

T.C
ÇALIŞMA VE SOSYAL GÜVENLİK BAKANLIĞI
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU BAŞKANLIĞI
SAĞLIK İŞLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
GÖZTEPE EĞİTİM HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ
ŞEF: DR.NİHAL IŞIK

**PROTON MR SPEKTROSKOPİ İLE
LÖKARYOZİS ETYOPATOGENEZİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.İlknur Aydın Cantürk

(Uzmanlık Tezi)

İSTANBUL-2004

ÖNSÖZ

Hastanemizde sağladığı çalışma ortamı ve katkıları için Başhekim sayın Prof. Dr. Hasan Erbil'e,

Tezimin hazırlanmasında ve eğitimim süresince yetişmemde, büyük emeği geçen değerli hocam, Klinik Şefi sayın Dr. Nihal Işık'a

Bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum Klinik Şef Yardımcısı sayın Dr. Sevda Gökçeer'e,

Asistanlığım boyunca yardım ve desteğini esirgemeyen Başasistanımız sayın Dr. Taner Seleker'e,

Yardım ve desteklerini esirgemeyen klinik uzman doktorlarımız sayın Dr. Cüneyt Başbuğu, Dr. Evin Akyüz ve Dr. Oya Demirci Ulusan'a,

Rotasyonlarımda eğitimime sağladıkları katkılarından dolayı İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi , Marmara Üniversitesi Psikiyatri Kliniği ve SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Dahiliye Kliniğindeki hocalarıma,

Tezimin yazılmasında bilgilerinden yararlandığım Radyoloji Klinik Şefi sayın Dr. İhsan Kuru'ya ve Radyoloji Uzmanı sayın Dr. Tunahan Ayaz'a

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve hastalarımın izlenmesi sırasında yardımlarını esirgemeyen servis hemşirelerine,

Her zaman yanımda olan sevgili aileme ve varlığı nedeniyle sevgili eşim Emir'e

Teşekkür eder, saygılar sunarım.

Dr. İlknur Aydın Cantürk

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1- 2
GENEL BİLGİLER.....	3-26
MATERYAL VE METOD.....	27-29
BULGULAR.....	30-42
TARTIŞMA.....	43-50
SONUÇ.....	51
ÖZET.....	52-53
KAYNAKLAR.....	54-59

KISALTMALAR :

1. LA : Lökaryozis
2. BT : Bilgisayarlı Tomografi
3. MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
4. MRS : Manyetik Rezonans Spektroskopi
5. ICA : İnternal Karotid Arterler
6. ACA : Anterior Cerebral Arter
7. MCA : Middle Cerebral Arter
8. PCA : Posterior Cerebral Arter
9. VA : Vertebral arterler
10. NMDA : N-metil-D-Aspartat
11. NO : Nitrik Oksit
12. CBF : Cerebral blood flow
13. HT : Hipertansiyon
14. DM : Diabetes Mellitus
15. PRESS : Point Resolved Spectroscopy
16. STEAM : Stimulated-Echo Acquisition Mode
17. PPM : parts per million
18. TE : Eko süresi
19. MI : Myoinositol
20. Cho : Kolin
21. Cr : Kreatin
22. NAA : N-asetil aspartat
23. GLX : Glutamin ve Glutamat
24. SVO : Serebrovasküler olay
25. MMS : Minimental state examination
26. DTR : Derin tendon refleksleri
27. AH : Alzheimer Hastalığı

GİRİŞ VE AMAÇ

Lökaryozis (LA), Bilgisayarlı Tomografi (BT)' de periventriküler bölgede genellikle bilateral, yama şeklinde veya diffüz hipodens alanlar olarak görülen, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)' de ise T-2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens olarak izlenen, belirgin fonksiyon kaybına neden olmayan beyaz doku anomalileri olarak tanımlanır. 60 yaş üzeri bireylerde modern görüntüleme yöntemleri ile bu subkortikal beyaz madde değişikliklerinin artan sıklıkla tespit edilebilmesi ve bu anomalilerin spesifik nöro-davranışsal defisitler ile ilişkili olabileceği ihtimali, son yıllarda lökaryozise gösterilen önemi açıklamaktadır (1).

Lökaryozisin bazı inme risk faktörleri olan olgularda sık görülmesi, ayrıca inme geçirmiş ve vasküler tutuluşa bağlı bilişsel bozukluk gösteren olgularda yüksek oranda saptanması, iskemik tutuluş hipotezine önemli kanıtlar sağlamaktadır (1, 2).

İnme, dünya toplumlarında üçüncü ölüm nedeni olup, endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubudur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, lökaryozisin, inme dahil gelecekteki vasküler olayların öncüsü gibi görünmesinin yanı sıra kognitif fonksiyonlarda etkilenmede de rolü olabileceğine dair veriler elde edilmiştir. Lökaryozisin normal yaşlı bireylerin yanı sıra, vasküler demanslı ve Alzheimer Hastalığı bulunan olgularda da yüksek oranda görülmesi, dikkat çekicidir. LA, gerek serebrovasküler olay, gerek iskemik kalp hastalıklarına bağlı ölüm riskini arttırmaktadır (3, 4).

GENEL BİLGİLER

LA, periventriküler beyaz cevherde, özellikle lateral ventrikül boynuzlarına komşu bölgelerde, diffüz ya da bölgesel olarak görülen, sıklıkla simetrik, sınırları çoğunlukla iyi belirlenmemiş, belirgin fonksiyon kaybına neden olmayan beyaz doku anomalileridir (1). Klinik değil, sadece radyolojik bir görünümü ifade eder. BT ve MRG'nin pratik kullanıma yaygın olarak girmesiyle kolayca tanınabilmeye başlanmıştır.

Konu ile ilgili tarihsel zemin gözden geçirilirken öncelikle Binswanger Hastalığı kavramının tanımlanması ve lökaryozis kavramına geçişin tanıtılması uygun olacaktır.

İlk kez 1894' de Otto Binswanger, 'encephalitis subcorticalis chronica progressiva' adı altında klinik ve patolojik bir tanımlama yapmıştır. Binswanger, hastalığın patolojisini 'ileri derecede genişlemiş ventriküller' ve 'normal bir beyin korteksi' olarak özetlemiş, beyaz cevherde saptanan dejenerasyonun ateroskleroza ve dolayısıyla yetersiz kan akımına bağlı olduğunu ileri sürmüştü, ancak bu hipotezini histolojik bulgularla destekleyememiştir. Klinik olarak 50-60 yaşlarında başlayan akut ya da subakut nörolojik defisitler, ilerleyici demans ve psikiyatrik bozukluklar söz konusudur. 1902'de Alois Alzheimer, bu patolojiden bir hastalık olarak söz etmiştir. Alzheimer, bu hastalığın senil demansın önemli bir nedeni olduğunu vurgulayarak, histolojik veriler ile aterosklerozun varlığını göstermiş, ayrıca kapsula interna, nükleus lentikularis, talamus ve ponsta çok sayıda lakünün bulunduğunu bildirmiştir. 1962'de Olszewski, bu hastalığın serebral aterosklerozun bir formu olduğunu ve 'subkortikal aterosklerotik ensefalopati' olarak isimlendirilmesinin doğru olduğunu ileri sürmüştür (2).

Modern görüntüleme yöntemleri ile, önceleri sadece patolojik bulgulara dayanarak konabilen Binswanger hastalığı tanısında bir artış saptanmış, bu gözlemden yola çıkan bazı araştırmacılar, BT ve MRG ile tespit edilen tüm beyaz cevher lezyonlarının her zaman Binswanger hastalığına işaret etmeyebileceğini düşünmüşlerdir. 1986'da Hachinski ve arkadaşları, BT ile saptanan bu değişikliklerin sadece radyolojik bir tanı olduğunu, klinik bir izlenimi yansıtmadığını bildirmişler ve lökaryozis terimini üretmişlerdir (2).

LA, kognitif açıdan etkilenmiş, özellikle serebrovasküler hastalık veya inme ile ilgili risk faktörlerine sahip olan 60 yaş üstü bireylerin BT ve MRG'lerinde saptanabilir. Vasküler demans bulunan bireylerde LA, BT' de % 41-100 arasında tespit edilirken, MRG ile % 64-100 arasında tespit edilir. Vasküler hastalıkla ilişkili risk faktörlerine sahip olan bireylerde görülen artmış LA sıklığı, etyopatogenezin iskemik olabileceğine işaret etmektedir (2, 6).

VASKÜLER ANATOMİ :

Beyin kan ihtiyacı arteriyal bölgelere ayrılmıştır. Kan, beyni iki arter çifti ile dolaşır; internal karotidler ve vertebral arterler. Bu dört besleyici arter kraniuma girinceye kadar birbirinden bağımsızdır, bundan sonra dolaşımın anastomatik güvenlik sistemi olan arteriyal 'Willis poligonu' ve baziller arter aracılığıyla bağlantılı hale gelirler. (7, 8)

'Internal Carotid Arterler' (ICA):

Bu arterler, sağda brakioyosefalik arterden, solda aort arkından doğan karotis kommunis arterlerinden çıkarlar. Her bir hemisfer, 'a. carotis communis' den mandibula açısı hizasında ayrılıp karotid foramenden kraniuma giren internal karotid arter tarafından beslenir. İnternal karotid arter, oftalmik arteri vererek kavernöz sinüsten geçer, durayı delerek 'anterior ve middle cerebral arterler'e ayrılır.

‘Anterior Cerebral Arter’ (ACA) :

İnternal karotid arterden çıktıktan hemen sonra anterior perforan substrata giren çok sayıda küçük dallara ayrılır ve ‘anterior striate cisim’ in ventromediyal yarısını, internal kapsülün ventral anterior bacağı, septal bölgeyi ve anterior kommissürü besler. Striatum arteri, anterior komünikan arterin yanından doğar ve anterior perforan substrata ulaşmak için kaudal olarak ilerler. Heubner’in bu arteri ‘recurrent arter’ olarak tanımlamasının nedeni budur. ACA’ in geniş yüzeyel dalları, korteksi, inferiyor frontal lob beyaz maddesini, frontal ve pariyetal lobların mediyal yüzeyini ve anterior korpus kallosumu besler. Heubner’ in rekürren arterini de içeren küçük penetran arterler ise limbik yapıları, kaudat nükleus başını ve internal kapsülün ön bacağı kapsayacak şekilde daha derin serebrum ve diensefalonu beslemektedir.

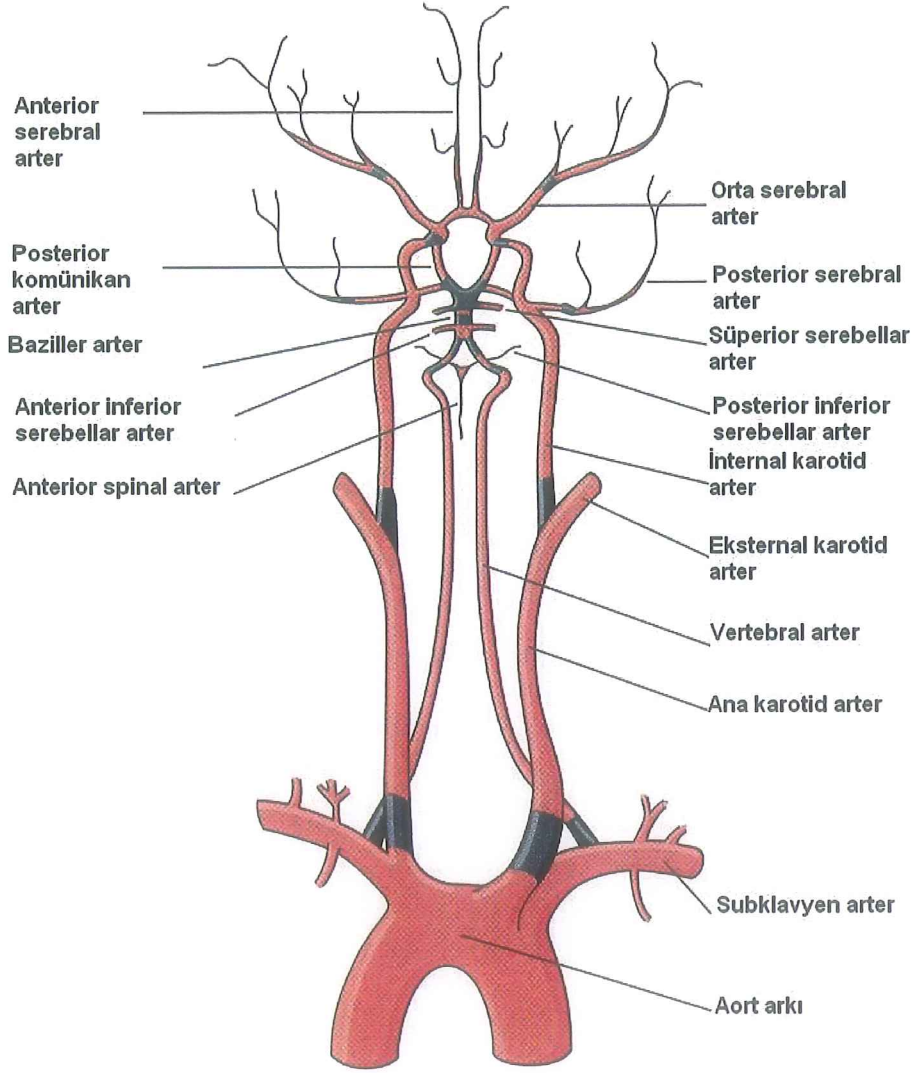
‘Middle Cerebral Arter’ (MCA) :

İnternal karotid arter, ACA’i verdikten sonra bütün serebral arterlerin en geniş olan MCA’i verir.

Bu arterin kökü insula etrafında dolanırken ilk dallarını verir. Bu dallar striatum dalları olarak anterior perforan substratın kaudal kısmına girer. Putamen ve kaudat nükleus arasından geçerek hemen hemen bütün putamen ve kaudat nükleusu, pallidumun üçte bir lateralini, internal kapsülün dorsal segmentini sular. En geniş striatum dalları en lateralde yerleşmiştir ve lateral putameni ve aynı zamanda da eksternal kapsülü besler. MCA, hemisfer konveksitesinin dorsal sınırı ve oksipital pol hariç konveksitenin çoğunu besler.

Geniş yüzeyel dalları, frontal, pariyetal, temporal ve oksipital loblar ile insulayıda içerecek şekilde hemisfer konveksitesinin ve korteksin çoğunu sulamaktadır. Lentikülostriat arterler olarak bilinen küçük penetran dallar ise internal kapsülün arka bacağı, putamen, globus pallidusun dış kısmı ve kaudat nükleusun gövde kısmını içerecek şekilde derin beyaz madde ve diyensefalik yapıları

besler. Yine internal karotid arter, kavernöz sinüsten ayrıldıktan sonra anterior hipokampusu ve internal kapsülün arka bacağına besleyen 'anterior choroidal arter'i verir.



Resim 1: Serebral arterler (Koyu renk alanlar, ateroskleroz ve oklüzyonun sıklıkla karşılaştığı bölgelerdir.)

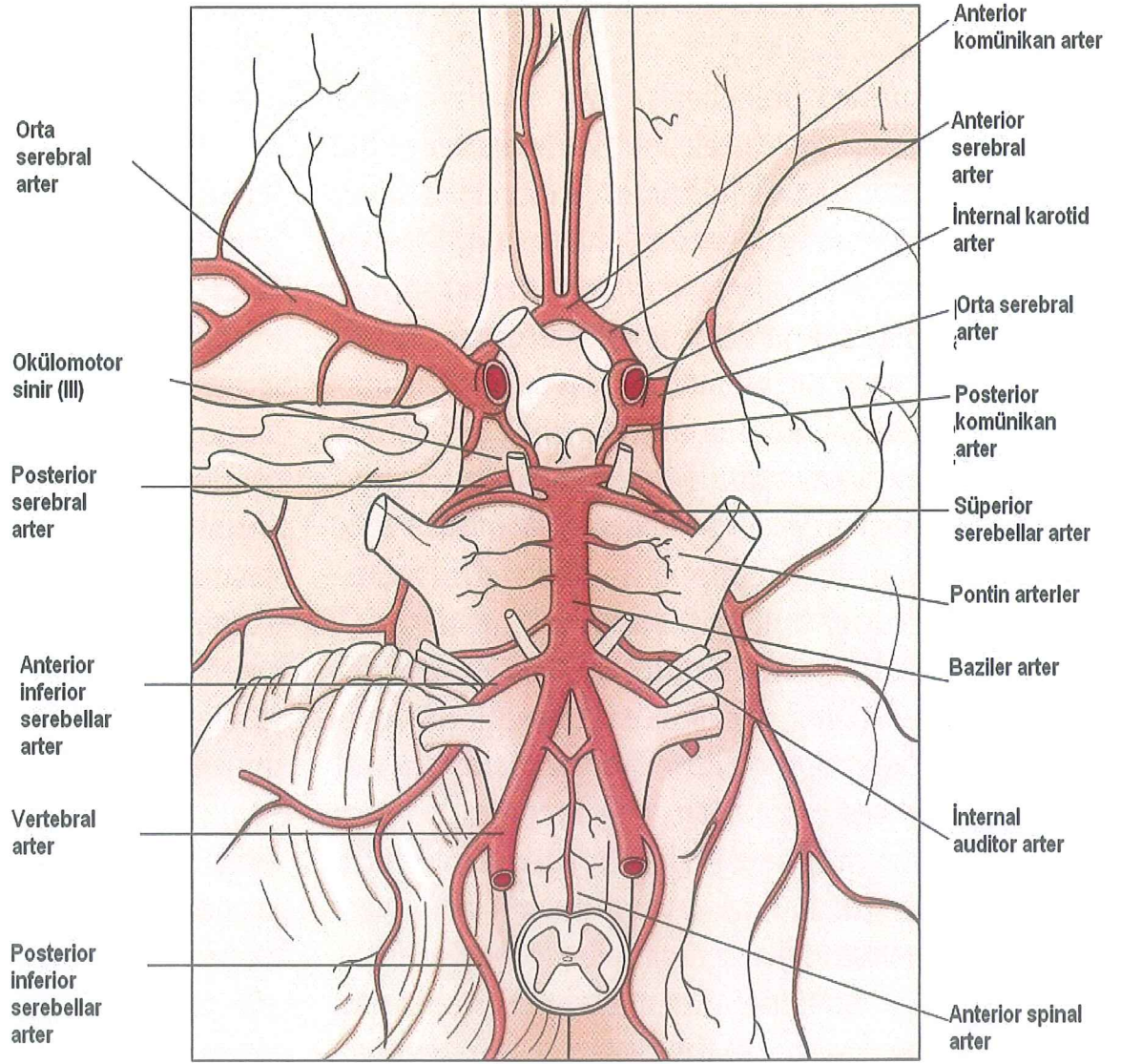
Vertebral Arterler (VA) :

Bu arterler, subklavian arterlerin ilk dallarıdır. Üstteki altı servikal vertebranın transvers foraminalarından geçerek yukarı doğru çıkarlar ve atlas ile foramen magnumun lateral kenarı arasından kraniuma girerler. Her biri anterior spinal arter ve posteriyor inferiyor serebellar arteri verir. Vertebral arterler, pontomeduller bileşkede baziller arteri oluşturmak üzere birleşirler. Baziller arter, pons seviyesinde anterior inferiyor serebellar arteri ve internal auditor arteri verirken, mezensefalonda süperiyor serebellar arteri verir.

'Posterior Cerebral Arter' (PCA) :

Baziller arter daha sonra inferiyor temporal ve mediyal oksipital loblar ile posteriyor korpus kallosumu besleyen PCA' lere ayrılır. PCA' in küçük penetran dalları olan talamoperforan ve talamogenikülat arterler, talamus ve subtalamik nükleusun yanında mezensefalunun bazı bölgelerini de kapsayacak şekilde diyensefalik yapıları beslerler.

Kan damarları arasındaki anastomozlar, vasküler dolaşım bloke olduğunda beyni korurlar. Willis poligonunda anterior komünikan arter, iki anterior serebral arteri birleştirirken, PCA' ler posteriyor komünikan arter ile internal karotise bağlanırlar. Diğer önemli anastomozlar arasında, orbita üzerinden oftalmik arter ile eksternal karotid arter arasındaki bağlantılar ile, beyin yüzeyinde ACA, MCA ve PCA arasındaki bağlantılar yer alır. Adı geçen bu son anastomozdaki vasküler patolojiler sonucunda 'border zone' veya 'watershed' infarktlar oluşur. Willis poligonundan ve proksimal major arterlerden ayrılan küçük penetran arterler, anastomozdan yoksundur bu nedenle bu arterler tarafından beslenen beyin bölgelerine 'end zone' adı verilir (7, 8).



Resim 2: Willis poligonu

PERİVENTRİKÜLER BEYAZ MADDENİN KANLANMASI :

Serebral hemisferik beyaz madde kan ihtiyacının çoğunu, beyin yüzeyinde lokalize pial ağdan başlayan uzun penetran arterler üzerinden karşılar. Bu penetran arterler, subaraknoid arterlerden çıkıp, beyin yüzeyine dik gelecek şekilde beyin tabakaları arasında miyelinli lifler boyunca seyrederek. Her bir damarın boyu, tortuositelerine bağlı olarak 20 ile 50 mm arasında değişmektedir. Çapları 100 ile 200 µm arasında değişen bu arterler lateral ventriküllerin duvarından belli bir mesafe uzaklıkta sonlanırlar. Lateral ventriküllere komşu beyaz madde, kan ihtiyacını koroidal arterlerden çıkan subependimal arterlerden oluşan ventrikülofugal damarlardan karşılar. Ventrikülofugal damarlar, 15 mm uzunlukta olup, pial yüzeyden gelen penetran arterlerle beraber seyrederek. Yüzeyde mevcut olan anastomozlar, bu bölgede bulunmamaktadır (1).

İSKEMİK İNMEİN FİZYOPATOLOJİSİ :

Normal serebral kan akımı 55-65 ml/100 gr beyin dokusu/dakikadır. Kan akımının 12-20 ml/100 gr beyin dokusu/dk. arasında olup canlı fakat inaktif nöronların bulunduğu bölgeye 'penumbra alanı' adı verilir. İşlevden yoksun fakat yaşayabilen nöronların oluşturduğu 'penumbra halkası' nda disfonksiyon reversibldir. Beyin kan akımındaki düşüklüğünün devam edip, 10-12 ml/100 gr beyin dokusu/dk.'nın altına inmesiyle irreversibl infarkt alanı oluşur (9).

Beyin kan akımının tamamen durması, saniyeler içinde nöronal elektriksel aktivitenin kesilmesine ve birkaç dakika içinde enerji halinin ve kan homeostazının bozulmasına yol açar. Yüksek enerji fosfatları tükenir ve membran iyon pompası iflas eder. K^+ un hücre dışına, Na^+ , Ca^{+2} , Cl^- ve suyun hücre içine girmesiyle membran depolarizasyonu oluşur. ATP anaerob olarak üretilmeye başlanır. Bu aşamaya kadar olan olaylar, reversibl olduklarından kalıcı yıkım oluşmayabilir.

ATP nin anaerob olarak üretilmeye başlanmasıyla, laktat ve hidrojen iyonları birikmeye başlar. B u iyonlar, demire bağlı serbest radikallerin oluşumunu başlatır; yine anoksik depolarizasyona eksitator aminoasitlerin toksik oranda salınması eşlik eder.

İskemik nöronda Ca^{+2} birikmesi, mitokondri ve endoplazmik retikulumdan da Ca^{+2} salınmasına bağlı olarak hücre içi zedelenmeyi artırır. Glutamata bağlı membran kanallarının hücre zedelenmesinden direk sorumlu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Glutamat, endojen eksitator aminoasit nörotransmitteri olup, post-sinaptik reseptör/kanal komplekslerini aktive eder. Glutamat reseptörleri 'N-metil-D-aspartat (NMDA), quisquilate (AMPA) ve kainat (KA)', Ca^{+2} iyonlarının geçişini sağlar. Krebs siklusu sonuna ulaşamadığı için glutamat ve aspartat artar, iskemi glutamat salınımını ve yeniden tutulumunu arttırmaktadır. NMDA, normalde voltaj bağlı Mg^{+2} kanalları ile bloke olur ve Ca^{+2} geçişi engellenir; ancak iskemide oluşan depolarizasyon nedeniyle bu blokaj, ortadan kalkar ve Ca^{+2} un girişi kolaylaşır (9).

Ca^{+2} , fosfolipazı aktive ederek membrana bağlı gliserofosfolipidlerden serbest yağ asitlerinin hidrolizine ve diğer membran lipidlerinin serbest radikal peroksidasyonuna neden olur, bunun yanında araşidonik asitten siklooksijenaz ve lipooksijenaz yolları ile prostoglandin ve lökotrien salınımını sağlar. Ayrıca Ca^{+2} , proteaz enzimlerinin aktivasyonuna neden olarak proteinlerin lizisine ve nitrik oksit sentetazın aktivasyonu ile serbest radikallerin çıkmasına neden olur.

Serbest radikaller, normal fizyolojik koşullarda hücre sinyal iletiminde, biyolojik olaylarda rol oynarlar, bir çok hücrel enzim ve elektron taşıma sisteminde ara ürün olarak sınırlı miktarda oluşurlar. Oluşan serbest radikaller, normal fizyolojik koşullarda biyolojik korunma mekanizmaları ile ortamdan uzaklaştırılırlar, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerle zararsız hale getirilebilirler. Serbest radikallerin hücre hasarı oluşturabilmesi için aşırı miktarda oluşması veya detoksifikasyon mekanizmalarının yetersiz olması gereklidir. Oksijen serbest radikallerinden olan hidroksil radikali ve süperoksit iyonu aşırı reaktiftir ve

nükleik asitlere, lipidlere, karbonhidratlara ve proteinlere bağlanarak onları zedeler. İskemi sırasında, serbest radikal tutan enzimlerin ve okside glutatyonun seviyesi düşer. Reperfüzyon sırasında serbest radikal oluşumu tekrar alevlenir. Serbest radikallerin kan beyin bariyerini yıkarak beyin ödemeine, iskemik bölgeye enflamatuar hücrelerin girmesine ve kan akımında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (10).

Nitrik oksit (NO), L-arjininden nitrik oksit sentaz aracılığı ile sentezlenen ve dokularda yaygın olarak bulunan bir mediyatördür. NO'in kan basıncı, vasküler tonus, geçirgenlik ve sinaptik transmisyon gibi fizyolojik fonksiyonlarda düzenleyici rolü vardır. Ancak aşırı miktarda NO oluşması, hücre hasarına neden olur. NO'in nöronal ve endotelial formu yapısal olarak mevcut olup Ca^{++} /Kalmoduline bağımlıdır ve hücre içindeki Ca^{++} artışı ile aktive olur. Fazla miktardaki NO, mitokondriyal solunumu inhibe ederek, glikolizi baskılayarak ve hücre içi glutatyon seviyelerini azaltarak sitotoksositeye neden olabilir. NO, hücre metabolizmayı bozmasının yanı sıra ribonükleotid redüktaz aktivitesini baskılayarak DNA sentezini inhibe eder. Ayrıca NO, DNA nitrasyonu, deaminasyonu ve oksidasyonunu etkileyerek DNA yapısını zedeler (11).

İskemik dokuda, akut inmeden 12-72 saat sonra oluşan enflamasyon, nöronlar üzerinde oksijen serbest radikalleri ve NO yapımını oluşturarak, direk olarak toksik etkiye neden olabilir (10).

LÖKARYOZİS ETYOPATOGENEZİ :

Serebral Beyaz Maddenin Kanlanma Özelliği :

Karotis stenozu derecesinin LA şiddetine etkisinin bulunmaması, LA' in küçük arter ve arteriyollerin patolojisi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Periventriküler beyaz maddenin vaskülarizasyon özelliği, bu bölgenin 'cerebral blood flow' (CBF)'unda meydana gelen sistemik veya fokal azalmalar ile kolaylıkla hasarlanmasına neden olur. İleri yaşlı ve hipertansif bireylerde ateroskleroz,

CBF'daki azalmalardan sorumludur. Bir başka faktör de anastomozdan yoksun bölgedeki damarların yapısında, yaşlanmayla ortaya çıkan tortuosite ve elongasyondur. Bütün bu özellikler, periventriküler beyaz maddenin 'distal sulama alanı' olarak adlandırılmasına neden olur (1, 12).

Yaş ve Serebrovasküler Risk Faktörlerinin Etkileri :

LA' e eşlik eden en sık risk faktörleri, yaş, hipertansiyon (HT), Diabetes Mellitus (DM) ve kardiyak hastalıklardır. Yaş, HT ve DM beyaz maddenin küçük penetran arterlerinin yapısında benzer değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, vasküler duvardaki düz kasların yerini alan fibrohyalin materyal ile damar duvarının kalınlaşması ve damar lümeninin daralması (ateroskleroz) dır. LA bölgesinde her zaman için bulunan ateroskleroz, beyaz maddenin kan akımındaki değişikliklerin bir sonucudur; ve bu vasküler değişiklik, gerek nekroz ve kavitasyonlardan oluşan lokalize iskemik alanlara (lakünler), gerek diffüz kanlanma azlığına neden olur (1,2).

Kan Basıncı Disregülasyonu :

Yüksek kan basıncı, bütün LA' li semptomatik hastalarda bulunmayabilir. Bununla beraber kan basıncı regülasyonundaki değişiklikler de LA patogenezinde katkıda bulunmaktadır. Normal kontrol bireyler ile kıyaslandığında LA' li bireylerin gerek yüksek kan basıncı değerleri, gerekse kan basıncındaki fizyolojik noktürnal düşüklükten yoksun olan veya şiddetli günlük fluktuasyonların bulunduğu farklı bir sirkadyan ritme sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca şiddetli periventriküler LA' i bulunan hipertansif hastalardaki serebral oteoregülasyonun bozulmasının bir kanıtı olan hipotansif krizlerin, bazı LA' li semptomatik hastalarda da bulunması, kan basıncı regülasyon bozukluğunun LA patogenezinde katkıda bulunduğunu işaret etmektedir (2, 12, 13).

Ortalama arteriyal basıncın 60 ile 150 mm Hg olduğu kan basıncı değerleri arasında, sistemik arteriyal kan basıncı değişikliklerine rağmen 20 ile 55 ml/100 gr.

beyin dokusu/dk'lık CBF sabitliği korunmaktadır. Serebral sirkülasyondaki vasküler rezistansın regülasyonunda, karotid arterlerin servikal segmentleri ve geniş intrakraniyal arterler, diğer organlardan farklı olarak bir rol oynarlar. Küçük serebral arterlerin kan basıncı değişikliklerine karşı verdikleri cevap, otheregülasyonda esastır ve bu cevap çapa bağlıdır (1, 2).

Aterosklerotik damarlara sahip hipertansif hastalarda etkilenmiş otheregülasyonun bir sonucu olarak veya kardiyak disritmiler sırasında kan basıncında meydana gelen düşüklük, sklerotik damarların genişleyememesine bağlı olarak kan akımında azalmaya neden olur. Hipertansif hastalarda otheregülasyon sınırları en üst düzeye yaklaşmıştır. Bu nedenle kronik hipertansif hastalarda kan basıncında fizyolojik sınırlarda meydana gelen hızlı bir düşüş, beyaz maddenin CBF'unda belirgin bir azalmaya neden olur. Dolayısıyla normotansif bireyler için normal kabul edilen kan basıncı düzeylerinde, hipertansif hastaların serebral beyaz maddesi, iskemik hale gelebilir. Bunun yanında beyaz madde damarlarının otheregülasyon cevapları, gri maddedeki damarların verdiği cevaba göre daha az etkilidir, bu nedenle düşük kan basıncı değerlerinde kan akımındaki düşüklük, beyaz maddede gri maddeye oranla daha belirgindir (1, 12, 14).

Patolojik Özellikler :

Periventriküler LA, miyelin içeriğinde azalma, ependimal hücre tabakasının kaybı ve lateral ventriküllerin frontal boynuzlarının ucunda reaktif gliyosis ile uyumludur. Bunun yanında periependimal extrasellüler sıvı içeriğinde artma ve akson sayısında azalma mevcuttur. Bazı çalışmalarda periventriküler lokalizasyondaki perivasküler alanlarda genişleme olduğu saptanmıştır (1).

LA patogenezinde derin ak maddenin uzun delici arterlerinin aterosklerotik tıkanması suçlanmaktadır. Hipertansiyon, bu delici arterlerde ağır hyalinizasyon ve daralma doğurur. Bu arterler, son arterlerdir ve kollateral dolaşımdan yoksundurlar. İskemik yıkım, özellikle periventriküler bölgede olmak üzere, serebral ak madde bozukluklarına neden olur (7).

Lökaryozisin iskemik kökeni ile ilgili kanıtlar (1):

Klinik :

- ◆ Serebrovasküler hastalık geçiren olgularda sık görülmesi
- ◆ İnme risk faktörü bulunan olgularda sık görülmesi
- ◆ LA'li olgularda inme ve myokard infarktüsünün sıklıkla gelişmesi

Patolojik :

- ◆ Hipoksik/iskemik lökoensefalopatiye histolojik olarak benzemesi
- ◆ Beyaz cevheri besleyen ufak damarlarda yapısal değişiklikler
- ◆ Venüllerdeki değişiklikler
- ◆ Komplet infarkt sınırındaki lezyonlar ile yapısal benzerliği

Fizyopatolojik :

- ◆ Sirkadyen kan basıncındaki değişikliklerin disregülasyonu
- ◆ Otoregülasyon bozukluğu
- ◆ İskemiye bağlı olarak kan-beyin bariyerindeki bozukluklar

DeneySEL :

- ◆ Sıçanlarda oligodendrositlerin ve myelinli aksonların iskemiye aşırı duyarlılığı, yine sıçanlarda ve gerbillerde oluşturulan kronik serebral hipoperfüzyonda oluşan patolojilere gösterdiği benzerlik.

LÖKARYOZİS SIKLIĞI :

Gerek daha önceden serebrovasküler hastalık geçirmiş veya inme risk faktörlerine sahip olan, kognitif açıdan etkilenmiş bireylerin gerekse 60 yaş üstü

asemptomatik bireylerin BT ve MRG'lerinde LA saptanabilir. Vasküler orjinli demansı bulunan hastalarda BT ile % 41-100 oranında LA saptanırken; bu dağılım, MRG ile % 64-100'dür. Beyaz madde dansite değişikliklerinin vasküler demansa göre daha az şiddette olduğu Alzheimer hastalığında BT ile vakaların % 19-78'inde; MRG ile ise % 7.5-100 arasında LA'e rastlanması dikkat çekicidir. 65 yaş üstü asemptomatik bireylerde, demans hastalarına göre daha az şiddette LA'e rastlanır, bununla beraber BT ile değerlendirilen bu bireylerde LA, % 21 oranında bulunmaktadır (2, 6).

LÖKARYOZİS'İN KLİNİK ÖZELLİKLERİ :

Kognitif Etkilenme :

Kognitif etkilenme ile LA varlığı ve şiddeti arasındaki korelasyona yönelik çalışmalar mevcuttur. Vasküler orjinli demansı bulunan hastalarda, LA varlığından ziyade LA şiddetinin demans derecesiyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

LA, normal yaşlı bireylerin yanı sıra, vasküler demans ve Alzheimer hastalığında da sık olarak görülmektedir. Yine LA'in özellikle inme sonrası demans gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte Alzheimer hastalığında da MRG bulgusu olarak değişen oranlarda LA'e rastlanmaktadır. Alzheimer hastalığındaki LA'in kortikal nöron kaybına sekonder olarak gelişen walleriyan dejenerasyon sonucu ya da hastalardaki amiloid anjiyopatiye bağlı olarak geliştiği ileri sürülmüştür. MRG' deki lökaryotik alanı 10 cm^2 den büyük olan hastalarda, frontal lob yetenekleri, ilgi ve bilgilendirme hızı süreçlerini içeren kognitif performansda, önemli düşüş bulunduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Daha az şiddette lökaryozisi bulunan hastalarda ise demans tanısı ile ilişkili net bir veri bulunmamasına rağmen, düşük kognitif performans eğiliminin bulunduğu görülmüştür (2, 3, 6).

Diğer Klinik Bulgular :

Kognitif etkilenmenin yanı sıra yürüyüş bozuklukları, düşme eğilimi, ekstansör plantar yanıt ve primitif refleksler, LA ile ilişkisi bulunan en sık nörolojik anomalilerdir. Bu klinik bulguların varlığı, subkortikal beyin bölgelerinin hasarlanması ile ilişkili olabilir. Psikiyatrik hastalıklarda, LA'in artmış prevalansına yönelik çalışmalar mevcuttur (2, 15).

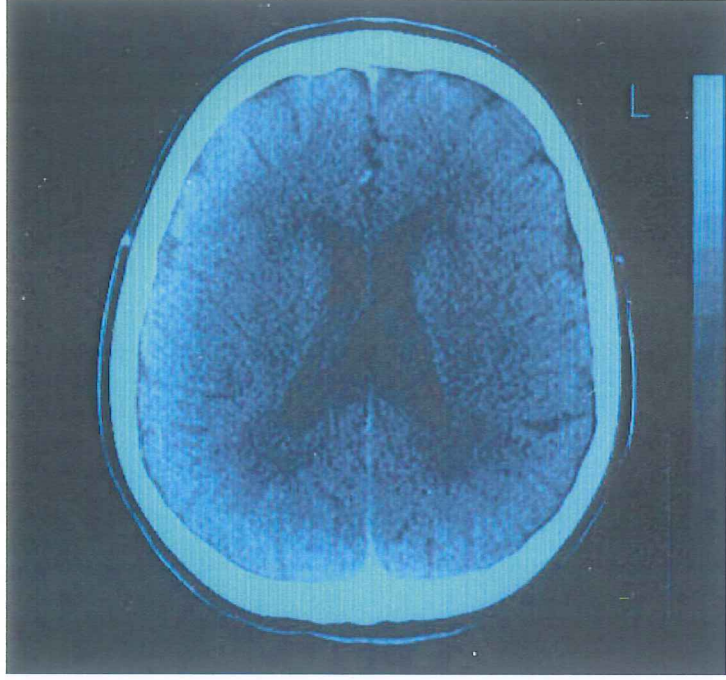
LÖKARYOZİS'DE BT ve MRG :

Lökaryozisde BT :

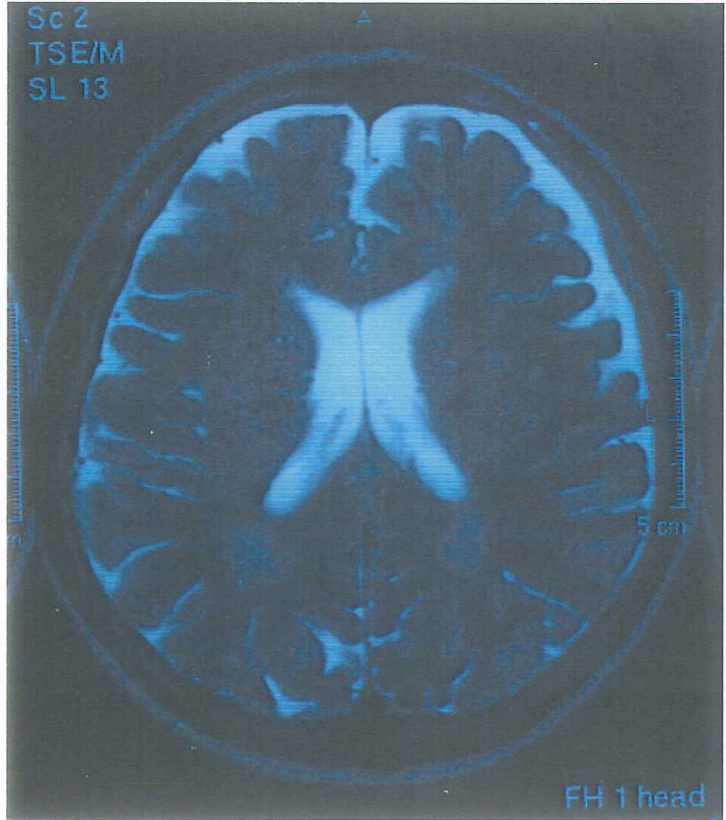
LA, BT kesitlerinde lateral ventriküllerin frontal ve oksipital boynuzlar çevresindeki alanlardan, frontal subinsular beyaz maddeye ve sentrum semiovaleye yayılım gösteren hipodens alanlar olarak görülür. Kortiko-kortikal U-liflerinin korunması şartıyla, kortekse uzanım gösterebilir. İnternal kapsülü asla tutmaz. Aterosklerozisi bulunan bazı hastalarda, ponsda da benzer beyaz madde değişiklikleri görülür. Lateral ventriküller hafifçe genişlemiştir. Hastaların çoğunda lakünler ve kortikal infarktlar da tespit edilir (1).

Lökaryozisde MRG :

T-2 ağırlıklı MRG'de ise beyaz madde değişiklikleri, sinyal artışı şeklinde görünürler. Frontal ve oksipital boynuz çevresi homojen görünürken, periventriküler beyaz madde, bir araya gelmiş multipl küçük lezyonların yığılımı ile hetero-homojen bir görünüm sergiler (1).



Resim 3: BT'de lökaryozis görüntüsü



Resim 4: MRG'de lökaryozis görüntüsü

MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ

Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS), klinik radyoloji grubundan çok ilgi görmemiştir. MRS çalışmalarının büyük çoğunluğu özellikle temel bilimlere ağırlıklı küçük sayılı gruplar tarafından uygulanmaktadır. Bunun sebebi MRS' nin görüntü yerine grafikler ile bilgi vermesidir.

Manyetik rezonans spektrumları 10-15 dk. gibi kısa bir sürede elde edilebilir. Bu nedenle çok özel bir zaman gerektirmeden MR görüntüleme çalışmalarına eklenebilir. Daha da ötesi MRS dokunun özelliklerinin tanınması açısından tek başına MRG çalışmalarından daha fazla bilgi sağlar.

Tarihçesi :

1946 yılında Puncell ve arkadaşları, MRG temel prensiplerini ortaya koydular. Beş yıl sonra Proctor ve Yu 'Bir çekirdeğin rezonans frekansı onun kimyasal çevresine bağlıdır ve bu kimyasal çevre bu çekirdeğin –Larmor rezonans frekansı'nda küçük ama farkına varılabilir bir değişiklik oluşturur' görüşünü ortaya atarak, bu çekirdek davranışını 'kimyasal kayma' olarak adlandırdılar.

MRS'de insan vücudundaki bazı atomlar görüntüleme amaçlı kullanılabilir (31P, 1H-31P, 13 C, 1H-13 C, 1SN, 23 Na, 19 florin). Diğer manyetik nükleuslarla kıyaslandığında, yüksek manyetik sensitivite nedeniyle MRS'de protonlar (H-1) geleneksel olarak kullanılmaktadır (16).

Proton MRS Yöntemleri :

1. Single voxel proton spektroskopisi
2. 2 DCSI (2D kimyasal kayma yöntemi)
3. 3 D proton spektroskopisi

Bu çalışmada 'single voxel proton spektroskopisi' yöntemi kullanılmıştır.

Single Voxel Proton Spektroskopisi :

'Voxel' terimi, örneklenecek volüm elemanını ifade eder. Bu volüm elemanı bir yükseklik, uzunluk ve derinliğe sahiptir. Klinik spektroskopide voxel'in boyutu 2-8 cm³ arasında değişir. Fakat iyi bir ekipmanla 1 cm³'e kadar küçük de olabilir.

Uygulama olarak, lokalize edici MR görüntüsünde çalışılacak lezyon ya da bölge belirlenerek, en küçüğü 1 cm³ olmak üzere boyutları ayarlanabilen kutucuk, lezyon alanına yerleştirilerek taramaya başlanır. Her sekans ortalama 5-10 dk. süresince olup, değişik amaçlar için kullanılan çeşitleri vardır.

-PRESS (Point Resolved Spectroscopy)

-STEAM (Stimulated-Echo Acquisition Mode) en yaygın kullanılan sekanslardır. Bu sekanslarda taranacak bölgenin 3 boyutlu lokalizasyonu ve kimyasal maddelerden gelen frekans bilgilerinin elde edilmesi sağlanır. Elde edilen frekans bilgileri referans kabul edilen frekansdan sapma derecelerine göre PPM (parts per million) cinsinden spektrayı oluşturur (16).

Sağlıklı insan beyininde, uzun eko sürelerinde (TE) (genellikle 136 ya da 272 milisaniye) su ile baskılanmış, lokalize proton MR spektrumları, 4 major rezonans ortaya koymaktadır.

3.2 ppm'de bir rezonans, özellikle kolin içeren fosfolipidler olmak üzere, temelde tetrametilaminlerden kaynaklanır; 3.0 ppm'de bir rezonans, esas olarak tek başına ya da fosfokreatin biçimindeki kreatinden kaynaklanır; 2.0 ppm'de bir rezonans, özellikle N-asetil aspartat olmak üzere N-asetil gruplarından kaynaklanırken 1.3 ppm'de bir rezonans, laktatın metil rezonansından kaynaklanır. Daha kısa TE' ler, lipidler, myoinositol, glutamat ve γ -aminobütirik asit gibi kısa T₂ relaksasyon süreli bileşikler daha iyi saptayabilmektedir (16, 17).

Teknik :

Nükleuslar uniform bir manyetik alana maruz kaldıktan sonra protonları z-axis'inden x-axis'ine döndüren 90 derecelik bir radyo frekans pulsesi oluşur. Bu pulse ters döndürüldüğünde protonlar, tekrar z-axis'indeki orijinal pozisyonlarına dönerler. Z-axis'indeki orijinal pozisyonlarına dönmeleri için geçen zaman, relaksasyon zamanı olarak değerlendirilir.

'Alıcı coil'ler bu süre boyunca zaman içindeki bir çok noktadaki varyasyonları tespit ederler. Bu voltaj varyasyonu 'free induction decay = indüksiyonun kendi kendine azalımı' olarak isimlendirilir. Eksponeziyel bir azalma fonksiyonu olarak pratiğe dökülebilir. Bu bilginin 'fourier transformasyonu' farklı 'Larmor' frekanslarındaki piklerin oluşturduğu çizgilerle frekans alanı hakkında bilgi verir. Her bir piki karakterize eden parametreler ise; rezonans frekansı, yüksekliği ve yarı yükseklikteki genişliğidir. Çizgi üzerindeki her bir pikin rezonans frekans pozisyonu o nükleusun kimyasal çevresine bağlıdır. Yükseklik (maksimum pik) ya da pik altındaki alan hesaplanabilir. Bu da protonların konsantrasyonları ile ilgili rölatif ölçümleri verir. Yarı yükseklikteki pik genişliği, relaksasyon zamanı hakkında bilgi verir (16).

Metabolitler, Lokalizasyonları ve Özellikleri :

MRG'den elde edilen anatomik anormallikler MRS ile biyokimyasal bozuklukları tespit etmek için gerekli değildir. Basitleştirilmiş bir lokalizasyon metoduyla MRS ile tek bir nöro-kimyasal değerlendirme yapılabilir. Bu metot, şu anda 'single-voxel MRS' olarak bilinmekte ve sıklıkla nörolojik hastalıkların altında yatan biyokimyasal bozuklukları göstermekte kullanılmaktadır (18).

MRG, hastalığa erken ve doğru tanı koyduğunda bile MRS, bunu daha erken yaparak, nörolojide çok ihtiyaç duyulan terapötik fırsat penceresini büyütebilir.

Ayrıca girişim ve tedavi sonucu değişen metabolik cevapları göstermek için gerekli ölçümlere imkan verir.

MRS normal bebek beynindeki gelişimsel değişiklikleri doğru bir şekilde yansıtır. Reversibl biyokimyasal değişiklikler sistemik fizyolojik olaylara eşlik eder. İlave olarak, doğumsal metabolik patolojiler ve herediter hastalıklar, majör nörolojik hastalıkların bazıları da, nöro-MRS paternleriyle tespit edilebilir. Neonatal hipoksi, serebral palsy, AIDS, demanslar, inme, epilepsiler, nöroinfeksiyonlar ve ensefalopatinin biyokimyasal komponent içerdikleri görülmektedir. Sıklıkla bu, sadece MRS ile tanınabilir (18, 19).

Proton MRS ile PRESS ve STEAM sekansında N-asetilaspartat, kreatin, kolin ve lipid-laktat, myoinositol, glutamin-glutamat, glisin, lipid, taurin, scylo-inositol ve glukoz gibi biyokimyasal belirteçler tespit edilebilir.

İncelenen bölgede normal dokuda olan ya da olmayan bu metabolitlerin oluşturduğu spektraya göre, patolojik sürecin metabolik durumu yansıtılmaktadır. MRS, non-invaziv olarak metabolik durum hakkında bilgi veren tek radyolojik tanı yöntemidir.

Normalde, İskemik İnmede ve LA'de MRS Özellikleri :

MRG'nin gelişimi ile, nörolojiye biyokimyasal yaklaşımların yönü; destrüktif elektrofizyoloji, membran potansiyeli ve protein yapısından intakt insan beynini incelemede kullanılabilecek non-invaziv görüntüleme ve metabolik haritalama metodlarına dönmüştür.

Proton MR Spektroskopi kullanılarak normal insan beyin dokusunun metabolik haritası çıkarılmıştır. Grafik olarak dökümente edilen bu metabolik harita, beynin bütün metabolik durumu hakkında proton MRS sayesinde bilgi verir.

H-1 MRS kullanılarak normal beyin dokusunda tespit edilen metabolitler ;

MI : Myoinositol

Cho : Kolin

Cr : Kreatin

NAA : N-asetil aspartat

Glx : Glutamin ve Glutamat

Normal beyin dokusunda elde edilen bu metabolitler dışında, değişik patolojilerde, proton MRS kullanılarak tespit edilen diğer metabolitler ise laktat ve lipid'dir.

Kolin :

Cho'in rezonans intensitesindeki değişiklikler esas olarak, kolin, fosfokolin ve gliserofosfokolini içeren çözünebilir kolin bileşikliklerinin kararlı durum düzeylerindeki artışlardan kaynaklanmaktadır. Kolin düzeyleri, demiyelinizan lezyonlarda artmaktadır çünkü bu membran fosfolipidleri, aktif myelin yıkımı sırasında açığa çıkar. Kolin konsantrasyonu, beyaz maddede gri maddeye göre hafifçe yüksektir. Artmış kolin, membran sentezini ve hücre proliferasyonunu gösterir. Kolin konsantrasyonu, beynin neoplastik süreçlerinde büyük miktarlarda artmaktadır (17, 18).

Kreatin :

Beyin içindeki total Cr konsantrasyonu, görece sabit ve değişime karşı dirençli olma eğilimindedir. Bu nedenle Cr sık olarak, diğer metabolitlerin rezonans intensitelerinin normalleştirildiği bir iç standart olarak kullanılır. Ancak lokal Cr sinyallerinin malign tümörler gibi, Cr ölçümlerinde fokal azalmalara yol açabilecek bazı yıkıcı patolojik süreçler için bir iç standart olarak kullanılmasına dikkat edilmelidir. Beyin tümörlerinde özellikle metastazlarda Cr pikinde, azalma meydana gelmektedir (17, 18, 19).

N-asetil aspartat :

NAA'den kaynaklanan rezonansın, beyindeki patolojik süreçlerin en önemli proton MRS sinyali olduğu tartışmalıdır. Proton spektrumlarında, gelişmesiyle ilgili normal değişimler tanımlanmıştır.

NAA, gebeliğin 16. haftası gibi erken bir dönemde fetusların serebral korteksinde ve beyaz maddesinde saptanabilmektedir. NAA/Cr düzeyleri, yaşamın ilk birkaç yılında hızla yükselir. Ancak erişkinlerdeki değerlere 16 yaşına kadar erişilememektedir. NAA, esas olarak olgunlaşmış nöronlarda ve aksonlar gibi nöron süreçlerinde bulunur ve bu nedenle olgun insan beyinde nöronal belirteç olarak kullanılmıştır. Dejeneratif bozukluklar, inme ve gliyal tümörler gibi nöron kaybının bulunduğu iyi bilinen patolojik süreçlerde görece NAA konsantrasyonlarında azalmalar kaydedilmiştir. Düşük NAA sinyalleri, nöronların ve aksonların kaybına ya da hasarına ilişkin daha az bilgi ve kanıtın elde edilebildiği, beyinle ilgili diğer patolojik süreçlerde ve hatta postmortem incelemede bile gözlenmiştir. Nöron kaybı ya da hasarını in vivo koşullarda nicel olarak belirleme olanağı, MRS'nin serebral bozukluklardaki en önemli potansiyel uygulama alanlarından biridir (19, 20).

Myoinositol :

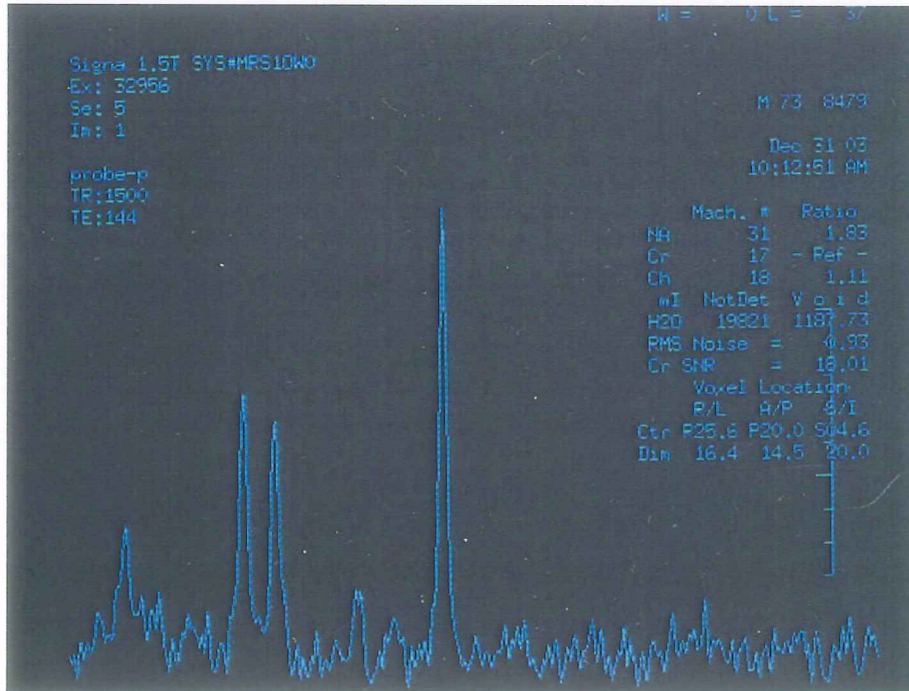
Myoinositol, hormona duyarlı nöroreseptörde rol alan bir metabolittir. 'Xenobiyotikler'i konjugasyonla detoksifiye eden glukuronik asidin olası bir prekürsörüdür. Ayrıca MI 1, 4, 5 trifosfat, intrasellüler Ca^{++} mobilizasyonu yaparak, hormonların ikincil mesajcısı olarak görev yapar. Myoinositol, gliyal fonksiyon belirteci olarak kabul edilir.

MI, hücre volümü regülasyonunda önemli bir osmotik ajandır. Myoinositol konsantrasyonu, hepatik ensefalopatide azalma gösterirken, Alzheimer hastalığında yükselir (21, 22).

Myoinositol, 3,56 ppm'de pikini oluşturur. Pikini oluşturanlar, MI ve inositol 1 fosfattır. Bu pike MI' ün katkısı 5 milimol, inositol 1 fosfatın katkısı ise 0.5 milimoldür. Bununla birlikte 0,5-1 milimollük glisin bulunmaktadır. Bu pikin % 25'inide alt metabolitler oluşturur (16).

Laktat :

Laktat, glikolizin son ürünüdür ve oksidatif metabolizmanın enerji gereksinimini karşılayamadığı durumlarda birikir. Bazı beyin neoplazmları, glikolizin görece hızı yüksek olduğundan, laktat düzeylerinin de yükselmesine neden olabilmektedir. Laktat ayrıca, nekrotik dokulardaki ekstrasellüler ortamda ve sıvı dolu kistlerde de birikmektedir. Laktat düzeylerinin yükselebildiği üçüncü bir durum, sellüler infiltratlarla ilişkili olabilen enflamatuvar reaksiyonlardır. Örneğin, iskemik infarkt oluşumunun ardından laktat düzeylerinin uzun süre yüksek kalmasının, infiltre eden makrofajların metabolizmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (16, 23, 24).



Resim 5: MRS'de normal periventriküler bölgeden elde edilen metabolitlerin görüntüsü

İskemik inmede MRS :

Oksijen yokluğunda beyinde glukozun kısa bir süre için anaerobik yoldan metabolize edilebilmesine karşın, bunun bedeli laktat birikimi olmaktadır. Laktat ya da buna bağlı asidoz, giderek nöronal hasarın boyutlarını genişletebilir.

Akut iskemik olay sırasında ve izleyen evrelerde gerçekleşen nöronal hasar boyutlarının değerlendirilmesinde NAA rezonansı kullanılabilir. Bu durumda, infarktlı doku alanı içinde laktat düzeylerinin yükseldiği, NAA düzeylerinin ise düştüğü görülecektir (24).

Pediyatrik toplulukta, doğum sırasında neonatal hipoksi ve hipoksik ensefalopati gibi merkezi sinir sistemine yönelik diğer bazı akut patolojilerin ardından yapılan incelemelerde Proton MRS kullanılmıştır. Tutarlı olarak infarkt alanlarında NAA/Cr oranının düşük, laktat konsantrasyonunun ise yüksek olduğu ve bunun hem kısa hem de uzun vadede nörolojik durumu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (23).

Erişkin nüfusta da NAA düzeylerinde düşme ve laktat düzeylerinde artış biçiminde seyreden benzer bir patern, infarkt oluşumunun ardından akut olarak görülmektedir. Cho ve Cr düzeylerinde de, klinik açıdan daha önemsiz nitelikte ve küçük boyutta değişiklikler olabilir. NAA ve laktat düzeylerindeki bu değişiklikler infarktı izleyen bir hafta boyunca sürebilir, bu da hasar gören nöronların kurtarılabilceği 'penumbra dönemi' nin beklenenden uzun olabileceğini düşündürmektedir. Bu biyokimyasal belirteçlerden, akut inme evresindeki tedavi girişimlerinin izlenmesinde de yararlanılabilir. Düşük NAA ve yüksek laktat düzeyleri nörolojik işlev bozukluğuyla bağlantılıdır ve bu yönde bir tahmin göstergesi oluşturmaktadır.

İnfarkt oluşumunun ardından laktat düzeylerinin aylarca yüksek kalması düşündürücü olmakla birlikte, devam eden iskemiye değil, enflamatuar

infiltrasyondaki anaerobik metabolizmayı yansıtabileceğinden, klinik anlamı belirsizdir. İlk veriler proton MRS'in klinikte kronik iskeminin izlenmesinde de kullanılabileceğini düşündürmektedir (23, 24, 25).

LA'de MRS :

Günümüzde literatürde direk olarak bu konuya yönelik yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bununla beraber MRS datasından elde edilen bilgilerde LA'li alanlarda NAA konsantrasyonunda değişiklik olmaksızın, miyelin fosfolipidlerinde azalma bulunduğu görülmüştür. Bu da, beyaz madde değişikliklerinin, gri maddeyi tutan değişikliklerden bağımsız olarak oluştuğu hipotezini desteklemektedir (1).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmadaki vakalar, 01.01.2003 ile 01.01.04 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran hastalar arasından seçildi.

Çalışmaya toplam 44 vaka alındı. Vakalar, çalışmaya başlangıçta üç ana gruba ayrılarak seçildi.

Birinci grup : Polikliniğimize başvuran 50 yaşını aşmış, daha önceden inme geçirmemiş, HT, DM, aterosklerotik kalp hastalığı, sigara içimi, hiperlipidemi gibi risk faktörlerinden bir veya birkaçına sahip olup çekilen kraniyal BT'lerinde lökaryozisi saptanan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 25 hasta bu gruptaydı. Lökaryozis olarak kabul edilen kraniyal BT bulgusu, periventriküler beyaz cevherde, özellikle lateral ventrikül boynuzlarına komşu bölgelerde, diffüz ya da bölgesel olarak görülen, sıklıkla simetrik olan, sınırları iyi belirlenmemiş hipodens alanlardı. Bu hastalar, lökaryozisli hasta grubunu oluşturdu.

İkinci grup : Kliniğimizde akut iskemik serebrovasküler olay (SVO) nedeniyle yatırılarak izlenen, 50 yaşını aşmış, çekilen kraniyal BT'lerinde iskemik infarktı tespit edilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 10 hasta bu gruptaydı. Bu hastalar, iskemik SVO'lu hasta grubunu oluşturdu.

Üçüncü grup : Polikliniğimize başvuran 50 yaşını aşmış, daha önceden inme geçirmemiş, HT, DM, aterosklerotik kalp hastalığı, sigara içimi, hiperlipidemi gibi risk faktörlerinden bir veya birkaçına sahip olup çekilen kraniyal BT'lerinde lökaryozis saptanmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 9 hasta bu gruptaydı. Bu hastalar kontrol grubunu oluşturdu.

Bütün hastalarda anamnez ve özgeçmiş değerlendirildi. Rutin fizik ve nörolojik muayene yapıldı. Laboratuvar tetkiki olarak tüm hastalara tam kan sayımı, sedimentasyon, rutin biyokimya (üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, kan lipidleri, serum elektrolitleri) testleri yapıldı. Risk faktörleri olarak, HT, DM, geçirilmiş SVO, kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi, sigara içimi araştırıldı. HT tanısı için en az üç ölçümde 160/90 mmHg üzeri değerler kabul edildi. DM tanısı için açlık kan şekeri değerinin 120 mg/dl üzerinde olması kabul edildi. Hiperlipidemi için kan kolesterol değerinin 200 mg/dl üzerinde oluşu kabul edildi.

Hastaların tümüne 'Mini-Mental State Examination' (MMS) yapıldı. İskemik serebrovasküler hasta grubunda bulunan iki hastada motor afazi bulunması nedeniyle bu hastalara MMS yapılamadı.

Kraniyal BT dışında tüm hastalara proton MRS yapıldı. İskemik SVO bulunan gruba MRS'ler kronik dönemde (infarkt sonrası 6. aydan sonra) yapıldı.

H-1 (proton) MR Spektroskopi Tekniği :

Proton MRS'ler, özel bir merkezde 'General Elektrik Signa HiSpeed 1.5 Tesla cihazı' ile yapıldı.

PRESS (point resolved spectroscopy) sekansı uygulanarak şu parametreler kullanılmıştır : TE 35 ve 144 ms, 64 acquisition, 2x2x2 'voxel size', TR 2000 ms. Aksiyal veya koranal T-2 sekansları kullanılarak periventriküler lökaryotik alan, iskemik infarkt alanı ve normal görünümlü beyaz maddeye TE 35 ve 144 'single voxel spektroskopi' yapılmıştır.

Çalışmada 'single voxel proton spektroskopi General Electric'in özel software probu' kullanılmıştır. Otomatik olarak 'shimming' (2-6 Hz) ve % 99 su baskılanması yapılarak sekanslar elde edilmiştir. Adı geçen 'soft-ware' kullanılarak otomatik 'post-processing'den sonra elde edilen spektra kalite açısından denetlenerek yine otomatik olarak kuantifiye edilmiştir. Kuantifikasyon aslında semikuantitatif

yöntem olan pik eğrilerinin altındaki alanın logaritmik olarak hesaplanması şeklinde olup, NAA, Cho, Cr ve MI değerleri hesaplanmıştır.

Çalışmada Kullanılan Proton MR Spektroskopi Parametreleri :

MRS yöntemiyle periventriküler lökaryotik alandan, iskemik infarkt alanından ve normal görünümlü beyaz maddeden TE 35 sekansı ile elde edilen MI, NAA ve Cr değerleri bu çalışmada kullanılmıştır. Cr değeri birçok hastalıkta sabit kaldığından kontrol değeri olarak kullanılmıştır. Böylece MI ve NAA'nın Cr'e oranları (MI/Cr ve NAA/Cr) kullanılarak yeni parametreler elde edilmiştir. Çalışmamızda gruplar arasındaki karşılaştırmada bu oranlar kullanılmıştır.

İstatistiksel Yöntemler :

Bu çalışmada istatistiksel analizler 'GraphPad Prisma V.3 paket programı' ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda 'Kruskal Wallis testi' alt grup karşılaştırmalarında 'Dunn's çoklu karşılaştırma testi', ikili grupların tekrarlayan ölçümlerinde 'Wilcoxon testi', nitel verilerin karşılaştırmalarında 'ki-kare testi' kullanılmıştır. Değişkenlerin birbirleri ile ilişkileri 'Spearman korelasyon testi' ile belirlenmiştir. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya alınan 44 olgu, üç gruba ayrılarak analiz edildi.

1. Grup : Lökaryozis bulunan 25 hasta,
2. Grup : İskemik infarktı bulunan 10 hasta,
3. Grup :Kraniyal BT'de özelliği bulunmayan ve kontrol grubunu oluşturan 9 hasta.

Grupların Yaş Ortalama ve Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması :

Olguların yaşları 50 ile 78 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları;

1. Grup : 66.24 (15 Erkek, 10 Kadın)
2. Grup : 65.70 (4 Erkek, 6 Kadın)
3. Grup : 62.33 (3 Erkek, 6 Kadın) olarak bulundu.

Tablo -1

	LA (n:25)	SVO (n:10)	Kontrol (n:9)	KW	P	
Yaş				1,58	>0,05	
Cinsiyet	Erkek	15 (%60)	4 (%40)	3 (%33,3)	χ^2 :2,4	>0,05
	Kadın	10 (%40)	6 (%60)	6 (66,7)		

Grupların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi (KW:1,58 $p>0,05$); (χ^2 :2,4 $p>0,05$).

Grupların Risk Faktörleri Açısından Özellikleri :

1. Grup :

Lökaryozisi bulunan 25 hastanın 25'inde (%100) HT saptandı. Bu hastalarda hipertansiyona maruz kalma süresi ortalama 15.84 yıldır. Hastaların 24'ü (%96) antihipertansif tedavi almaktaydı.

6 (%24) hastada DM saptandı. DM bulunan hastaların 5'i antidiyabetik tedavi almaktaydı. 7 hastada (%28) aterosklerotik koroner arter hastalığı (ASKAH) saptandı. 11 hastada (%44) sigara içimi mevcuttu. Hastaların 8'inde (%32) hiperlipidemi saptandı. Hiperlipidemisi bulunan hastaların 2'si antilipidemik tedavi almaktaydı.

2. Grup :

İskemik serebrovasküler olayı bulunan 10 hastanın 9'unda (%90) HT saptandı. Bu hastalarda hipertansiyona maruz kalma süresi ortalama 6.8 yıldır. HT bulunan hastaların 9'u (%100) antihipertansif tedavi almaktaydı.

3 (%30) hastada DM saptandı. DM bulunan hastaların 1'i antidiyabetik tedavi almaktaydı. 4 hastada (%40) ASKAH saptandı. 4 hastada (%40) sigara içimi mevcuttu. Hastaların 5'inde (%50) hiperlipidemi saptandı. Hiperlipidemisi bulunan hastaların 1'i antilipidemik tedavi almaktaydı.

3. Grup :

Kontrol grubundaki 9 hastanın 5'inde (%55) HT saptandı. Bu hastalarda hipertansiyona maruz kalma süresi ortalama 2.6 yıldır. HT bulunan hastaların 3'ü (%60) antihipertansif tedavi almaktaydı.

2 (%22) hastada DM saptandı. DM bulunan hastaların 1'i antidiyabetik tedavi almaktaydı. 1 hastada (%11) ASKAH saptandı. 3 hastada (%33) sigara içimi mevcuttu. Hastaların 6'sında (%66) hiperlipidemi saptandı. Hiperlipidemisi bulunan hastaların 1'i antilipidemik tedavi almaktaydı.

Grupların Nörolojik Muayene Özellikleri :

1. Grup :

Lökaryozisli hasta grubunda MMS ile ortaya konan kognitif etkilenmenin dışında iki hastada yürüyüş bozukluğu ve düşme eğilimi olduğu görüldü. Bu hastalarda yine alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinde (DTR) artış olduğu saptandı. Bu refleks artışına ekstansör plantar yanıt eşlik etmiyordu.

2. Grup :

İskemik serebrovasküler hastalığı bulunan hastaların nörolojik muayenelerinde bulunan özellikler şu şekildeydi :

Vaka I : Sol homonim hemianopi, sol santral fasiyal paralizi, sol hemiparezi, solda DTR'nde artış, sol Babinski (+)'liği,

Vaka II : Sol üst ekstremitede monoparezi, solda DTR'nde artış,

Vaka III : Sensoriyel komponenti de bulunan motor disfazi,

Vaka IV : Sağda DTR'nde artış,

Vaka V : Sağ hemiparezi, sağda DTR'nde artış, sağda Babinski (+)'liği,

Vaka VI : Sağda DTR'nde artış,

Vaka VII : Sol hemiparezi, solda DTR'nde artış, solda Babinski (+)'liği,

Vaka VIII : Sağ hemiparezi, sağ hemihipoestezi, sağda DTR'nde artış, sağda Babinski (+)'liği,

Vaka IX : Motor afazi, sağ hemiparezi, sağda DTR'nde artış, sağda Babinski (+)'liği,

Vaka X : Sol homonim hemianopi, sol hemiparezi, solda DTR'nde artış.

3. Grup :

Kontrol grubundaki vakaların nörolojik muayenelerinde patolojik özellik görülmedi.

Grupların MMS Açısından Karşılaştırılması :

Her üç gruba da yapılan MMS, gruplar içinde karşılaştırıldığında elde edilen verilerin istatistiksel analizi şu şekildeydi :

Tablo -2

	LA (n:25)	SVO (n:10)	Kontrol (n:9)	KW	p
MMS	23,52±4,68	25,13±4,58	29,00±0,87	15,54	<0,0001

Tablo -3

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	MMS
LA / SVO	P > 0.05
LA / Kontrol Gr	P < 0.01
SVO/ Kontrol Gr	P > 0.05

Grupların MMS ortalamaları arasında anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu (KW:15,54 p<0,0001). LA grubunun MMS değerleri Kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunurken (p<0,01), LA ile SVO ve SVO ile Kontrol gruplarının MMS değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi (p>0,05).

Grupların Kraniyal BT Özellikleri :

1. Grup :

Bu gruptaki hastaların kraniyal BT'lerinde lateral ventriküllerin frontal ve oksipital boynuzları çevresinden periventriküler beyaz maddeye, değişen derecelerde dağılım gösteren hipodens lökaryozis alanları mevcuttu.

2. Grup :

İskemik serebrovasküler hastalığı bulunan hastaların kraniyal BT'lerinde bulunan özellikler şu şekildeydi :

Vaka I : Kronik dönem Sağ PCA infarktı ile uyumlu hipodensite,

Vaka II : Kronik dönem Sağ MCA kortikal dal infarktı ile uyumlu hipodensite,

Vaka III : Kronik dönem sol MCA kortikal dal infarktı ile uyumlu hipodensite,

Vaka IV : Kronik dönem sol MCA parsiyel infarktı ile uyumlu hipodensite ,

Vaka V : Kronik dönem sol MCA derin dal infarktı ile uyumlu hipodensite,

Vaka VI : Kronik dönem sol MCA kortikal dal infarktı ile uyumlu hipodensite,

Vaka VII : Kronik dönem sağ MCA parsiyel infarktı ile uyumlu hipodensite,

Vaka VIII : Kronik dönem sol PCA infarktı ile uyumlu hipodensite,

Vaka IX : Kronik dönem sol MCA derin dal infarktı ile uyumlu hipodensite,

Vaka X : Kronik dönem sağ MCA derin dal infarktı ile uyumlu hipodensite.

3. Grup :

Kontrol grubunda bulunan hastaların kraniyal BT'lerinde patolojik özellik görülmedi.

GRUPLARIN PROTON-MRS ÖZELLİKLERİ :

NAA/Cr :

Grupların kendi aralarındaki istatistiksel analizler :

Grup I'deki hastalarda lökaryotik bölgeden alınan NAA/Cr-1 değeri ile aynı hastalardaki normal görünümlü beyaz maddenin NAA/Cr-2 değeri arasında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ($p>0.05$).

Grup II'deki hastalarda kronik dönem infarkt alanından alınan NAA/Cr-1 değeri, aynı hastalardaki normal görünümlü beyaz maddeden alınan NAA/Cr-2 değerine göre daha düşük bulundu. Bu düşüklük, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$). Kronik dönem infarkt dokusunda, normal görünümlü beyaz maddeye göre NAA kaybı mevcuttu.

Kontrol grubundan alınan periventriküler NAA/Cr-1 değeri ile aynı hastalardaki normal görünümlü beyaz maddeden alınan NAA/Cr-2 değeri arasında istatistiksel olarak anlam yoktu ($p > 0.05$).

Tablo-4

	LA (n:25)	SVO (n:10)	Kontrol (n:9)	KW	P
NAA/Cr-1	1,70±0,28	0,68±0,64	1,97±0,43	22,34	<0,0001
NAA/Cr-2	1,67±0,26	1,47±0,11	1,86±0,51	7,69	<0,05
W	-0,6	-2,80	-1,12		
P	>0,05	<0,01	>0,05		

NAA/Cr -1 : Lökaryozisli grup için periventriküler lökaryotik alan,
SVO grubu için kronik dönem infarkt alanı,
Kontrol grubu için periventriküler bölge NAA/Cr değerleri alınmıştır.

NAA/Cr-2 : Lökaryozisli grup için normal görünümlü beyaz madde,
SVO grubu için infarkt alanının bulunmadığı normal görünümlü beyaz madde,
Kontrol grubu için normal görünümlü beyaz madde NAA/Cr değerleri alınmıştır.

Gruplar arası istatistiksel analizler :

Dunn's çoklu karşılaştırma testine göre, lökaryotik alan NAA/Cr değeri, kontrol grubu periventriküler NAA/Cr değerine göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Yine lökaryozisli hastaların normal görünümlü beyaz maddesinden alınan NAA/Cr değeri, kontrol grubunun normal görünümlü beyaz maddesinden alınan NAA/Cr değerine göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlam yoktu ($p > 0.05$).

Kronik dönem infarkt alanından alınan NAA/Cr değeri, kontrol grubunun normal görünümlü beyaz maddesinden alınan NAA/Cr değerine göre daha düşük bulundu. Bu değer, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$). Kronik dönem infarkt alanından alınan NAA/Cr değeri, lökaryotik alandan alınan NAA/Cr değerine göre daha düşük olup, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

Tablo-5

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	NAA/Cr-1	NAA/Cr-2
LA / SVO	P < 0.001	P < 0.05
LA / Kontrol Gr	P > 0.05	P > 0.05
SVO / Kontrol Gr	P < 0.001	P > 0.05

MI/Cr :

Grupların kendi aralarındaki istatistiksel analizler :

Grup I'deki hastalarda lökaryotik bölgeden alınan MI/Cr-1 değeri, aynı hastalardaki normal görünümlü beyaz maddenin MI/Cr-2 değerinden daha yüksekti. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.0001$). Lökaryotik dokuda, normal görünümlü beyaz maddeye göre myoinositol artışı mevcuttu.

Grup II'deki hastalarda kronik dönem infarkt alanından alınan MI/Cr-1 değeri, aynı hastalardaki normal görünümlü beyaz maddeden alınan MI/Cr-2 değerine göre daha yüksek bulundu. Bu yükseklik, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Lökaryotik dokuya benzer şekilde kronik dönem infarkt alanında da myoinositol artışı bulunmaktaydı. Ancak lökaryozisde bu değer daha yüksek çıkması, gliyozisin lökaryotik dokuda, kronik dönem infarkt alanına göre daha belirgin olduğunu göstermekteydi.

Kontrol grubundan alınan periventriküler MI/Cr-1 değeri ile aynı hastalardaki normal görünümlü beyaz maddeden alınan MI/Cr-2 değeri arasında istatistiksel olarak anlam yoktu ($p > 0.05$).

Tablo-6

	LA (n:25)	SVO (n:10)	Kontrol (n:9)	KW	p
MI/Cr-1	0,72±0,22	0,74±0,40	0,54±0,32	6,05	<0,05
MI/Cr-2	0,59±0,15	0,55±0,30	0,62±0,25	2,15	>0,05
W	-3,6	-2,38	-1,26		
P	<0,0001	<0,05	>0,05		

MI/Cr -1 : Lökaryozisli grup için periventriküler lökaryotik alan,
SVO grubu için kronik dönem infarkt alanı,
Kontrol grubu için periventriküler bölge MI/Cr değerleri alınmıştır.

MI/Cr-2 : Lökaryozisli grup için normal görünümlü beyaz madde,
SVO grubu için infarkt alanının bulunmadığı normal görünümlü beyaz
madde,
Kontrol grubu için normal görünümlü beyaz madde MI/Cr değerleri
alınmıştır.

Gruplar arası istatistiksel analizler :

Dunn's çoklu karşılaştırma testine göre, lökaryotik alan MI/Cr değeri, kontrol grubu periventriküler MI/Cr değerinden daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Kronik dönem infarkt alanından alınan MI/Cr değeri, kontrol grubunun normal görünümlü beyaz maddesinden alınan MI/Cr değerine göre daha yüksek bulundu. Bu değer, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Kronik dönem infarkt alanından alınan MI/Cr değeri ile, lökaryotik alandan alınan MI/Cr değeri arasında istatistiksel olarak anlam yoktu ($p>0.05$).

Tablo-7

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	MI/Cr-1
LA / SVO	P > 0.05
LA / Kontrol Gr	P < 0.05
SVO / Kontrol Gr	P < 0.05

Proton-MRS değerlerinin yaş ve MMS ile korelasyon analizi :

Yaş ile NAA/Cr değerleri ve MI/Cr değerleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Yaş ile normal görünümlü beyaz maddeden alınan NAA/Cr değerleri arasında (-) yönde bir ilişki gözlenmiştir ($r = - 0.302$, $p < 0.005$). Bu ilişki, yaş ilerledikçe normal görünümlü beyaz maddede NAA kaybı olduğunu göstermektedir.

Tablo -8

		Yaş
MMS	r	-0,249
	p	>0,05
NAA/Cr-1	r	-0,213
	p	>0,05
NAA/Cr-2	r	-0,302
	p	<0,05
MI/Cr-1	r	-0,08
	p	>0,05
MI/Cr-2	r	-0,048
	p	>0,05

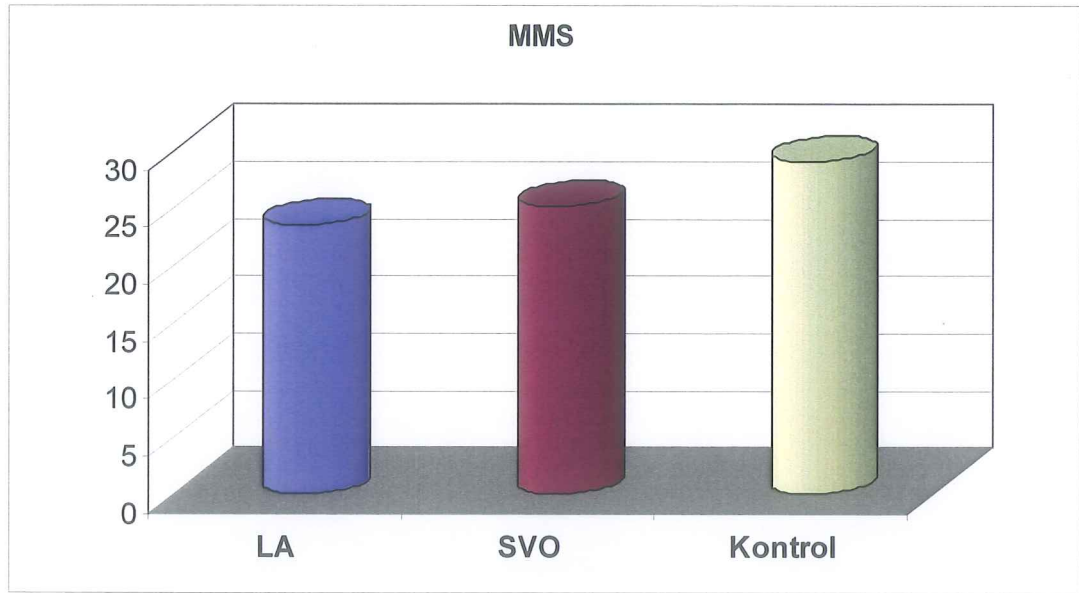
Gruplar arasında yaş açısından fark olmadığından, MMS ile yaş arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo-9

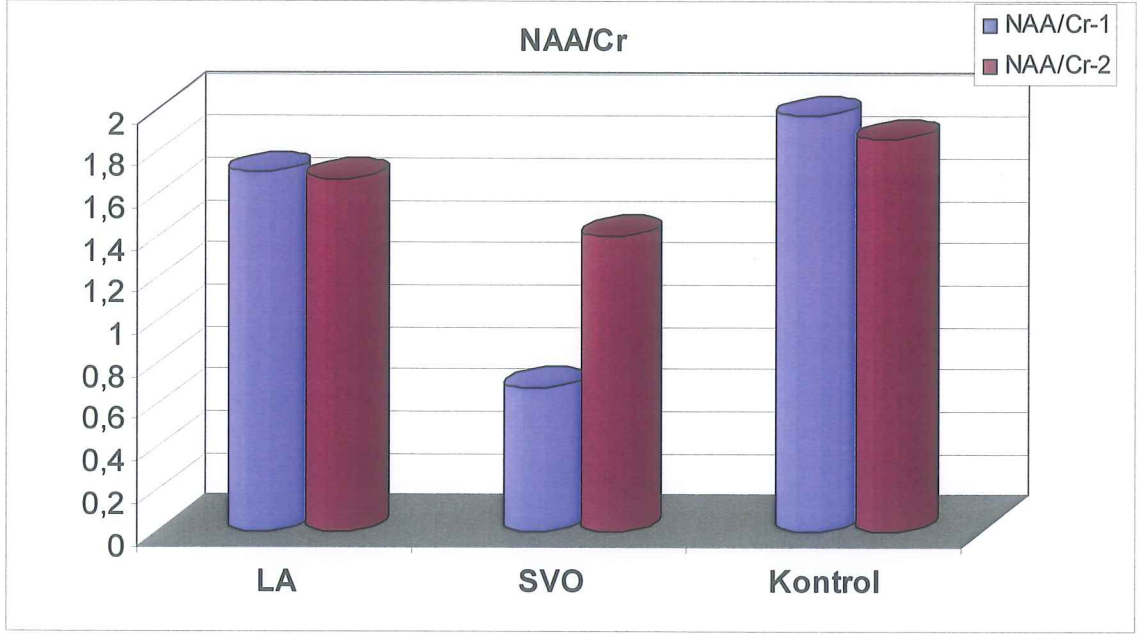
		MMS
YAş	r	-0,249
	p	>0,05
NAA/Cr-1	r	0,061
	p	>0,05
NAA/Cr-2	r	0,182
	p	>0,05
MI/Cr-1	r	-0,182
	p	>0,05
MI/Cr-2	r	-0,083
	p	>0,05

Tablo-10

MMS		LA	SVA	Kontrol
NAA/Cr-1	r	0,174	0,166	0,158
	p	>0,05	>0,05	>0,05
NAA/Cr-2	r	0,097	0,416	-0,158
	p	>0,05	>0,05	>0,05
MI/Cr-1	r	-0,135	-0,386	-0,132
	p	>0,05	>0,05	>0,05
MI/Cr-2	r	-0,248	-0,048	-0,264
	p	>0,05	>0,05	>0,05



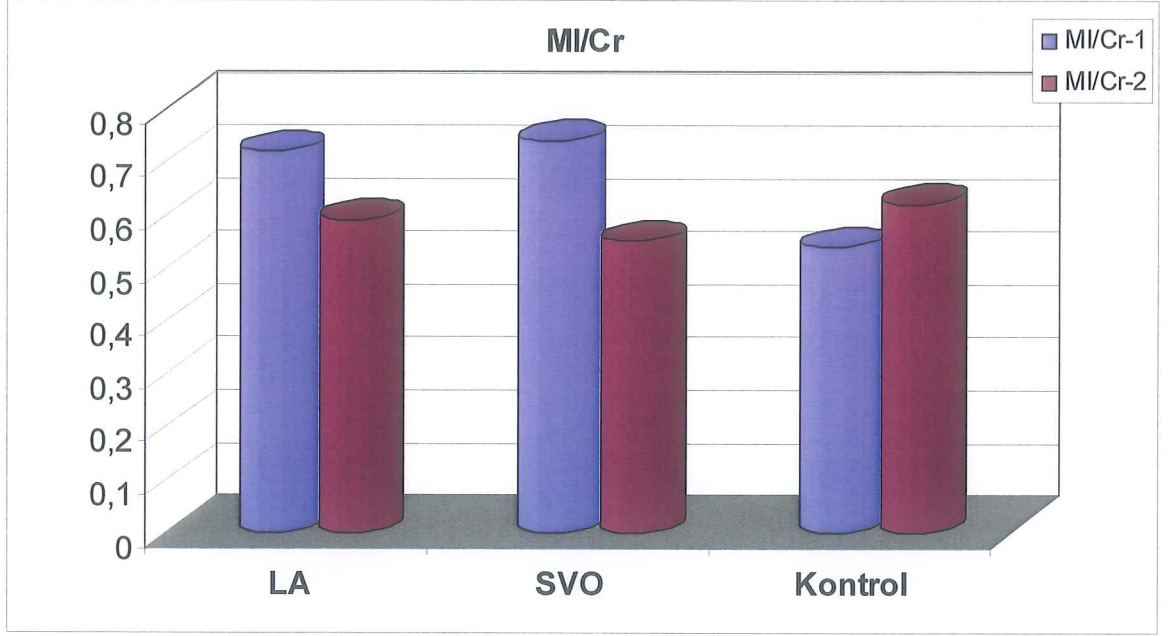
Grafik-1 : Grupların MMS ortalamaları



Grafik -2 : Grupların ortalama NAA/Cr değerleri

NAA/Cr -1 : Lökaryozisli grup için periventriküler lökaryotik alan,
SVO grubu için kronik dönem infarkt alanı,
Kontrol grubu için periventriküler bölge NAA/Cr değerleri alınmıştır.

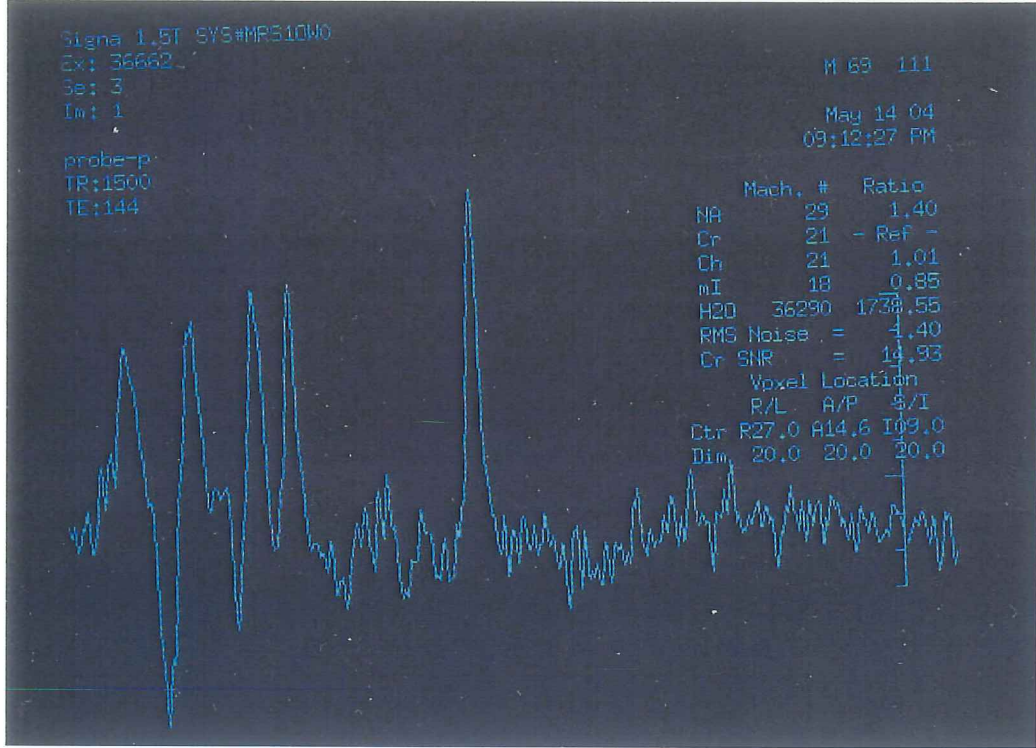
NAA/Cr-2 : Lökaryozisli grup için normal görünümlü beyaz madde,
SVO grubu için infarkt alanının bulunmadığı normal görünümlü beyaz
madde,
Kontrol grubu için normal görünümlü beyaz madde NAA/Cr değerleri
alınmıştır.



Grafik -2 : Grupların ortalama MI/Cr değerleri

MI/Cr -1 : Lökaryozisli grup için periventriküler lökaryotik alan,
SVO grubu için kronik dönem infarkt alanı,
Kontrol grubu için periventriküler bölge MI/Cr değerleri alınmıştır.

MI/Cr-2 : Lökaryozisli grup için normal görünümlü beyaz madde,
SVO grubu için infarkt alanının bulunmadığı normal görünümlü beyaz
madde,
Kontrol grubu için subkortikal beyaz madde MI/Cr değerleri alınmıştır.



Resim 6: MRS' de lökaryotik bölgeden elde edilen metabolitlerin görüntüsü.

TARTIŞMA

İskemik lökaryozisin altında yatan nöropatolojik değişiklikler hakkındaki bilgi, sadece postmortem araştırmaya dayalı olup, bu bulgunun erken histopatolojik görünümü hakkında bilgi vermemektedir (1, 26, 27).

Güvenli, noninvaziv bir metod olan proton MRS, insan beyinde yakın zamanda kullanılmaya başlanarak, beyindeki metabolik ve biyokimyasal süreçlerde anatomik ve fizyolojik değişikliklerin korelasyonunu yapabileme imkanını sağlamıştır. MRG ile beyinde tespit edilen patoloji veya istenilen bir bölgeye, 'voxel' adı verilen ve boyutları 2-8 cm³ arasında değişen bir kutucuk yerleştirilerek beyin o bölgesindeki kimyasal değişiklikler normal spektrumdan sapma derecelerine göre kantitatif olarak tespit edilebilmektedir. 'Voxel' ne kadar küçük seçilirse o kadar seçici değerler elde edilir (16, 17).

MRS ile infarkt alanından yapılan çalışmalarda, NAA'da düşüklük ile laktat konsantrasyonlarında artış olduğu gösterilmiştir (17, 19). BT ve MRG'de LA, genelde iskemik bir görüntü olarak değerlendirildiği halde, hastaların iskemik bir patolojiye ait şikayetleri bulunmamaktadır. Biz, lökaryozisin MRS bulgularının, iskemik dokuya mı yoksa normal dokuya mı benzerlik gösterdiğini saptayabilmek açısından böyle bir çalışma planladık. Bu bulguların infarkt alanı ve normal beyaz maddeye göre farklılıkları ile kognitif fonksiyon açısından neleri gösterebileceğini değerlendirdik. 'Voxel', lökaryotik bölge, kronik infarkt alanı ve normal görünümlü beyaz madde üzerine konularak bu ölçümler yapıldı. Kronik infarkt alanını seçmemizin nedeni, lökaryotik alanda, kronik hipoperfüzyona bağlı olarak gelişen tamamlanmamış multipl infarktlar olduğunun düşünülmesinden dolayı, bu bölgenin kronik infarkt alanı ile benzerlik gösterdiğini düşünmemizdi. Bu bulgularımızı,

normal görünümlü beyaz madde ve kontrol bireylerindeki normal periventriküler bölge MRS bulguları ile kıyasladık.

Yaşlanma ve HT, küçük damar duvarlarında yapısal değişikliklere neden olmakda bunun sonucu olarak da arteriyoler lümende meydana gelen daralma ile beyaz maddede küçük infarktlar oluşturmaktadır (1, 28, 29, 30). Çalışmamıza aldığımız hastalar 50 yaş ve üzeri olan hastalar olup, yaş ortalamaları 64.7 idi. Bu yaş ortalaması, benzer literatür çalışmaları ile uyumluydu.

Lökaryozis grubumuzdaki hastaların hepsinin özgeçmişlerinde HT bulunmaktaydı. Lökaryozis ihtimalini arttırabilmek için özellikle özgeçmişlerinde HT anamnezi bulunan hastalar çalışmaya alındı. Bunun yanında, bu grupta HT'a maruz kalma süresi ortalama 15.84 yıl iken, bu değer iskemik SVO grubunda 6.8 yıl, kontrol grubunda ise 2.6 yıl idi.

Bu değer in lökaryozisli hasta grubunda, iskemik SVO'lu hasta grubuna göre yüksek bulunması dikkat çekici olup literatür ile uyumluydu. HT'un, beyaz maddenin uzun penetran arterlerini etkileyen erken değişikliklerin gelişmesinde başrolü oynamasının yanı sıra, hyalinizasyon gibi aterosklerotik değişikliklerin, serebral kan damarlarını etkilemeye başlamasıyla, serebral kan akımındaki geçici azalmaların periventriküler beyaz maddede iskemik hasara yol açması, lökaryozis etyopatogenezindeki önemini açıklamaktadır. Lökaryotik bireylerde uzun süreli HT' a maruz kalma ile kan basıncı regülasyonundaki değişikliklere bir şekilde tolerans geliştiği düşünülmektedir (1, 2, 12, 31). HT' a uzun süre maruz kalma ile kan basıncı disregülasyonu nedenleri çalışmamızın başında açıklanmıştı. Hem lökaryozisli, hem de iskemik inme geçirmiş hipertansif bireylerde, gelecekte yapılabilecek olan, beyin damarlarında aterosklerotik değişiklik derecesini gösteren deneysel çalışmalar ile, HT'un bu olaylara ne derecede katkısı bulunduğu daha net bir şekilde anlaşılabilir.

HT'un yanında DM, ASKAH, sigara içimi ve hiperlipidemi gibi aterosklerotik risk faktörleri, lökaryotik hastalarda karşımıza sık çıkmaktadır. Bu bilgi, çeşitli çalışmalar ile de ortaya konmuştur. Bu risk faktörlerinin aynı zamanda

serebrovasküler hastalıklarda da sık görülmesi, lökaryozisin SVO oluşumundaki basamaklardan biri olabileceğini akla getirmektedir (1, 3, 32).

Yapılan bazı çalışmalarda lökaryozisin, vasküler orjinli kognitif bozukluğun bulunduğu hastalarda daha sık bulunduğu gösterilmiştir. Mental disfonksiyon veya Binswanger tip vasküler demans, beyin oksijen metabolizmasında azalma ile yakın ilişki içindedir (2, 6, 12, 33, 34, 35). Binswanger'de korteks ve subkortikal yapılar arasında meydana gelen diskonneksiyonun, kortikal disfonksiyona ve demansa yol açtığı düşünülmektedir. Beyaz maddedeki inkomplet infarkt veya lakün gibi iskemik lezyonlar, serebral korteks ve subkortikal yapılar arasında nöronal ağda diskonneksiyona neden olabilir (2, 36, 37, 38). Bizim çalışmamızda da grupların MMS ortalamaları arasında istatistiksel farklılık gözlenmiştir (KW:15,54 $p<0,0001$). LA grubunun MMS değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuş ($p<0,01$), LA ile SVO ve SVO ile kontrol gruplarının MMS değerleri arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Lökaryozisli alanda, periventriküler beyaz madde hasarının, serebral korteks ile subkortikal yapılar arasında diskonneksiyona neden olması, bu bulguyu açıklamaktadır. İskemik serebrovasküler hastalığı bulunan bireylerde MMS'nin, lökaryotik bireyler ile kıyaslandığında daha yüksek sonuçlar vermesinin nedeni, bu infarktların kognitif fonksiyonlar açısından kritik bölgede olmamaları ile açıklanabilir.

Lökaryozisli hasta grubunda MMS ile ortaya konan kognitif etkilenmenin dışında iki hastada yürüyüş bozukluğu ve düşme eğilimi olduğu görüldü. Bu hastalarda yine alt ekstremitelerde de DTR'nde artış olduğu saptandı. Bu refleks artışına ekstansör plantar yanıt eşlik etmiyordu. Piramidal yolların kısmen etkilendiğini gösteren bu nörolojik muayene bulgularına sahip olan hastalarda bulunan lökaryozis, görece olarak diğer hastaların lökaryotik alanlarından daha yaygın idi.

Normal MRS spektrumunda gözlenen parametreler, MI, Cho, Cr, NAA, glutamin ve glutamattır (16, 17). Bizim çalışmamızda kullandığımız parametreler ise MI, NAA ve Cr olup, bu parametrelerden NAA/Cr ve MI/Cr değerleri incelenmiştir.

Bu çalışmada, kullandığımız parametreleri genel olarak tartışmak yerine, tek tartışmanın, parametrelerin analiz edilmesi açısından daha uygun olacağı düşünüldü.

NAA/Cr :

Bazı çalışmalar, NAA'nın kantitatif değerini, bazı çalışmalar ise bu çalışmada olduğu gibi Cr ile oranını kullanmaktadır. Her iki parametre ile yapılan çalışmalar birbirleri ile tutarlıdır (17). NAA nöronal bir belirteç olduğu ve santral sinir sisteminin nöron kaybına neden olan bütün hastalıklarında kantitatif değeri azalacağından lökaryozis için spesifik bir belirteç değildir.

Çalışmamızda, Grup I'deki hastalarda lökaryotik bölgeden alınan NAA/Cr-1 değeri ile aynı hastalardaki normal görünümlü beyaz maddenin NAA/Cr-2 değeri arasında istatistiksel olarak anlam bulunmadı ($p>0.05$). Yine Dunn's çoklu karşılaştırma testine göre, lökaryotik alan NAA/Cr değeri, kontrol grubu periventriküler NAA/Cr değerine göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamı yoktu ($p>0.05$). Bu bulgular, lökaryotik alanda belirgin bir NAA kaybı olmadığını gösteriyordu. Pantoni ve ark. (1)'nin belirttiği üzere MRS datasından elde edilen bilgilerde LA'li alanlarda NAA konsantrasyonunda değişiklik olmaksızın, myelin fosfolipidlerinde azalma bulunduğu görülmüştür. Bu da, beyaz madde değişikliklerinin, gri maddeyi tutan değişikliklerden bağımsız olarak oluştuğu hipotezini desteklemektedir.

Yine lökaryozisli hastaların normal görünümlü beyaz maddesinden alınan NAA/Cr değeri, kontrol grubunun normal görünümlü beyaz maddesinden alınan NAA/Cr değerine göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamı yoktu ($p>0.05$). Bu bulgu, görüntüleme yöntemleri (Kraniyal BT) ile, henüz lökaryozisin görünür hale gelmediği erken dönemlerde bile, hipoperfüzyona bağlı değişikliklerin subkortikal beyin dokusunu etkilemeye başladığı düşüncesini telkin ettirmektedir.

Helenius ve ark. (39), lökaryotik alan, infarkt alanı ve normal beyaz madde üzerinde diffüzyon -MRG ile yaptıkları bir çalışmada bu bulguyu desteklemişlerdir.

Grup II'deki hastalarda kronik dönem infarkt alanından alınan NAA/Cr-1 değeri, aynı hastalardaki normal görünümlü beyaz maddeden alınan NAA/Cr-2 değerine göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0.01$). Kronik dönem infarkt dokusunda, normal görünümlü beyaz maddeye göre NAA kaybı mevcuttu. Yine kronik dönem infarkt alanından alınan NAA/Cr değeri, kontrol grubunun normal görünümlü beyaz maddesinden alınan NAA/Cr değerine göre ($p<0.001$) ve lökaryotik alandan alınan NAA/Cr değerine göre ($p<0.01$) daha düşük bulundu. Bu bulgular, literatürde Federico ve ark. (23)'nin NAA'nın bütün infarktlı bölgelerde önemli derecede düşük bulunduğunu gösteren çalışmaları ile uyumluydu. Yine bu bulgular, Roitberg ve ark. (20)'nin belirttiği, kronik infarkt alanında nöron ve nöronal fonksiyonun kaybının derecesinin belirlenmesinde MRS'nin önemine işaret etmekteydi.

NAA, nöronların ve aksonların içinde bulunan bir nöronal belirteç olup, beyin dokusunun mitokondrilerinde yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, iskeminin erken dönemlerinde laktat piki ile beraber, NAA'da düşüklüğün görüldüğü, iskemik bölgenin kronikleşmesiyle NAA kaybının daha belirgin hale geldiği gösterilmiştir (23, 24, 40). İskemik alandan yapılacak olan dönemsel MRS' ler ile NAA kaybının derecesinin belirlenmesi ve dolayısıyla hastalığın prognozu hakkında bilgi elde edilmesi mümkündür.

MI/Cr :

Beyindeki MI metabolitinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. MRS'deki MI pikinin orjini hakkındaki tartışmalar halen devam etmektedir (16). Yapılan çalışmalarda MI artışının görüldüğü bazı patolojiler tespit edilmiştir. Bunlar; Alzheimer hastalığı, hipernatremi, hiperglisemi, kronik hipoksi, renal yetmezlik, fronto-temporal demans, Pick hastalığı ve multiple sklerozdur (17, 19). Subklinik

gidiş bile olsa, hepatik ensefalopati ve hiponatremide ise MI, normalden daha düşük bulunmuştur (17, 19).

Çalışmamızda grup I'deki hastalarda lökaryotik bölgeden alınan MI/Cr-1 değeri, aynı hastalardaki normal görünümlü beyaz maddenin MI/Cr-2 değerinden daha yüksek olup, bu yükseklik istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ($p<0.0001$).

Lökaryotik dokuda, normal görünümlü beyaz maddeye göre myoinositol artışı mevcuttu. Yine Dunn's çoklu karşılaştırma testine göre, lökaryotik alan MI/Cr değeri, kontrol grubu periventriküler MI/Cr değerinden daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Grup II'deki hastalarda kronik dönem infarkt alanından alınan MI/Cr-1 değeri ise, aynı hastalardaki normal görünümlü beyaz maddeden alınan MI/Cr-2 değerine göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber ($p<0.05$); lökaryozisde bu değerinde daha yüksek çıkması, myoinositol artışı ile gösterilen gliyozisin, lökaryotik dokuda kronik dönem infarkt alanına göre daha belirgin olduğunu göstermekteydi. Yine kronik dönem infarkt alanından alınan MI/Cr değeri, kontrol grubunun normal görünümlü beyaz maddesinden alınan MI/Cr değerine göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda proton-MRS ile Alzheimer hastalığı (AH)'ndeki belirgin myoinositol artışının gösterilmesi, AH etyopatogenezinde suçlanan inositol hipotezini desteklemektedir (41, 42, 43, 44). Jolles ve ark. (45), inositol polifosfat enzimi fosfotidilinositol kinazda azalmış aktivite olduğunu göstermişler ve AH'nda beyinde inositol polifosfat kaskadında spesifik bir defekt varlığını öne sürmüşlerdir. Bu defekt, sonucunda artan myoinositolün AH'nda β -amiloid depositlerle birlikte, nöronal plakların oluşumunda katkıda bulunduğu düşünülmektedir (46).

Serebral inositol metabolizmasının yolları aşırı derecede komplekstir ve tam olarak anlaşılammıştır. MI için ana biyosentez yerinin beyin dışında olması

ihtimaline rağmen, gösterilen yolların hepsi beyindedir. Oluşan ara ürünlerin çoğu, düşük konsantrasyonlarda olduğundan, in-vivo MRS ile tespit edilemezler. Asıl membran fosfolipidi fosfotidilinositol ise rölatif olarak immobildir ve MRS görünürlüğü yok gibidir. Alzheimer patogenezindeki serebral MI artışı için en az beş mekanizma öne sürülebilir (47, 48, 49, 50):

1. MI, AH'nın bilinen histolojik olaylarından birinin (amiloid, plaklar ya da yumaklar) spesifik bir metabolik belirteçidir.
2. MI'ün Alzheimer demanslı beyinde nöronların yerini alan, MI'den zengin hücre tipleri (glial hücreler) için bir belirteç olabileceği ve gliosis alanlarını işaret ettiği düşünülmektedir.
3. Hücre membranında (olasılıkla glial hücre), MI'ün daha yüksek bir kararlı durum konsantrasyonu ile sonuçlanan artmış sodyum-MI aktivitesi bulunmaktadır. Bu mekanizma, Down sendromunun fibroblastları için öne sürülmüş, fakat AH'nda bulunamamıştır.
4. MI'ün fosfotidilinositol dönüşümünü sağlayan enzimin inhibisyonu, postmortem beyinde, azalmış fosfotidilinositolü açıklar.
5. Erken AH'da (ve olasılıkla Down sendromunda) artmış inositol monofosfat aktivitesi, inositol-1 fosfatın MI'e dönüşmesi ile sonuçlanabilir. İnositol monofosfat, inositol-1 fosfat kaskadında en kuvvetli regüle edilen enzim olarak görünmektedir.

Huang ve ark. (47), AH için yüksek risk taşıdığı bilinen Down sendromlu erişkinlerde proton-MRS kullanarak yaptıkları bir çalışmada, demansın başlangıcından önce MI'de belirgin bir artış saptanıp buna NAA düşüklüğünün eşlik etmediğini göstermişlerdir. Yine Kantarci ve ark. (41), AH'nın patolojik progresyonunda başlangıç MRS bulgusu olarak MI/Cr değerinde bir artış olduğunu, NAA/Cr değerindeki düşüklüğün yanı sıra Cho/Cr değerinde bir artışın, hastalığın daha geç evrelerinde ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Bütün bu çalışmalarda MI artışının bulunması, gliyotik aktivitenin arttığını göstermektedir.

Öyle görünüyor ki AH'nın erken döneminde öncelikle MI artışı meydana gelirken, daha geç dönemlerde buna NAA kaybı eşlik etmektedir.

Çalışmamızda, MMS ile, kognitif yıkımın SVO ve kontrol grubuna göre çok daha belirgin olarak etkilendiğinin gösterildiği lökaryotik hastalarda, AH'nın erken dönemindekine benzer şekilde MRS bulgusu olarak MI/Cr artışı olduğu ve NAA/ Cr değerlerinde pek bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir.

Lökaryotik bölgede belirgin NAA düşüklüğü olmadan MI'un anlamlı olarak artışı, LA'li hastalarda arteriyol yapısını bozan risk faktörlerinin sıklıkla bulunması; kronik damar hastalığı ve kanlanma bozukluğuna bağlı olarak, bu bölgede nöron ya da akson kaybı (nekroz) öncesinde gliyozis geliştiğini düşündürmektedir. Kognitif fonksiyonların yitimi açısından işe bakıldığında ise, lökaryozisin demans gelişimi açısından erken evrede bir belirteç olup olmadığı akla gelmektedir. Bu hastalarda ileride Alzheimer tipi demansın gelişme oranının, normal popülasyona göre bir farklılık gösterip göstermediğinin inceleneceği çalışmalar, konuya aydınlık getirecektir.

SONUÇ

HT'a uzun süre maruz kalma, LA etyopatogenezinde birincil öneme sahiptir. Bunun yanında SVO'larda da risk faktörü olan DM, ASKAH, sigara içimi ve hiperlipidemi, lökaryozise sıklıkla eşlik etmektedir. Ortak risk faktörlerine sahip olmaları nedeniyle LA, SVO gelişiminde bir basamak olarak düşünülmelidir.

Lökaryotik hastalarda kognitif yıkım, kognitif fonksiyon açısından kritik bölgede olmayan infarkta sahip iskemik SVO'ı bulunan hastalara ve normal popülasyona göre daha belirgindir.

Proton MRS ile yapılan çalışma sonucunda, kronik infarkt alanında belirgin olan NAA kaybına karşılık, lökaryotik alanda belirgin bir NAA kaybı bulunmamaktadır. Bununla beraber MI artışı, lökaryotik alanda, kronik dönem infarkt alanına ve normal popülasyona göre oldukça belirgindir.

Proton MRS ile AH'nın erken döneminde öncelikle MI artışı meydana gelirken, daha geç dönemlerde buna NAA kaybının eşlik ettiği çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur. LA'in MRS bulgularının, erken dönem Alzheimer demansı ile gösterdiği benzerlik, lökaryozisin demans gelişimi açısından erken evre bir belirteç olabileceğini akla getirmektedir.

Lökaryotik bireylerde ileride, Alzheimer Hastalığı gelişip gelişmeyeceğini göstermeye yönelik yapılabilecek çalışmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Lökaryozis (LA)'in proton Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) bulgularının, iskemik dokuya mı, yoksa normal dokuya mı benzelik gösterdiğini saptayabilmek ve bu bulgular ile LA'de görülen kognitif yıkım arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek amacıyla 44 vakadan oluşan bir çalışma yaptık. Vakaların 25'ini LA'li bireyler, 10'unu iskemik serebrovasküler olay (SVO)'lu bireyler, 9'u ise LA için risk faktörlerine sahip olup, LA'i bulunmayan bireyler oluşturuyordu. Vakaların hepsine rutin kan tetkikleri, nörolojik muayene ve 'Mini Mental Status Examination' (MMS) yapıldı. Lökaryotik periventriküler bölgeye, kronik dönem infarkt alanına ve normal görünümlü beyaz maddeye proton MRS uygulandı. Tüm vakaların N-asetil aspartat (NAA), myoinositol (MI) ve Kreatin (Cr) değerleri ölçülerek; NAA/Cr ve MI/Cr parametreleri elde edildi. Elde edilen veriler, 'Kruskal Wallis testi', 'Dunn's çoklu karşılaştırma testi', 'Wilcoxon testi', 'ki-kare testi' ve 'Spearman korelasyon testi' ile değerlendirildi.

Analiz sonuçlarına göre, LA' e en sık eşlik eden risk faktörünün HT olduğu görüldü. LA grubunun MMS skorları, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.01$). Lökaryotik bölgeden alınan NAA/Cr değeri ile normal görünümlü beyaz maddeden alınan NAA/Cr değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Kronik dönem infarkt alanından alınan NAA/CR değeri ile, normal görünümlü beyaz madde ve lökaryotik alandan alınan NAA/Cr değerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$ ve $p<0.01$). Lökaryotik bölgeden alınan MI/Cr değeri ile normal görünümlü beyaz maddeden alınan MI/Cr değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.0001$). Kronik dönem infarkt alanından alınan MI/Cr değeri ile normal görünümlü beyaz madde arasında, lökaryotik bölgedeki kadar olmasa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

LA'li alanda NAA konsantrasyonunda belirgin bir değişiklik olmamasına karşılık, MI artışının belirgin olduğu saptandı. Alzheimer Hastalığı'nda Proton MRS ile yapılan çalışmalarda erken dönemde öncelikle MI artışı meydana gelirken, daha geç dönemlerde buna NAA kaybının eşlik ettiği göz önünde bulundurularak LA'in MRS bulgularının, erken dönem Alzheimer demansı ile benzerlik gösterdiği görüldü. Lökaryotik hastalarda kognitif yıkımın belirgin olması, bu benzerliği desteklemekteydi. Lökaryozisin demans gelişimi açısından erken evre bir belirteç olabileceği ve bu konuya yönelik yapılacak olan çalışmalara gereksinim olduğu düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Pantoni L., Garcia J.H. : Pathogenesis of leukoaraiosis, a review. Stroke 1997; (28):652-9.
2. Pantoni L., Garcia J.H. : The significance of cerebral white matter abnormalities 100 year after Binswanger's report, a review. Stroke 1995; (26):1293-1301.
3. Yao H., Sadoshima S., Ibayashi S. : Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. Stroke 1992; (23):1673-7.
4. Briley p., Haroon S., Sergent S. : Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? Neurology 2000; (54):90-4.
5. Gouny S., Dury J., Nicoli F. : A multiparametric data analysis showing the potent localized proton MR spectroscopy of the brain in the metabolic characterization of neurological disease. J Neurol Sci 1993; 118(2):123-33.
6. Loeb C., Gandolfo C., Croce R. : Dementia associated with lacuner infarction. Stroke 1992; (23):1225-9.
7. Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Marsden C.D. : Neurology in clinical practice, Volume II. Third edition, 2000.
8. Adams R.D., Victor M., Ropper A. : Principles of neurology. Sixth edition, Mc Graw-Hill International Edition, 1997.

9. Kumral K., Kumral E. : Santral sinir sisteminin damarsal hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları, 1993.
10. Yemişçi M., Gürer G., Dalkara T. : İskemik inmede gelişen fizyopatolojik olaylar. Türkiye Klinikleri, Nöroloji 2004; 2(1):22-31.
11. Elibol B., Söylemezoğlu F., Ünal I. : Nitric oxide is involved in ischemia-induced apoptosis in brain. Neuroscience 2001; (105):79-86.
12. Yamauchi H., Fukuyama H., Nagahama Y. : Brain arteriolosclerosis and hemodynamic disturbance may induce leukoaraiosis. Neurology 1999; (53):1833-8.
13. Kawamura J., Stirling Meyer J., Tereyama Y. : Leukoaraiosis correlates with cerebral hypoperfusion in vascular dementia. Stroke 1991; (22):609-14.
14. Kurumatani T., Kudo T., Ikura Y. : White matter changes in the gerbil brain under chronic cerebral hypoperfusion. Stroke 1998; (29):1058-62.
15. Lodder J., Bamford J., Kappelle J. : What causes false clinical prediction of small deep infarcts. Stroke 1994; (25):86-91.
16. Rudkin T.M., Arnold D.L. : Proton MR Spectroscopy in diagnosis and treatment of cerebral diseases. Arch Neurol 1999; (56):919-26.
17. Ricci P.E. : Proton MR Spectroscopy in ischemic stroke and other vascular disorders. Neuroimaging Clin N Am. 1998; 8(4):881-900.
18. Castillo M., Smith J.K., Kwock L. : Correlation of myoinositol levels and grading of cerebral astrocytomas. AJNR 2000; (21):1645-9.

19. Ramin L., Tognolo W.A., Spotti A.R. : Proton MR Spectroscopy: Clinical applications in patients with brain lesions. Sao Paulo Med. J. 2003; 121(6).
20. Roitberg B., Khan N., Tuccar E. : Chronic ischemic stroke model in cynomolgus monkeys: behavioral, neuroimaging and anatomical study. Neurol Res. 2003; 25(1):68-78.
21. Rex A., Shonk M., Shonk T. : Evaluation of automated MR Spectroscopy: Application in Alzheimer Disease. AJNR 1995; (16):1779-82.
22. Waldman AD., Rai GS. : The relationship between cognitive impairment and in vivo metabolite ratios in patient with clinical Alzheimer Disease and vascular dementia: a proton MR Spectroscopy study. Neuroradiology 2003; 45(8):507-12.
23. Federico F., Simone I.L., Lucivero V. : Prognostic value of proton MR Spectroscopy in ischemic stroke. Arch Neurol. 1998; (55):489-94.
24. Nicoli F., Lefur Y., Ranjeva J: Metabolic counterpart of decreased apparent diffusion coefficient during hyperacute ischemic stroke: a brain proton MR Spectroscopy imaging study. Stroke 2003; 34(7):82-7.
25. Saunders DE. : MR Spectroscopy in stroke. Br Med Bull 2000; 56(2):334-45.
26. Jones D.K., Lythgoe D.L., Horsfield M.A. : Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with Diffusion Tensor MRI. Stroke 1999; (30):393-7.

27. Inzitari D. : Leukoaraiosis. An independent risk factor for stroke ? Stroke 2003; (26): 118-23.
28. Jorgensen H.S., Nakayama H., Raaschou H.O. : Leukoaraiosis in stroke patients. Stroke 1995; (26):588-92.
29. Miyao S., Takano A., Teramoto J. : Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. Stroke 1992; (10):1434-8.
30. Inzitari D., Cadello M., Marranci ML. : Vascular deaths in elderly neurological patients with leukoaraiosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62(2):177-81.
31. Briley DP., Wasay M., Sergent S. : Cerebral white matter changes (leukoaraiosis), stroke and gait disturbance. J Am Geriatr Soc 1997; 45(12):1434-8.
32. Scroder S., Roytta M., Raiha T. : Clinical features of leukoaraiosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60(4):431-6.
33. O'Sullivan M., Lythgoe DJ., Pereira AC. : Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis. Neurology 2002; 59(3):321-6.
34. Rao SM., Mittenberg W., Bernardin L. : Neuropsychological test findings in subjects with leukoaraiosis. Arch Neurol 1989; 46(1):40-4.
35. Bracco L., Campani D., Baratti E. : Relation between MRI features and dementia in cerebrovascular disease patients with leukoaraiosis, longitudinal study. J Neurol Sci 1993; 120(2):131-6.

36. Van Gijn J. Leukoaraiosis and vascular dementia. *Neurology* 1998; 51(3): 83-8.
37. De Reuck J., Decoo D., Strijckmans K., Lemahieu I. : Does the severity of leukoaraiosis contribute to senil dementia? A comparative computerized and positron emission tomographic study. *Eur Neurol* 1992; 32(4):199-205.
38. Yamauchi H., Fukuyama H., Ogawa M. : Callosal atrophy in patients with lacuner infarction and extensive leukoaraiosis. An indicator of cognitive impairment. *Stroke* 1994; 25(9):1788-93.
39. Helenius J., Soinne L., Salonen O. : Leukoaraiosis, ischemic stroke and normal white matter on diffusion-Weighted MRI. *Stroke* 2002; 33(1):34-45.
40. Perros P., Deary IJ., Sellar RJ. : Brain abnormalities demonstrated by magnetic resonance imaging in adult IDMM patients with and without a history of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetec Care* 1997; 20(6):1013-8.
41. Kantarci K., Reynolds G., Petersen RC. : Proton MR Spectroscopy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: comparison of 1.5 and 3 T. *AJNR* 2003; 24(5):843-9.
42. Miller BL., Moats RA., Shonk T. : Alzheimer disease: depiction of increased cerebral myoinositol with proton MR Spectroscopy. *Radiology* 1993; 187(2):433-7.
43. Kantarci K., Jack CR., Xu YC. : Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Neurology* 2000; 55(2):210-7.

44. Moats RA., Ernst T., Shonk TK. : Abnormal cerebral metabolite concentrations with probable Alzheimer Disease. *Magn Reson Med.* 1994; 32(1):110-5.
45. Jolles J., Bothmer J., Markerink M. : Phosphatidyl inositol kinase is reduced in Alzheimer disease. *J Neurochem.* 1992; (58):2326-9.
46. Ross BD., Ernst T. : Clinical tools for 90's: MR Spectroscopy and metabolite imaging. *Eur J. Radial.*1992; (14):128-140.
47. Huang W., Gene E.A., Daly E.M. : High Brain myoinositol levels in the predementia phase of Alzheimer Disease in adults with Down's Syndrome: A H MRS study. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1879-86.
48. Ross BD. : In vivo MR Spectroscopy of human dementia. *Neuromaging Clinics of North America* 1998; 8(4):809-22.
49. Yonkner BA., Mesulam M. : Beta-amyloid and the pathogenesis of Alzheimer Disease. *N Eng J Med.* 1991; 325:1849-57.
50. Bador-Goffer RS., Josepho B., Bechelard HS. : Neuronal-glia metabolism under depolarizing conditions. *Biochem J.* 1992; 225-230.