diverse tumores med opphav i corpus pineale (konglekjertelen) (ekstraaksial tumor)
9. Diverse embryonale tumores

Av viktige ekstraaksiale tumores har vi hypofysetumores som utgjør ca. 10 % av alle primære hjernetumores. De produserer ofte hormoner og er nesten alltid benigne. Meningeomene er utgående fra hinner og er nesten alltid benigne. Schwanomere utgår fra schwanske celler, og er oftest benigne. Andre ekstraaksiale tumores er germinalcelletumorene (germinom, teratom, embryonalt karsinom, m.fl.). Hematopoietiske tumores som lymfom vil imidlertid være

intraaksial. Disse blir ikke omtalt i denne oppgaven. WHO IV tumores har høy dødelighet, og nesten ingen pasienter med glioblastoma multifforme overlever mer enn 1-2 år etter diagnose tidspunkt. WHO I-II kan imidlertid være forenlig med 10-15 års overlevelse. Tumors alvorlighetsgrad er ikke alltid korrelert til histologisk bilde. En histologisk benign tumor kan være dødelig, om den er lokalisert i meget viktig område som gjør kirurgisk fjerning umulig (eksempel er ponsgliom på unge voksne).

Computertomografi

Den første CT-maskinen ble utviklet i 1972 av Godfrey Newbold Hounsfield og baserer seg på bruk av røntgenstråler for å danne 2-dimensjonale tverrsnittsbilder av kroppen på ulike nivå. Røntgenstråler er elektromagnetisk stråling med en bølgelengde på ca. 0,01 til 10 nanometer. Det faktiske skillet mellom hva man betegner som enten røntgenstråling eller gammastråling bestemmes av måten de ble dannet på, og ikke den faktiske bølgelengden. Røntgenstråler kalles ofte for ”bremsestråler” og er fotoner som dannes når elektroner i høy fart treffer et metall. Elektroner akselereres ved bruk av høyspenning fra en katode mot en anode. Når elektronene treffer anoden bremses de og sender ut røntgenstråling. Gammastråling dannes av prosesser i atomkjernene og ikke av høyenergiske elektroner.

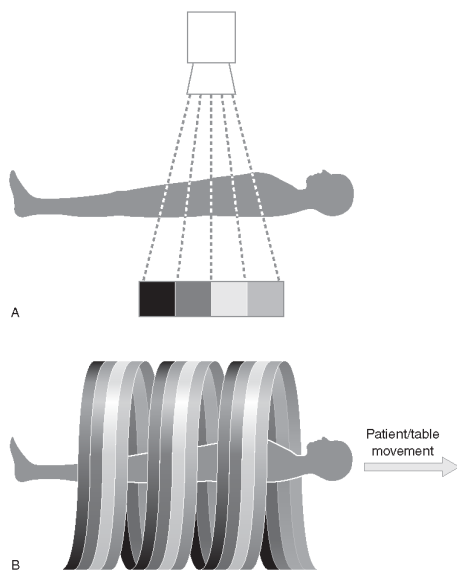


Fig.1 (A) Multidetektorsystem (fire ringer vist her).
(B) Multislice spiral CT
kilde:<http://www.fleshandbones.com/readingroom/pdf/940.pdf>

I motsetning til de tidlige CT-maskinene som tok et og et tverrsnittsbilde om gangen, utviklet man sent på 1980-tallet en teknikk ofte kalt *spiral CT*, eller multidetektor CT, der tuben som sender ut røntgenstrålene roterer kontinuerlig i en ring rundt pasienten samtidig som bordet pasienten ligger på beveger seg i en retning. Pasienten er omgitt av en ring av detektorer. Røntgenstrålene blir på denne måten sendt ut i en spiral eller en heliks slik vist på fig.1. I stedet for å samle inn data fra ett tverrsnitt om gangen har enkelte maskiner i dag flere rader av detektorringer slik at man samler inn et volum av kontinuerlige tverrsnitt (se fig.1). Slike moderne CT-

maskiner kalles gjerne *multislice* eller *multidetector* og tillater å samle inn informasjon om flere tverrsnitt for hver runde røntgentuben går. Dette er fordelaktig med tanke på effektiviteten (det tar kortere tid), og ved å samle inn samme mengde informasjon vil pasienten også bli utsatt for en mindre total stråledose.

Anvendelse

CT er vesentlig raskere (tar få minutter), mer tilgjengelig og billigere i bruk enn MR. CT er arbeidshesten i utredning av sykdommer i de fleste organer og har et svært bredt bruksområde. Ved multitraumatiserte pasienter (f.eks trafikkskade), vil man raskt fremstille både f.eks skjellettskader (brudd, dislokasjon), lungeskade, miltruptur i et spiralopptak av bryst og buk. Hos en pasient med akutte nevrologiske symptomer, vil CT caput avklare om det dreier seg om en hjerneblødning. Selv om MR er mer sensitiv til å oppdage hjernetumores, så vil de fleste hjernetumores av en viss størrelse oppdages også ved CT.

Røntgenstrålene er "*ioniserende stråling*", som betyr at de inneholder nok energi til rive (*eksitere*) et elektron helt løst fra et atom som dermed blir til et ion. Ioniserende stråling øker sjansen for de fleste kreftformer og langvarig strålebelastning over lang tid kan føre til diverse andre plager som bl.a. infertilitet. Men risikoen er doseavhengig, og det er derfor viktig å bruke så lav stråledose som mulig. Særlig for barn vil man bestrebe så lav stråledose som mulig og det utarbeides lavdose protokoller. Litt avhengig av problemstilling vil man på barn velge diagnostisk metode med lavest stråledose, og ofte velge ultralyd eller MR om dette lar seg gjøre. Graviditet er en relativ kontraindikasjon for CT.

For å øke sensitiviteten kan man gi intravenøs kontrastvæske. Til CT undersøkelse av CNS benyttes såkalt positiv kontrast, som betyr at de absorberer mer røntgenstråler og bidrar til en bedre differensiering mellom ulike vev. Kontrast som anvendes i CNS er jodholdig og settes intravenøst. Om blodhjernebarrieren er skadet vil kontrasten bidra til at vi får oppladning i hjernevevet. Dette ser vi ved forskjellige tilstander, blant annet enkelte svulster, infarkter og inflammasjonstilstander. Oppladning sier ingenting om malignitetsgrad. CT med jodholdig kontrast brukes også til å lage angiografisk fremstilling av blodårer, i og utenfor CNS. En sjelden gang inntreffer alvorlige allergiske reaksjoner ved bruk av jod holdig kontrastmidler. Forsiktighet bør utvises om pasienten er multiallergiker, har sukkersyke og bruker antidiabetika som metformin.

Presentasjon av pasientene fra bildeeksemplene i oppgaven

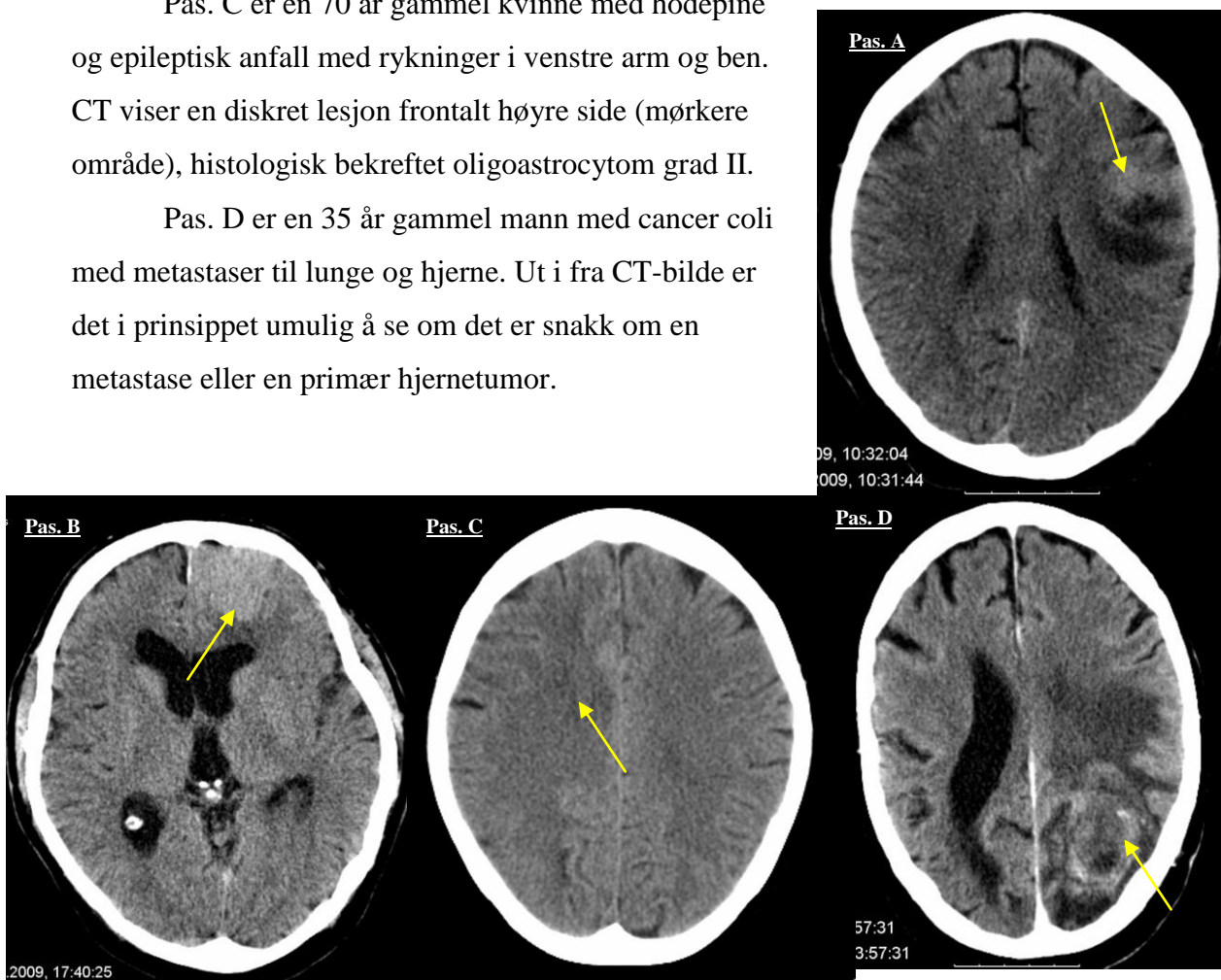
For å illustrere teksten, har vi brukt bilde eksempler fra 4 forskjellige pasienter med 4 ulike diagnoser i denne oppgaven.

Pas. A er en 51 år gammel mann som merket nummenhet hø ansiktshalvdel, økende ordfinningsproblemer, korte episoder med rykninger i hø leppe og små rykninger i hø pekefinger. Dette ble oppfattet som epilepsi. CT viste tumor temporofrontalt venstre side, operert med reseksjon og histologisk bekreftet glioblastoma multiforme (Gliom grad IV).

Pas. B er en 65 år gammel mann som fikk et anfall med bevissthetstap i 5-10 min m/ munnfråde. Et epileptisk anfall. CT viste en lesjon frontalt venstre side ut mot overflaten, histologisk bekreftet å være en godartet tumor - meningeom.

Pas. C er en 70 år gammel kvinne med hodepine og epileptisk anfall med rykninger i venstre arm og ben. CT viser en diskret lesjon frontalt høyre side (mørkere område), histologisk bekreftet oligoastrocytom grad II.

Pas. D er en 35 år gammel mann med cancer coli med metastaser til lunge og hjerne. Ut i fra CT-bilde er det i prinsippet umulig å se om det er snakk om en metastase eller en primær hjernetumor.



4 transversale CT-bilder av 3 ulike primære hjernetumores og en med hjernemetastase i ulike lokalisasjon i hjernen. Det vil nesten alltid være på CT at hjernetumoren oppdages først. Selv om CT avdekker at det foreligger patologi, men kan ikke differensiere med sikkerhet hvilken type patologi.

Magnetisk resonans tomografi (Magnetic resonance imaging - MRI)

Dagens MR-teknologi stammer opprinnelig fra en mye eldre metode kalt nukleærmagnetresonans (NMR) først oppdaget i 1938 av Isidor Rabi⁽²³⁾. *Kjernemagnetisk resonans* er betegnelsen på det fenomenet at en atomkjerne i et magnetfelt kan absorbere elektromagnetisk stråling på en spesifikk resonansfrekvens. Denne resonansfrekvensen ω , også kalt larmorfrekvensen, er gitt ved larmorlikningen $\omega = \gamma B$; der B er den totale magnetfeltet (målt i tesla(T)) som er virker på atomkjernen og γ er en konstant kalt den gyromagnetiske ratio, som er gitt for enhver atomkjerne, avhengig av hvor mange protoner og nøytroner den har. Eksempelvis er γ 42,58 MHz/T for en vanlig hydrogenkjerne (^1H), 10,71 MHz/T for ^{13}C og 17,25 MHz/T for ^{31}P . NMR ble brukt til å analysere strukturen til molekyler (spektroskopi). Flere vanlige atomkjerner som ^{12}C og ^{16}O har like mange protoner som nøytroner i kjernen og får da en gyromagnetisk ratio på 0 MHz/T. Disse kjernene kan man litt forenkelt si at ikke er ”magnetiske” og blir ikke påvirket av et ytre magnetfelt.

Historien om utnyttelse av prinsippet om magnetisk resonans for å danne bilder av biologisk vev (MRI) begynte tidlig på 1970-tallet, men tok ikke fart før 10 år senere. I 1983 var det installert knapt 200 maskiner på verdensbasis, ti år senere var antallet 7 000. I Norge ble den første magnettomografen installert i mai 1986, og ved slutten av 1999 var antallet maskiner 39, én maskin per 114 000 innbyggere.

Uten en ytre påvirkning (som et magnetfelt) vil alle atomkjernene spinne rundt en akse som har en helt tilfeldig retning. Siden hydrogenkjernene, kalt protoner, er i et betydelig overtall i vanlig biologisk vev, regnes de som klart viktigst for vanlig MRI. Når man setter opp et ytre magnetfelt B_0 vil protonenes akse tvinges til å enten være parallelle eller antiparallele med magnetfeltets retning (se fig.2). Siden det ”kreves” mindre energi for et proton at aksen er parallell med magnetfeltet enn at den er antiparallell, vil det alltid være flertall av parallelle protoner som vil føre til at det biologiske vevet får en nettomagnetisme M som i utgangspunktet samme retning som det ytre magnetfeltet B_0 . Denne retningen kaller vi fra nå av for z-retningen.

Nettomagnetismen kan settes i bevegelse av en elektromagnetisk stråling med en helt

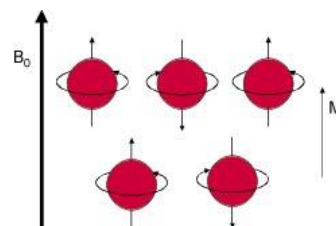


Fig.2. Overskuddet av parallelle protoner er avhengig av styrken på magnetfeltet og temperaturen. Ved kroppstemperatur og en feltstyrke på 1,5 T, er overskuddet kun ca. 10 - 15 protoner per million protoner. Men på grunn av det enorme antall protoner i biologisk materiale er magnetfeltet dette overskuddet setter opp nok til å induisere målbare strømsignaler i en mottakerspole når det endres. kilde:⁽²³⁾

spesifikk frekvens, nemlig resonansfrekvensen som var gitt ved $\omega = \gamma B$. Denne elektromagnetiske stråling vil ha lav frekvens og være energifattig og falle inn under gruppen av elektromagnetisk stråling som vi kaller radiobølger og all forskning tyder på at den ikke er ioniserende eller skadelig på noen annen måte.

En magnettomograf består av en kraftig magnet som genererer magnetfeltet, *chim coils* som gjør magnetfeltet så homogent som mulig, en radiobølgesender, en mottakerspole, magnetiske feltgradienter som er nødvendig for å lokalisere signalene og et datasystem som lagre signalene og omformer dem til bilder. En kortvarig radiobølgepuls får navn etter hvor mange grader den dreier nettomagnetismen bort fra z-retningen. Dette kalles flippvinkelen. En 90° puls vil på denne måten danne en nettomagnetisme som preseserer (se fig.3 om presesjon) omkring z-retningen i et plan vinkelrett på z (x-y-planet). Denne roterende

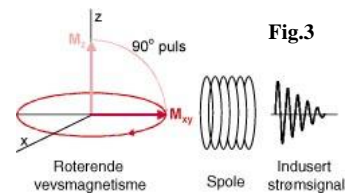


Fig.3

Ordforklaring: Presesjon er rotasjon av én rotasjonsakse rundt en annen! Tenk deg en snurrebass: I det du spinner den og setter den på bordet vil snurrebassen spinne fint rundt en akse, nemlig selve pinnen. Men om litt vil snurrebassen ofte miste energi og pinnen som stod fint og rolig rett opp vil begynne å rotere rundt en tenkt akse som går vinkelrett opp fra bordplanet (omtrent der hvor pinnen engang stod). Selve snurrebassen roterer altså fortsatt rundt pinnen, men pinnen roterer igjen rundt en annen akse! kilde:⁽²³⁾

magnetismen vil indusere strøm i en mottakerspole som kan brukes til å danne MR-bilder. Ved å benytte magnetiske feltgradienter sikrer man seg at de induserte strømsignalene kommer fra kun en skive av kroppen om gangen. Spesielle strømspoler kalt gradientspoler danner svake magnetfelter i tillegg til B_0 -feltet som sikrer at alle tverrsnitt vil ha en litt forskjellig magnetfeltstyrke. Siden resonansfrekvensen ω endres i takt med totale magnetfeltstyrken B (larmorlikningen) vil kun den skiven der resonansfrekvensen og radiobølgefrequensen stemmer overens bli påvirket av radiobølgen. Siden gradienten kan genereres i en hvilken som helst retning, kan snittplanet velges fritt. Spektrum på radiobølgefrequensen og styrken på gradienten bestemmer vevskivens tykkelse.

Man utsetter også selve tverrsnittet for kortvarige gradienter både før og under selve registreringen av det induserte strømsignalet. På den måten blir den induserte strømmen egentlig en sum av mange strømsignaler som hver har sin egen frekvens og fase. For å omdanne den induserte

Ordforklaring: En *voksel* er minste volumenheter. Tilsvarer "en piksel" i et 2 dimensjonalt bilde.

strømmen til et tverrsnittsbilde, bruker man en såkalt Fourier-transformasjon som er en funksjon som dekomponerer en sum av bølger til de frekvenser og faser som den består av. Kombinasjonen av frekvens og fase bestemmer lokalisasjonen til vokselen mens styrken på strømsignalet med denne bestemte frekvensen og fasen blir gråtonen på akkurat den vokselen.

Relaksasjonstidene T_1 og T_2

Begrepet relaksasjon brukes i fysikken om enhver atomkjerne eller et elektrons overgang fra et høyere energinivå til et lavere. Den motsatte prosessen av relaksasjon kaller vi for eksitasjon. Radiofrekvens pulsene blir derfor eksitasjonspulser fordi atomkjernene eksiteres. Umiddelbart etter en 90° puls vil nettomagnetismen M være i x-y-planet og vil være like stor som rett før pulsen. Men med en gang radiosenderen skrur av vil nettomagnetismen begynne å bevege seg tilbake til utgangspunktet (z-retningen) fordi denne ordningen representerer et lavere energinivå. Det skjer altså en relaksasjon. Men absoluttverdien til nettomagnetismen er ikke konstant på sin vei tilbake til utgangspunktet, derfor opererer man med to ulike relaksasjonstider som skjer og måles parallelt:

Relaksasjonstiden T_1 eller den longitudinale relaksasjonstiden er den tiden det tar for z-komponenten av M å returnere til 63 % av dens originale verdi etter en eksitasjonspuls.

Relaksasjonstiden T_2 eller den transverse relaksasjonstiden er tiden den transverse komponenten av M bruker på å synke til 37 % av dens verdi rett etter eksitasjonspuls via irreversible prosesser. Hvis man tar med de "reversible prosessene" som for eksempel at magnetfeltet B_0 ikke er helt homogent får vi den **totale** transverse relaksasjonstiden T_2^* . Disse reversible prosessene kan kompensere for med ordentlig design av pulssekvenser slike at man finner den "sanne" T_2 , som alltid er lenger enn T_2^* .

T_1 sier altså noe om hvor raskt z-komponenten kommer tilbake igjen etter en puls, mens T_2 forteller hvor raskt den delen som er i x-y-planet synker. Alle vev har sin egen T_1 og T_2 verdi (se tabell). Selv om T_2 i praksis alltid er kortere enn T_1 , varierer forholdet mellom dem mye. For eksempel kan vi grovt se at siden

Vevstype	T_1 (i ms)	T_2 (i ms)	T_1/T_2
Fettvev	240-250	60-80	3,5
Arterielt blod	1350	50	27
Venøst blod	1350	200	6,8
Cerebrospinalvæske (CSF)	2200-2400	500-1400	2,4
Cerebrum, grå substans	920	100	9,2
Cerebrum, hvit substans	780	90	8,7
Muskler	490	40	12

Tabellen viser omtrentlige T_1 - og T_2 -verdier ved et ytre magnetfelt på 1,5T.

CSF gir lavest T_1/T_2 , som betyr den har høyest T_2/T_1 . På bilde vil normal CSF være hvitt på T_2 og mørkt på T_1 . I praksis brukes selvsagt ikke slike verdier, men man må først danne seg et eget enkelt system som man kan forholde seg til.

MR maskiner har forskjellig magnetfeltstyrke angitt i Tesla (T). Den mest vanlig brukte styrke for klinisk bruk er 1,5T. En 3T MR maskin vil ha høyere signal versus støy og vil

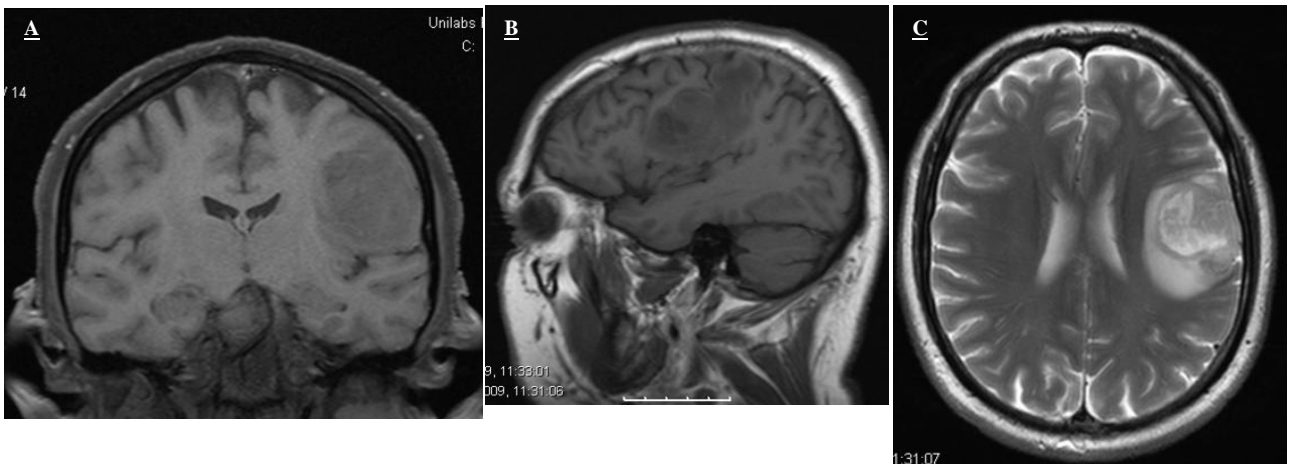
typisk være bedre for å se mindre detaljer sammenlignet med 1,5T. Til klinisk bruk er 3T mye brukt innen f.eks epilepsiutredning.

MR kontrastmidler

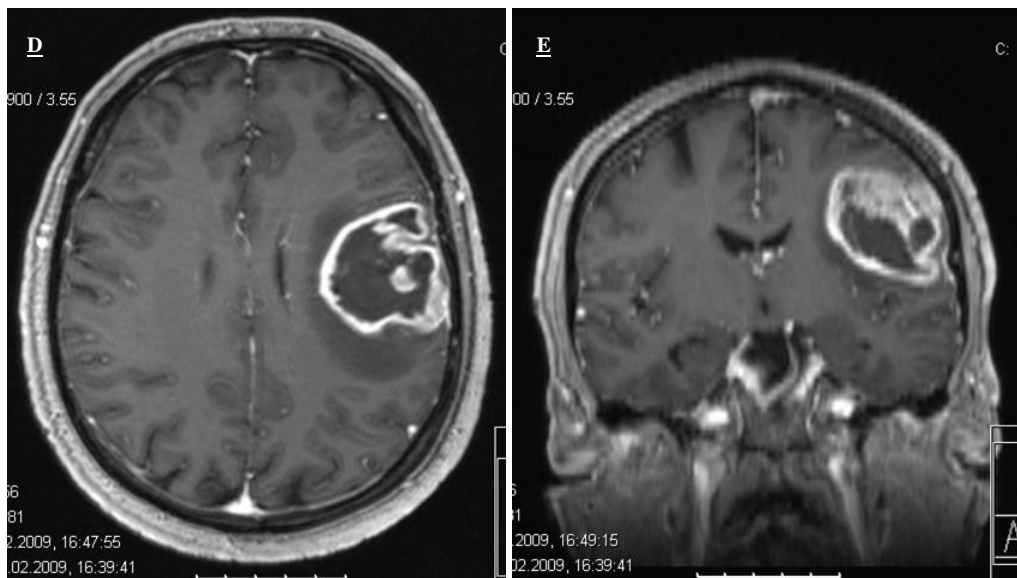
MR kontrastmidler brukes for lettere å skille vev fra hverandre og for lettere å kunne skille friskt fra sykt vev. For undersøkelser av CNS gis kontrastmidler intravenøst. Kontrastmidlene fungerer ved å forkorte T_1 og/eller T_2 relaksasjonstiden. Hvis kontrastmiddelet reduserer T_1 relaksasjonstiden, vil den gi økt T_1 signal. Hvis den reduserer T_2 relaksasjonstiden, vil den gi redusert T_2 signal. Vanligvis brukes et gadoliniumbasert kontrastmiddel som i lave konsentrasjoner gir forkortelse av T_1 (høyt signal), men det finnes andre kontrastmidler som f.eks. jernoksid- eller manganbaserte kontrastmidler som bl.a. brukes for å påvise leverlesjoner. For CNS brukes gadoliniumbaserte kontrastmidler. Som ved jodholdig kontrast til CT, vil oppladning av kontrast innenfor hjernehindene si at det er en skade på blodhjernebarrieren, og vil ikke si noe om en evt. malignitetsgrad.

Kontraindikasjoner

Siden en MR-maskin genererer et kraftig magnetfelt vil et hvert magnetisk implantat som pacemaker, implantert defibrillator, Cochlea implantat, magnetiske hemostatiske klips intrakranielt eller en metallisk splint i øyet være eksempler på absolutte kontraindikasjoner. Nervus vagus stimulator, insulin pumpe, dyp hjerne stimulator eller hemostatiske klips andre steder i kroppen regnes for relative kontraindikasjoner avhengig av type og spesifisering. Enkelte inopererte fremmedlegemer tolerer kun enkelte korte sekvenser. Man er engstelig for varmeutvikling (brannskade) og bevegelse av implantat. Man må også være forsiktig med tatoveringer som inneholder fargestoffer, pga av fare for brannskade. Alvorlig nyresvikt er også en kontraindikasjon, **ikke** fordi gadoliniumbasert kontrastmiddel regnes for å være nefrotoksisk per se, men fordi man kan utvikle en sjelden tilstand kalt *nefrogen systemisk fibrose* (NSF) ved at gadolinium metallet er toksisk og vil avleires om det ikke skilles ut gjennom nyrene. Graviditet regnes også ofte opp som en relativ kontraindikasjon for MR kontrast, som et "føre-var" prinsipp.



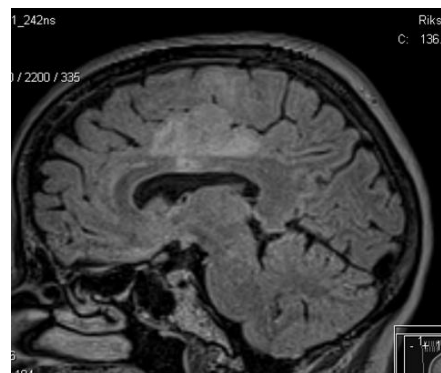
3 MR-bilder av samme tumor i ulike plan, A coronalt T1, B sagittalt T1, C transversalt T2. Alle er av **Pas.A** (glioblastoma multiforme WHO grad IV). Man ser tydelig at cerebrospinalvæsken er hvit på T2 (se i ventriklene og rundt cortex), mens den er mørk på T1-bildene.



Bilde D og E er T1 bilder av **Pas.A** etter det er gitt gadolinium intravenøst.. Her er det ringformet kontrast oppladning, med noen "knuter", mens det er henfall sentralt Skade på blodhjernebarrieren.

Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)

FLAIR bilder er en sekvens veldig følsom for vann, men der signalet fra cerebrospinalvesken (CSF) er nullet slik at det er enklere å vurdere patologiske forandringer som gir ødem i nærheten av CSF, for eksempel periventrikulære plakk ved multippel sklerose (MS). Væsken i ødemet er ulik cerebrospinalvæsken og blir dermed ikke nullet. På et FLAIR-bilde blir det derimot ikke mulig å skille ødemet rundt tumor fra tumor selv.



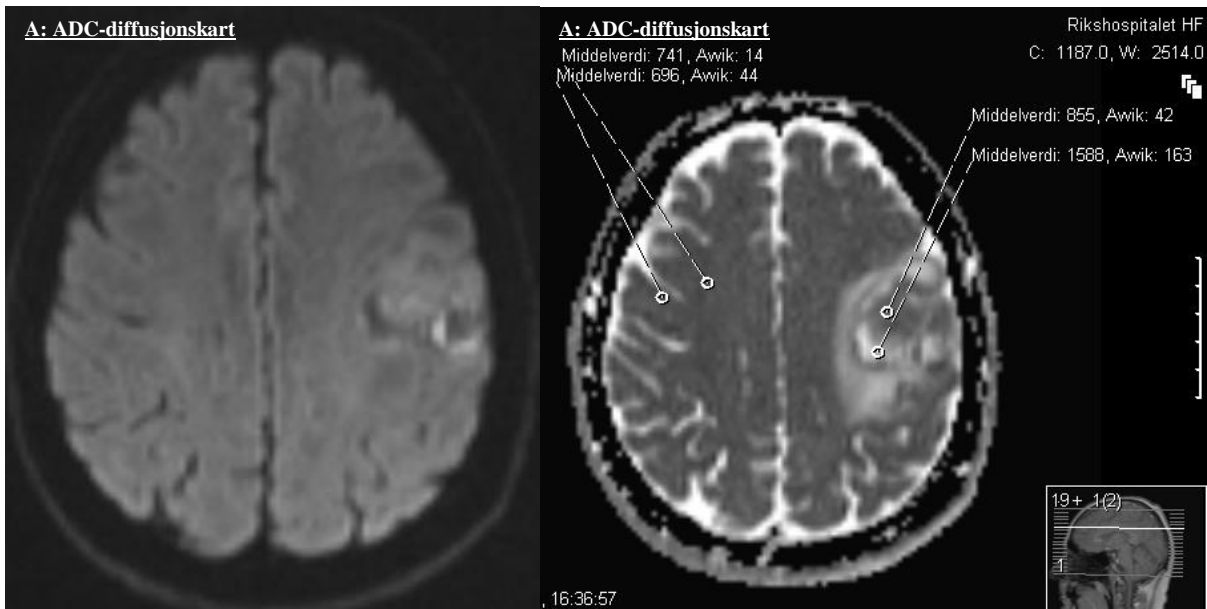
FLAIR-bilde av Pas.C. Høysignalforandringen affiserer corpus callosum.

DIFFUSJON

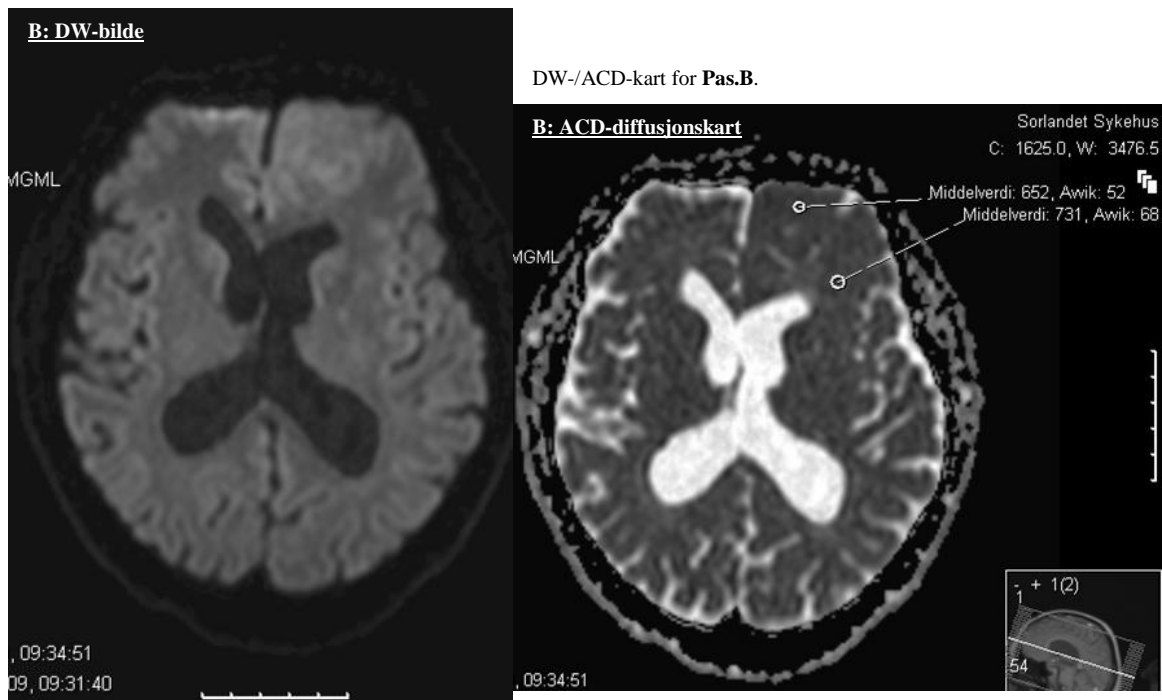
Diffusjon skyldes tilfeldige termiske molekylbevegelser kalt Brownske bevegelser som er det viktigste prinsippet for transport over korte avstander. MR-opptak kan gjøres sensitive for diffusjon såkalt *diffusion weighted imaging* (DWI), men er da svært følsomme for pasientbevegelse. Derfor brukes ofte EPI-teknikk, hvor en utfører 2 serier av gradientpulser rett etter hverandre og ser etter tap av signal. Områder med høy diffusjon mister signal og blir mørke, mens områder med liten diffusjon blir lyse. Graden av diffusjon er vevsavhengig. Svært forenkelt kan man si at jo mindre vevsstruktur, jo mer diffusjonsfrihet.

For å tallfeste graden av diffusjonsfrihet et vevsområde har man laget en enhet kalt *apparent diffusion coefficient* (ADC) i hver voksel. ADC sier noe om tilstedeværelsen av faktorer som hemmer fri diffusjon av vannmolekyler, som f.eks. cellemembraner. ADC kan brukes som et visuelt verktøy for å gi informasjon om diffusjon av vannmolekyler i hver voksel i selve tumoren (f.eks. variasjonen i celletetthet eller nekrose) eller om områder som ligger rundt (vasogent ødem)⁽⁶⁾.

Vasogent ødem skyldes skade på blod-hjernebarriæren slik at plasma lekker inn i det ekstracellulære rommet i hjerneparenchymet. Er vanlig ved hjernetumor, men kan også oppstå etter f.eks. traume. Er reversibelt inntil et visst punkt og kan dempes medikamentelt (steroider)
Ved **cytotoksisk ødem** skyldes at de ATP-avhengige ionepumpene i gliacellene ikke fungerer slik de skal, slik at Na⁺ og vann hopper seg opp inne i astrocytene som hovner opp. Sees bl.a. ved akutt iskemi.



DW-/ADC-kart for **Pas.A** med noen "normale" ADC-verdier for hvit og grå substans (til venstre i bildet) sammenlignet med 2 patologiske ADC-verdier i tumoren.



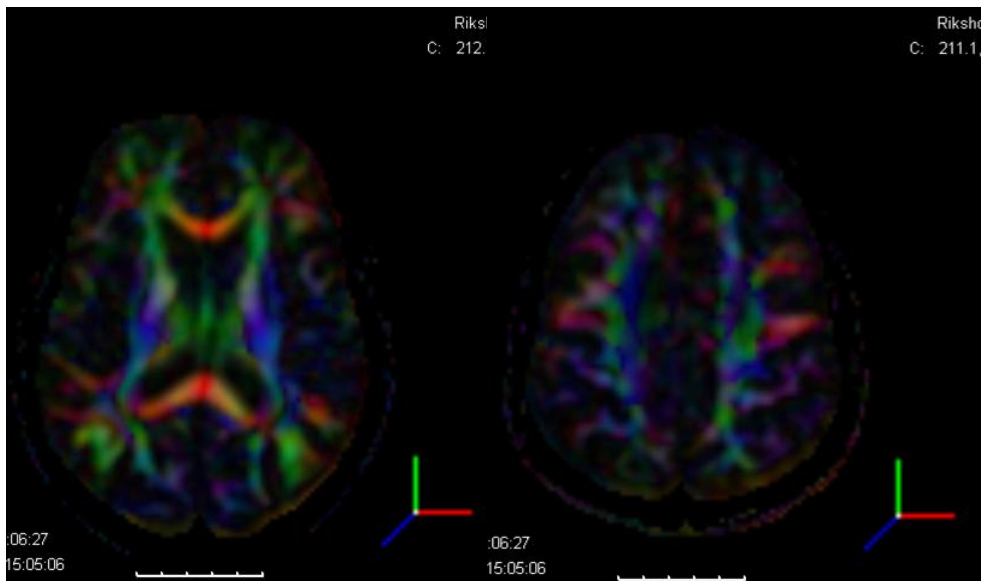
Vanlig *isotropisk* DW bildedannelse kan bare si noe om hvor lett det er for et molekyl å diffundere i et vev, uavhengig av *retningen* på diffusjonen. Normal hvit substans i hjernen er svært strukturert, og vannmolekylene vil i stor grad tendere til å diffundere med fiberretningen, og i svært liten grad på tvers av den.

Ordforklaringer: *Isotropisk* betyr "identisk i alle retninger" og brukes f.eks. om byggemateriale som har de samme fysiske egenskapene i alle retninger.

En *diffusjonstensor* er et sett med tall som beskriver hvor lett et molekyl kan diffundere i rommets 3 retninger.

Debulking er en operasjon der kun fjerne en del av tumoren for å øke effektiviteten av stråleterapi og/eller kjemoterapi. Gjøres kun hvis radikal operasjon ikke er mulig/ønskelig.

Diffusjonstensor-MR eller DTI (*Diffusion Tensor Imaging*) er en nyere teknikk som også gir informasjon om hvilke(n) retning(er) vannmolekylene diffunderer og om hastigheten de diffunderer i de ulike retningene. Tendensen til å diffundere i én bestemt retning i stedet for en vilkårlig retning kalles *anisotropi*, og denne kan dermed måles med diffusjonstensortechnik. Høyt strukturert og myelinisert hvit substans vil ha en svært høy anisotropi, mindre strukturerte veier vil ha lavere anisotropi, men alle typer hvit substans vil ha høyere anisotropi enn grå substans⁽⁶⁾. Diffusjonstensor-MR gir derfor svært sensitiv informasjon om hvit substans, og ofte vil man kunne se forandringer ved DTI som ikke er tilstedet på MR-bilder^(7,8). Ved en hjernetumor er denne teknikken spesielt nyttig for å vurdere om tumor har infiltrert hvit substans og evt. hvilke nervebaner tumoren har infiltrert. Dette kan være viktig preoperativt for å vurdere om man skal ta radikal operasjon eller bare debulking. Diffusjonstensor-MR kan brukes til å kartlegge viktige nervebaner i nærheten av tumoren før nevrokirurgi⁽⁶⁾, som må ta ekstra hensyn til under kirugi hvis det er mulig.



To diffusjonstensor – kart av **Pas.C**. Selv om det er vanskelig å se på disse bildene skal det være mulig å følge viktige nervebaner for å f.eks. se om tumor avbryter dem. Fargene viser retningen (x-y-z). Det å kunne bla opp og ned gjøre det lettere å orientere seg. Ingen brutte nervebaner kan sees på disse bildene.

PERFUSJON

Ved perfusjons-MR benyttes kontrastmiddel, vanligvis en intravenøs bolusinjeksjon av et paramagnetisk kontrastmiddel, for å få informasjon om hvordan blodvolumet fordeler seg og hvor fort kontrasten når disse områdene. Rett etter kontrasten er gitt, tas f.eks. 15 bilder med EPI-teknikk hvert andre sekund i 100 sekunder. Basert på hvordan signalstyrken endrer seg av kontrasten, regner en programvare ut analog til cerebralt blodvolum, cerebral blodgjennomstrømning (*flow*), forsinkelse av blodstrøm (kontrastforsinkelse), lekkasje av kontrast og gjennomblødningstider. Perfusjon sammen med diffusjonssekvensen er særlig mye benyttet til å differensiere iskemisk og ikke iskemisk hjernevev, mellom reversibel og irreversibel iskemisk hjerneskade og til å vurdere vev som risikerer å gå tapt om ikke blodvolum/*flow* øker (akutt iskemisk hjerneslag).

Ordforklaringer: *Vevsperfusjon* er blodgjennomstrømning på kapillærnivå (vanligvis målt i milliliter blod per 100 g vev per min). Ved en *bolusinjeksjon* gis hele dosen i en omgang. Det motsatte blir å administrere dosen gradvis over et visst tidsintervall. *EPI-teknikk* er en hurtigmetode å danne et komplett 3-dimensjonalt bilde fra en enkelt pulsekvens.

Hensikten med *perfusjons-MR* ved en hjernetumor er å evaluere graden av ”*angiogenese*” og ”*kapillærpermeabilitet*” i tumoren (lekkasje), som begge er viktige markører for malignitet, gradering og prognose, spesielt for gliomer^(6,9). Det å kartlegge angiogenesen gir ikke bare informasjon om hvor aggressiv tumoren er, men også om tumorinfiltrasjon og evt. om områder med hypoksi og nekrose^(9,10). Et av de vanligste målene for angiogenese er *regional Cerebral Blood Volume* (rCBV), som sier hvor mye blodtilførsel et område av hjernen får.

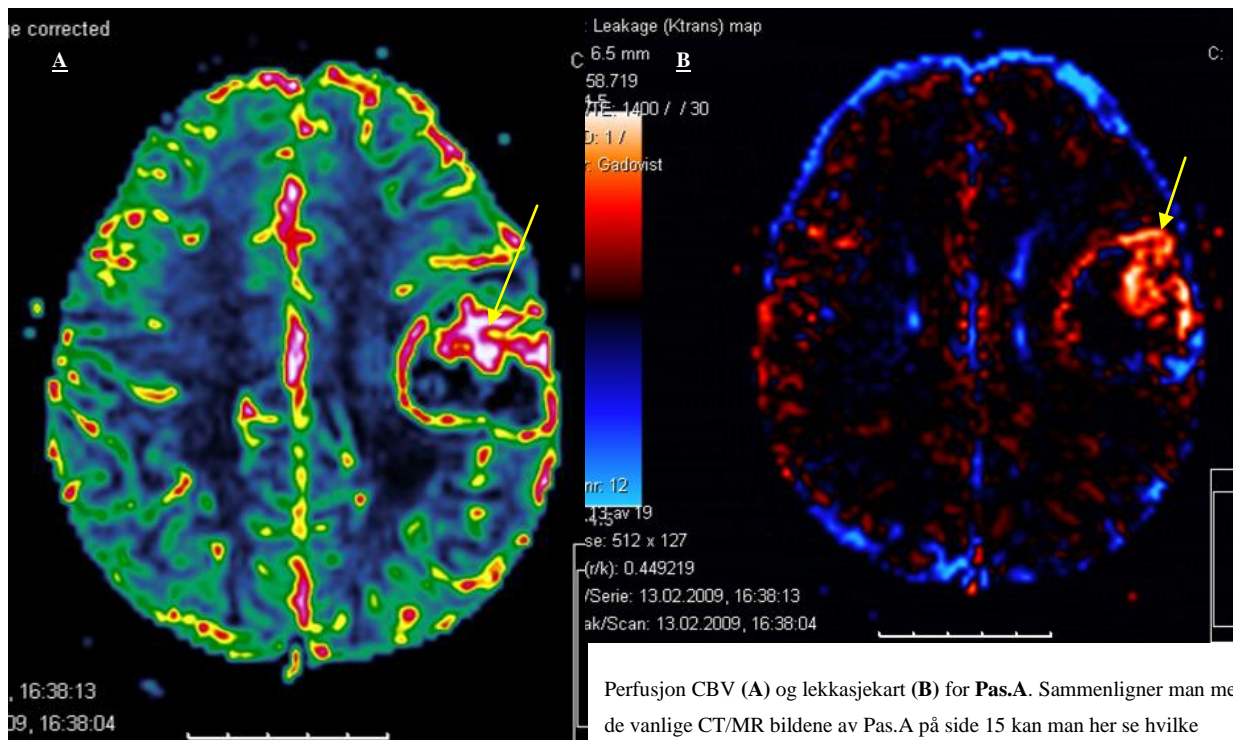
Den vanligste hjernetumoren er gliom, og den vanligste undergruppen av gliomer er astrocytomene. Flere studier⁽¹¹⁻¹⁴⁾ har vist en statistisk korrelasjon mellom tumor rCBV og astrocytom gradering. Andre typer gliomer, og spesielt oligodendrogliomer, kan ha høy rCBV uavhengig av gradering⁽⁹⁾.

Den vanligste metoden i dag for gliom gradering er den såkalte ”*hot-spot method*” som baserer seg på ratio mellom den høyeste målte rCBV i tumoren ($rCBV_{maks}$) og rCBV til uaffisert hjernevev. Denne ratio kalles ofte for normalisert CBV og er ofte 3-4 ganger høyere ved høygradige gliomer enn lavgradige gliomer⁽²⁾. Men denne metoden er operatørvhengig, for hvis større kar går igjennom tumoren må disse områdene fjernes manuelt for å unngå feilaktig gradering. Dette er særlig relevant siden lavgradige tumores har ofte en lokalisasjon i frontal- eller temporallappen nær arteria cerebri anterior eller media. En alternativ metode for gliom gradering er ”*the histogram method*” der man i stedet for å måle en enkelt $rCBV_{maks}$ – verdi kartlegger rCBV for alle områdene av tumoren i håp om å danne en mindre operatørvhengig metode. I en doktorgradavhandling av Kyrre Eeg Emblem⁽²⁾ sammenligner han disse 2 metodene der histogram metoden ser ut til å ha høyere sensitivitet og spesifisitet for å skille høygradige fra lavgradige gliomer enn med hot-spot-metoden. Han konkluderer med at dette kan være et viktig steg mot en mer automatisert gliomkarakteriseringsregime på MR.

Biopsi er fremdeles metoden er gir absolutt svar om tumor type og gradering. Ved biopsing bør man ideelt sikre seg materiale fra det mest aggressive område i tumoren⁽¹⁵⁾. På grunn av stor geografisk heterogenitet i selve tumoren kan dette være problematisk⁽¹⁶⁾. Før ble ofte T₁-vektede MR bilder med kontrast brukt til å kartlegge hvor man skulle biopsere, som viser områder der blodhjernebarrieren er skadet, men ikke nødvendigvis hvilket område som er mest aggressivt⁽¹⁵⁾. Med perfusjons-MR kan man danne et CBV-kart for å sikre seg biopsing fra det mest aggressive område i tumoren.

Et annet bruksområdet der perfusjons-MR er nyttig er oppfølging av en lavgradig tumor som er lokalisert nær sentrale strukturer, slik at en operasjon ikke er mulig uten å betydelig redusere pasientens funksjon. Det kan ta opptil 10-15 år før en lavgradig tumor blir høygradig. Man ønsker derfor ikke å operere før det er helt nødvendig. I et slikt tilfelle er det viktig å gå til årlige kontroller med perfusjon for å følge tumorens utvikling og sikre seg at det

fortsatt er lavgradig. Perfusjons-MR kan også benyttes til kontroller etter en operasjon for å se etter residiv.



In vivo magnetisk resonansspektroskopi (In vivo-MRS eller bare MRS)

In vivo-MRS kan kartlegge konsentrasjonen av ulike metabolitter i et gitt vevsvolum. Nye teknikker muliggjør også opptak av informasjon fra flere volumer samtidig. Hvert opptak tar typisk noen minutter. Magnetisk resonans har blitt brukt til spektroskopi (NMR) lenge før den ble brukt til bildediagnostikk, men utfordringen ligger i å relatere in vivo-MR-spekteret til en bestemt vovksel. Dette løser man igjen ved bruk av magnetfeltgradienter som gjør at hver enkelt vovksel opplever litt forskjellig nettomagnetfelt B og dermed sin egen resonansfrekvens ω og fase.

Den gyromagnetiske ratio γ i $\omega = \gamma B$ varierer fra en atomkjerne til en annen. Man kan derfor justere frekvensen på radiobølgepulsen avhengig av hvilken kjerne man ønsker å påvirke. Vanligvis ønsker man å påvirke hydrogenkjernen (^1H), som det fins mest av. Hvis man med en MRS vil påvirke en annen kjerne enn hydrogenkjernen kalles den *X-kjerne*-spektroskopi. Andre viktige kjerner er fosfor (^{31}P), karbon (^{13}C), nitrogen (^{15}N) og fluor (^{19}F).

Resten av molekylet samt det kjemiske miljøet rundt vil også til en viss grad påvirke hvilken frekvens den enkelte kjerne vil resonere på⁽¹⁷⁾. Siden både denne frekvensforflytningen (eng. ”*frequency shift*”) og den basale resonansfrekvensen ω er direkte proporsjonal med styrken på det ytre magnetfeltet, kan man omgjøre denne frekvensforflytningen til en verdi som er uavhengig av styrken på det ytre magnetfeltet kalt *kjemisk skift*. Kjemisk skift oppgis i ”parts per million” (ppm). Hvis f.eks. den basale resonansfrekvensen er på 100MHz, mens frekvensforflytningen for et gitt molekyl er på 150Hz, så blir kjemisk skift for dette molekylet ligge på 1,50 ppm. På fig.4 er det tre eksempler på biokjemiske spekter, der de ulike toppene representerer ulike molekyler.

Ved ¹H–MRS undertrykker man toppen som stammer fra vann, fordi den ellers vil overskygge andre topper. Ser man bort i fra vann, er de vanligste molekylerne i hjernen *cholin* (Cho), *kreatin* (Cr), *N-acetylaspartat* (NAA) og aminosyrer⁽¹⁷⁾. Disse og noen enkelte andre molekyler blir regnet som viktige markører og kan gi mye informasjon om bl.a. en hjernetumors malignitetsgrad og utbredelse. Det kan hende at det som ser ut som normalt hjernevev på MR-bildet, har et malignt spekter som kan tyde på at hjernesvulsten affisere også dette området. Det vil også kunne hjelpe til i å bedre skille en metastase fra et høymalignt gliom, fordi gliomer kan infiltrere utenfor det som lader opp kontrast. MRS kan derfor ikke bare si noe om hvor aggressiv svulsten er, men også om dens avgrensninger. Andre problemstillinger som MRS er nyttig til, er differensieringen mellom lavgradig gliom vs. infarkt og stråleindusert nekrose vs. tilbakefall av tumor⁽¹⁸⁾.

Hvilke markører som kan identifiseres med ¹H–MRS er delvis avhengig av ekkotiden (TE) på pulsfrekvensen.

Definisjon: <i>Echo time (TE)</i> , her oversatt til ekkotiden, er tiden mellom radiobølgepulsen og målingen av det induserte strømsignalet.

Ved 1,5 T med intermediær til lang TE (144–288 ms) kan man påvise NAA, Cho, Cr, muligens *alanin* (Ala) og *laktat*⁽¹⁸⁾. Ved korte TE sekvenser (<40 ms) kan man påvise alle over, samt *myoinositol* (Myo), *Glx* (forklart senere), *glukose* (Glc) og *lipider*⁽¹⁸⁾. Den intermediære (144 ms) er spesielt god for å påvise Cho and laktat⁽¹⁷⁾.

Generelt vil man ved en primær hjernetumor ofte se økt mengde av lipider, laktat, Cho og Myo, mens NAA er redusert⁽¹⁹⁾. Konsentrasjonen av markørene varierer noe avhengig av alderen til pasienten. Generelt vil et barn som har fylt 2 år ha et spektermønster lik en voksen

person. Før denne alderen er det mest merkbare en lavere konsentrasjon av NAA og en høyere konsentrasjon av Cho⁽¹⁸⁾. Hos eldre vil også konsentrasjonen av NAA synke⁽¹⁸⁾.

NAA

N-acetylaspartat produseres i mitokondriene til nevron og blir transportert ut til cytoplasma. NAA fins i omtrent like store mengder i grå og hvit substans og er den høyeste toppen i et normalt spekter. Selv etter 40 år med forskning er dens funksjon fortsatt ukjent. Ved MRS brukes den som en markør for nevroneitet⁽¹⁸⁾, dvs. at den blir lav ved nevroneitet, som f.eks. ved iskemi, traume, tumor, infeksjon og inflammasjon. En Cho/NAA-ratio større en 1 er en indikator på en neoplastisk prosess med en sensitivitet på 79 % og spesifisitet på 77 %⁽¹⁹⁾. En Cho/NAA-ratio større en 2,2 kan brukes til å skille høygradige fra lavgradige tumores⁽¹⁹⁾. Den største toppen for NAA resonerer ved 2,02 ppm, men med god oppløsning kan en andre og tredje topp sees ved hhv. 2,6 ppm og 2,5 ppm⁽¹⁸⁾. Normalt øker konsentrasjonen av NAA fra ventral til dorsal retning og fra hemisferene til medulla spinalis⁽¹⁸⁾. Tap av NAA sees også ved flere hvit substans sykdommer som leukodystrofier, multippel sklerose og hypoksisk encefalopati^(18, 20).

Cho

Cholin er en markør for membransyntese og -nedbrytning som resonerer ved 3,22 ppm. Det er de vannløselige cholin og fosfocholin som ikke er bundet til store makromolekyler på membranoverflaten som vi kan se på spektroskopi^(18,21). Normalt vil det være høyere konsentrasjon av cholin i hvit substans enn grå substans (større overflate), og konsentrasjonen øker gjerne med alderen. Tumores med økt cellularitet vil dermed også ha økt cholin. Men økning i Cho i forhold til NAA og Cr er også dokumentert ved hjerneinfarkt, inflammasjon og multippel sklerose, og er derfor ikke noe spesifikt funn^(18,21).

Cr

Med et toppunkt på 3,02 ppm representerer kreatin og fosfokreatin en markør for energilager. I tillegg blir Cr ofte ansett for å være stabil og er derfor brukt for å kalkulere metabolitt ratioer som Cho:Cr og NAA:Cr^(18,21). Cr er lav hos nyfødte og øker med alderen. Cr er kjent for å være lav ved tumores pga økt metabolsk aktivitet, spesielt hos høygradige gliomer⁽¹⁸⁾, men den kan også være lav ved slag og hypoksi eller økt ved traume eller en hyperosmolar tilstand. Cr dannes ikke i hjernen slik at systemiske sykdommer kan påvirke nivået av kreatin i hjernen generelt^(18,21).

Laktat

Laktat er en markør på anaerob metabolisme og vil normalt ikke ha målbar konsentrasjon hos en frisk person. Kan være økt ved iskemi, nekrose, hypoksi, tumor, akutt inflammasjon eller en medfødt feil i metabolismen. I tillegg vil laktat hope seg opp i områder med dårlig drenering som cyster, abscesser, nekrotiske områder, cystiske tumores og normaltrykkshydrocefalus. Når laktat er tilstedet, har den et dobbelt toppunkt (dublett) ved 1,33 ppm som kjennetegnes av at den har variabel projeksjon ved forskjellige TE. Ved intermediær TE (135/144 ms) er dubletten invertert (ligger under grunnlinjen), mens ved veldig korte eller lange TE (30 eller 288 ms) projeksjoner dubletter opp fra grunnlinjen⁽¹⁸⁾.

Glx

Glutamat (Glu), glutamin (Gln) og γ -aminobutansyre (GABA) er vanligvis uadskillelige ved 1,5 T, og resultatet blir en sum av topper (Glx) med noe variabelt utseende som kan sees mellom 2,05 og 2,5 ppm⁽¹⁸⁾. Glu er en eksitatorisk neurotransmittor, og ett av de vanligste molekylene i hjernen, mens GABA er en vanlig inhibitorisk neurotransmittor. Hvis konsentrasjonen av Glu overgår det som trengs for normal neurotransmisjon, regnes den som en viktig neurotoksin⁽¹⁸⁾.

Myo

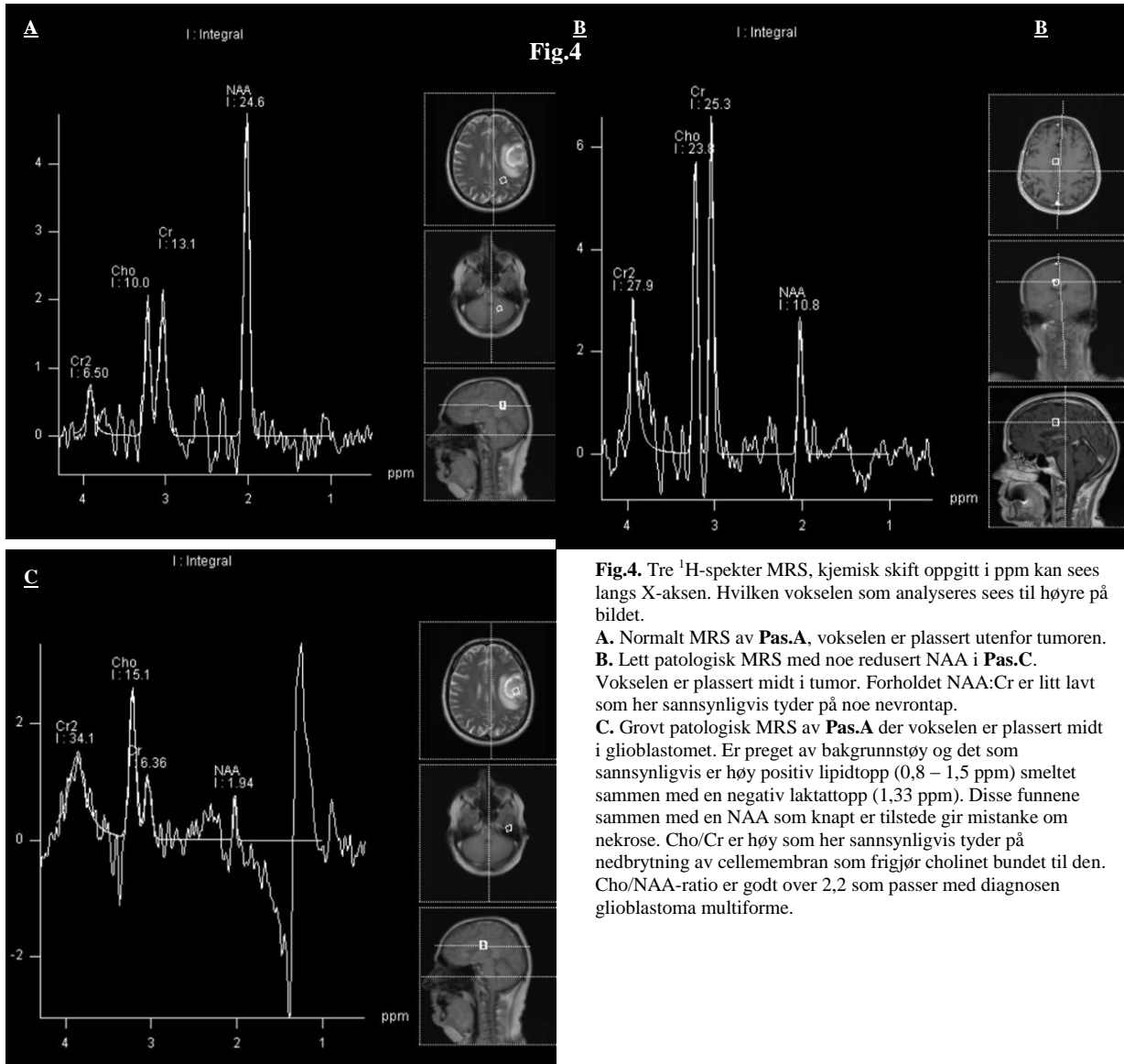
Myo-inositol er et pentosesukker som har toppunkt ved 3,56 ppm. Myo regnes som en gliacellemarkør, fordi den ikke fins i nevronene, men syntetiseres hovedsakelig i gliacellene, primært astrocyttene⁽¹⁸⁾. Myo er også regnes som er nedbrytningsprodukt av myelin⁽¹⁸⁾. Myo er høy hos spedbarn, og kan ikke krysse blodhjernebarrieren. En økning i Myo representerer gliacelleproliferasjon som man ser ved inflammasjon⁽²⁰⁾, gliose, astrocytose, og i enkelte tilstander som Alzheimers demens⁽¹⁸⁾.

Ala

Alanin er en aminosyre og metabolitt med noe usikker funksjon i hjernen. Den har et dobbelt toppunkt (dublett) ved 1,48 ppm, som kan overskygges av laktat. Kan være i enkelte meningiomer⁽¹⁸⁾.

Lipider

Membranlipider sees vanligvis kun ved kort TE som topper mellom 0,8 og 1,5 ppm som ofte er store og brede⁽¹⁸⁾. Påvisning av lipider betyr oftest kun at vokselen er plassert nær fettholdig vev (som f.eks. fett i skallens beinmarg), men kan også sees i f.eks. nekrotisk vev.



DISKUSJON og KONKLUSJON

Tidligere handlet bildediagnostikk av hjernetumores om påvisningen og lokalisasjonen av en hjernetumor og om man skulle operere den, eller bare biopsere den for å klassifisere den nærmere. Vurderingen og graderingen av en lesjon på CT var vanskelig ut i fra utseendet og lokalisasjon alene. En lesjon har mange differensialdiagnoser. Ved nye bildediagnostiske teknikker kan man få mye informasjon om en lesjon som kun en biopsi kunne gi før. FLAIR-sekvenser/T2 gjør det mulig å visualisere ødemet rundt en tumor. Kontrast forteller oss om det er skade på blodhjernebarrieren eller ikke, og kan enkelte ganger gjøre at man ser tumors avgrensning tydeligere. Diffusjonvektet MR kan si noe om vevsstrukturen i de ulike delene av tumoren (celletetthet), tumors avgrensning og ødemet rundt og bedre differensiere mot andre differensial diagnoser (som akutt infarkt). Med DTI teknikk kan en kartlegge om og evt. hvilke nervebaner som er tumor har infiltrert, og avdekke viktige nervebaner i nærheten av tumor som man bør ta ekstra hensyn til ved kirurgi. Dette kan hjelpe for å komme frem til en nærmere diagnose noninvasivt, og hjelpe til i preoperativ planlegging (radikal operasjon versus debulking). Perfusjons-MR gir informasjon om tumors blodforsyning og hvor aggressiv de ulike områdene i tumor er. Dette kan brukes til å gradere gliomer. Hvis man ønsker å biopsere, gir det viktig informasjon om hvilken del av tumoren som sannsynligvis er mest aggressiv som er viktig for å skaffe seg representativt materiale fra. En annen viktig faktor er at man kan ved hjelp av perfusjon kontrollere utviklingen i en lav gradig tumor, og derved avvente potensielt skadelig kirurgi til tumor har utviklet en høyere grad av malignitet. Med magnetisk resonansspektroskopi kan man se mengden av ulike metabolitter i de ulike områdene av tumoren, som kan gi informasjon om områder med nevrontap og/eller nekrose, iskemi og/eller hypoksi, arrvev, cystiske områder, områder med økt celletetthet eller at mistenkelig områder viser seg å være normale. Ved hjelp av Cho/NAA-ratio kan man si noe om malignitetsgraden til en tumor basert på helt andre biologiske forhold enn de man vurderer ved perfusjon. Hvis informasjon som man skaffer seg fra flere ulike teknikker overlapper, blir diagnosen sikrere.

I hvilken grad bruk av nyere nevreradiologiske bildeteknikker bidrar til bedret overlevelse for pasientene, er vanskelig å si. Men med nye teknikker og ny kunnskap får vi mer innsikt og forståelse for tumorbiologi i CNS.

Referanser

- (1) T R Meling, E Helseth, G Unsgård, P H Nakstad, K Wester. Hjernemetastaser hos voksne. *Tidsskrift for Den norske legeforening* 2005; 125:2179-82.
- (2) Kyrre Eeg Emblem. Combined structural, microvascular and functional mapping of brain tumors for improved diagnosis and treatment planning. *Doctoral Thesis* – Faculty of Medicine, University of Oslo 2009.
- (3) Hardell *et al.*, Case–control study on radiology work, medical X-ray investigations, and use of cellular telephones as risk factors for brain tumors, *MedGenMed.* 2000.
- (4) Morgan LL. Estimating the risk of brain tumors from cell phone use: Published case-control studies. *Pathophysiology* 2009 vol:16 hefte:2-3 side:137 -47.
- (5) Kan P, Simonsen SE, Lyon JL, Kestle JR. Cellular phone use and brain tumor: a meta-analysis. *Journal of Neuro - Oncology* 2008 vol:86 hefte:1 side:71 -8.
- (6) James M Provenzale, Srinivasan Mukundan, Daniel P. Barboriak. Diffusion-weighted and Perfusion MR Imaging for Brain Tumor Characterization and Assessment of Treatment Response. *Radiology* 2006; 632-49.
- (7) Guo AC, Petrella JR, Kurtzberg J, Provenzale JM. Evaluation of white matter anisotropy in Krabbe disease with diffusion tensor MR imaging: initial experience. *Radiology* 2001; 218:809–815.
- (8) Kealey SM, Kim Y, Provenzale JM. Redefinition of multiple sclerosis plaque size using diffusion tensor MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:497–503.
- (9) Cha S. Update on Brain Tumor Imaging: From Anatomy to Physiology. *AJMR Am J Neuroradiol* 2006; 27:475-87.
- (10) Zagzag D, Zhong H, Scalzitti JM, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in brain tumors: association with angiogenesis, invasion, and progression. *Cancer* 2000; 88:2606–18.
- (11) Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 1994;191:41–51
- (12) Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999;211:791–98
- (13) Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, et al. Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional

- contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:214–21
- (14) Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1479–86.
- (15) Cha S. Perfusion MR Imaging of Brain Tumors. *Top Magn Reson Imaging* Vol. 15, No 5, 2004
- (16) Vince GH, Wagner S, Pietsch T, et al. Heterogeneous regional expression patterns of matrix metalloproteinases in human malignant gliomas. *Int J Dev Neurosci.* 1999; 17:437–445.
- (17) Kristina I Olsen, Paul Schroeder, Rod Corby, Ivica Vucic, Dianna ME Bardo, et al. Advanced magnetic resonance imaging techniques to evaluate CNS glioma. 2005.
- (18) D.P. Soares, M. Law, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clinical Radiology* 2009, 64, 12-24.
- (19) Riyadh N. Al-Okaili, Jaroslaw Krejza, Sumei Wang, John H. Woo, Elias R. Melhem. Advanced MR Imaging Techniques in the Diagnosis of Intraaxial Brain Tumors in Adults. *RadioGraphics* 2006; S173-190.
- (20) Rosen Y, Lenkinski RE. Recent advances in magnetic resonance neurospectroscopy. *Neurotherapeutics* 2007; 4:330-45.
- (21) Danielsen ER, Ross B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. 1999.
- (22) Mark A. Brown, Richard C. Semelka. MRI Basic Principles and Applications 2003, *lærebok*.
- (23) Illustrasjoner og noe basisstoff er hentet fra; Magnetisk resonans – historikk og teoretisk grunnlag. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120:931-5.