

MRG ile normal görünümlü beyaz ve gri cevherde yaşlanmanın etkilerinin ADC değerleri ile saptanabilirliği

Yasemin M. Karadeniz Bilgili, Birsen Ünal, Tuba Kendi, Ilknur Simşir, Haydar Erdal, Sinef Huvaj, Simay Kara, Gülşah Bademci

AMAÇ

Çalışmamızda, MRG ile normal görünümlü beyaz ve gri cevherde, yaşlanma ile beyin dokusunda izlenen mikroskopik değişikliklerin, su difüzyonu değerinin matematiksel ölçümü olan ADC değeri (apparent diffusion coefficient= görünürdeki difüzyon katsayısı) ile saptanabilirliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

MRG ve difüzyon ağırlıklı tetkikleri doğal olan, kadrlara göre sekiz alt gruba ayrılan 45 hastanın, "trace" ağırlıklı ADC haritaları kullanılarak, frontal ve oksipital beyaz cevherden ve talamustan ADC değerleri elde olundu. Elde olunan ADC değerlerinin artan hasta yaşı ile istatistiksel fark gösterip göstermediği araştırıldı.

BULGULAR

ADC ortalama değeri frontal beyaz cevherde $0.753 \pm 0.054 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, oksipital beyaz cevherde $0.673 \pm 0.085 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, talamusta $0.763 \pm 0.063 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak saptanmıştır. Frontal ve oksipital beyaz cevherde yaşla birlikte ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış olmakla birlikte, talamusta yaşla ADC değerlerinde saptanan artış istatistiksel olarak farklılık oluşturmamaktadır.

SONUÇ

İlerleyen yaşla birlikte, MRG ile normal olarak saptanan beyaz cevherde, difüzyon ağırlıklı seriler ile su difüzyonunda artış saptanmış olup, bu veri yaşlanmanın getirdiği yapısal değişikliğin yansımaları olarak düşünülmüştür.

Genetik, epigenetik ve çevre faktörlerinin tümünün yaşlanma süreci ile yakın ilişkili oldukları gösterilmiştir (1). Yapılan pek çok anatomik çalışma, yaşlanmanın gerek beyaz gerekse de gri cevherde morfolojik değişikliklerle seyrettiğini göstermektedir (2,3).

Görüntüleme metodları da yaşlanmanın seyri, eşlik eden makro ve mikro boyuttaki yapısal değişikliklerin tespiti amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Beyin omur ilik sıvı (BOS) mesafesinde artış, bazal ganglionlarda ve beyaz cevherde hiperintensiteler, kortikal sulkuslarda beyin atrofisi ile birlikte genişleme, globus pallidus ve putamende demir birikimi ile birlikte izlenen hipointensiteler de dahil olmak üzere, beyin dokusunda yaşlanmanın doğal seyrinde ortaya çıkan makro değişiklikler manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ayrıntılı bir biçimde gösterilmiştir, ancak mikro değişikliklerin saptanması konvansiyonel MRG tekniği ile mümkün olmamaktadır (4,5).

Eko planar difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), makroskopik anatomiye mükemmel gösteren konvansiyonel MRG ile tespit edilemeyen pek çok bilgiyi sunmaktadır (6,7). DAG, kuvvetli manyetik alan gradientleri ile hasta hareketinden minimum etkilenen, su moleküllerinin mikroskopik translasyonel (Brownian) hareketlerindeki değişikliklerin yansıtılmasında son derece hassas yeni bir MRG tekniğidir (8).

Yaşlanmanın otopsi serilerinde, subkortikal beyaz cevherde myelinize fibrillerde azalma ile seyrettiği belirtilmiştir (9).

Çalışmamızda, yaşlanma sürecinde, konvansiyonel MRG ile normal olarak izlenen beyin dokusundaki mikroskopik değişikliklerin saptanmasında, ADC değeri adı verilen su difüzyonu değerinin matematiksel ölçümünün kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem

MRG ve DAG tetkikleri normal olarak tespit edilen (sayısı üçden az ve üç mm'den küçük hiperintens noktasal alanları olan yaşlı hastalar da dahil olmak üzere) 45 hasta 1,5 T (Infinion, Philips Medikal Sistemleri, Cleveland, ABD) cihazı ile kafa sarmalı kullanılarak değerlendirildi.

Hastalar, (0-9) yaş, (10-19) yaş, (20-29) yaş, (30-39) yaş, (40-49) yaş, (50-59) yaş, (60-69) yaş, (70-79) yaş aralıkları esas alınarak sekiz alt gruba ayrıldı.

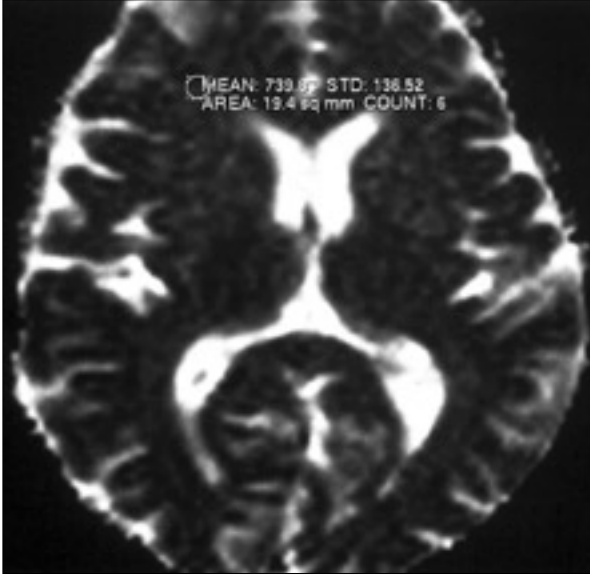
DAG öncesi elde olunan, T1A sekansı (500/10; TR msn/TE msn) ve T2A FSE sekansı (4463/125; TR msn/TE msn) transvers planda, kesit

M. Y. Karadeniz Bilgili (✉), B. Ünal, T. Kendi, I. Simşir, S. Kara, S. Huvaj, H. Erdal
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, Kırıkkale

G. Bademci
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Bölümü, Kırıkkale

28. ESNR Kongresi'nde (11-14 Eylül 2003, İstanbul) poster olarak sunulmuştur.

Gelişi: 21.10.2002 / Revizyon İsteği: 31.10.2003 / Kabulü: 26.06.2003



Resim. DAG ADC haritasında frontal beyaz cevherde 15 yaşındaki hastaya ait ADC değeri.

kalınlığı 5 mm, "intersection gap" 1 mm, "field of view" (FOV) 22x22 cm, ve matriks 256x256 mm ile 20 kesitte elde olundu.

DAG, eko-planar MRG ile, b değerleri 0 ve 1000 sec/mm², TR/TE, 7216/122.8; sapma açısı 90°; FOV 24x24 cm; matriks boyutu 128x128 mm, kesit kalınlığı 5 mm, ve "interslice gap" 2.5 mm olmak üzere 43 saniyede 20-24 aksiyel kesit kullanılarak elde olundu. ADC değeri, "trace" ağırlıklı ADC haritalarının üzerinden, her bir hasta için aynı alan ve her bir hemisfer için simetrik alan seçimine dikkat edilerek ortalama 22±5 mm² alandan yapılan ölçümlerle elde olundu (Resim).

Çalışmamızda, örnekleme alanı olarak, ilerleyen yaşla belirgin hacimsel değişikliğin olduğu yapılan çalışmalarla saptanan frontal lob ve son yıllarda frontal lobla kıyaslandığında daha az olmakla birlikte hacim kaybı tespit edilen oksipital lob seçildi (10, 11).

Ayrıca gri cevher değerlendirilmesi için, lokalizasyon kolaylığı açısından talamustan örnekleme yapıldı. Çalışmamızda, her bir hasta için sağ ve sol tarafta olmak üzere frontal beyaz cevherde, oksipital beyaz cevherde ve talamusta olmak üzere hastanın yaşından habersiz bir radyolog tarafından toplam altı ölçüm yapıldı. Dekatlara göre 8 alt gruba ayrılan 45 hastanın, yaş ile ortalama ADC değerleri ara-

sındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile araştırıldı.

Bulgular

Hasta grubumuz toplam 45 hastadan (2-72 yaş) oluşmakta olup, ortalama hasta yaşı 38.91±17.78 yıl olarak tespit edildi. Frontal ve oksipital beyaz cevher ve talamus için ortalama ADC değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Ayrıca her bir yaş grubu için frontal ve oksipital beyaz cevherden elde olunan ortalama ADC değerleri Tablo 2 ve 3'de belirtilmiştir.

Her bir noktadan elde edilen ADC değerlerinin yaşla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Saptanan bu pozitif korelasyon, frontal ve oksipital beyaz cevherde istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanırken, talamusta bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmadı (r=0.297 p=0.048, r=0.317 p=0.034, r=0.118 p=0.441 sırasıyla).

Tartışma

DAG, öncelikli olarak santral sinir sisteminde erken serebral iskemide, multipl skleroz, gliom, beyin apsisi ayırıcı tanısında kullanıldığı gibi, benign-malign karaciğer kitlelerinin, abdominal kistik kitlelerin ayırıcı tanısında ve kemik iliği değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (12-17). DAG, elde olunma süresindeki hız ve uygulama kolaylığı nedeniyle akut enfarkt tanısı başta olmak üzere pek çok araştırma merkezinde rutin beyin incelemesinin bir parçası haline gelmiştir (4).

İnsan beyinde su moleküllerinin difüzyonu doku mikroçevresi ile sınırlandırılmıştır. Difüzyondaki artış, azalmış kısıtlamadan ya da artmış su içeriğinden kaynaklanabilir. Yaşlanma sürecindeki beyin mikroçevresi Huttenlocher ve ark. tarafından araştırılmış ve sinaptik dansitede 16-72 yaşları arasında belirgin değişiklik izlenmemiş olup, 72 yaş sonrasında sinaptik dansitede azalma saptanmıştır (18). Bu değişikliğin, su moleküllerinin kısıtlanmasında azalmaya ve artmış difüzyona neden olabileceği düşünülmektedir (4, 18).

DAG, su moleküllerinin mikroskopik hareketlerine hassas olup, difüzyon derecesindeki değişiklikler, su moleküllerinin mikroskopik çevredeki difüzyon derecesindeki değişiklikleri yansıtmaktadır (4). Beyinde difüzyon özelliklerinin gerek yapısal (fibril oryantasyonu) gerekse de dinamik doku özelliklerini (enerji metabolizması) yansıttığı bildirilmektedir (19).

DAG ile normal görünümlü beyinde yaşlanma ile ortaya çıkan değişikliklerin araştırılması yaşlanma sürecinin

Tablo 1. Normal görünümlü beyaz ve gri cevherden elde olunan ortalama ADC değerleri ve dağılım aralığı (ADC=mm²/sn x10⁻³)

Ölçüm yeri	ADC değeri r ve p değeri	ADC dağılım aralığı
Frontal beyaz cevher	0.753±0.054 r=0.297 p=0.048	0.736-0.769
Oksipital beyaz cevher	0.673±0.085 r=0.317 p=0.034	0.647-0.699
Talamus	0.763±0.063 r=0.118 p=0.441	0.743-0.782

Tablo 2. Frontal beyaz cevherden elde edilen ortalama ADC değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş aralığı	ADC değeri (mm ² /sn x10 ⁻³)
<10	0.705±0.032
10-19	0.738±0.31
20-29	0.721±0.038
30-39	0.763±0.049
40-49	0.748±0.041
50-59	0.774±0.042
60-69	0.759±0.061
70-79	0.840±0.16

Tablo 3. Oksipital beyaz cevherden elde edilen ortalama ADC değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş aralığı	ADC değeri (mm ² /sn x10 ⁻³)
<10	0.624±0.112
10-19	0.618±0.12
20-29	0.643±0.049
30-39	0.669±0.06
40-49	0.656±0.05
50-59	0.678±0.05
60-69	0.788±0.09
70-79	0.874±0.24

anlaşılmasında önem taşımaktadır. Araştırmacılar, matüre olan beyinde difüzyonun yaş bağımlı olduğunu belirtmişlerdir (4). Yaş bağımlı normal difüzyon değerlerinin bilinmesi, hipertansif ensefalopati, obstrüktif ensefalopati gibi difüz değişikliklerin değerlendirilmesinde önem kazanmaktadır.

Günümüzde yaşlanma sürecinin beyin mikroçevresine hassas olan inkoherent su hareketlerine duyarlı bir tetkik olan DAG ile değerlendirildiği pek çok çalışma yapılmaktadır (1,4,19). Gideon ve ark. tek yönlü gradyent kullanarak elde ettikleri beyaz cevher ADC değerleri ile yaşlanma arasında anlamlı korelasyon saptamış olmakla birlikte, difüzyonunun anizotropik (fibril oryantasyonuna bağlı olarak difüzyon derecesi değişebilmekte) olduğu göz önünde bulundurulurken, çalışmamızda X,Y ve Z eksenlerindeki üç gradyentin ortalaması alınması esasına dayanan ve yüksek kalitede otomatik ADC haritaları da bulunan "trace" difüzyon kullanılmıştır (20). Ayrıca Nusbaum ve ark. beyaz cevher gibi organize mikroçevresi olan dokuların anizotropik difüzyonun kantitatif ölçümünü sağlayan, relatif anizotropi difüzyon tensor görüntüleme kullanarak, ilerleyen yaş ile relatif anizotropik değişiklikleri araştırmışlardır, bu yöntemle suyun difüzyon yolu ile iletimi efektif difüzyon tensoru D ile karakterize edilmekte, D'nin anizotropik kısmının magnitudü olarak tanımlanan relatif anizotropi de yaşlanma ile beyaz cevherde azalma göstermektedir (1). Chun ve ark.

yaptıkları çalışmada ise, periventriküler beyaz cevherle kıyaslandığında, tüm beyin ortalama difüzyon katsayısında yaşla daha zayıf bir korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (4). Diğer bir çalışmada, 60 yaş üstü hastaların beyaz cevher ADC değerlerinin, 60 yaş altındaki hastalara göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (9). Çalışmamızda ise, beyaz ve gri cevherde ilerleyen yaşla saptanan ADC değerlerindeki artışın sadece beyaz cevherde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yarattığı saptanmıştır. İnsan beyininde subkortikal beyaz cevherde, çoğu akson myelinizedir, aksonların etrafındaki membranların ve çevreleyen myelin kılıfın beyaz cevher difüzyonuna bariyer teşkil ettiği düşünülmektedir (9). İlerleyen yaşla, perivasküler mesafelerde ve subaraknoid mesafede boyut artışının olduğu kadar damar cidarlarındaki incelmeye sonucunu kan beyin bariyerindeki gecici kaçakların da serbest su difüzyonunun ve ADC değerlerinin artış nedenlerini oluşturduğu düşünülmektedir (21). Araştırmalarda 50 yaşa kadar myelin kılıf yapısında belirgin değişiklik saptanmazken, ileri yaşlarda %10-15'lik bir kayıp tespit edilmekte, bu nedenle yaşla artan difüzyon, aksonların yapısındaki ve miyelin kılıflarındaki azalmaya da bağlanmaktadır (17). Talamusta, ilerleyen yaşla saptanan beyaz cevhere kıyasla daha az oranda izlenen su difüzyonundaki artış ise hem talamusta yer alan beyaz cevher yollarının varlığına hem de talamusun nöron, myelinize akson yanında dendritler de dahil ol-

mak üzere kompleks bir histolojik yapıya sahip olması ile açıklanabilir (9).

Yaşlanma ile birlikte, beyaz cevher total hacminde azalmanın ortaya çıktığı otopsi ve MRG sonuçları ile bilinmektedir (1). MRG kesitlerinde beyaz cevher hiperintensitelerinin beyaz cevher volüm kaybının işaretçisi olmadığı da tespit edilmiştir. Bu nedenle, yaşlanma ile birlikte MRG'lerde izlenen intensite değişikliklerinin haricinde difüz bir değişikliği düşündürmektedir (1). Çalışmamızda, elde edilen beyaz cevherde ADC değerlerindeki yaşla orantılı artış da, bu verileri destekler biçimde, bu alanların MRG ile doğal olarak saptanmasına rağmen, yaşlanma ile ortaya çıkan, yaygın ancak mikroskopik düzeyde süreden değişikliğin varlığına işaret etmektedir.

THE EFFECT OF AGING ON THE APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT OF NORMAL APPEARING WHITE AND GRAY MATTER

PURPOSE: To test if the apparent diffusion coefficient (ADC) values reflect the ultrastructural changes of normal appearing white and gray matter with advancing age.

MATERIALS AND METHODS: We selected 45 patients with normal MRI and DW imaging findings. DW and MRI imaging was performed and for each patient the average ADC on trace images of the frontal and occipital white matter and the thalamus were compared with increasing patient age.

RESULTS: The average ADC value was $0.753 \pm 0.054 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ in frontal white matter, $0.673 \pm 0.085 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ in occipital white matter, and $0.763 \pm 0.063 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ in the thalamus. For white matter, ADC values increased with advancing age. Although ADC tended to increase with age, comparison of individual thalamic ADC and patient ages did not reach statistical significance.

CONCLUSION: Advancing age is associated with a small but statistically significant increase of water diffusibility in human white matter. This increase may reflect mild structural changes with normal aging.

Key words: • aging • brain • diffusion magnetic resonance imaging

Tani Girisim Radyol 2004; 10:4-7

12. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1081-1088.
13. Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1997; 204:739-744.
14. Baur A, Stabler A, Bruning R, et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 1998; 207:349-356.
15. Yamashita Y, Namimoto T, Mitsuzaki K, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas diagnostic value of diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1998; 208:605-609.
16. Sener RN. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Comput Med Imaging Graph* 2001; 25:299-326.
17. National Cancer Institute sponsored study of classifications of Non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage of Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135.
18. Huttenlocher PR. Synaptic density in human cortex-developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 1979; 163:195-205.
19. Meier-Ruge W, Ulrich J, Bruhlmann M, Meier E. Age-related white-matter atrophy in the human brain. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 673:260-269.
20. Gideon P, Thomsen C, Henriksen O. Increased self-diffusion of brain water in normal aging. *J Magn Reson Imaging* 1994; 4:185-188.
21. Stewart PA, Magliocco M, Hayakawa K, et al. A quantitative analysis of blood-brain barrier ultrastructure in the aging human. *Microvasc Res* 1987; 33:270-282.

Kaynaklar

1. Nusbaum AO, Tang CY, Buchsbaum MS, Wei TC, Atlas SW. Regional and global changes in cerebral diffusion with normal aging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:136-142.
2. Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 1994; 51:874-887.
3. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Wolters EC, Ravid R, Kamphorst W. Histopathologic correlates of white matter on MRI in Alzheimer's disease and normal aging. *Neurology* 1995; 45:883-888.
4. Chun T, Filippi CG, Zimmerman RD, Ulug AM. Diffusion changes in the aging human brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1078-1083.
5. Jernigan TL, Press GA, Hesselink JR. Methods of measuring brain morphologic features on magnetic resonance images. Validation and normal aging. *Arch Neurol* 1990; 47:27-32.
6. Sorensen AG, Wu O, Copen WA, et al. Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging. *Radiology* 1999; 212:785-792.
7. Schaefer PW. Applications of DWI in clinical neurology. *J Neurol Sci* 2001; 186:25-35.
8. Tekşam M, Casey SO, Michel E, Truwit CL. İskemik olmayan lezyonlarda difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme. *Tani Girisim Radyol* 2002; 8(1):31-37.
9. Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR, DeLong DM, MacFall JR. The effect of aging on the apparent diffusion coefficient of normal-appearing white matter. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:425-430.
10. Hazlett EA, Buchsbaum MS, Mohs RC, et al. Age-related shift in brain region activity during successful memory performance. *Neurobiol Aging* 1998; 19:437-445.
11. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci* 2003; 23:3295-301.