



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BEYİN TÜMÖRLERİNİN EVRELENDİRMESİNDE
‘DYNAMIC SUSCEPTIBILITY CONTRAST’ PERFÜZYON
GÖRÜNTÜLEME VE ‘ARTERIAL SPIN LABELING’
GÖRÜNTÜLEMENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper BATAK

Antalya, 2015



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BEYİN TÜMÖRLERİNİN EVRELENDİRMESİNDE
‘DYNAMIC SUSCEPTIBILITY CONTRAST’ PERFÜZYON
GÖRÜNTÜLEME VE ‘ARTERIAL SPIN LABELING’
GÖRÜNTÜLEMENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper BATAK

Tez Danışmanı: Prof.Dr. A. Utku ŞENOL

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2015

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlaması sırasında çalışmalarına ışık tutan tez danışmanım, değerli hocam Prof.Dr. A. Utku Şenol'a ve tez çalışmama büyük katkılar sağlayan değerli hocam Prof.Dr. Kamil Karaali'ye;

Uzmanlık eğitimim sürecinde tüm bilgilerini, deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof.Dr. H. Timur Sindel'e, Prof.Dr. Oğuz Bircan'a, Prof.Dr. Can Özkaynak'a, Prof.Dr. Ali Apaydın'a, Prof.Dr. Adnan Kabaalioğlu'na, Prof.Dr. S. Metin Çubuk'a, Prof.Dr. A. Gökhan Arslan'a, ProfDr. Can Çevikol'a, Doç.Dr. Emel Alimoğlu'na, Yrd.Doç.Dr. Kağan Çeken'e, Uz.Dr. Özhan Özgür'e;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi doktor, teknisyen, hemşire, yardımcı personel ve sekreter arkadaşlarıma;

Hayatımın her anında ve tüm eğitim sürecimde karşılıksız sonsuz sevgi ve sabırlarını benden esirgemeyen, bütün başarılarımda en büyük katkıya sahip olan ve daima varlıkları ve sevgileriyle bana güven veren annem, babam, ablam ve eşim Dr. Fatma Batak'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
Çizelgeler Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. MSS Tümörlerinin Sınıflandırılması ve Evrelendirilmesi	4
2.1.1. Astrositik tümörlerin evrelendirilmesi	5
2.1.2. Prognostik bir faktör olarak tümör evresi	7
2.1.3. Astrositik tümörler	7
2.1.4. Oligodendrogliyal tümörler	10
2.1.5. Ependimal tümörler	10
2.1.6. Koroid pleksus tümörleri	11
2.1.7. Nöronal ve mikst nöronal-gliyal tümörler	12
2.1.8. Pineal tümörler	13
2.1.9. Embriyonal tümörler	13
2.1.10. Sellar bölgenin tümörleri	13
2.1.11. Ekstraaksiyel tümörler	13
2.1.12. Lenfoma	14
2.1.13. Gliomatozis serebri	15
2.1.14. Metastaz	16
2.2. Perfüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme	16
2.2.1. Dynamic susceptibility contrast yöntemi	19
2.2.2. T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme	24
2.2.3. “Steady-state” (kararlı durum) görüntüleme	24
2.2.4. Arterial spin labeling (arteriyal spin işaretleme)	25
2.2.4.1. Sürekli (devamlı) ASL (dASL)	28
2.2.4.2. Puls ASL (pASL)	29
2.2.4.3. Pseudocontinue ASL (pDASL)	32
2.2.4.4. Hız selektif ASL	33
2.2.4.5. ASL sinyal dinamikleri ve kantifikasyonu	33

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
3.1. Hasta Grubu	38
3.2. MR Tekniği	38
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi	41
3.4. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	62
7. ÖZET	64
8. ABSTRACT	65
9. KAYNAKLAR	66

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADC	Apparent diffusion coefficient
AIF	Arterial Input Function
AODG	Anaplastik Oligodendrogliom
ASL	Arteriyel Spin Labeling
BOLD	Blood Oxygen level-Dependent
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CBF	Cerebral Blood Flow
CBV	Cerebral Blood Volume
dASL	Sürekli (devamlı) ASL
DNET	Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör
DSC	Dynamic susceptibility contrast
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EPI	Echo Planar Imaging
EPISTAR	Echo-Planar Imaging and Signal Targeting with Alternating Radiofrequency
FAIR	Flow-Sensitive Alternating Inversion
GRASE	Gradient and Spin-echo
GBM	Glioblastoma Multiforme
Gd	Gadolinium
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MT	Manyetizasyon Transferi
MTT	Mean Transit Time
ODG	Oligodendrogliom

pASL	Puls ASL
pDASL	Pseudocontinue ASL
PICORE	Proximal inversion with a Control for OFF-Resonance Effects
QUIPSS	Quantitative Imaging of Perfusion Using a Single Subtraction
rCBV	Relative cerebral blood volume
ROI	Region of Interest
ROC	Receiver Operating Characteristic
rSI	Relative Sinyal İntesite
SNR	Signal to Noise Ratio
TE	Time to Echo
TILT	Transfer Insensitive Labeling Technique
TR	Time to repeat

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Zaman-sinyal intensite eğrisinde kontrast maddenin beyne ulaşmasından önce izlenen plato, değer kontrastın beyne ulaşması ile derin ve keskin bir iniş gösteriyor (T2 duyarlılık etkisi). Kontrastın beyni terk etmesi ile birlikte sinyal intensitesi başlangıçtaki plato değere dönüyor.	21
2.2. Konsantrasyon-zaman eğrisi ve CBV, CBF ve MTT'nin hesaplanması	23
2.3. Arteriyel spin labelling perfüzyon MRG: temel konsept. Arteriyel kan işaretlenir ve bir gecikmeyi takiben görüntüleme düzlemi veya hacmine girer, bu esnada bir taraftan işaretlemenin T1 zayıflaması meydana gelmektedir. İşaretlenmiş ve kontrol durumlarından anlık görüntüler elde edilerek birbirinden çıkartılır, bunun sonucunda serebral kan akımı (CBF) ile orantılı intensite gösteren bir fark görüntüsü elde edilir.	26
2.4. Devamlı ASL ve puls ASL yöntemi (tek kesit uygulaması). dASL için, işaretleme düzleminde geçen arteriyel kan sürekli ince kesitte inversiyon ile işaretlenir. Kontrol eldesi manyetizasyon transfer etkilerini dikkate alır fakat arteriyel kanı etkilemez. Prototip pASL yöntemleri arasında işaretleme ve kontrol dilim inversiyonu kullanan EPSTAR ve işaretleme için nonselektif bir inversiyon pulsu ile kontrol için görüntüleme düzlemi üzerine merkezlenmiş selektif inversiyon pulsu kullanan FAIR bulunmaktadır.	31
2.5. Q2TIPS Sekansı. QUIPSS2'nin ekstra saturasyon pulsunun yerini daha iyi kesit profilleri sağlayan ince periyodik saturasyon pulsarı alır.	32
2.6. ASL deneyinde kontrol ve işaretli görüntüleri arasındaki çıkartılmış hemodinamik sinyali göstermektedir.	35
3.1. Zaman intensite eğrisi (rCBV, TO, TTP, MTT açıklamaları ile birlikte)	39

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
3.2.	3D ASL-GRASE puls sekansı	40
3.3.	Sol frontal lobda Glioblastom evre 4. Tümöral lezyona ve karşı normal serebral hemisferde beyaz cevhere ROI yerleştirilerek ölçümler yapılmıştır.	42
3.4.	Aynı hastanın ASL görüntüsünde ROI yerleştirilerek sinyal intensite ölçümü gösterilmektedir.	43
4.1.	rCBV, rSİ değerleri için ROC grafiği	50
4.2.	38 yaşında kadın hasta, sol fronal lobda T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens ve kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde belirgin kontrast enhansmanı göstermeyen lezyon, patolojik tanı; evre 2 oligoastrositom. DSC-CBV haritasında ve ASL-CBF haritasında lezyonda perfüzyon artışı izlenmemiştir.	51
4.3.	62 yaşında erkek hasta, sağ frontoparietal lobda, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde kontrast enhansmanı gösteren lezyon, patolojik tanı; evre 4 Glioblastom. DSC-CBV haritasında ve ASL- CBF haritasında lezyonda belirgin perfüzyon artışı mevcuttur.	52
4.4.	64 yaşında erkek hasta, sağ frontal lobda, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde kontrast enhansmanı gösteren lezyon, patolojik tanı; evre 4 Glioblastom. DSC-CBV haritasında perfüzyon artışı mevcut iken ve ASL- CBF haritasında lezyonda perfüzyon artışı izlenmemiştir. DSC perfüzyonun duyarlılığının daha yüksek olduğuna örnek bir olgu	53

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. DSÖ merkezi sinir sistem tümörleri 2007 evrelemesi	5
3.1. Çalışmada kullanılan 3T MR cihazı çekim sekans ve parametreleri	39
4.1. Hastaların demografik bulguları, patolojik evreleri ve perfüzyon parametreleri	46
4.2. Düşük ve yüksek evre tümörlerin erkek ve kadınlar arasındaki dağılımı	47
4.3. Düşük ve yüksek evre gruplarının rCBV değerleri	47
4.4. Deneyimli 2 farklı gözlemcinin kalitatif (görsel) ASL perfüzyon artışı değerlendirmesi	48
4.5. Deneyimli 2 farklı gözlemcinin kalitatif (görsel) DSC perfüzyon artışı değerlendirmesi	48
4.6. Kalitatif (görsel) ASL perfüzyon artışı ile histopatolojik evre arasındaki ilişki	49
4.7. Kalitatif (görsel) DSC perfüzyon artışı ile histopatolojik evre arasındaki ilişki	49
4.8. DSC perfüzyon görüntülemeye rCBV ile histopatolojik evre arasındaki ilişki	51

1. GİRİŞ

Primer ve sekonder merkezi sinir sistemi tümörlerinin yıllık insidansı, 100.000 kişide 10-17 arasında olup, yetişkin popülasyonda tüm kanserlerin %2'sini oluşturmaktadırlar. Bu tümörler pediatrik popülasyonda hematolojik malignitelerden sonra ikinci sırada gelmektedir (1).

Erkeklerin beyin tümörü tanısı alma ihtimali kadınlara göre daha fazla olup, erkek:kadın oranı 1.5:1'dir. Ancak menenjiyom gibi tümörlerde kadınlarda risk erkeklerden daha fazladır. Beyin tümörlerinin insidansı yaşla birlikte, özellikle 30 yaş sonrasında artmaktadır. Beyin tümörü sebeplerini araştıranlar, genetik etkenler ve çevresel maruziyeti ortak görüş olarak bildirmektedir (2).

Çocukluk çağında astrositom ve medulloblastomlar gibi infratentoriyal tümörler daha sık saptanırken erişkin yaş grubunda ise supratentoriyal gliyal tümörler belirgin olarak sık gözlenirler (3).

Beyin tümörleri başlıca primer tümörler ve metastazlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Metastazlar, değişik serilerde merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin %20-40'ını oluşturmaktadır. Primer beyin tümörleri, beyin parankiminden (intraaksiyal) kaynaklanabileceği gibi meninkslerden köken alan tümörler gibi beyin parankiminin dışından da (ekstra-aksiyal) kaynaklanabilir (4).

Geniş stereotaktik beyin biyopsi serilerinde, en sık intraaksiyel beyin kitleleri yüksek evre primer neoplaziler (olguların %36'sı), düşük evre primer neoplaziler (%33), metastazlar (%8), lenfoma (%5), demyelinizan ve enflamatuar durumlar (%3), enfarktler (%2) ve abselerdi (%1). Geniş biyopsi serilerinde, gliomlar, tümeaktif demyelinizan lezyonlar ve ensefalitler, enhancesman göstermeyen beyin lezyonlarında görülen patolojik durumlardır (1).

En sık rastlanılan primer beyin tümörleri, glial hücrelerden köken alan gliomlardır. Gliomların yaklaşık %60'ını astrositomlar oluşturmaktadır (4).

Düşük evreli glial tümörler genellikle 20-40 yaş arası hastalarda ortaya çıkar, oysa yüksek evreli glial tümörler sağ kalımı kısa yaşlı hastalarda ortaya çıkar. Yüksek evreli tümörler düşük evre tümörlerden patolojik olarak

kanıtlanmış, artmış hücresel atipi, nükleer pleomorfizm, neovasküler proliferasyon ve nekrozla ayırtedilebilir (1).

Görüntüleme yöntemleri, intrakraniyal tümör tanı ve tedavisinde önemli yere sahiptir. İntrakraniyal tümör tanısında en sık kullanılan yöntem, yüksek yumuşak doku çözünürlüğüne sahip olması nedeniyle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'dir. MRG'nin intrakraniyal tümörlerdeki başlıca rolü, tümörün tanısı, klasifikasyonu, tedavi planlaması ve tedavi sonrası izlemdir (1).

Konvansiyonel MRG'ye ek olarak birçok ileri görüntüleme yöntemi klinik uygulamada kendisine yer bulmuştur. Bu ileri MRG yöntemleri, konvansiyonel MRG'nin sağladığı anatomik bilgiden daha fazlasını sunmaktadır. Fizyolojik bilgi ve kimyasal içerik bilgisi vermektedirler. Perfüzyon görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, MR Spektroskopi ve "blood oxygen level-dependent" (BOLD) görüntüleme sık kullanılan ileri tekniklerdir. İntra-aksiyel lezyonları ekstra-aksiyel olanlardan ayırmak konvansiyonel MRG ile çoğu zaman yapılabilmektedir. Önemli sorun intraaksiyel lezyonlarda biopsiye gerek kalmadan lezyonu karakterize etmektedir. İleri MRG yöntemlerinin kullanımı konvansiyonel MRG'nin lezyon karakterizasyonundaki tanısal doğruluğunu arttırmaktadır (1).

Perfüzyon MRG, beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde önemli bir yardımcı ileri görüntüleme tekniği olarak kabul görmüştür (5). Bu teknikle parankimal bölgede dağılan kanın kararlı durumu ölçülür. Perfüzyon yalnızca kan akımının hızı ya da hacmine bağlı değildir; dokunun kapiller yatağının yapısı da perfüzyonu etkiler (6).

Perfüzyon görüntüleme neoplastik büyüme için gerekli olan angiogenezis hakkında bilgi sağlar. Tümörlerde neoplastik faktörler ile uyarılmış angiogenezis geçirgenliği artmış anormal yapılı damarlar oluşmasına neden olur ve bu tümörler perfüzyon görüntülerde artmış perfüzyon parametreleri gösterir (1).

Perfüzyon MRG yönteminde, herhangi bir izleyici ajanın serebrovasküler sistemden geçişi sırasında oluşturduğu sinyal değişikliklerinden yararlanılarak fizyolojik bilgi edinilir. Böylelikle beyin dokusunda herhangi bir nedenle bozulan kan akımındaki değişiklikler kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilir. İzleyici

ajan deuterium oksit ve gadopentetate dimeglumin gibi ekzojen ya da su protonları gibi endojen olabilir (7).

Perfüzyon görüntülemeye kullanılan başlıca iki yöntem dynamic susceptibility contrast yöntemi (DSC) ve arteriyel spin labeling (ASL) yöntemleridir.

Bu çalışmada manyetik rezonans görüntüleme ile beyin tümörü tanısı ya da şüphesi olan hastalara preoperatif çekilen rutin perfüzyon görüntüleri (DSC ve ASL) evreleme amaçlı değerlendirilerek hastaların histopatolojik sonuçları ile karşılaştırmayı ve evrelemedeki tanısal doğruluğu saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MSS Tümörlerinin Sınıflandırılması ve Evrelendirilmesi

Sinir sistemi tümörlerinin histolojik tiplemesinin ilk baskısı Zülch tarafından 1979'da yayınlanmıştı. İkinci basım tanısal patolojiye immünohistokimyanın girmesiyle ortaya çıkan ilerlemeleri ifade etmekte olup, bu versiyonu Kleihues ve arkadaşları düzenlemişti. Üçüncü basım, Kleihues ve Caveness tarafından düzenlendi, 2000 yılında yayınlandı. Dördüncü versiyonda Kasım 2006'da Heidelberg'deki Alman Kanser Araştırma Merkezi'nde 25 patolog ve genetikçinin istişareleri ve 50 diğer katılımcının katkılarıyla 2007 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) santral sinir sistemi tümörleri sınıflaması oluşturuldu (8).

Histolojik evreleme bir neoplazinin biyolojik davranışını tahmin edebilme yollarından biridir. Klinik ortamda, tümör evresi tedavi kararlarını, özellikle adjuvan radyoterapi ve spesifik kemoterapi protokollerinin seçilmesini etkileyen önemli bir unsurdur. DSÖ sinir sistemi tümörleri sınıflaması katı bir histolojik evreleme sisteminden ziyade çok çeşitli neoplazileri kapsayan bir "malignite skalası" olan bir evreleme planıdır (8).

Evre I lezyonlar, düşük proliferatif potansiyeli olan ve sadece cerrahi rezeksiyonu takiben kür ihtimali bulunan lezyonlardır. Evre II lezyonlar genellikle infiltratif natürde olup, düşük seviyede proliferatif aktivite göstermelerine rağmen sıklıkla nüks ederler. Bazı tip evre II tümörler daha yüksek malignite evrelerine ilerleme eğilimi gösterirler, örneğin, düşük evre astrositomlar anaplastik astrositom veya glioblastoma dönüşebilirler. Benzer dönüşümler oligodendrogliom ve oligoastrositomlarda da görülebilir. DSÖ evre III ifadesi genellikle nükleer atipi ve aktif mitotik aktivite dahil histolojik malignite bulguları olan lezyonlar için kullanılır. DSÖ evre IV lezyonlar ise sitolojik olarak malign, mitotik olarak aktif, nekroza yatkın, tipik olarak hızlı bir preoperatif ve postoperatif hastalık evrimi olan ve ölümle sonuçlanan lezyonlardır. Evre IV lezyonlara örnekler arasında glioblastoma, embriyonal neoplazilerin çoğu ve sarkomların çoğu sayılabilir. Çevre dokuların yaygın infiltrasyonu ve kraniospinal yayılma eğilimi bazı evre IV neoplazilerin karakteristik özellikleridir (8).

2.1.1. Astrositik tümörlerin evrelendirilmesi

Evreleme sistemi sistematik olarak değerlendirilmiş ve diffüz infiltratif astrositik tümörlerin spektrumuna başarıyla uygulanmıştır. DSÖ sisteminde evre I iyi sınırlı pilositik astrositomdur. DSÖ diffüz infiltratif astrositik tümörleri yalnızca sitolojik atipi mevcutsa evre II (diffüz astrositom), anaplazi ve mitotik aktivite de gösterenleri evre III (anaplastik astrositom) ve ek olarak mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz barındıranları evre IV olarak tanımlamaktadır. DSÖ evre IV için bazı yazarlar yalnızca endotel proliferasyonu ölçütünü, yani endotelin çok-tabakalı olarak görülmesini kabul etmektedir. Ancak evre IV için DSÖ sınıflaması glomeruloid mikrovasküler proliferasyonları da kabul etmektedir (8).

Çizelge 2.1. DSÖ merkezi sinir sistem tümörleri 2007 evrelemesi (8).

	I	II	III	IV		I	II	III	IV
1.Nöroepitelyal tümörler									
a. Astrositik tümörler									
Pilositik astrositom	*				Pineositom	*			
Pilomiksoid astrositom		*			Pineal parankimal tümör		*	*	
Subependimal dev hücreli astrositom	*				Pineoblastom				*
Pleomorfik ksantastrostitom		*			Papiller tümörler		*	*	
Diffüz astrositom		*			i. Embriyonal tümörler				
Anaplastik astrositom			*		Medulloblastom				*
Glioblastom				*	Primitif nöroektodermal tümör (PNET)				*
Dev hücreli glioblastom				*	Atipik teratoid rabdoid tümör				*
Gliosarkom				*	2. Kraniyal ve paraspinal sinir tümörleri				
b. Oligodendrogliyal tümörler					Schwannom	*			
Oligodendrogliom		*			Nörofibrom	*			
Anaplastik Oligodendrogliom			*		Pennörom	*	*	*	
c. Oligoastroitik tümörler					Malign periferik sinir kılıfı tümörleri		*	*	*
Oligoastroitom		*			3. Meninks tümörleri				
Anaplastik oligoastroitom			*		Menenjiom	*			
d.Ependimal tümörler					Atipik menenjiom		*		
Subependimom	*				Anaplastik menenjiom			*	
Miksopapiller ependimom	*				Hemanjioperisitom		*		
Ependimom		*			Anaplastik hemanjioperisitom			*	
Anaplastik ependimom			*		Hemanjioblastom	*			
e. Koroid pleksus tümörleri					4. Sellar bölge tümörleri				
Koroid pleksus papillomu	*				Kraniofarinjom	*			
Atipik koroid pleksus papillomu		*			Nörohipfizer granüler hücreli tümör	*			
Koroid pleksus karsinomu			*		Pituositom	*			
f. Diğer nöroepitelyal tümörler					Adenohipfizer onkositom	*			
Anjiyosentrik gliom	*				5. Germ hücre tümörleri				
Astroblastom	*				Germinom				
3.ventrikül kaynaklı kordoid gliom		*			Embriyonal karsinom				
g. Nöronal ve mikst nöronal glial tümörler					Yolk Sak tümörü				
Serebellumun displastik gangliositomu	*				Koriokarsinom				
Desmoplastik infantil astrositom/gangliogliom	*				Teratom				
Disembriyoblastik nöroepitelyal tümör	*				Mikst germ hücreli tümör				
Gangliositom	*				6. Hematopoietik sistem tümörleri				
Gangliogliom	*				Malign lenfoma				
Anaplastik gangliogliom			*		Plazmositom				
4.ventrikülün rozet formasyonlu glionöronal tümörü		*			Granülositik sarkom				
Ekstraventriküler nörositom		*			7. Metastatik tümörler				
Serebellar liponörositom		*							
Paragangliogliom	*								
Papiller glionöronal tümörler	*								
Santral nörositom	*								

2.1.2. Prognostik bir faktör olarak tümör evresi

DSÖ evresi tedaviye yanıt ve klinik sonucu öngörmede kullanılan kriterlerin bir bileşenidir. Diğer kriterler arasında hastanın yaşı, nörolojik performans durumu ve tümör lokalizasyonu gibi klinik bulgular; kontrast enhansmanı gibi radyolojik bulgular; cerrahi rezeksiyonun genişliği; proliferasyon indeksleri; genetik değişiklikler yer almaktadır. Her tümör antitesi için, bu parametrelerin birleştirilmesi prognoz tahminine katkıda bulunmaktadır. Bu değişkenlere rağmen, evre II tümörlü hastalar 5 yıldan uzun süre sağ kalırken, evre III tümörlü hastaların sağkalımı 2-3 yıldır. Evre IV tümörlerin prognozu büyük oranda efektif tedavi rejimlerinin varlığına bağlıdır. Glioblastoma hastalarının büyük çoğunluğu, özellikle yaşlılar, hastalığa bir yıl içerisinde yenik düşmektedir. Diğer evre IV neoplazi hastaları için, manzara biraz daha iç açıcıdır. Evre IV lezyonlar olan serebellar medulloblastoma ve germinoma gibi germ hücreli tümörler, tedavisiz kaldıklarında hızlı bir şekilde ölümcül olmakla birlikte, son teknoloji radyoterapi ve kemoterapi ile sırasıyla %60 ve 80'i aşan 5 yıllık sağkalım oranları elde edilmektedir (8).

2.1.3. Astrositik tümörler

Subependimal dev hücreli astrositom: Tüberoskleroz kompleksinde, klasik olarak foramen Monro komşuluğunda yer alır. Genellikle 2 cm'den büyük, kontrast sonrası belirgin sinyal artışı oluşturan ve intraventiküler obstrüktif hidrosefaliye yol açan lezyonlardır. 2. dekatta oluşumu tipiktir. Tam rezeksiyon ile iyi prognoz ve düşük rekürrens mevcuttur (9,10).

Pilositik astrositom: Çocuklarda en sık primer beyin tümörüdür (10). Yavaş büyüyen, iyi sınırlı, sıklıkla 1. dekatta görülen, DSÖ sınıflamasına göre evre I tümörlerdir. Serebral astrositomların %10'u, serebellar astrositomların %80'i pilositik astrositomdur. Pilositik astrositomlar sıklıkla posterior fossa, optik kiazma hipotalamus bölgesi ve beyin sapında (pons ve medulla) lokalize olur (11).

On yıllık sağkalım oranı %83-70'dir. Benign prognoza rağmen rekürrens siktir, bu nedenle düzenli radyolojik takip önerilmektedir. En sık yerleşim yeri serebellar hemisferlerdir. Serebellar hemisferik veya vermian yerleşen kitlelerde

makroskopik olarak parsiyel kistik, solid mural nodül içeren kitle mevcuttur. Kalsifikasyon oranı düşüktür (%20). Peritümöral ödem görülmez, kanama nadirdir. Postkontrast incelemede solid kısımlarda belirgin boyanma görülür. Orta yaş çocukta, kontrastlanan intraaksiyel kistik lezyon gördüğümüzde öncelikle pilositik astrositom düşünülmelidir (9,10).

Diffüz astrositolar: DSÖ sınıflamasına göre evre II astrositolarını belirtir. Genç erişkinlerde görülür. Anaplastik astrositom ve glioblastoma kadar ilerlemeye yatkınlıkları vardır (11). Hemisferik gliyal tümörlerin %20-30'unu oluşturur, genellikle 20-50 yaşlar arasında görülür. Tipik lokalizasyonu frontal, temporal, frontotemporal ve temporoparietal loblardır. Oksipital lob nispeten az tutulur. Derin, santral yapılardan orijin aldığında genellikle bihemisferik invazyon gelişir (12).

MRG'de infiltratif yapıda nispeten homojen, yavaş büyüyen, fokal veya diffüz, genellikle kontrastlanmayan beyaz cevher kitlesi mevcuttur. Ancak kontrastlandığında yüksek evreli gliyal tümörlere progresyona işaret edebilir (9,10).

Pleomorfik ksantoastrositom: Genç erişkin ve çocuklarda görülen, serebral hemisferde yüzeysel yerleşimli sıklıkla korteksi ve meninksleri tutan, uzamış epilepsiye neden olan, iyi prognozlu astrositik tümörlerdir. En sık temporal lobu tutar. Histolojik olarak DSÖ sınıflamasına göre evre II lezyonlardır. Tipik olarak iyi sınırlı, geniş kistik komponentlere ve kontrastlı serilerde yoğun kontrast tutulumu gösteren multipl dağınık mural nodüllere sahip tümörlerdir (10,11).

Anaplastik astrositom: Diffüz astrositom ile glioblastoma multiforme (GBM) arası biyolojik davranışta bulunan, patolojik olarak evre III tümörlerdir. Her yaşta görülmekle beraber en sık 5. dekada rastlanır (13).

MRG'de genel olarak kontrastlanmayan (nadir fokal, yamasal, nodüler kontrastlanma) frontal ve temporal lobda beyaz cevheri tutan, infiltratif kitle şeklinde görülür. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde kısıtlanma göstermemesi tipiktir. Radyolojik olarak ayırıcı tanıda düşük evreli astrositom, GBM, serebritis, iskemi, oligodendrogliom ve herpes ensefaliti düşünülmelidir. Ortalama yaşam

süresi 2-3 yıl olup, sıklıkla II. derece tümörün rezeksiyonundan sonra rekürrens olarak ortaya çıkar (10).

Glioblastome multiforme: DSÖ sınıflamasına göre evre IV tümörlerdir (11). GBM erişkin çağın en sık görülen primer malign beyin tümörüdür. Altıncı dekatta pik yapar, 30 yaş altında nadir görülür (12). Erkekler daha sık olarak etkilenmektedir. Erkek/kadın oranı 1.5/1 civarındadır (10).

GBM; selüler pleomorfizm, atipi, mitotik/proliferasyon aktivitesi, tümöral nekroz ve mikrovasküler proliferasyona sahip diffüz infiltratif ve az differansiye astrositik tümörlerdir (14).

Bu tümörlerin patogenezi hakkındaki en geçerli teori; hücrel büyüme ve farklılaşmanın normal genetik kontrolünün bozulması sonucu olduğudur. İki tipi vardır;

- Primer GBM: Yaşlı hastalarda görülen formu olup, biyolojik olarak daha agresiftir. Denovo gelişim gösterir.
- Sekonder GBM: Genç hastalarda görülen formudur. Primer GBM'den daha az agresiftir. Genellikle düşük evreli astrositomların transformasyonu ile gelişir.

MRG'de ileri derecede heterojen olup solid, nekrotik, kistik ve hemorajik alanlar mevcuttur. GBM'de irregüler halka ve karnıbahara benzeyen kontrastlanma genelde tüm olgularda görülür. Tümör ve ödem sınırlarının ayrımı MRG ile bile kesin olarak yapılamamaktadır. Konvansiyonel MRG'de anaplastik astrositom ve glioblastomun birbirinden ayrımı genelde zordur. GBM'nin korpus kallozumu invaze ederek bihemisferik yayılımı karakteristiktir. Nadiren multifokal ve multisentrik olabilir (12).

Klinik olarak yerleşim yerine göre nöbet ya da fokal nörolojik defisit sıktır. Artmış kafa içi basıncı bulguları ve bilinç değişiklikleri görülebilir. Tipik olarak belirtilerin başlangıç süresi kısadır. Prognoz kötü olup, 9-12 ay içerisinde ölümle sonuçlanabilir (10).

2.1.4. Oligodendrogliyal tümörler

Oligodendrogliyom (ODG): En sık 4-5.dekatlarda ortaya çıkmakta ve primer intrakranial tümörlerin %5-10'unu oluşturmaktadır. DSÖ sınıflamasına göre evre 2 olup, ortalama yaşam süresi 10 yıldır. En sık yerleşim yeri frontal lobdur ve kısmen kalsifiye subkortikal / kortikal heterojen kontrastlanan kitle olarak karşımıza çıkar. Klinik olarak nöbet, baş ağrısı, fokal nörolojik defekt görülebilir (10).

Anaplastik ODG (AODG): En sık 4-6. dekatlarda görülür. Prognozu kötü olup ortalama sağ kalım 4 yıldır (10). İntrakraniyal tümörler içerisinde en sık oligodendrogliyomlarda kalsifikasyon görülür. Serebral hemisferin anterior bölümünde, sıklıkla frontal lobda yerleşen ve kalsifikasyon gösteren kitleyi belirleyerek spesifik tanıya yaklaştırmaktadır. Kalsifikasyon mevcut değilse diğer gliyal tümörlerden ayırım zordur (9).

AODG'lerin görüntüleme bulguları; kalın ve düzensiz duvarlı olması, halkasal tarzda kontrast tutmaları ve kitle etrafındaki aşırı ödemdir. Bu özellikler ile birçok olguda GBM'e benzer ve konvansiyonel görüntüleme bulguları ile anaplastik ODG'leri GBM'den ayırmak mümkün olmayabilir (9).

Histopatolojik sınıflamaya göre anaplastik ODG evre 3 olarak değerlendirilmiştir. Daha nadir olmakla birlikte oligodendrogial ve astrositer komponenti beraber içeren formu oligoastrositom olarak isimlendirilir (15).

2.1.5. Ependimal tümörler

Subependimom: Orta-ileri yaş erişkinlerde görülür, DSÖ evre I lezyonlardır. Lezyonların ~%40'ı semptomatik olup, çoğu vakada cerrahi rezeksiyon küratiftir. 4. ventrikül tabanı tipik yerleşim yeri olup ayrıca lateral ventrikül duvarlarında görülebilir. Solid, ~1-2 cm boyutunda iyi sınırlı avasküler kitlelerdir. Büyük lezyonlarda kist, kanama ve kalsifikasyon görülebilir (10).

Ependimom: Ventriküler sistemin ependim tabakasından veya periventriküler beyaz cevherde ependimal rest hücrelerden orijin alır, insidansı %1-5 arasındadır. Pediatrik grupta serebral tümörlerin %10'unu oluşturmakta, erişkin yaşta daha sıklıkla intraspinal bölgede görülmektedir.

İntrakranyal ependimomların 2/3'ü infratentoryal yerleşir. Dördüncü ventrikül tabanından orijin alan, %60 oranda foramen Luschka'dan serebellopontin açığına, foramen Magendi'den sisterna magnaya ekspansiyon yapan kitle saptanır. İkinci sık görüldüğü yer lateral ventrikül gövdesi ve 3. ventriküldür. Çocukta supratentoryal kitlelerin en sık nedeni parankimal ependimomdur. Genellikle periventriküler beyaz cevherde yer alır.

Tümör lokalizasyonu ve boyutlarına göre hidrosefali en sık komplikasyondur. Beyin omurilik sıvısı (BOS) ile yayılım olasıdır. Klinik prognoz kitlenin lokalizasyonu ve anaplazi derecesine bağlıdır. MRG'de makroskopik patolojik bulgulara eşlik eden kalsifik, kistik ve farklı evrelerde hemorajik alanlar ile heterojen sinyal özellikleri mevcuttur.

Ayırıcı tanıda kitlenin lokalizasyonuna göre benign veya malign kitleler olasıdır. Posterior fossa tümörlerinden medulloblastom kitle sınırlarının daha net olması, kalsifikasyonun nadir görülmesi, kontrastı daha diffüz ve yoğun tutması ile ependimomdan farklılık gösterir. Serebellar astrositomlar ise 4. ventrikülü deplase eden, genellikle kistik komponent içeren kitlelerdir (12).

2.1.6. Koroid pleksus tümörleri

Koroid pleksus papillomu: Çocukluk çağında sık izlenir ve bu yaş grubunda %80 lateral ventrikül kaynaklıdır. İleri yaşlarda tüm ventriküllerde eşit sıklıkta izlenir. Yaşamın ilk 2 ayında saptanan pediatrik intrakranyal kitlelerin %40'tan fazlası koroid pleksus papillomudur. Papillomlar panventriküler genişleme ile obstrüksiyona yol açmadan da hidrosefaliye yol açabilirler. Küçük çocukta yoğun kontrastlanan lobule intraventriküler kitle büyük olasılıkla koroid pleksus tümörüdür ancak görüntüleme tek başına papillom - karsinom ayrımı yapamaz (10).

Koroid pleksus karsinomu: Koroid pleksus epitelinden orijin alan DSÖ evre 3 malign tümördür. Bebek ve küçük çocuklarda makrosefali, baş ağrısı ve kusma en sık klinik belirtilerendir.

MRG inceleme ile koroid pleksus papillomundan ayrılması zordur. T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hipo-, izo- veya

hiperintens görülürler, intravenöz gadolinium enjeksiyonu sonrası heterojen kontrastlanma gösterirler. BOS yoluyla yayılabilir, cerrahi öncesinde spinal tarama önemlidir (10).

2.1.7. Nöronal ve mikst nöronal - gliyal tümörler

Gangliogliomlar: Gangliogliomalar nöronal ve gliyal proliferasyon gösteren nadir sıklıkta tümörlerdir. Genç erişkinlerde ve çocuklarda sıktır. Hastaların %60'ı 30 yaşın altındadır.

Gangliogliomlar yavaş büyüyen tümörlerdir. Genellikle temporal lobda görülür. Nadiren beyin sapı, serebellum, pineal bölge, optik sinir/kiazma, intraventriküler ve spinal kordda görülebilir.

En sık klinik bulgu kronik temporal lob epilepsisidir. Uzun süren klinik hikaye, genç erişkin ya da ileri yaş çocuklukta temporal lob kitlesinin varlığı gangliogliomayı düşündürmelidir. MRG'de mural nodülü bulunan kistik, temporal lob kitlesi klasik görünümüdür (10).

Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNET): Tipik olarak uzun süreli parsiyel-kompleks nöbet öyküsü bulunanlarda araştırmak gerekir. Saptanması ve doğru tanı konulması son derece önemlidir. Çünkü DNET'ler epilepsi cerrahisi ile tedavi edilebilen tümörlerdir. Sıklıkla temporal lobda ve superfisyal yerleşirler. Kitle etkisi az olup, vazojenik ödeme neden olmazlar. DSÖ evre I tümörlerdir.

MRG'de; T1AG'de düşük, T2AG'de yüksek sinyal intensitesindedir. İntratümöral kistler görülebilir. Genellikle kontrast tutmazlar (10).

Santral nörositom: Genç erişkinlerde görülür. Tamamına yakını lateral ventrikül gövdesi ya da 3. ventrikül içi yerleşir. Septum pellucidum ya da ventrikül duvarından köken alır. Hastalarda en sık baş ağrısı, artmış intrakraniyal basınç bulguları ve biliş değişiklikleri, nöbet görülür.

İyi sınırlı, intratümöral kistlerin eşlik ettiği lobüle konturlu kitle olup T1AG'de kitlenin solid komponenti minimal hiperintensdir. Kalsifikasyon %50-70 oranında görülür. Kontrast sonrası solid komponenti belirgin sinyal artışı oluşturur. Genellikle benign, cerrahi sonrası lokal rekürrens nadirdir (10).

2.1.8. Pineal tümörler

Pineablastom: Primitif nöroektodermal tümörlere dahildir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. En sık artmış intrakranial basınç bulguları, parinaud sendromu, ataksi görülür. DSÖ sınıflamasına göre evre 4 tümörlerdir. BOS yoluyla yayılım yapar. Trilateral retinoblastom, bilateral retinoblastomlu çocuklarda pineablastomun da eşlik ettiği ve son derece kötü prognozu olan nadir bir varyantı tanımlar (10).

2.1.9. Embriyonal tümörler

Medulloblastom: Çocukluk çağındaki tümörlerin %25'ini oluşturur. Medulloblastomların %30'u erişkin yaşta görülür. Primitif veya nondiferansiye nöroepitelyal hücrelerden orijin alan yüksek derecede malign (DSÖ evre 4) bu tümörün tipik lokalizasyonu 4. ventrikül tavanı ve serebellar vermiştir. Foramen Magendi'den sisterna magnaya hatta spinal kanala, foramen Luschka'dan serebellopontin açığı, akuaduktus, klivus'tan 3. ventriküle yayılabilir. Vermisi tutmayan serebellar hemisferik kitle nadirdir. Klinik olarak baş ağrısı, kusma gibi KİBAS bulguları, ataksi sıktır. Yüksek malignite nedeni ile subaraknoid yayılım, leptomeningeal invazyon olasıdır.

Medulloblastomların MRG görünümü de karakteristiktir. Klasik olarak orta hatta yer alan, homojen, keskin sınırlı kitle saptanır. Nekroz kist ve kalsifikasyon oranı düşüktür. Genelde homojen ve izointens kitlerde paramanyetik kontrast madde sonrası yoğun intensite artımı görülür. Meningeal yayılım gelişirse subaraknoid aralıkta difüz, nodüler boyanma gözlenir. İntratümöral hemoraji, kist ve nekroza bağlı heterojenite görülebilir (12).

2.1.10. Sellar bölgenin tümörleri

Kraniofarinjiom: Rathke kesesi epitelinden türeyen, benign, sıklıkla kısmen kistik, sellar bölge tümörüdür. Bimodal yaş dağılımı mevcuttur, en sık 5-15 olmak üzere ve 50 yaş üzeri görülür. İki tipi vardır: adamatinomatoz (çocukluk döneminde kistik) ve papiller (erişkin döneminde solid).

Hastalarda görme bozuklukları, endokrin bozukluklar, sabah baş ağrısı görülebilir. Tipik olarak yavaş büyüyen DSÖ evre 1 lezyonlardır. Multilobule, genellikle büyük kistik alanlar ve kalsifikasyon bulunan solid kısımları heterojen kontrast tutan tümörlerdir (12).

2.1.11. Ekstraaksiyel tümörler

Menenjiyom: Menenjiomlar, meningeal hücrelerden kaynaklanan neoplazmlardır (8). En yaygın ekstraaksiyel tümör olup, beyin tümörlerinin %15-20'sini oluşturur. Orta ve ileri yaşta sık görülür. Kadınlarda 2 kat daha fazla ortaya çıkar. Çocukluk çağında nadir olup tümörlerin ancak %2'sini oluşturur. Multipl olma eğilimi yüksektir. Parasagital konveksite, anterior silvian bölge, sfenoid kanat, tüberkülüm sella, parasellar alan, optik sinir kılıfı ve olfaktor olukta sık görülür (12).

Genellikle benign, yavaş büyüyen tümörlerdir ve çevre dokuya bası etkisine bağlı olarak nörolojik semptomlara yol açabilirler. DSÖ sınıflamasına göre, evre 1 menenjiomlar benign'dir ve en sık görülen alt tip evre 1'dir. Diğer alt tipler, atipik menenjiyom (evre 2) ve malign menenjiomdur (evre 3) (16).

2.1.12. Lenfoma

Primer MSS'i lenfomaları malign intrakranyal tümörlerin %12-15'ini oluşturmaktadır. İmmüsupresif tedavi görenlerde ve AİDS hastalarında insidansı artmaktadır. Primer serebral lenfoma önceden tüm MSS tümörlerinin %0.3-0.5'ini oluştururken, şu anda tüm primer beyin tümörlerinin %6.6-15.4'ünü oluşturmaktadır (17).

Primer serebral lenfoma yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilir ve cerrahi uygulanmaz. Cerrahi rezeksiyon prognozu etkilemez, fonksiyonel defisitlere ve postoperatif morbiditede artışa yol açar.

Cerrahi girişim patolojik tanı için doku elde etme sırasında yapılabilir. Derin gri cevher, periventriküler alanları ve korpus kallozumu tutar. Serebellar vermis ve beyin sapında da görülebilir. Sekonder lenfomada ekstraaksiyel tutulum daha sıktır.

Konvansiyonel MRG bulguları diğer intrakranyal tümörlere ya da demyelinizan lezyonlara benzeyebilir. T2AG'lerde hipointens sinyal özelliğinde olması gliyomlardan ayırt etmede yardımcı olur. Bu lezyonlar genellikle kontrastlanır, multipl olabilirler, derin gri cevher ve subependimal lokalizasyonlarda bulunabilir ve genellikle korpus kallozumu tutarlar; bu özellikleri ile de GBM'e benzeyebilirler (12).

Yüksek evreli gliyomların primer serebral lenfomalarından ayrılmasında perfüzyon MRG çok önemli rol almaktadır. Lenfomalarda perfüzyon görüntülemesinde azalmış rölatif serebral kan hacmi (rCBV) değerleri görülür. Ayrıca lenfomalarda difüzyon ağırlıklı görüntülerde azalmış apparent diffusion coefficient (ADC) değerleri saptanır (10).

Primer serebral lenfomaların en önemli histopatolojik bulgularından biri anjiosentrik büyüme paternine sahip olmasıdır (tümör hücreleri vasküler yapıların etrafında multipl katmanlar oluştururlar ve perivasküler alanlarda genişleme olur). Endotel hücrelerine ve damar lümenine doğru tümör invazyonu gibi vasküler anormallikler sık görülse de lenfomalarda neovaskülarizasyon belirgin bir özellik değildir (18).

2.1.13. Gliomatozis serebri

Serebral hemisferin en az iki lobu (özellikle korteks) tümör ile diffüz olarak infiltre iken kitle etkisi ve distorsiyon görece azdır. En sık 40-50 yaşlarda görülür; ancak tüm erişkin yaş gruplarında izlenebilir. DSÖ sınıflaması anaplastik astrositom gibi evre III'tür. Bazal ganglionlar ve talamus ile birlikte frontal ve temporal lobların tutulumu seyrek değildir. Gliomatozis olguların yaklaşık yarısında bilateralidir. Beyin sapı tutulumu olabilir; pons, medullaya göre dört kat daha sık etkilenir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ilk bakışta normal olarak yorumlanabilir, ancak dikkat edilirse gri-beyaz cevher ayırımında kayıp ve hafif kitle etkisi görülebilir. MRG kitleyi saptamada daha duyarlıdır; T2 ağırlıklı görüntülerde lezyon diffüz artmış sinyal gösterir. Hem gri hem de beyaz cevher tutulabilir ve lezyon her iki serebral hemisfere yayılabilir. Kontrast tutulumu genellikle yoktur; olduğunda ise minimaldir. Prognoz, yüksek evre gliyal tümör prognozuna eşdeğerdir.

Gliyomatozis serebri GBM'ye dönüşerek çok hızlı büyüme gösterebilir. Bir yıllık sağ kalım %48, üç yıllık sağ kalım ise %7 olarak bildirilmiştir (19).

2.1.14. Metastaz

Tüm beyin tümörlerinin %40-50'sine yakını serebral metastazlar oluşturur (20). Otopsi çalışmalarında, sistemik kanseri olan olguların %25'inde serebral metastaz bulunduğu bildirilmiştir (21).

Metastatik tümörler, MSS'ye hematojen yolla ulaşırlar, büyüdükçe ve geliştikçe neovaskülarizasyonu indüklerler. Meme, akciğer, böbrek, malign melanom ve gastrointestinal sistem maligniteleri beyne sık metastaz yaparlar. Serebral metastazlar beyin herhangi bir yerinde olabilmekle birlikte, klasik olarak gri-beyaz cevher bileşke düzeyindedirler (22).

Bilinen bir malignitesi olan olguda çok sayıda intrakraniyal lezyon metastazı düşündürmelidir. Bununla birlikte serebral metastazların %50'si soliter olduğu için, boyanan intrakraniyal lezyonların ayırıcı tanısı nöroradyolojinin önemli tanısal sorunlarından. Çoklu lezyonlarda ise metastaz, multifokal GBM, enfeksiyon ya da tümefaktif multipl skleroz gibi tanılar düşünülür (23).

Tümör çevresinde değişik derecelerde ödem olabilir. Metastaz ödemi, genellikle korteksi tutmaz ve korpus kallozumdan karşıya geçmez. Klinik, kitlenin yeri ve ödem derecesine bağlıdır. Baş ağrısı, konfüzyon, hemiparezi, nöbet, vizüel bozukluklar, vertigo, kusma gibi bulgular gelişebilir (22).

Serebral metastazlar, metastatik malignensi hastalarında önemli bir mortalite nedenidir. Çok sayıda metastazda tüm beyine radyoterapi uygulanır. Bu hastalarda ortalama yaşam süresi 7 aydır. Soliter serebral metastazda, cerrahi rezeksiyon daha başarılı bir tedavi yöntemi olmakla birlikte bazı soliter metastazlar unrezektabldırlar. Bunlara ek olarak çok sayıda (4'e kadar) ve çapı 3 cm'den küçük metastatik lezyonlarda stereotaktik radyocerrahi uygulanabilir. Ancak 2'den fazla lezyonda stereotaktik radyocerrahinin tüm beyin radyoterapisine üstünlüğü tartışmalıdır. Uygulanacak tedavi yönteminin seçimi için lezyonların sayısı, lokalizasyonu ve boyutu görüntüleme yöntemleri ile belirlenmelidir (24).

2.2. Perfüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme

1989 yılından beri perfüzyon MRG özellikle beyin ile ilgili klinik çalışmalarda yer bulmaktadır. Serebral perfüzyon, kapiller düzeyde kan ile doku arasında oksijen ve metabolit alışverişinin gerçekleşmesini sağlayan belli bir zamanda (dk) belli bir miktardaki beyin dokusundan (100 gr) geçen kanın miktarıdır. Perfüzyon görüntüleme büyük damarlardaki akımın gösterildiği BT anjio ve MR anjio gibi yöntemlerin aksine, mikroskopik düzeyde kan akımının değerlendirilmesine olanak sağlar (6).

Kontrastlı konvansiyonel kraniyal MRG, çoğu intrakraniyal kitlenin saptanmasında ve karakterizasyonunda yeterli olmakla birlikte, kontrast madde ile boyanmanın spesifik olmaması nedeniyle bazı limitasyonları vardır (25). Kontrast madde tutulumu, gerçek tümör vaskülaritesinin değil kan beyin bariyerindeki bozulmanın göstergesidir (26).

Konvansiyonel MRG gliom morfolojisinin belirlenmesine ve gadolinyumlu kontrast madde kullanımı ile kan beyin bariyerinin bozulduğu alanların saptanmasına olanak sağlar. Genel olarak kan beyin bariyerindeki bozulma malignite olasılığını arttırmakla birlikte, yüksek evre bir tümör kontrast madde ile boyanmayabileceği gibi, düşük evre bir tümörün de boyanma olasılığı vardır. Kontrast tutulumu kan beyin bariyerindeki bozulma ve vasküler geçirgenlik artışı hakkında bilgi sağlasa da dinamik olmayan incelemelerde tümör anjiogenezi hakkında kesin bilgi elde etmek ve kantitatif veri almak mümkün değildir (27).

Konvansiyonel MRG'nin özellikle ayırım sağlayamadığı durumlar vardır. Düşük ve yüksek evre glial tümörlerin kesin olarak belirlenmesi, radyoterapi sonrası rekürren lezyonun radyonekrozdan ayırt edilmesi ve postoperatif kontrastlanma ile cerrahi sınırı infiltre eden tümörün ayırımı konvansiyonel kontrastlı MRG'nin yetersiz kaldığı durumlardır. Bu nedenlerden dolayı, 18-florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi gibi nükleer tıp yöntemleri ve perfüzyon MR, difüzyon MR ya da MR spektroskopisi gibi fonksiyonel MR yöntemlerinin klinik kullanımları ve bu alanlardaki araştırmalar da artmaktadır (25).

Serebral perfüzyon görüntüleme, farklı beyin hastalıklarının tanısı ve değerlendirilmesinde önemli role sahiptir. Beyinde perfüzyonun dağılımı lokal metabolik ihtiyaçları yansıtır ve metabolik substratların beyne ulaşımı hakkında bilgi sağlar (28).

Perfüzyon MRG klinik uygulama alanları içerisinde inme, tümörler, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer), migren, epilepsi, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu ve psikiyatrik bozukluklar yer alır. Perfüzyon MRG, özellikle difüzyon MRG ile birlikte uygulandığında iskemik dokunun ve varsa iskemi açısından risk altındaki dokunun ortaya konmasında oldukça etkili bir yöntemdir (6).

Perfüzyon MRG, tümör dokusunun evre ile doğru orantılı vaskülaritesini ortaya koyabilir. Tümör evrelemesinin yanı sıra konvansiyonel incelemede normal dokudan sınırları net ayıramayan tümörlerin cerrahisinde veya biyopsi planlandığında stereotaktik uygulamaya kılavuzluk edebilir. Post operatif dönemde rekürren tümör ve radyasyon nekrozunun ayırtedilmesinde yardımcıdır. Perfüzyon MRG ile yüksek evreli tümör cerrahisi sonrası hiperperfüze tümör dokusu ile hipoperfüze nekroz alanı ayırımı yapılabilmektedir. Yine post operatif dönemde tümör rekürrensi veya tedaviye cevabın değerlendirilmesi de konvansiyonel görüntülere perfüzyon MRG eklendiğinde oldukça güvenilir olmaktadır. Ancak unutulmaması gereken, tüm bunların ayrımının yapılabilmesi için tümör dokusunun hiperperfüze olması şartıdır. İzo veya hipoperfüze tümörlerde ayırım zordur. Bu nedenle postoperatif rekürrens, rezidü ve radyasyon nekrozu açısından tetkik edilecek tümörün preoperatif davranış özelliklerinin perfüzyon ile değerlendirilmiş olması esastır (29,30).

Perfüzyon, kanın dokudaki transportuyla ilişkili olduğundan beyin dokusuna ait perfüzyonun ölçülebilmesi için beyne giden kanın takip edilmesi esasına dayanan vasküler izleyici yani “vascular tracer” metodları kullanılmaktadır.

Perfüzyon miktarını ölçmek için kan ile birlikte damar içinde transportu mümkün bir izleyiciye ihtiyaç vardır. Bu amaçla kullanılan üç çeşit izleyici ajan mevcuttur:

- a. *Yayılabilir ajanlar*: Vasküler ağ yoluyla dokuya girerek venler yardımıyla dokuyu terk ederler. SPECT, Xenon BT perfüzyon görüntülemeye ve bazı Pozitron Emisyon Tomografi (PET) cihazlarında kullanılmaktadır.
- b. *İntravasküler kompartmanda kalanlar*: İntravasküler ajanlar dokuya girmeyip inceleme boyunca vasküler kompartmanda kalırlar. Bu yöntem MRG ve BT perfüzyon incelemede kullanılmaktadır.
- c. *Mikrokürecikler*: Belirli bir zaman içerisinde mikrovasküler ağa hapsolür.

Rutinde intravasküler kompartmanda kalan gadolinium (Gd) kullanımı yaygındır. Gadolinium perfüzyon inceleme için sahip olduğu başlıca özelliği metabolize veya absorbe olmamasıdır. Bu ajanın dokudan ilk geçişı sırasında yakalanması ve analiz edilmesi bu özelliği sayesinde (19).

Damar içindeki kanın beyin dokusuna ulaşp orda yayılmasını ortaya koyan kanın işaretlenmesi iki ayrı yöntemle yapılabilmektedir. Bu izleyici ajan, ekzojen olarak verilebildiği gibi endojen olarak vücuttaki kan protonları da kullanılabilir. Ekzojen izleyici ajan olarak gadolinyumlu kontrast maddeler, endojen izleyici olarak da manyetik olarak işaretlenmiş kan kullanılır (6).

2.2.1. Dynamic susceptibility contrast yöntemi

Doku perfüzyonunun değeriendirilmesi için dynamic susceptibility contrast MRG görüntüleme metodu ilk kez Villringer tarafından öne sürülmüştür. Genel kural olarak paramanyetik kontrast maddeler dokuların T1 ve T2 relaksasyon sürelerinin kısalmasına neden olurlar. Yine genel kural olarak T1 süresi kısa doku T1 ağırlıklı çekimlerde hiperintens, T2 süresi kısa doku T2 ağırlıklı çekimlerde hipointens görülmektedir. Rutin postkontrast incelemelerde T1 ağırlıklı çekimler kullanılır ve patolojik dokuların kontrast madde ile parlaklaşması değeriendirilmektedir. DSC perfüzyon tekniği, beyin kapillerlerinden geçen

yüksek doz paramanyetik kontrast maddenin beyin dokusunda oluşturduğu duyarlılık etkilerine bağlı T2 veya T2* sinyal değişikliklerine dayanır (31).

T2 ağırlıklı spin eko görüntüleri kontrast maddeye daha az duyarlıdır ve anlamlı bir sinyal değişikliği elde edebilmek için 2-4 kat kontrast madde vermek gerekir. Bu nedenle daha çok T2* etkilerinden faydalanılır. Gadolinyum damar içerisinde geçişi esnasında T2* etkisinde azalmaya ve 0,1 mmol/kg'lık standart dozda beyaz cevherde yaklaşık %25 sinyal kaybına neden olur. Bunun sebebi paramanyetik maddelerin manyetik alan distorsiyon etkilerinin olmasıdır. Paramanyetik kontrast ajanın beyin dokusu yatağı içerisindeki ilk geçişi sırasında sinyalin düşmesi her voksel için zaman / yoğunluk eğrisini yaratmak için kullanılır. Kontrast madde damar içi aralıkta sınırlı olmakla birlikte onun suseptibilite etkisi damar duvarının ötesine de ulaşır. Böylelikle beyin dokusundaki her voksel için sinyal düşme derecesi hem dokudaki kapiller damarların lokal konsantrasyonlarına hem de kapiller damarlar içerisindeki gadolinyumun konsantrasyonuna bağlıdır (32).

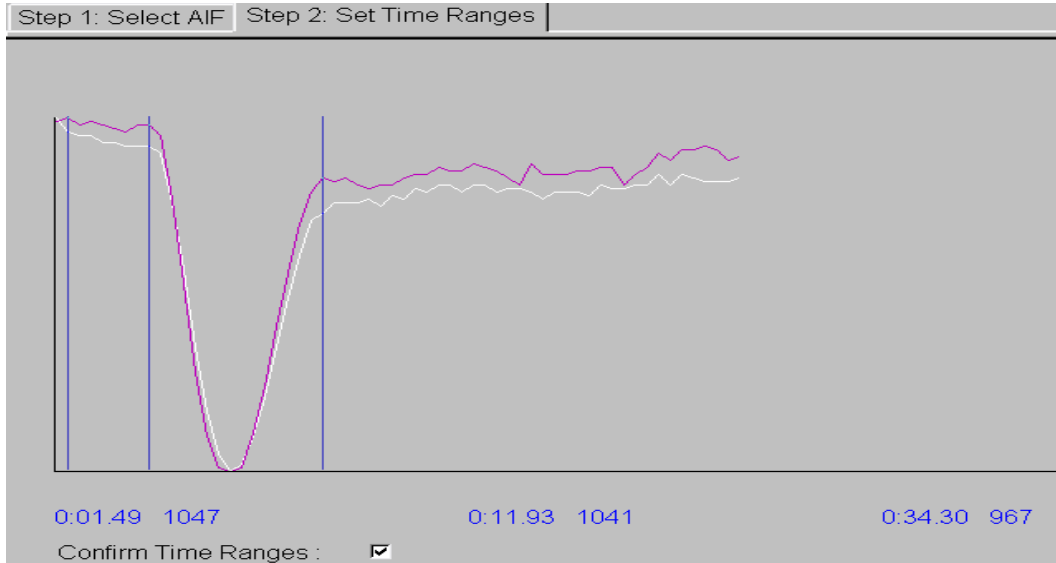
Manyetik alan gradyentlerini hızlıca değiştirilebilen eko-planar görüntüleme yöntemleri çok kesitli perfüzyon MRG bilgilerinin toplanmasını kolaylaştırır. Bu amaçla spin-eko ya da gradyent-eko sekansları kullanılır. Ancak genelde tercih edilen ekoplanar spin-eko sekanslarıdır. Çünkü bu sekans yalnızca kapiller yatak damarlarına yani mikrovasküler yapılara duyarlıdır. Gradyent-eko sekansları ise bu alana daha az duyarlıdır (33).

Paramanyetik kontrast ajan (0,1 - 0,3 mmol/kg) (gadolinyum), geniş bir katater (18-20 gauge) aracılığıyla, saniyede 3-5 ml hızla intravenöz verilir. Damar yolunun durumuna göre bu miktar birkaç ml azaltılabilir (6).

Nörolojik uygulamalarda genelde pompa yardımıyla belirli bir hızda bolus enjeksiyonla kontrast madde verilir ve görüntüdeki sinyal kaybı saniyeler içinde ortaya çıkar. Bolus enjeksiyonun avantajı, belirli dozdaki kontrast ajanın yüksek konsantrasyonlarının, bolus sonrası geçici bir süre için damar içinde yakalanabilmesidir. Bu yüksek konsantrasyonda ortaya çıkan sinyal değişikliği daha fazla olacaktır (34).

Gd'un beyinde indüklediği lokal manyetik alan değişiklikleri kapiller düzeyde oldukça kısa zaman dilimlerinde değişkenlik gösterdiğinden bu değişikliklerin tespitinde ultra hızlı bir görüntüleme yöntemi olan echo planar imaging (EPI) tekniği kullanılmaktadır. Bu sayede toplam 1-2 dakikalık görüntüleme süresinde 1000-1200 ham görüntü elde edilebilmektedir. İşte bu ham görüntülerin incelenmesi sonucu aşağıda tanımlanan perfüzyon parametrelerin ölçümü mümkün olmaktadır. İstenilen beyin bölgesi, Gd'nin 3-5 ml/sn hızla gidecek şekilde total 20 ml miktarda verilmesini takip eden 5. sn'de (ortalama gecikme süresi) incelenmeye başlanır ve inceleme süresi boyunca tekrar tekrar taranır (35).

Gd'nin indüklediği sinyal kaybı MRG cihazına yüklenmiş belirli yazılımlar sayesinde zaman-intensite eğrisi oluşturmak için ölçülür ve hemodinamik parametrelerin kantifiye edilebilmesi için konsantrasyon-zaman eğrisine dönüştürülür.



Şekil 2.1. Zaman-sinyal intensite eğrisinde kontrast maddenin beyne ulaşmasından önce izlenen plato, değer kontrastın beyne ulaşması ile derin ve keskin bir iniş gösteriyor (T2 duyarlılık etkisi). Kontrastın beyne terk etmesi ile birlikte sinyal intensitesi başlangıçtaki platoya yakın değere dönüyor.

Perfüzyon görüntülemeye ölçülen hemodinamik parametreler;

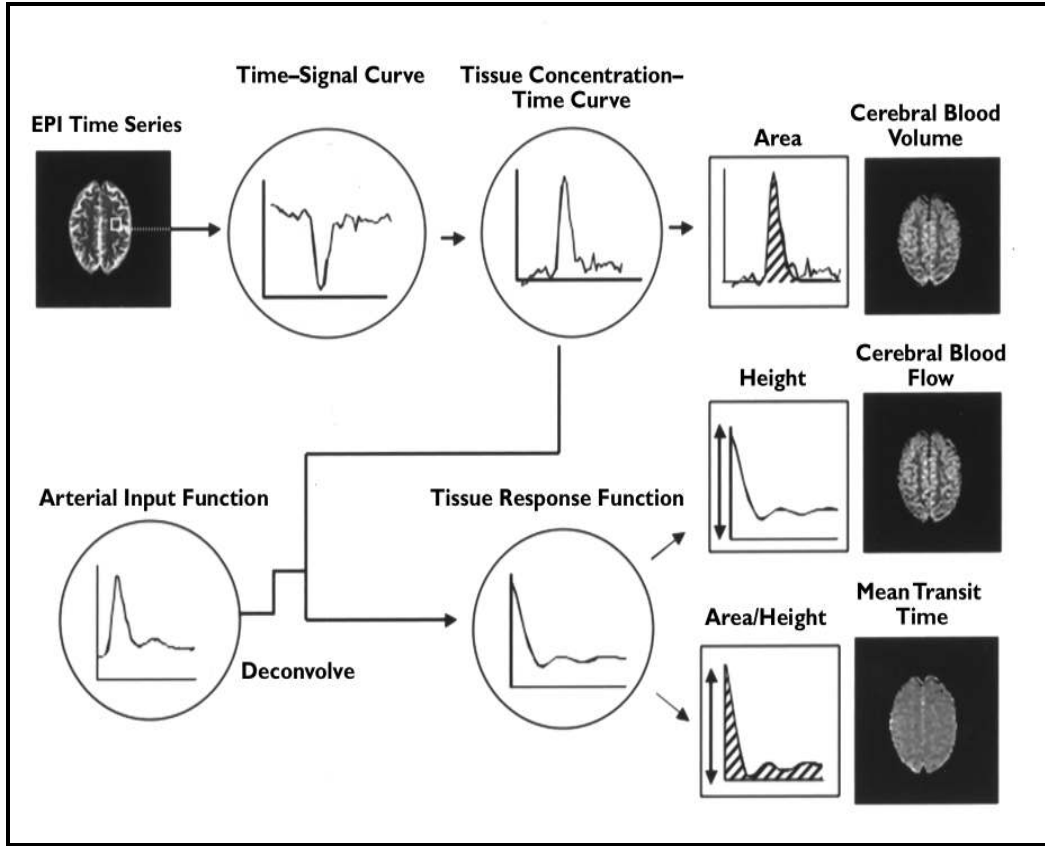
Serebral kan hacmi (Cerebral blood volume=CBV); Belirli bir bölgedeki kan volümünü ifade eder ve birimi ml/100 g beyin dokusudur. CBV haritaları konsantrasyon–zaman eğrilerinin altında kalan alanın matematik integrasyonu ile elde edilir.

Serebral kan akımı (Cerebral blood flow=CBF); Belirli bir bölgeden birim zamanda geçen kan miktarını ifade eder ve birimi ml/100 gr beyin dokusu/dakikadır. Bu parametre; dokudaki kapiller akım ve bölgesel beyin metabolizması hakkında bilgi verir.

Ortalama geçiş zamanı (Mean transit time=MTT); Gd'nin belirli bir beyin bölgesinden ortalama geçiş zamanı olup birimi saniyedir. Matematiksel olarak ortalama geçiş zamanı hem CBV, hem de CBF ile ilişkilidir. Bu ilişki aşağıdaki şekilde formülize edilir. $MTT = CBV / CBF$

Bolus varış zamanı (Bolus arrival time); İntravenöz bolus şeklinde verilen kontrast maddenin beyin dokusunun bir bölgesine ulaşması için geçen süre olup, saniyelerle ölçülür.

Pik zamanı (time to peak); verilen kontrast maddenin beyin dokusunun bir bölgesinde pik değerine ulaşması için geçen süre olup saniyelerle ölçülür. Böylece kanın hangi bölgeye hangi zaman farkıyla ulaştığı, gecikmeli olarak gelip gelmediği izlenir.



Şekil 2.2. Konsantrasyon-zaman eğrisi ve CBV, CBF ve MTT'nin hesaplanması (36).

Bu parametreler kantitatif analize imkan veriyor gibi gözükse de, kontrast miktarı, veriliş hızı, hastanın total kan volümü ve kardiyak output gibi pek çok değişkenden etkilendiklerinden göreceli rakamlardır ve bu nedenle “relative” kelimesinin baş harfleri ile ifade edilirler (rCBV, rCBF, rMTT gibi). Sonuç olarak ölçüm yapılan belirli bir bölgedeki kan akımının gerçek sayısal değerini tespit etmek mümkün değildir. Bu nedenle elde edilen sinyal değerleri, simetrik taraf ile karşılaştırarak değerlendirme yapılmalıdır. Ancak bu işlemin dezavantajı, simetrik patolojilerde kantitatif değerlendirmenin hatalı sonuç vermesidir. Bu nedenle, yukarıda tanımlanan, hastaya ait özellikler değiştirilemeyeceğinden kontrast maddenin veriliş hızı ve miktarı sabit tutularak standardizasyon sağlanmaya çalışılır (12).

2.2.2. T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme

T1 ağırlıklı dinamik teknik serebral hemodinamiği ölçmek için bir diğer yöntem olup daha az kontrast madde dozuna ihtiyaç duyma ve T2 veya T2* sekanslarına göre daha yüksek temporal çözünürlük sağlama avantajlarına sahiptir. T1 ağırlıklı teknik, İV olarak verilen paramanyetik kontrast madde dozunun duyarlılık (susceptibility) etkilerinden ziyade relaksivite etkilerini ölçer.

Gadopentetat dimegluminin relaksivite etkileri duyarlılık etkilerinden çok daha kuvvetli olduğundan T1 ağırlıklı puls sekansları T2 ve T2* ağırlıklı tekniklerden daha az miktarda (yaklaşık %10) kontrast maddeye ihtiyaç duyarak multipl tekrar çekimlerine olanak sağlar. Eğer puls sekansının temporal rezolüsyonu yüksekse, daha az bolus miktarı gerektiriyorsa (dolayısı ile daha kısa bir sürede bolus enjeksiyona izin veriyorsa) bu özellikler CBV ve CBF'nin daha iyi ölçülmesine neden olabilir. Hızlı T1 ağırlıklı gradyan-eko görüntüleme kullanarak bu teknik ile bir veya iki kesitlik bir anatomik aralığın saniye-altı sürelerde (300-900 milisaniye) görüntülenmesi mümkündür. T2 veya T2* ağırlıklı teknik, ekoplanar görüntüleme (8-11 kesit) veya spiral görüntüleme (8-11 kesit) ile daha geniş anatomik kapsama alanı sunmakla birlikte 1.5-2 saniyelik görüntüleme sürelerine ihtiyaç duyar. T1 ağırlıklı tekniklerin dezavantajı, kan-beyin bariyerinden sızıntıların hemodinamik parametrelerin ölçümünde hatalara yol açabilecek olmasıdır. Bu durum hesaplamalar ile düzeltilebilir olmakla birlikte, kan-beyin bariyerinden sızıntının etkileri T1 ağırlıklı teknikte T2 veya T2* ağırlıklı teknikten daha fazladır (36).

2.2.3. “Steady-state” (kararlı durum) görüntüleme

Daha sık olarak kullanılan T1 ve T2-T2* ağırlıklı dinamik perfüzyon görüntüleme tekniklerine ek olarak, T1 ağırlıklı bir kararlı durum (steady state) tekniği mutlak serebral kan akımını yüksek uzaysal çözünürlük ile tüm beyin boyunca tahmin etmek için kullanılabilir. Bu yöntem, izleyici ajanın intravasküler boşluktan ekstrasvasküler mesafeye difüzyonunun olmadığını varsayar. Bu teknik ile, paramanyetik ajan enjeksiyonundan önce baseline bir görüntü alınmasını takiben "kararlı durum"da, yani kontrast madde vücutta 30 dakikaya kadar varan bir süre dolaştıktan ve rölatif bir konstantrasyon dengesine ulaştıktan sonra,

postinfüzyon görüntü elde edilir. Bazal görüntüleri postkontrast kararlı-durum görüntülerinden çıkarıp piksel değerlerini sadece kan içeren (örneğin sagittal sinüs) piksellerin değerlerine normalize ettikten sonra, hacim yüzde biriminde mutlak serebral kan hacmi haritası elde edilebilir. Maalesef, bu yaklaşımın çeşitli dezavantajları vardır. Öncelikle, görüntü çıkarması uygulandığı için elde edilen görüntüler düşük sinyal-gürültü oranına sahiptir. İkinci olarak, pre ve postkontrast çekimler arasındaki hasta hareketi bu ölçümlerin kesinliğini etkileyebilir. Üçüncü olarak, kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulduğu ve izleyici ajanın difüzyonunun olmadığı varsayımının geçersiz olduğu alanlarda hatalı sonuçlar elde edilebilir; bu nedenle, birçok enfarkt ve tümör olgusunda bu teknik kullanışlı değildir. Kan beyin bariyerinin bozulmadığı nöropsikiyatrik hastalıklarda kullanılabilmektedir (36).

2.2.4. Arteriyel spin labeling (arterial spin işaretleme)

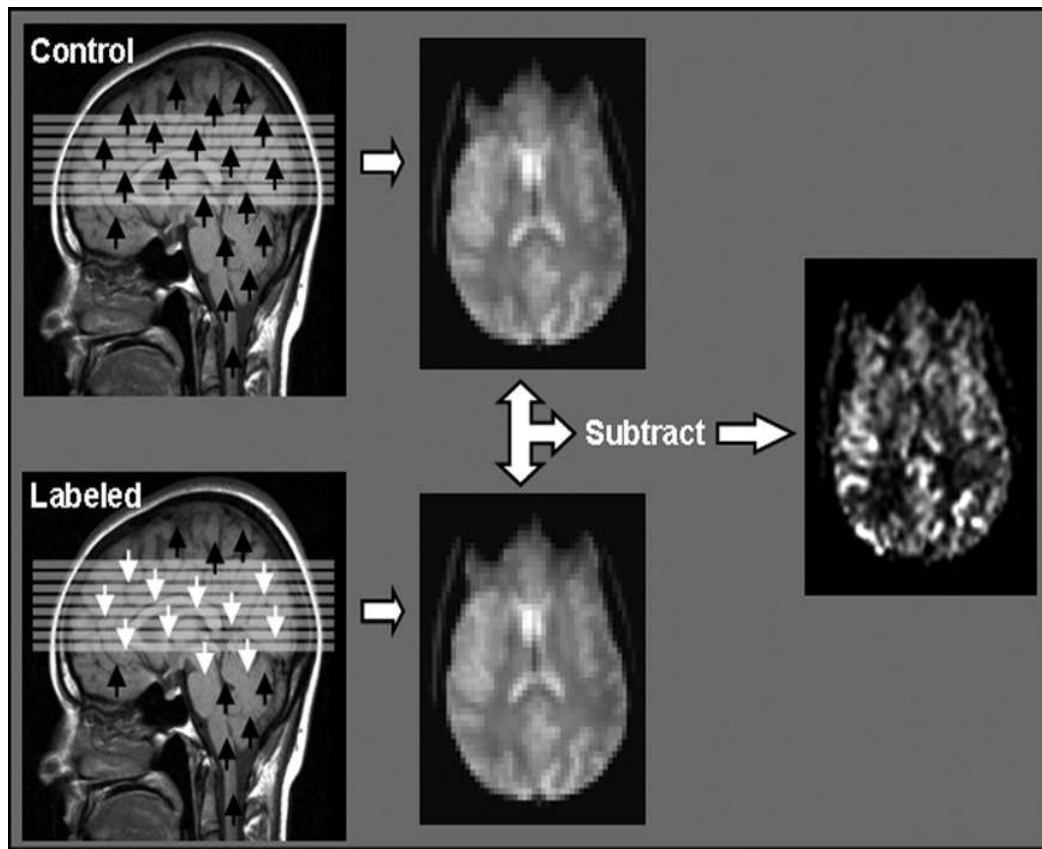
Arteriyel spin işaretleme (arterial spin labeling), serbest olarak difüzyona uğrayabilen arteriyel sudaki protonların izleyici (tracer) olmasını kullanarak serebral kan akımını (CBF) kantitatif olarak ölçmeye yarayan bir MRG perfüzyon metodudur. ASL tamamen noninvazif ve tekrarlanabilir. Ayrıca gadolinium kullanmaksızın gerçekleştirilebildiğinden renal yetmezlikli hastalarda nefrojenik sistemik fibrozis endişesini ortadan kaldırmaktadır (37).

Arteriyel spin işaretleme (ASL), serebral kan akımının (CBF) görüntülenmesi ve kantifikasyonu için görece yeni bir perfüzyon görüntüleme modalitesidir. Arteriyel spin işaretleme manyetik olarak işaretlenmiş arteriyel kan su protonlarını endojen bir akım izleyicisi olarak kullanır. Non-invazif karakteri ASL'ye hasta takibi, klinik çalışmalar, farmakolojik çalışmalar ve pediatrik popülasyondaki tekrarlayan CBF ölçümleri için belirgin avantaj sağlamaktadır.

Ancak, ASL'nin klinik uygulaması çeşitli güçlükler nedeniyle halen oldukça zordur. Yöntem yeterli perfüzyon sinyali elde edebilmek için daha uzun tarama zamanına ihtiyaç duyması, düşük bir sinyal-gürültü oranı, zor bir planlama süreci ve perfüzyon tahminlerini doğrudan etkileyen serebrovasküler kinetikler veya kan denge manyetizasyonu konusu gibi belirsizliklere sahiptir. Bu problemlerin çoğu

teknik gelişmeler ile çözüldüğünden, ASL son birkaç yılda klinik kullanım için daha uygulanabilir hale gelmiştir (28).

ASL uygulaması iki bölümden oluşur; görüntüler hem kontrol hem de işaretleme deneylerinde elde edilir. Bu deneyler statik dokuda eşik ağırlıkta olacak, ancak akım gösteren spinlerde farklı ağırlıkta olacak şekilde tasarlanmıştır. Böylece, kontrol ve işaretlenmiş görüntülerin çıkarmasından sonra, statik dokulardan gelen sinyaller elimine edilmekte ve akım sergileyen spinlerin kalibre edilmemiş bir haritası elde edilmektedir (38).



Şekil 2.3. Arteriyel spin labeling perfüzyon MRG: temel konsept. Arteriyel kan işaretlenir ve bir gecikmeyi takiben görüntüleme düzlemi veya hacmine girer, bu esnada bir taraftan işaretlemenin T1 zayıflaması meydana gelmektedir. İşaretlenmiş ve kontrol durumlarından anlık görüntüler elde edilerek birbirinden çıkartılır, bunun sonucunda serebral kan akımı (CBF) ile orantılı intensite gösteren bir fark görüntüsü elde edilir (39).

Genel olarak, CBF birim doku başına perfüzyonu ifade eder ve optimal olarak kan ve beyin arasında difüzyonu mümkün olan bir izleyici ile ölçülür. İnsanlarda CBF'nin ilk ölçümleri nitroz oksitin arteriyovenöz farkı ölçülerek gerçekleştirilmiştir. CBF görüntülemesi radyoaktif izleyiciler ile tek-foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), pozitron emisyon tomografi (PET) ve daha yakın zamanda kararlı xenon-enhanced BT kullanımı ile başarıyla gerçekleştirilmiş olup bu yöntemler arasındaki güvenilirlik kanıtlanmıştır. Bu yöntemlerin tümü bir miktar iyonize radyasyon içermekte olup her birinin büyük sayıda hastalara rutin uygulanmasını veya sık tekrarlanmasını önleyecek önemli dezavantajları mevcuttur (40).

ASL'de, difüzyonu mümkün olan izleyici ajan, kandaki su moleküllerine uygulanan manyetik bir işaretleme olup MR sinyalinin longitudinal bileşenini sature ederek veya tersine çevirerek elde edilir. Eğer tüm işaretlemeler kapiler yatağa veya dokuya görüntüleme anında ulaşırsa, bu T1 ağırlıklı sinyalde CBF ile orantılı bir azalmaya yol açar; buna işaretlenmiş görüntü adı verilir. Bu görüntü, su moleküllerinin işaretlenmediği kontrol görüntüsü ile karşılaştırılır. Bu nedenle, birim zaman başına sinyal gürültü oranının (SNR) intrinsik sınırları mevcut olup, bunun yanında potansiyel olarak; **1)** İşaretleme bölgesi ve görüntüleme kesiti arasında uzamış geçiş gecikmesine bağlı olarak henüz ilgilenilen dokuyu perfüze etmemiş işaretli intravasküler kan bulunması, **2)** Ölçülen relaksasyonun suyun intra ve ekstrasvasküler kompartmanlar arasında geçişine bağımlı olması ve **3)** Esas olmayan suyun venöz sistem yolu ile klirensi gibi sistematik ölçüm hataları söz konusu olabilmektedir. Kollateral akımla beslenen bölgeler ve arteryovenöz şant lezyonları gibi bazı olgularda, bu "hata"lar tanıya götüren faydalı ipuçları bile sunabilmektedir. Ancak, CBF kantifikasyonunu gerektiren durumlarda, bu sınırlamaları aşabilmek için, elverişli bir biçimde işaretleme ve görüntüleme yöntemleri olarak ayrılabilen çeşitli stratejiler geliştirilmiştir (40).

Rutin ASL çekimlerinde genel olarak 1.5 saniye işaretleme ve 2 saniyelik gecikme kullanılmaktadır; ancak Moyamoya sendromu gibi belli tanılarda daha uzun işaretleme ve gecikmeye gereksinim duyulabilir. Böyle hastaların değerlendirmesinde uzun işaretleme (3 saniye) ve uzun gecikme (3 saniye) ile elde edilen ASL görüntüleri arteriyel geçiş anormalliğini en aza indirerek daha doğru

bir CBF tahmini için işaretlenmiş spinlerin kapiler yatağa ulaşmasına izin verecek ek zamana olanak tanımaktadır. Benzer şekilde, orak hücreli anemide uzun bir post-işaretleme gecikmesi (2.1 saniye) CBF'nin daha doğru bir tahminini vermektedir (40).

ASL kantitatif bir teknik olup normal beyin fonksiyonu ve nöropsikiyatrik bozuklukların incelenmesinde kullanışlı bir araç haline gelmiştir. ASL potansiyel olarak kantitatif bir yöntem olmakla birlikte CBF kantifikasyonunun doğruluğu ek varsayımlar ve parametreleri içeren bir modele bağlıdır. Rutin radyoloji pratiğinde kantitatif değerlerin yorumlanması için eşik değer kullanmayıp işaretli ve kontrol görüntüleri arasındaki farkı yansıtan basit ASL fark görüntüleri veya görüntüleme anında işaretlenmiş spinlerin nerede olduğunu gösteren bir haritanın tanıya yardımcı olacak yeterli kantitatif bilgiyi sağlayabildiğini düşünüyoruz.

Radyolojik ASL perfüzyon değişikliklerini azalmış CBF, artmış CBF ve karışık (azalmış ve artmış) CBF olarak kategorize etmek kullanışlıdır. Bu durumu beynin ASL ile görüntülenmesinin günlük klinik pratikte nasıl bilgi vereceğini spesifik örneklerle gösterebiliriz (40).

Azalmış CBF: Akut iskemik atak / Transient iskemik atak, Moyamoya hastalığı, Akut hidrocefali, nörodejeneratif hastalıklar,

Artmış CBF: Tümör (primer beyin tümörleri, bazı metastazlar), serebritler (otoimmün, enfeksiyöz...), vasküler şantlar (dural arteriovenöz fistül, arteriovenöz malformasyon, karotikokavernöz fistül...), hiperkapnia, otoregülasyon kaybı (örn: hipoksik iskemik hasar), orak hücreli anemi.

Azalmış / artmış (karışık) CBF: Migren, hipoksik iskemik hasar, posterior reversibl ensefalopati sendromu.

2.2.4.1. Sürekli (devamlı) ASL (dASL)

Sürekli ASL'de akan spinlerin işaretlenmesi boyunca devamlı olarak gerçekleştirilir. İlk çalışmalarda, işaretleme akan spinlerin saturasyonu ile gerçekleştirilirken daha sonra kontrastı artırabilmek için saturasyon yerine inversiyon kullanılmaya başlandı. Arteriyel kan sabit düşük güçte RF uygulaması ve akım yönü boyunca manyetik alan gradyanı ile invert edilir. İvert edilmiş

spinler inversiyon düzleminden geçtikten sonra görüntüleme düzlemine doğru hareket ederken T1 bozunmasına uğrar.

Kontrol görüntüsünde deneyi hareket eden spinlerin inversiyonu olmaksızın tekrarlamak yeterli değildir, çünkü görüntüleme kesitinin manyetizasyonu sürekli RF ışınlaması tarafından manyetizasyon transferi (MT) yolu ile etkilenmektedir. Bu sorunu aşabilmek için bazı metodlar öne sürülmüştür. Kontrol deneyi inversiyon düzlemi görüntüleme kesitinin simetrik olarak öteki tarafına kaydırılacağı bir düzenek kurulabilir. Bu teknikte sadece tek bir kesit görüntülenebilir. Bir diğer yöntem inversiyon ve görüntüleme için ayrı RF koilleri kullanılmasıdır. Bu çok kesitli görüntülemeye izin verir, ancak özelleşmiş donanımına ihtiyaç duyar (38).

2.2.4.2. Puls ASL (pASL)

Sürekli ASL'dan farklı olarak, puls ASL'de spinler kısa süreli (10-15 milisaniye) inversiyon pulsları ile invert edilir. İnversiyon sürekli ASL'de olduğu gibi ince bir kesitte değil, akan spinlerin belirli bir hacminde gerçekleştirilir. Kontrol ve işaretlenmiş görüntülerinin çıkarmasından sonra statik dokunun eliminasyonu beklenir. Bu amaçla, bazı sekanslarda inversiyon pulsundan hemen önce görüntüleme kesitine bir saturasyon pulsu uygulanır. Bu, dokudan gelen sinyali azaltır.

pASL için farklı teknikler mevcuttur. Bu teknikler kontrol ve işaretleme deneylerinin tasarımında, RF özellikleri ve inversiyon veya saturasyon düzlemlerinin lokalizasyonu açısından çeşitli yöntemleri kullanırlar.

pASL'de görüntüler hem kontrol hem işaretleme deneyinde elde edilir. İnversiyon pulsu ve görüntüleme pulsu arasında gecikme zamanı adı verilen ve TI olarak gösterilen bir zaman aralığı mevcuttur.

EPISTAR Sekansı: EPISTAR (Echo-Planar Imaging and Signal Targeting with Alternating Radiofrequency) sekansı şu şekildedir.

İşaretleme deneyinde, akan spinler görüntüleme kesitinin proksimalinde bir volümde (veya kalın bir kesitte) invert edilir. İnversiyon volümü ve görüntüleme hacmi arasında uzaysal bir boşluk mevcuttur. İnversiyon pulsu uygulandığında,

invert e olmuş arteryel spinler görüntüleme kesitine doğru hareket eder ve eşzamanlı olarak T1 bozunmasına uğrarlar. Gecikme zamanı TI'dan sonra, akan spinler ve lokal spinlerin manyetizasyonlarının ölçüldüğü görüntüleme kesitine görüntüleme pulsu uygulanır.

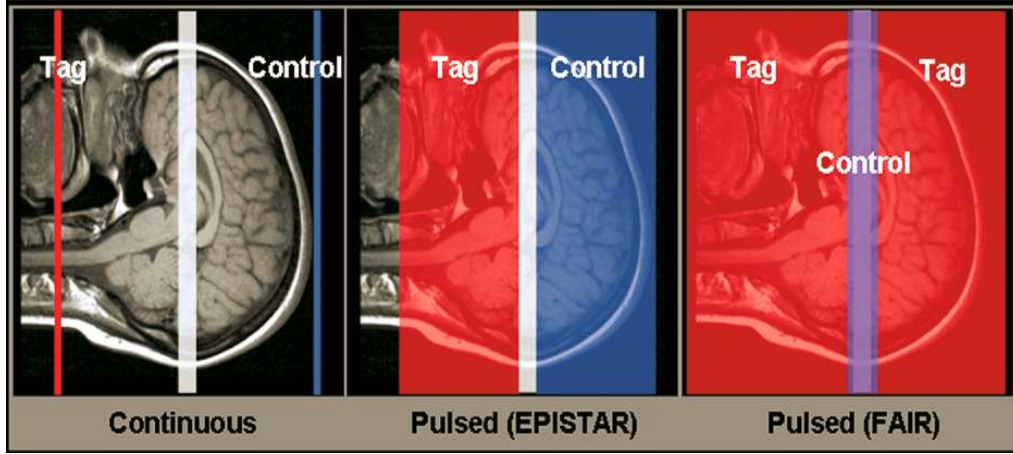
Kontrol deneyinde, inversiyon MT etkilerinin üstesinden gelmek için görüntüleme düzleminin karşı tarafına uygulanır. Bu, yukarıda tarif edilen dASL'nin pulse'lı formuna eşdeğerdir. Aynı gecikme zamanını takiben görüntüleme pulsu tekrar görüntü kesitine uygulanır.

İki görüntünün birbirinden çıkarılması ideal koşullarda statik dokunun elimine edilmesi ile sonuçlanır ve bir perfüzyon ağırlıklı görüntü ortaya çıkartır.

PICORE Sekansı: PICORE (Proximal inversion with a Control for OFF-Resonance Effects) sekansı EPISTAR'dan yalnızca kontrol deneyinde farklılık gösterir. PICORE MT etkileri ile off-rezonans frekans offset'i, işaretleme deneyleri ile aynı olacak şekilde non-selektif inversiyon pulsları ile başa çıkar.

TILT Sekansı: TILT (Transfer Insensitive Labeling Technique) sekansında, inversiyon volümüne inversiyon pulse'ı yerine iki ardışık $\pi/2$ puls uygulanır. Kontrol deneyinde, yine aynı kesite zıt fazlarda $\pi/2$ puls uygulanır. TILT iyi MT kontrolü sağlar, ancak daha uzun işaretleme pulsları kullanması dezavantajıdır.

FAIR Sekansı. FAIR (Flow-Sensitive Alternating Inversion) sekansı kesit selektif inversiyonlu kontrol deneyi ve nonselektif inversiyonlu işaretleme deneyinden oluşur. Her iki deneyde elde edilen görüntülerin farkı akım ağırlıklıdır (38).



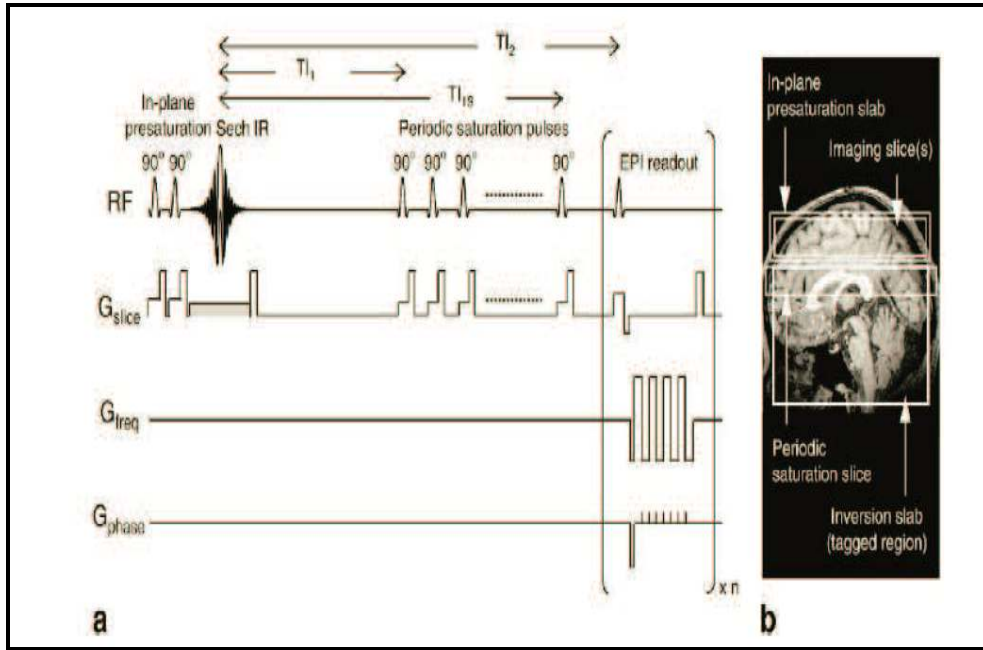
Şekil 2.4. Devamlı ASL ve puls ASL yöntemi (tek kesit uygulaması). dASL için, işaretleme düzleminde geçen arteriyel kan sürekli ince kesitte inversiyon ile işaretlenir. Kontrol eldesi manyetizasyon transfer etkilerini dikkate alır fakat arteriyel kanı etkilemez. Prototip pASL yöntemleri arasında işaretleme ve kontrol dilim inversiyonu kullanan EPISTAR ve işaretleme için nonselektif bir inversiyon pulsu ile kontrol için görüntüleme düzlemi üzerine merkezlenmiş selektif inversiyon pulsu kullanan FAIR bulunmaktadır (39).

Rutin pASL yaklaşımında, klinik çalışmalarda sıklıkla tek bir inversiyon zamanı veya 1.5-1.8 saniye civarı bir post-işaretleme gecikmesinde sinyal kullanılır; bu tek-zaman noktası (single time-point) yaklaşımı arteriyel transit süresi hakkında bilgi sahibi olmak gereksizdir kan akımını yaklaşık olarak hesaplayabilir.

pASL’de Single-time point bir deneyde işaretlenen kanın bolus genişliğinin tanım hatasını en aza indirebilmek için perfüzyonun tek çıkarma kullanılarak kantitatif görüntülenmesi (quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS II) olarak bilinen bir sekans ortaya atıldı. Bu sekans, ilk işaretleme zamanı (TI1) işaretleme pulsu ve satürasyon pulsu arasındaki aralık olarak tanımlanmış olup bu, işaretlenmiş bolus genişliğini tanımlamaktadır. İkinci işaretleme süresi (TI2) işaretleme pulsu ve görüntü eldesinin eksitasyon pulsu arasındaki aralık olarak tanımlanmıştır. Bu yöntem herhangi bir işaretleme tekniği ile kullanılabilir ve inversiyondan kısa bir süre sonra invert edilmiş bölgenin satürasyonu ile dahil edilir. Bu satürasyon bolusun kuyruğunu kırpmada etkili olup ulaşma zamanı duyarlılığını azaltır. Bu yöntem pASL’de data eldesi

sırasında uzun TI_2 işaretleme süresi ile kan akımındaki kantifikasyon hatalarını en aza indirmek için kullanılabilir (41,42).

Q2TIPS sekansı saturasyon pulsunun yerini inversiyon hacminin proksimal kesiminde daha ince kesitlere uygulanan bir dizi pulsun aldığı bir QUIPPS II modifikasyonudur. Q2TIPS-FAIR sekansı işaretli kanın görüntüleme kesitine geçiş zamanı ile ilgili belirsizliği en aza indirmek için saturasyon pulsları kullanan çok kesitli bir sekanstır (5).



Şekil 2.5. Q2TIPS Sekansı. QUIPPS2'nin ekstra saturasyon pulsunun yerini daha iyi kesit profilleri sağlayan ince periyodik saturasyon pulsları alır (38).

2.2.4.3. Pseudocontinue ASL (pDASL)

ASL için tercih edilen, yüksek işaretleme verimliliğini sağlamak için daha yakın zamanda ortaya atılan, daha uzun temporal işaretli su bolusuna ihtiyacı daha düşük RF enerji depozisyonu ve modern cihazlara uyumluluk ile birleştiren bir yöntemdir (40).

Devamlı ASL yönteminde en önemli problem uzun RF işaretleme pulslarına ihtiyaç duyulmasıdır. Uzun RF pulsu manyetizasyon transfer etkisine yol açmaktadır. Psödodevamlı ASL (pDASL) yönteminde, sürekli yerine kullanılan bir dizi kısa RF pulsu bu sorunu çözmek için tasarlanmıştır. pDASL, dASL'nin

yüksek SNR ve pASL'nin yüksek işaretleme etkinliğine sahip bir ara yöntem olarak geliştirildi. ASL sinyalinin vokseldeki işaretli spin miktarını temsil ettiği göz önüne alınırsa, pDASL'deki daha etkin işaretleme pulsu ve düşük manyetizasyon transfer etkisi konvansiyonel ASL'ye kıyasla daha yüksek SNR olarak yansır. Bu teknik pASL'ye kıyasla %50 fazla SNR ve dASL'ye kıyasla %18 fazla işaretleme etkinliğine sahiptir (43).

2.2.4.4. Hız selektif ASL

Hız selektif ASL farklı bir yaklaşıma dayanır ve endojen kanı dASL ve pASL'de olduğu gibi uzaysal konumuna değil de hızına göre işaretler. Bu işaretleme uzaysal olarak selektif değildir, böylece geçiş zamanı problemlerinden kaçınır ve farklı kan hızlarına duyarlı hale getirilebilir (44).

Kan akımının yavaşladığı ya da serebral akımın kollaterallerle sağlandığı bazı hastalıklarda, işaretlemeyi arteriyel spinlerin pozisyonuna göre yapan diğer ASL yöntemlerinde, işaretli spinin beyne ulaşma zamanı, relaksasyon zamanını geçtiği için, CBF hesaplaması optimum değildir. Hız selektif ASL, bu sorunu çözmek için geliştirilmiştir (45).

2.2.4.5. ASL sinyal dinamikleri ve kantifikasyonu

ASL kullanılarak elde edilen verinin çoğunda, yüksek SNR ve hızlı elde etme süresi nedeniyle kontrol ve işaretleme taramaları arasında hareket artefaktlarını azaltan ekoplanar görüntüleme kullanılmıştır. Ancak, ekoplanar görüntüleme yüksek statik duyarlılık gradyanı bölgelerinde görüntü kalitesini bozan distorsiyonlara neden olabilir. Son birkaç yıl içinde görüntü kalitesini artırmak için hızlı üç boyutlu (3D) sekanslar ortaya atılmıştır. 3D sekanslar dilim eksitasyonu ve uzamış görüntü elde penceresine bağlı artmış SNR sunarken rutin 2D gradyan eko ekoplanar görüntüleme sekanslarına kıyasla manyetik alan inhomojenite etkilerinden kaynaklanan görüntü bozulmasını azaltmaktadır. Kombine gradyan ve spin eko (GRASE) gibi ultrahızlı 3D sekanslar kullanılarak tüm beyin hacmini bir tek-atım RF eksitasyonu ile elde etmek mümkündür.

3D görüntülemenin bir başka avantajı, tüm görüntüleme diliminin uyarılması zamanda tek bir noktada olduğundan statik beyin sinyalini azaltmak

için arka plan baskılama kullanımını kolaylaştırmasıdır. Uygun biçimde zamanlanmış bir dizi inversiyon pulsu ile yapılan arka plan baskılama ölçülen sinyalin ASL etkisini beyin sinyalinin %1'inden %100'üne kadar artırabilmekte ve böylece CBF'deki değişiklikleri tespit etme duyarlılığını dramatik bir biçimde artırmaktadır. Henüz yaygın olarak bulunabilir olmasa da yüksek-alan, paralel görüntüleme, pDASL ve arka plan baskılamalı 3D görüntüleme, önceki yaklaşımlara kıyasla CBF görüntülemesinin duyarlılığında yaklaşık 10 katlık bir artış sağlamaktadır (39).

ASL tekniği, manyetik kan işaretleme ile edilen bir görüntünün kontrol görüntüden çıkarılmasına dayanır. Tipik olarak, bir görüntü için kandaki su protonları, örneğin büyük besleyici arterler düzeyinde manyetizasyonları tersine çevrilerek, işaretlenir. İşaretlenen kan, işaretli spinlerin görüntü düzlemine girip dokuya geçmesine izin verecek bir geçiş gecikmesini takiben görüntü dilimine akar. Böylece, işaretli kan kapiller sahalarına kanın T1'i ile (T1b) akar ve kapillerlerden dokuya dokunun T1'i ile (T1t) geçer. İşaretli kanın bir kısmı venöz sistem üzerinden uzaklaşabilir. Sonuçta elde edilen "işaretli" görüntü, bu protonların bir gecikme sonrasında nasıl ilgilenilen kesitteki kapillerlere ulaştığı ve difüzyonla doku su boşluğuna geçtiğini yansıtır. İkinci görüntü "kontrol" görüntüsü gelen kanı işaretlemeden elde edilir. İdeal koşullarda, fark sinyali gecikme zamanında kesite gelen kanın miktarı ile orantılıdır ve bu nedenle diğer tüm statik etkiler birbirini götürdüğünden, perfüzyonu yansıtmalıdır. Damarda, kanın T1 relaksasyon zamanı işaretleme sonrası kanın T1'i ile bozunur. Dokuda, kanın T1'i neredeyse tamamen değiş-tokuşa uğrar ve doku suyunun T1'i ile karışır. Karışık T1 relaksasyonu aşağıdaki denklemin görünen R1 relaksasyon oranı oluşturur,

$$R1_{app} = R1_{tissue} + f/\lambda$$

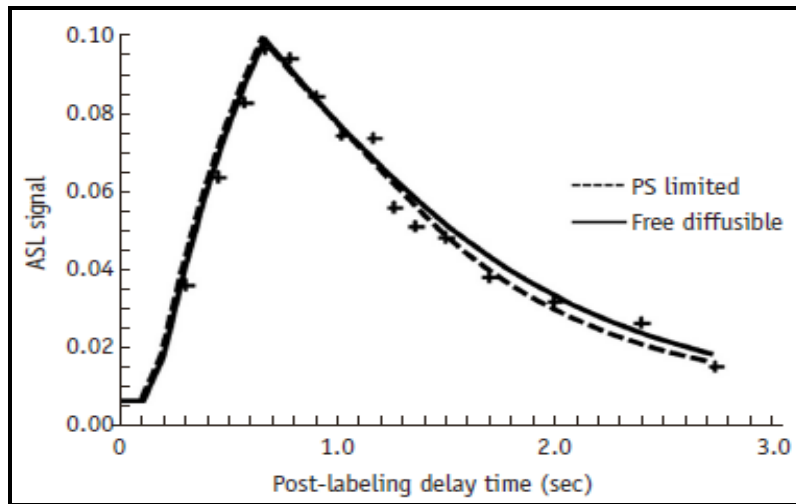
burada f akım ve λ beyin-kan partiyon katsayısıdır (46).

ASL'de büyük damarların sinyal katkıları genellikle crusher gradyan ve gecikme-sonrası süreye bağlıdır. Kısa bir gecikme sonrası süre ile işaretli kan görüntüleme sırasında halen büyük damarlarda bulunmaktadır. Çok küçük b-değerleri olan bipolar gradyanlar büyük damarlardan gelen sinyalleri ezmek için kullanılmıştır. Bu nedenle, crusher gradyanlar kullanılmazsa ya da işaretleme

sonrasında kısa bir gecikme-sonrası süre kullanılırsa, büyük damarlar ASL sinyallerine katkıda bulunmaktadır; bu durum hem GRE hem SE sekanslar için geçerlidir. Bunun aksine, bu katkı uzun bir gecikme-sonrası süre ve crusher gradyanı kullanmak suretiyle en aza indirilebilir. Bu durumda, ASL sinyallerine esas olarak küçük damarlar katkıda bulunmaktadır (47).

Arteriyel spin işaretleme işaretli kanın dokuya ulaşım doku ile değiş-tokuşta bulunabilmesi için nispeten uzun bir TR ve SNR'yi maksimize edebilmek için kısa TE kullanılır. dASL'de işaretli kanın görüntüleme kesitlerine ulaşma süresi pASL'den bile uzundur. dASL'de uzun işaretleme süresi ve uzun arteriyel geçiş süresi daha uzun olduğundan, dASL'de TR genellikle pASL'den daha uzundur. Hem cASL, hem pASL için intravasküler boşluktan ektravasküler boşluğa geçme süresi yaklaşık 1 saniyedir. Uzun TR nedeniyle, aynı zamanda büyük bir flip açısı da kullanılır. ASL hacim tarama süresi $2 \times TR$ 'ye bağlıdır, çünkü her volüm için iki görüntü (işaret ve kontrol görüntüleri) elde edilmelidir. Tarama süresi, ayrıca SNR'yi artırmak için multipl tekrar tarama gerektiğinden de uzamaktadır. SNR'yi arttırmak için en az 40 sinyal ortalaması almak nadir değildir (44).

Alternatif olarak, ASL sinyalleri artan işaretleme süreleri veya artan gecikme süreleri ile elde edilebilir.



Şekil 2.6. ASL deneyinde kontrol ve işaretli görüntüleri arasındaki çıkartılmış hemodinamik sinyali göstermektedir (44). PS: yüzey alanının ürettiği geçirgenlik.

Eğri üç faz gösterir. İlk faz baseline periyodudur. Bu fazda işaretlenmiş protonlar henüz kesitteki doku vokseline ulaşmadığından ASL sinyali sıfırdır. İkinci faz işaretlenmiş protonların arteriyel geçiş ve değiş-tokuş dönemidir. Bu fazda ASL sinyali işaretli protonlar voksele girip intra ve ekstrasvasküler boşluklar arasında yer değiştirdikçe artar. Sinyal yaklaşık 1 saniye gecikme süresi civarında pik yapar. Kandaki protonlar intravasküler boşluktan ekstrasvasküler boşluğa belirli bir değiş-tokuş süresi ile difüze olurlar. Daha yüksek akım hızlarında, sanki su kanalları satüre olmuşçasına değiş-tokuş kısıtlanmış gibi görünür. Üçüncü faz işaretlenmiş protonların bozunma periyodudur. İşaretli protonlar doku vokselini terkettikçe ve longitudinal T1 relaksasyon zamanına bağlı olarak bozundukça ASL sinyali azalır. Multi-time point veriler ile elde edilen bu bütün dinamik tarama kan hacmi ve akıma ek olarak aynı zamanda vokselde işaretli kanın arteriyel geçiş zamanı (arterial transit time, ATT) ve değiş-tokuş hızı (exchange rate, Tex) ölçümlerini sağlama avantajına da sahiptir (48).

ASL verilerinde, bir kantifikasyon modeli inversiyon verimliliği ($\alpha = 0-1$), kan (T1b) ve doku (T1t) T1 relaksasyon zamanı, içeri-akım ve dışarı akım etkileri ve suyun kan-doku partisyon katsayısı (λ), ATT (δ), ve vasküler sinyal kontaminasyonunu dikkate almalıdır. İşaretli görüntüden çıkarılan kontrol görüntüler perfüzyon ağırlıklı görüntülerdir (PWI). PWI sinyali ve gerçek CBF arasındaki ilişki ana olarak doku ile gelen kanın proton dansitesi ve T1 relaksasyon hızları, ve bunların birbirlerine göre olan farklılığına bağlıdır. Ek olarak, inversiyon diliminden görüntülerde gözlenen bölgeye olan arteriyel geçiş zamanı (ATT) da önemli bir faktördür.

Kantitatif kan akımını elde etmek için, basit bir yol izleyen klirens teorisini ilk olarak Kety ve Schmidt tarafından öne sürülmüştür. ASL deneylerine ise ilk olarak Detre ve ark ile Williams ve ark tarafından uyarlanmıştır. Tek işaretleme gecikme zamanı (TI) kantifikasyonunda, işaretlenmiş arteriyel kandaki suyun serbest difüzyona uğrayabilirler bir izleyici olduğu varsayılmakta olup bu, kandaki suyun parankime vardığında doku ile değişiminin anında gerçekleştiğini kabul etmektedir. Bu nedenle, bu model, mono-eksponensiyel bir doku yanıt fonksiyonu ile tariflenen bir tek kompartman izleyici kinetiğine karşılık

gelmektedir. Dokuda işaretlenmiş kana bağlı longitudinal manyetizasyon farkını analiz etmek için genel bir kinetik model şu şekildedir:

$$\Delta M = 2 \cdot M_0 \alpha f \int_0^t c(\tau) \cdot r(t-\tau) \cdot m(t-\tau) d\tau$$

Burada, M_0 kanla dolu arteriyel vokselin denge manyetizasyonu, ve $c(t)$ dağıtım fonksiyonu veya DSC MRG'ye benzer AIF'dir. Rezidü fonksiyonu $r(t-\tau)$ işaretlenmiş spinlerin bir vokselde washout'unu tariflerken, $m(t-\tau)$ longitudinal manyetizasyon relaksasyon etkilerini içermektedir. İşaretlemeye bağlı manyetizasyon farkı kanın denge manyetizasyonu ve kan akımına bağlıdır. Dinamik ASL MRG verilerinin kantifikasyonu için, pASL'de multipl TI zamanları veya dASL'de multipl PLD (post-labeling delay) zamanları için hemodinamik bir model kullanılabilir. Bu durumda, kan akımına (BF) ek olarak, vokselde işaretli kanın ulaşma zamanı (T_0) ve intravasküler boşluktan ekstrasvasküler boşluğa değiş-tokuş süresi (T_{ex}) elde edilebilir (44).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Grubu

Çalışmamız, Fakültemiz Etik Kurulunun 2014-06/291 no'lu etik kurul kararı onayını almıştır. Bölümümüzde Temmuz 2013 ile Aralık 2014 tarihleri arasında preoperatif perfüzyon MRG incelemesi yapılmış, kemoterapi ve radyoterapi almamış, histopatolojik tanısı bulunan ardışık glial beyin tümörü hastalarının MR görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya yaşları 2 ila 79 arasında değişen 16 erkek (%50) ve 16 kadın (%50) olmak üzere toplam 32 hasta dahil edildi. Beyin tümörü nedeniyle operasyon veya biyopsi kararı alınmış hastaların, operasyon öncesi ileri tanı ve tümör evrenmesi amacıyla yapılmış, konvansiyonel MR sekansları ile ASL ve DSC teknikleriyle yapılmış perfüzyon MR sekansları değerlendirildi.

3.2. MR Tekniği

Çalışma grubunda değerlendirilen hastalara konvansiyonel kranial MR ve perfüzyon MR teknikleri uygulanmıştır.

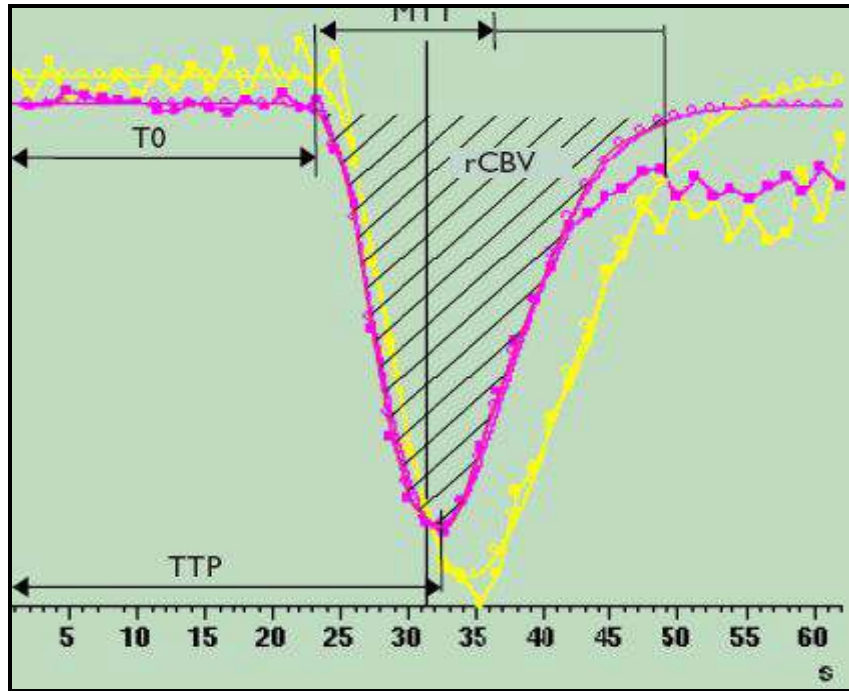
Çalışma 3 Tesla MR ünitesinde (Spectra; Siemens, Germany), 16 kanallı kafa koil ile, hasta supin pozisyonunda yatırılarak gerçekleştirilmiştir. Görüntülerin değerlendirilmesi ve post-prosess işlemleri iş istasyonunda (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Forcheim, Germany) yapılmıştır.

Çekim protokolünde ilk olarak konvansiyonel kranial MR sekansları ve ASL incelemesi yapıldıktan sonra intravenöz gadolinyumlu kontrast madde uygulanarak DSC perfüzyon incelemesi gerçekleştirildi. DSC perfüzyon görüntüleme sonrası kontrastlı T1 ağırlıklı görüntü alındı. Çekimlerde kullanılan kranial MR ve DSC perfüzyon sekansları Çizelge 3.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan 3T MR cihazı çekim sekans ve parametreleri.

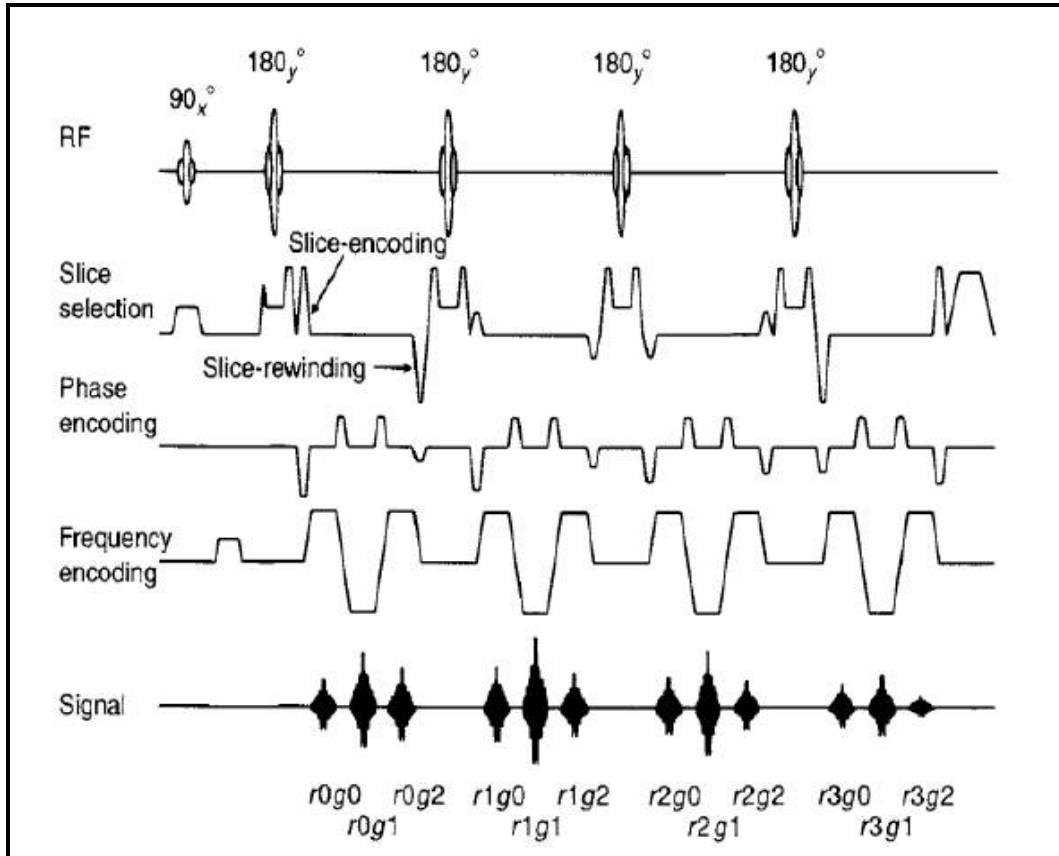
Sekans	TR (ms)	TE (ms)	Matriks	NSA	Kesit kalınlığı (mm)	Kesit aralığı (mm)	FOV	Süre (sn)
T2A-aksiyel	4900	115	384x512	2	5	6	220x220	124
T1A-aksiyel	661	8	175x320	3	5	6	250x250	89
EPI-Perfusion	2010	35	128x128	1	4	5,2	220x220	128

DSC perfüzyon incelemesinde, hastalara antekubital venden 18 G kanülle damaryolu açtıktan sonra 0,2 mmol/kg dozunda ve 5 ml/sn injeksiyon hızıyla gadolinyumlu kontrast madde otomatik enjektörle bolus infüzyon şeklinde verildi. Ardından 4 ml/sn hızda 20 ml serum fizyolojik verildi. T2* relaksasyon zamanındaki değişiklikleri gözlemlemek adına gradient ekoplanar inceleme görüntüleme yapıldı. Postproses aşamasında “Arteryal Input Function” tanımlaması yapılarak seçtiğimiz serebral arterin intensite eğimi ile perfüzyon parametreleri ve fonksiyon haritaları oluşturuldu.



Şekil 3.1. Zaman intensite eğrisi (rCBV, TO, TTP, MTT açıklamaları ile birlikte).

ASL incelememiz 3D GRASE puls ASL (FAIR Q2TIPS) tekniğiyle gerçekleştirildi. Bu teknik hızlı spin eko temelli 3D volüm sekansı olup kesit yönünde her faz-kodlama adımı öncesinde uygulanan RF yeniden-odaklama (refocusing) puls ile spin ve gradyan ekoların kombinasyonu şeklindedir. Her yeniden odaklama pulsü sonrasında, spin eko merkezli EPI-benzeri bir gradyan eko dizisi kullanarak bir k-space düzlemi örneklenir. Yeniden odaklama pulsuları B0 alanındaki statik inhomojeniteden dolayı dephase olan spinleri rephase eder. Gradyan temelli metodlar özellikle yüksek manyetik alanlarda susceptibility farklılığından (hava-doku veya kemik-doku arayüzleri) dolayı artefaktlı olabildiğinden bu sekansta arka plan gradyanlarından etkilenen görüntüleme alanları daha az artefaktlı olacaktır.



Şekil 3.2. 3D ASL-GRASE puls sekansı.

Kullandığımız ASL tekniğinde işaretleme sonrası saturasyon, arka plan baskılama ve Q2TIPS, 3D-GRASE okuma içeren optimize bir FAIR PASL puls şeması 1.6x1.6x3.5 mm uzaysal çözünürlük ile kullanıldı. Görüntü parametreleri TE 37.84 ms, TR 3000 ms, inversion zamanı 1500 ms, bolus uzunluğu 700 ms, FoV 210 mm, bandwidth 752 Hz/Px olarak ayarlanmıştı.

Postprocessing tam otomatik olup subtraksiyon görüntüsü ve rölatif CBF haritasıydı.

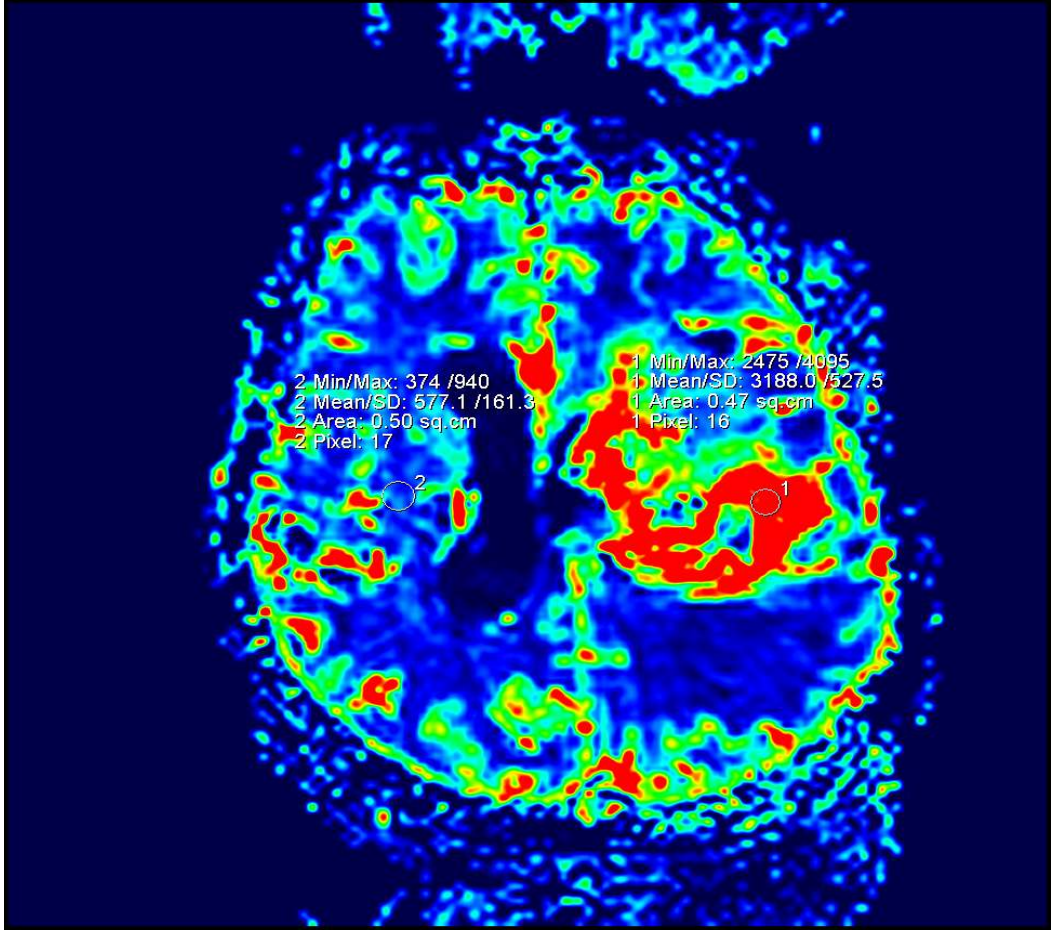
3.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda hastaların Perfüzyon MRG (DSC ve ASL) görüntüleri istasyonuna (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Almanya) aktarıldıktan sonra bu cihazda değerlendirildi.

DSC perfüzyon incelemesinde “arteriyel input function” (AIF) tanımlaması ile perfüzyon haritaları oluşturuldu.

Bir olgumuzun DSC perfüzyon verileri mevcut değildi. Diğer tüm hastaların DSC-rCBV görüntüleri 10 yıl deneyimli iki nöroradyolog tarafından değerlendirilerek lezyonlarda görsel olarak perfüzyon artışı olup olmadığına bakıldı. Her iki nöroradyolog tarafından birbirinden bağımsız ve histopatolojik sonuçlara kör olarak lezyonlarda perfüzyon artışı var ya da yok şeklinde karar verildi. Gözlemciler arasında uyumsuzluk olan olgularda gözlemciler bir araya gelerek bu lezyonlarda perfüzyon artışı olup olmadığı konusunda ortak karara vardı.

Daha sonra DSC perfüzyon haritalarında lezyonun solid kesimine, perfüzyonun en yüksek olduğu tahmin edilen bölgeye ve diğer serebral hemisferde bu bölgenin simetriğindeki beyaz cevhere ROI (region of interest) yerleştirilerek CBV ölçümleri yapıldı. Relatif serebral kan hacim oranı (rCBV) lezyondan alınan en yüksek ROI'nin karşı hemisferdeki normal beyaz cevherden alınan ROI'ye bölünmesi ile elde edildi.



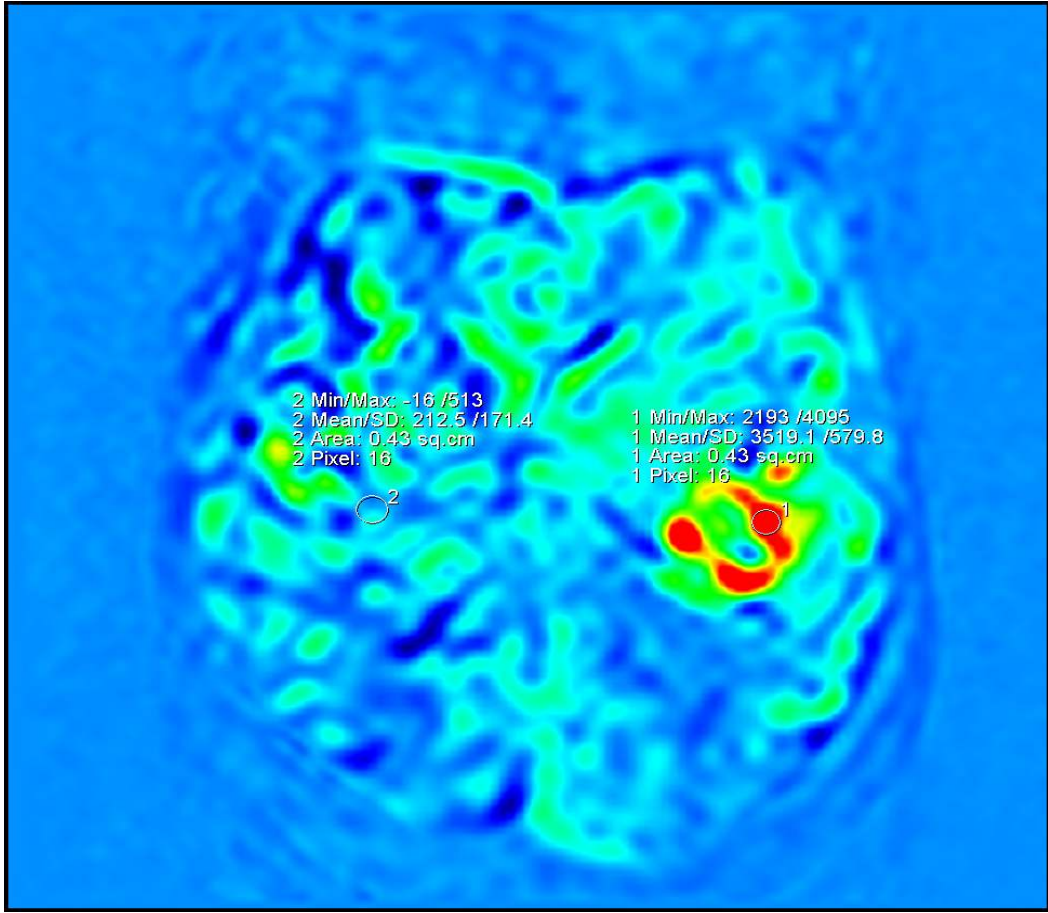
Şekil 3.3. Sol frontal lobda Glioblastom evre 4. tümöral lezyona ve karşı normal serebral hemisferde beyaz cevhere ROI yerleştirilerek ölçümler yapılmıştır.

Bu çalışmada, ASL perfüzyonu kantifiye etmedik, ancak perfüzyon paternini tahmin edebilmek için lezyonun perfüzyonunu, beynin karşı tarafı ile karşılaştırdık.

Tüm hastaların ASL görüntüleri 10 yıl deneyimli iki nöroradyolog tarafından lezyonlarda konvansiyonel görüntüler değerlendirildikten sonra görsel olarak perfüzyon artışı olup olmadığına bakıldı. Her iki nöroradyolog tarafından birbirinden bağımsız ve histopatolojik sonuçlar ile DSC perfüzyon sonuçlarına kör olarak perfüzyon artışı var veya yok diye karar verildi. Gözlemciler arasında

uyumsuzluk olan olgularda gözlemciler bir araya gelerek bu lezyonlarda perfüzyon artışı olup olmadığı konusunda ortak karara vardı.

Daha sonra ROI'ler ASL görüntülerinde tümörün maksimal perfüzyon bölgesine ve karşı normal serebral hemisfere yerleştirilerek ölçümler yapıldı. ASL ile elde edilen perfüzyon parametresi, ASL görüntülerindeki sinyal karşı hemisferdeki simetrik bölgeyle oranlanarak rölatif değerler kullanıldı.



Şekil 3.4. Aynı hastanın ASL görüntüsünde ROI yerleştirilerek sinyal intensite ölçümü gösterilmektedir.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 18.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımında ortalama ve standart sapma hesaplamalarında frekans, basit tanımlama testleri kullanıldı.

ASL ve DSC perfüzyon haritalarının kalitatif (görsel) değerlendirmesi perfüzyon artışı var-yok şeklinde sınıflanarak belirlendi. Gözlemciler arası uyum Kappa analizi yapılarak değerlendirildi. Gözlemciler arası uyumsuzluk olan olgularda gözlemciler bir araya gelerek bu lezyonlarda perfüzyon artışı olup olmadığı konusunda ortak karara vardıldıktan sonra kalitatif ASL ve DSC perfüzyon artışı ile histopatolojik evreler (düşük-yüksek) arasındaki ilişki ki-kare testi ile belirlendi.

DSC perfüzyon incelemesindeki rCBV değerlerinin düşük evre, yüksek evre ayrımı yapmadaki performanslarının değerlendirilmesi amacıyla literatürde genel kabul görmüş 1,75 cut-off değeri kullanılarak duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Cut-off değerinin histopatolojik olarak düşük-yüksek evre ile ilişkisi ki-kare testi ile belirlendi. P'nin 0,05'ten küçük olduğu değerler, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ayrıca ASL ve DSC görüntülerinde tümörün maksimal perfüzyon bölgesine ve karşı normal serebral hemisfere yerleştirilerek yapılan rölatif sinyal intensi ölçümlerinden sonra düşük-yüksek evre ayrımını sağlayan ideal cut-off değerini bulabilmek amacıyla receiver operating characteristic (ROC) analizi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 32 hastanın (16 erkek, 16 kadın) yaşları 2 ile 79 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların birinde yalnızca ASL perfüzyon verisi bulunduğundan bu hasta DSC perfüzyon değerlendirmesine alınmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen toplam 32 hastada tespit edilen intraaksiyel yerlesimli nöroepitelyal doku tümörlerinin, histopatolojik tanısı ve bu tanının DSÖ 2007 kriterlerine göre evresi belirlendi. Buna göre 3 hasta evre II diffüz fibriler astrositom (%9.4), 1 hasta evre III anaplastik astrositom (%3.1), 19 hasta evre IV glioblastom (%59.4), 1 hasta evre II oligodendrogliom (%3.1), 3 hasta evre II diffüz oligoastrositom (%9.4), 1 hasta evre I pilositik astrositom (%3.1), 1 hasta evre II pineal parankimal tümör, intermediate diferensiasyon gösteren (%3.1), 1 hasta evre III anaplastik pleomorfik ksantoastrositom (%3.1) 1 hasta evre III anaplastik ependimom (%3.1), 1 hasta evre III anaplastik oligoastrositomdu (%3.1). Tüm olguların demografik verileri, rCBV değerleri ve histopatolojik tanıları Çizelge 4.1’de sunulmuştur.

Çizelge 4.1. Hastaların demografik bulguları, patolojik evreleri ve perfüzyon parametreleri.

Hasta No	Yaş / Cinsiyet	Patoloji Tanı	rCBV
1	36/E	Diffüz fibriler astrositom evre 2	1,552
2	56/K	Oligodendrogliom evre 2	3,975
3	35/E	Diffüz fibriler astrositom evre 2	0,952
4	72/K	Glioblastom evre 4	11,034
5	39/E	Glioblastom evre 4	11,033
6	74/E	Glioblastom evre 4	7,552
7	38/K	Diffüz oligoastrositom evre 2	1,294
8	64/K	Glioblastom evre 4	6,573
9	51/E	Glioblastom evre 4	5,96
10	37/K	Glioblastom evre 4	0,44
11	41/E	Glioblastom evre 4	4,714
12	42/K	Anaplastik astrositom evre 3	1,03
13	64/E	Glioblastom evre 4	7,7
14	56/E	Glioblastom evre 4	7,708
15	79/K	Glioblastom evre 4	5,878
16	64/K	Glioblastom evre 4	6,801
17	44/K	Anaplastik oligoastrositom evre 3	3,4
18	64/E	Glioblastom evre 4	6,2
19	32/E	Diffüz oligoastrositom evre 2	8,38
20	51/K	Pilositik astrositom evre 1	6,79
21	64/K	Glioblastom evre 4	4,46
22	62/K	Glioblastom evre 4	4,68
23	39/K	Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom evre 3	7,63
24	62/E	Glioblastom evre 4	5,424
25	67/K	Glioblastom evre 4	3,848
26	34/E	Oligoastrositom evre 2	6,264
27	2/E	Anaplastik ependimom evre 3	DSC perfüzyon verisi mevcut değildi.
28	61/K	Glioblastom evre 4	4,523
29	42/K	Pineal parankimal tümör, intermediate diferensiasyon gösteren evre 2	6,854
30	26/E	Diffüz fibriler astrositom evre 2	1,613
31	66/E	Glioblastom evre 4	4,308
32	55/E	Glioblastom evre 4	4,449

Hastaların ortalama yaşları 50.6 ± 16.7 , erkeklerin ortalama yaşı 46.1 ± 18.7 kadınların ortalama yaşı 55.1 ± 13.4 idi. Cinsiyetlerin yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.126$). Lezyonlar, histopatolojik tanıları evre 1 veya evre 2 olanlar düşük evre, evre 3 veya evre 4 olanlar ise yüksek evre olmak üzere 2 gruba ayrıldı. İncelenen tümörlerin 9'u (%28.1) düşük evre, 23 'ü (%71.9) yüksek evre tümörlerdi. Yüksek evre tümör grubunda yaş ortalaması (55.2 ± 16.8), düşük evre tümör grubuna (38.9 ± 9.4) göre daha yüksekti ($p=0.010$).

Çizelge 4.2. Düşük ve yüksek evre tümörlerin erkek ve kadınlar arasındaki dağılımı.

DSÖ sınıflaması	Erkek (%)	Kadın (%)	Toplam
Düşük evre	5 (% 31.2)	4 (% 25)	9 (% 28.1)
Yüksek evre	11 (% 68.8)	12 (% 75)	23 (% 71.9)
Toplam	16 (% 100)	16 (% 100)	32 (% 100)

Lezyonlar, histopatolojik tanılarına göre düşük ve yüksek evre olarak gruplara ayrılmıştı. Bu grupların ortalama rCBV değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.167$). Düşük ve yüksek evre grupların perfüzyon değerleri Çizelge 4.3'de sunulmuştur.

Çizelge 4.3. Düşük ve yüksek evre gruplarının rCBV değerleri.

	Düşük evre (n=9)	Yüksek evre (n=22)	p
Ortalama rCBV ($\pm$ Standart sapma)	4.19 ± 2.92	5.70 ± 2.59	0,167

Gereç ve Yöntem bölümünde açıklandığı biçimde, deneyimli 2 farklı gözlemcinin yaptığı kalitatif (görsel) ASL perfüzyon artışı değerlendirmesi sonucunda elde edilen bulgular Çizelge 4.4'de özetlenmiş olup, yapılan istatistiksel analiz sonucunda gözlemciler arasındaki uyumun çok iyi olduğu bulunmuştur ($\kappa=0.875$, $p<0.05$).

Çizelge 4.4. Deneyimli 2 farklı gözlemcinin kalitatif (görsel) ASL perfüzyon artışı değerlendirmesi.

		Gözlemci-2		Toplam
		ASL perfüzyon artışı var	ASL perfüzyon artışı yok	
Gözlemci-1	ASL perfüzyon artışı var	15	2	17
	ASL perfüzyon artışı yok	0	15	15
Toplam		15	17	32

Gereç-Yöntem bölümünde açıklandığı biçimde, deneyimli 2 farklı gözlemcinin yaptığı kalitatif (görsel) DSC perfüzyon artışı değerlendirmesi sonucunda elde edilen bulgular ise Çizelge 4.5’de özetlenmiştir. Bulguların istatistiksel analizi sonucunda gözlemciler arası uyumun çok iyi olduğu görülmektedir ($\kappa=0.801$, $p<0.05$).

Çizelge 4.5. Deneyimli 2 farklı gözlemcinin kalitatif (görsel) DSC perfüzyon artışı değerlendirmesi.

		Gözlemci-2		Toplam
		DSC perfüzyon artışı var	DSC perfüzyon artışı yok	
Gözlemci-1	DSC perfüzyon artışı var	25	1	26
	DSC perfüzyon artışı yok	1	4	5
Toplam		26	5	31

Hem ASL, hem DSC değerlendirmelerinde gözlemciler arasında uyumsuzluğun izlendiği 2’şer olgu mevcut olup, bu olguların bir tanesi iki grup arasında ortak olguydu. Ortak olan bu olgunun histopatolojik tanısı evre 2 difüz fibriler astrositomdu. Uyumsuz olan diğer olgu ASL perfüzyon grubunda evre 4 glioblastoma, DSC perfüzyon grubunda ise yine evre 2 difüz fibriler astrositomdu.

Uyumsuzluk olan olgularda gözlemciler bir araya gelerek bu lezyonlarda perfüzyon artışı olup olmadığı konusunda ortak karara vardıldıktan sonra kalitatif (görsel) ASL perfüzyon artışı ile histopatolojik evreler arasındaki ilişki yönünden yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0.24$, Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Kalitatif (görsel) ASL perfüzyon artışı ile histopatolojik evre arasındaki ilişki.

	Histopatolojik evre		Toplam
	Düşük evre (evre 1, evre 2)	Yüksek evre (evre 3, evre 4)	
ASL perfüzyon artışı var	3	13	16
ASL perfüzyon artışı yok	6	10	16
Toplam	9	23	32

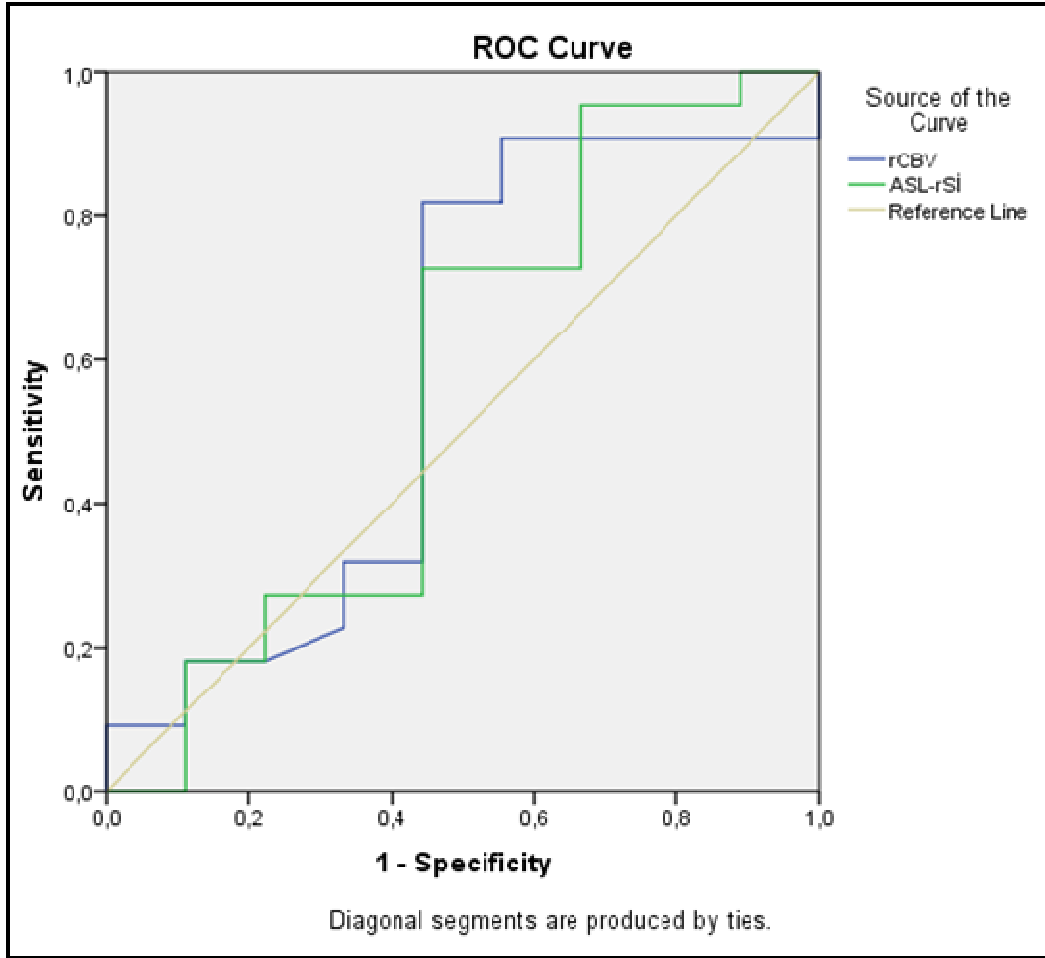
Benzer bir değerlendirme ortak karara varılmış kalitatif (görsel) DSC perfüzyon artışı ile histopatolojik evre arasında yapıldığında, yine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0.096$, Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Kalitatif (görsel) DSC perfüzyon artışı ile histopatolojik evre arasındaki ilişki.

	Histopatolojik evre		Toplam
	Düşük evre (evre 1, evre 2)	Yüksek evre (evre 3, evre 4)	
DSC perfüzyon artışı var	6	20	26
DSC perfüzyon artışı yok	3	2	5
Toplam	9	22	31

ASL görüntülerinde tümörün maksimal perfüzyon bölgesine ve karşı normal serebral hemisfere yerleştirilerek yapılan rölatif sinyal intensi ölçümlerinden sonra düşük-yüksek evre ayrımını sağlayan ideal cut-off değerini bulabilmek amacıyla ROC analizi yapıldı. Ancak, ROC analizi sonucunda anlamlı sonuç saptanmadı.

Benzer şekilde DSC perfüzyonda rCBV için cut-off değerini bulabilmek amacıyla ROC analizi yapıldı. Ancak, ROC analizi sonucunda anlamlı sonuç saptanmadı.

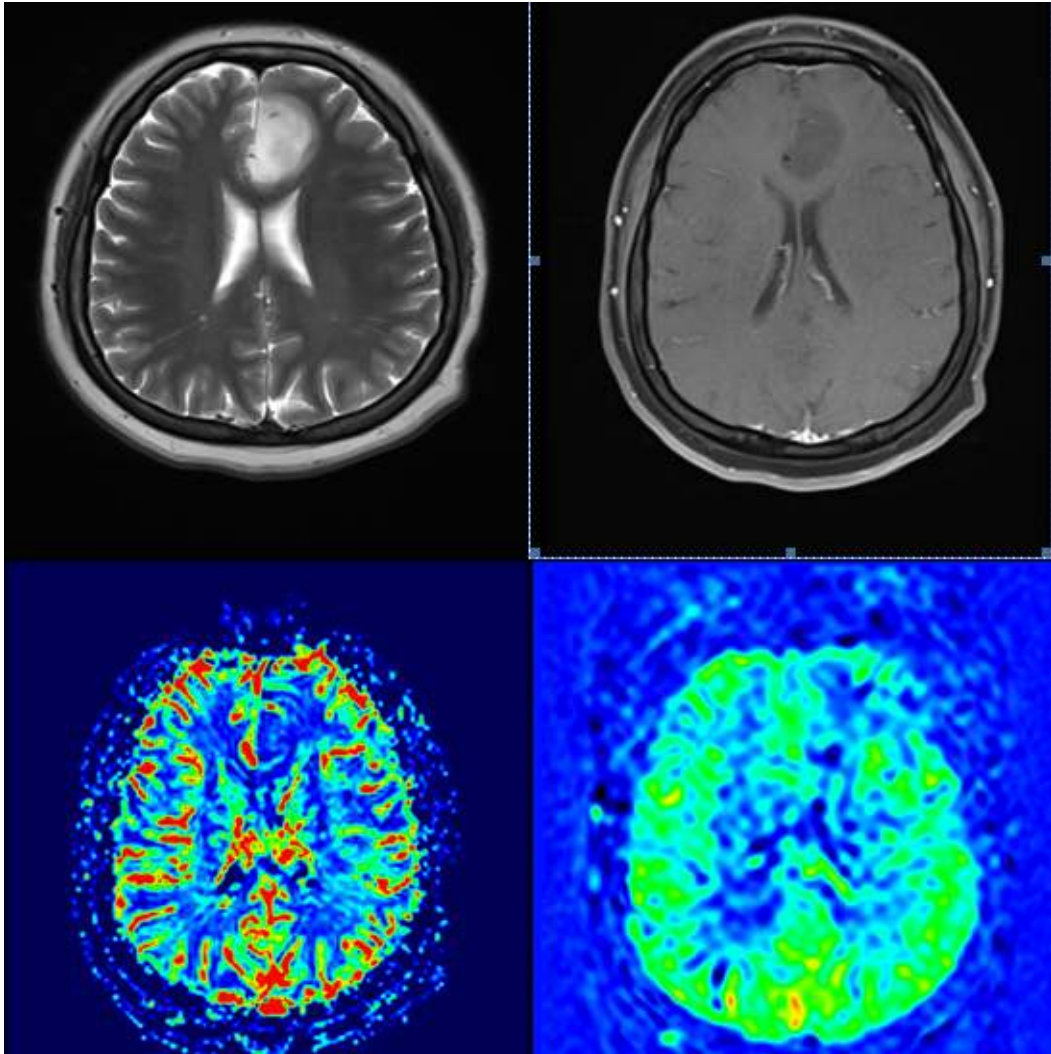


Şekil 4.1. rCBV, rölatif Sinyal İntesite (rSI) değerleri için ROC grafiği.

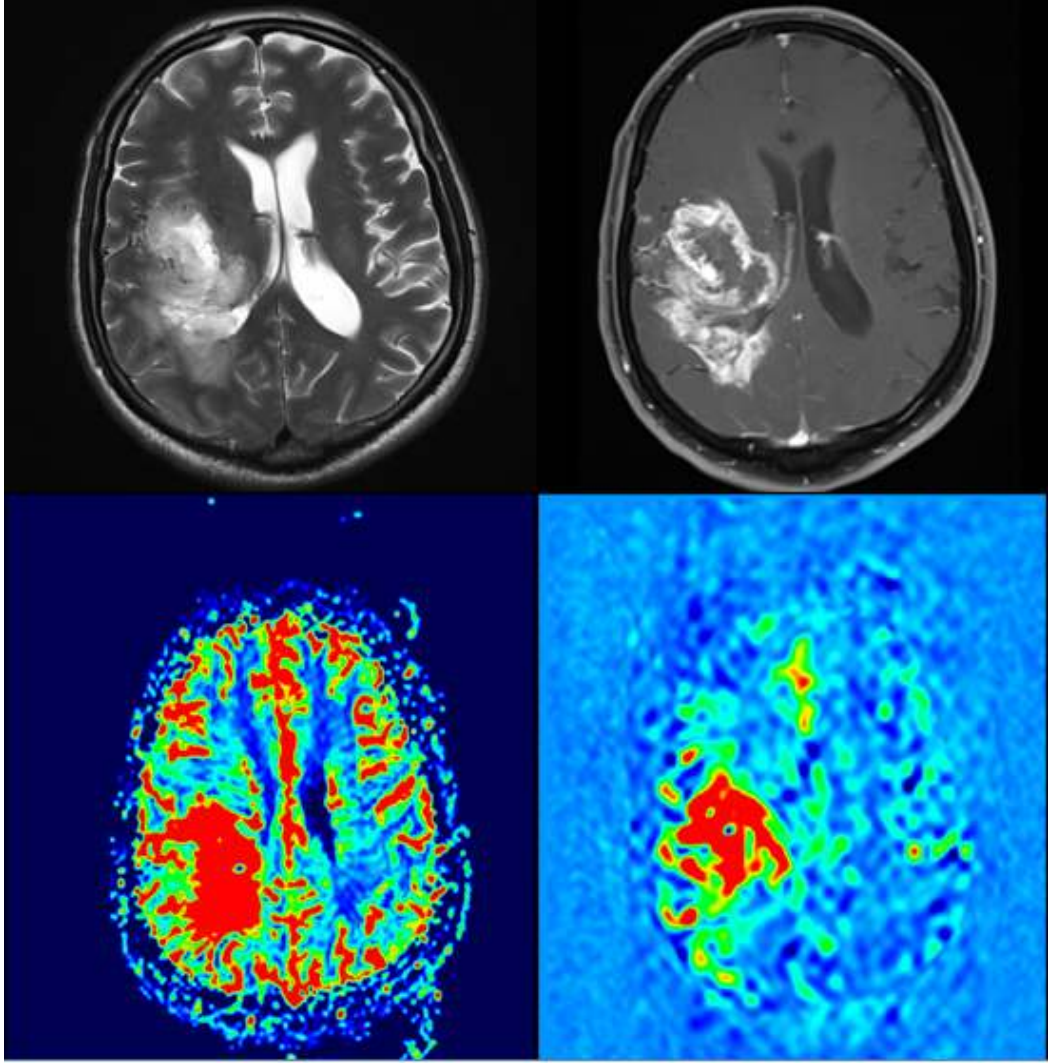
Bu nedenle DSC perfüzyon görüntülemeye rCBV için literatürde tanımlanan 1.75 değeri cut-off olarak kullanılarak yüksek evreli olgularda rCBV duyarlılığı %90.9, özgüllüğü %44.4 olarak hesaplandı.

Çizelge 4.8. DSC perfüzyon görüntülemesinde rCBV ile histopatolojik evre arasındaki ilişki.

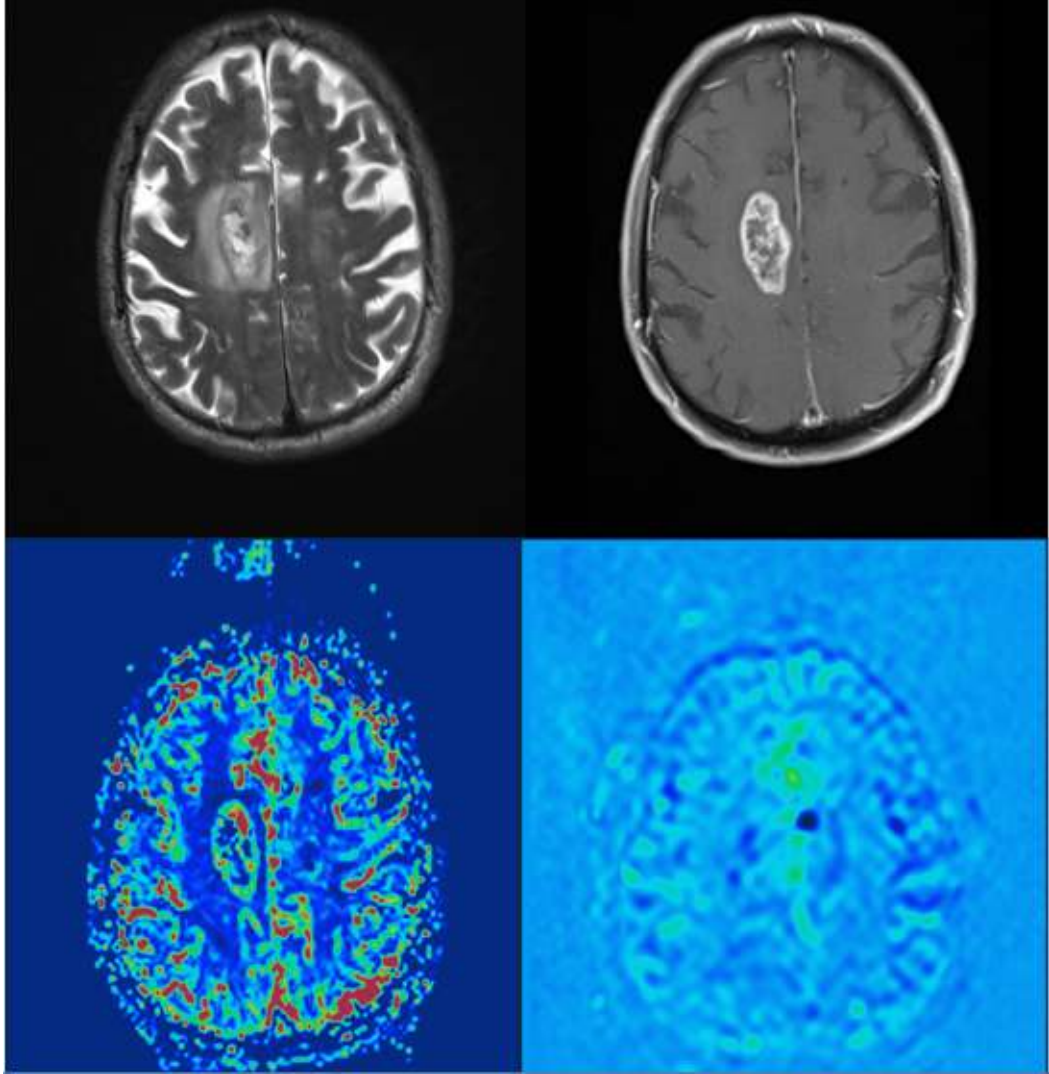
	Histopatolojik evre		Toplam
	Düşük evre (evre 1, evre 2)	Yüksek evre (evre 3, evre 4)	
rCBV>1,75	5	20	25
rCBV<1,75	4	2	6
Toplam	9	22	31



Şekil 4.2. 38 yaşında kadın hasta, sol fronal lobda T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens ve kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde belirgin kontrast enhansmanı göstermeyen lezyon, patolojik tanı; evre 2 oligoastrositom. DSC-CBV haritasında ve ASL- CBF haritasında lezyonda perfüzyon artışı izlenmemiştir.



Şekil 4.3. 62 yaşında erkek hasta, sağ frontoparietal lobda, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde kontrast enhansmanı gösteren lezyon, patolojik tanı; evre 4 Glioblastom. DSC-CBV haritasında ve ASL- CBF haritasında lezyonda belirgin perfüzyon artışı mevcuttur.



Şekil 4.4. 64 yaşında erkek hasta, sağ frontal lobda, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde kontrast enhansmanı gösteren lezyon, patolojik tanı; evre 4 Glioblastom. DSC-CBV haritasında perfüzyon artışı mevcut iken ve ASL- CBF haritasında lezyonda perfüzyon artışı izlenmemiştir. DSC perfüzyonun duyarlılığının daha yüksek olduğuna örnek bir olgu.

5. TARTIŞMA

Beyin tümörleri, malign tümörler içinde en az sağkalım oranlarına sahip ve mevcut tedavi yöntemlerinden en az yarar gören tümörlerdir (49). Erken tanı ve tedavi öncesi doğru evreleme sağkalım oranlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Son yıllarda beyin tümörlü hastalar için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmeye başlanmasıyla, erken tanı ve doğru evrelemede radyolojik görüntülemenin rolü değişmeye başlamıştır (50).

Konvansiyonel MRG, yüksek duyarlılığı ve doku anatomisini tanımlamadaki mükemmelliği nedeniyle beyin tümörlü hastaların tanısı ve takibinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, sıklıkla nonspesifiktir ve doku içerisindeki fizyolojik değişiklikler hakkında yeterli bilgi sağlayamaz. Konvansiyonel MR teknikleri, özellikle en sık primer beyin tümörleri olan gliomların optimal evrelemede yeterli duyarlılığa sahip değildir (50).

İV kontrast madde kullanılması MRG'nin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmakla beraber, seyrek olmayarak tümör, enfeksiyon, inflamasyon ve infarktlar, kontrastlı-kontrastsız görüntülerde benzer görünümlere sahip olabilir. Ayrıca, konvansiyonel sekanslarda özellikle tümöral boyanma değerlendirilmektedir. Ancak, MRG değerlendirmesinde ele alınan bu tümöral boyanmanın histopatolojik karşılığı tümör vaskülaritesinden çok bu sahadaki kan beyin bariyerinin hasarındır (51).

Sadece İV kontrast madde kullanılarak tümör evresinin her zaman doğru olarak belirlenmesi mümkün olmadığı gibi, nüks beyin tümörünün radyoterapiye bağlı nekrozdan ayrımı da kesin olarak yapılamaz. Yapılan çalışmalar konvansiyonel MRG ile glial tümörlerin evrelendirmesinde %55 ile %83 arasında değişen doğruluk oranları bildirmektedir (6,52).

Yukarıda belirtildiği gibi, tümörün kontrastlanma özelliğini belirleyen temel faktör kan-beyin bariyerinin yıkılması olduğundan, tümörün kontrastlanma özelliği ile tümörün evresi arasında her zaman tam bir korelasyon yoktur. Kontrastlanma tek başına, neovaskularizasyonu ölçmede işe yaramaz. Gliomlarda kan-beyin bariyerinin sağlam ya da bozulmuş olması ise malignite derecesini tam

olarak yansıtmamaktadır Bazı olgularda yüksek evreli glial tümörlerde kan beyin bariyeri yıkılmaksızın yayılım izlenebilirken, bazı olgularda ise düşük evreli tümörlerde kan beyin bariyerinin hasarına bağlı kontrastlanma izlenebilmektedir. Bu nedenlerle tümör evresini doğru olarak öngörebilmede konvansiyonel MRG bulguları tek başına yeterli olmamaktadır. Ancak tedavi öncesinde tümörün evresinin doğru olarak saptanması, tedavi planının doğru seçilmesini ve buna bağlı olarak sağkalımın artmasını sağlayabileceğinden son derece önemlidir (18).

En sık görülen primer beyin tümörü olan glial tümörler, histolojik olarak heterojen yapıdadır. Değişik derecelerde selüler ve nükleer pleomorfizm, mitotik aktivite, vasküler proliferasyon ve nekroz içerirler. Özellikle yüksek evreli glial tümörlerin içerisinde farklı evre gösteren yani daha malign ya da daha az malign alanlar olabilir. Glial tümörlerin evresi patolojik spesimende tespit edilen en malign bölgeye göre değerlendirilir. Agresif tedaviye rağmen malign glial tümörlerde prognoz genelde kötüdür ve tekrarlama oranları yüksektir. Çünkü malign glial tümörlerin önemli bir özelliği beyin parankimini infiltre etmeleridir. Uygun tedavinin seçilmesi tümör evresine önemli derecede bağlıdır. Gelişen fonksiyonel MR teknikleri tümör evresini doğru bir şekilde tesbit ederek tedavi yaklaşımının belirlenmesini, tedavinin daha iyi planlanmasını sağlar (53).

En son DSÖ tümör evreleme sistemine göre, anaplastik ve düşük evre oligodendrogial tümör ayrımı esas olarak vaskülarizasyon derecesini gösteren endotelial proliferasyona ve yeni kapiller oluşumuna dayanır. Bu yüzden tümör vaskülaritesi histolojik tümör evreleme sisteminin önemli bir parçasıdır (54).

Tümörlerin büyüme ve malign transformasyonunda anjiogenez anahtar role sahiptir (55). Tümöral vasküler yapıların endoteli defektif olup, immatür, tortüöz, neoanjiogenetik anormal tümör damarlarının tümörün evresini değerlendirmek için potansiyel bir belirteç olarak kullanabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (56). Bu nedenle, tümör vaskülaritesini ve anjiogenezi görüntüleme modaliteleri ile ortaya koyabilmenin, tümörün doğru evrelenmesinde konvansiyonel MRG bulgularının ötesinde bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir.

Tümör evrelenmesindeki potansiyel rolünün dışında, tümöral vaskülariteyi ortaya koyabilmenin tedavi takibi açısından da umut vaat eden yönleri vardır. Anjiogenezin tümör gelişimindeki rolü bilindiğinden, günümüzde birçok

araştırma anjiogenezi önlemeye yönelik tedavi stratejilerine odaklanmıştır. Tümöral vaskülaritenin objektif ölçütler ile ortaya konabilmesi, bu tür tedavilere yanıtı izleyebilmek için oldukça önemlidir (27).

Perfüzyon MRG kan beyin bariyeri harabiyeti olsun ya da olmasın tümör içinde oluşan anjiogenez miktarı hakkında dolaylı olarak bilgi verir.

Perfüzyon ağırlıklı MRG ile diğer MRG teknikleri ile elde edilemeyen, dokuların kanlanma parametreleri hakkındaki bilgi, noninvazif olarak elde edilebilmektedir. DSC yöntemi ile perfüzyon MR görüntüleme gliomaların perfüzyonunu ve tümör evrelemesi, terapötik yanıt ve prognoz için önemli bir marker olan tümör anjiogenezinin derecesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır.

DSC perfüzyon MR görüntülemeyi kullanan geçmiş çalışmalar yüksek ve düşük evreli gliomalarda rCBV ve rCBF oranları arasında güçlü bir korelasyon göstermektedir. Gliomaların perfüzyonunu değerlendirmek için rCBF değerlerini kullanan bazı çalışmalar olsa da, literatürde rCBV değerlerinin kullanımı genel kabul görmektedir. Biz de çalışmamızda DSC perfüzyon grubunda tümör perfüzyonunu değerlendirmek için rCBV ölçümleri ve haritalarını kullandık. Literatürde düşük ve yüksek evre glial tümör ayrımı için rCBV değerleri ile yapılan birçok çalışmada yüksek ve düşük evre tümörlerin ayrımı için değişik eşik değerler belirtilmiştir. Kesin bir eşik değer olmamakla birlikte 1,75-2.00 değerleri yaygın kabul görmektedir (1-57). Biz de bu veriler ile uyumlu olarak çalışmamızda 1.75 değerini eşik değer olarak kabul ettik.

Yüksek evre tümörler daha yüksek vaskülarite gösterirler (58). Bu nedenle DSC perfüzyon görüntülemeye yüksek evre tümörlerde daha yüksek perfüzyon izlenmesi beklenir. Çalışmalar rCBV değerlerinin preoperatif gliom evrelemesinde yararlı olabileceğini göstermiştir. Law ve arkadaşları ortalama rCBV değerlerini düşük evre gliomlarda 2.14, yüksek evre gliomlarda ise 5.18 olarak saptamış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır (57). Hakyemez ve arkadaşları da benzer şekilde yüksek ve düşük evre gliomların rCBV değerleri arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermiştir (51).

Bizim çalışmamızın sonucunda ortalama rCBV değerleri düşük evre gliomlarda 4.19, yüksek evre gliomlarda ise 5.70 bulundu. Yüksek evre için bulduğumuz değerler literatür ile uyumlu olmakla birlikte, düşük evre gliomlarda elde ettiğimiz değer literatüre göre yüksektir. Ayrıca, literatür verileri DSC perfüzyon ile elde edilen ortalama rCBV ölçümlerinde yüksek ve düşük evre gliomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bildirirken, bizim sonuçlarımızda iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu farkın çalışmaya dahil edilen düşük evre lezyonların bir kısmının boyutlarının büyük olması nedeniyle heterojen yapıda olabilecek olmalarına bağlıyoruz. Özellikle büyük boyutlu ve ileri evre lezyonların heterojen yapıda oldukları ve lezyon içerisinde düşük ve yüksek evreli alanlar barındırabildikleri bilinmektedir (53). Lezyonlardan alınan biyopsi materyali, heterojen vasıflı bir kitlenin düşük evreli kesiminden ise tümör evresinin olduğundan daha düşük sanılmasına neden olabilir. Ayrıca düşük evre gliomlarda yüksek rCBV değeri elde etmemizin önemli bir nedeni de oligodendrogliomlarda düşük evreli olsa bile yüksek rCBV değeri izlenebilmesidir (59). Çalışmamızda 2. olgu evre II oligodendrogliom olup rCBV değeri 3,97, 26. olgu evre II oligoastrositom olup rCBV değeri 6,26 ölçülmüştür. Bu nedenle çalışmamızda düşük evre lezyon sayısı az olduğundan (n=9), az sayıda tümörde bile bu durumlar gerçekleştiği takdirde, tüm grubun rCBV değerlerini oldukça yükseltecektir. Ayrıca, özellikle yüksek evreli lezyonlarda tümörün değişik alanlarında rCBV değerlerinin varyasyon gösterdiği de bildirilmiştir (60). Bu durum da düşük evre lezyonların rCBV değerini beklenenden daha yüksek bulmamıza katkıda bulunmuş bir faktör olabilir.

Çalışmamızda rCBV eşik değeri olarak 1.75 kullandığımızda yüksek evreli olgularda duyarlılığı %90.9, özgüllüğü %44.4 olarak hesapladık. DSC haritalarının kalitatif değerlendirmesinde ise duyarlılık %90, özgüllük ise %33.3 olarak bulundu. İki yaklaşımın duyarlılıkları benzer olup rCBV değerlerinin eşik değerin üstünde olduğu tüm hastalarda görsel değerlendirmede de gözlemler artmış perfüzyon olduğu sonucuna varmışlardır. Bu da, rutin klinik kullanımda DSC haritalarının görsel değerlendirmesinin, özellikle artmış perfüzyon düşünülen olgularda, pratiklik sağlamak amacıyla rCBV değerlerinin hesaplanması yerine kullanılabileceğini düşündürmektedir.

ASL perfüzyon MRG görüntüleme, perfüzyonu ölçmek için bir diğer yöntemdir; bu yöntemde kandaki işaretlenmiş su endojen izleyici olarak kullanılır. ASL'nin noninvazif olma avantajı vardır, ayrıca ekstrinsik bir izleyici kullanımı gerektirmediğinden kanın fiziksel, kimyasal veya fizyolojik niteliklerini etkileyecek kontrast madde de yoktur. Bu nedenle, ASL özellikle kontrast madde ilişkili nefrojenik sistemik fibrozis riski bulunan renal disfonksiyonlu glioma hastalarında ve vene hızlı bolus enjeksiyonunun güç olabileceği çocuklarda özellikle kullanışlı olabilir. Ancak, düşük sinyal intensite-gürültü oranı ve kantitatif rCBF ölçümleri sırasında kullanıcı bağımlı analizlerle ilgili potansiyel sorunlar nedeniyle ASL'nin kullanımı kısıtlıdır.

ASL perfüzyon değerlendirmesi ASL haritası üzerinden veya rCBF ölçümleri ile yapılabilmektedir. ASL ile rCBF oranının ölçümlerinin gliom perfüzyonunu değerlendirmede kullanışlı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak, ASL haritalarının kalitatif olarak değerlendirilmesinin normal ve anormal perfüzyonu ayırt etmede yeterli olacağı ve perfüzyon değerlerinin kantitatif verilerini sunmasa da rutin klinik uygulamalarda son derece kullanışlı olacağı görüşünde olan yazarlar da mevcuttur (61).

Bunun dışında, ASL haritalarında çeşitli noktalara yerleştirilen ROI'ler ile semi-kantitatif ölçümler yapmak mümkün olsa da, bu uygulama kaçınılmaz olarak beraberinde ROI yerleşimiyle ilgili geniş varyasyonel aralık nedeni ile subjektivite getirmektedir (60). Biz çalışmamızda, literatürde ASL haritalarının görsel değerlendirilmesinin rutin klinik kullanım için kullanışlı olduğu yönündeki bilgileri gözönüne alarak ve ROI yerleşimindeki subjektivitenin neden olacağı ölçümlerdeki varyasyonları giderebilmek adına ASL haritalarının görsel olarak da değerlendirmesini tercih ettik (62).

Arteryel spin işaretleme ile elde edilen perfüzyon görüntüsünün ağırlığı sekansın zamanlamasına bağlıdır. Daha düşük perfüzyonun daha uzun geçiş (transit) sürelerine sebep olduğu yaşlı hastalarda, işaretli bolusun distal ucu kapiler yatağa ulaşmaz ve kanın bir kısmı hala arterlerde bulunur. Arterleri baskılamak için crusher gradyanlar kullanılmadığından, arterlerdeki bolus perfüzyon görüntüsünde görülür. Spin işaretleme sekansının TI'sı arttıkça, perfüzyon görüntüsünde mikrovasküler yapılara doğru bir kayma ortaya çıkar.

Arteriyel spin işaretleme tekniklerinin zamanlama parametrelerinde değişiklik ile hangi vasküler seviyede görüntülemenin gerçekleşeceği, yani arteriyel veya kapiler kandan hangisinin baskın olacağı, seçilebilir. Ancak, bu, tüm işaretli kanın görüntü eldesi anında hedef vokselde bulunduğu varsayımına dayanan teorik kantifikasyon modelinin uygulanabilirliğini kısıtlar (27).

Çalışmamızda ASL haritalarının görsel değerlendirmesi sonucunda ise yüksek evreli tümörlerde duyarlılık %56.5, özgüllük %66.7 olarak bulundu. İstatistiksel değerlendirme yapıldığında, ASL perfüzyon haritalarında yüksek ve düşük evre tümörlerin ayrımında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Ancak literatürde bu konuda bizim sonuçlarımızdan farklı bulgular mevcuttur. Noguchi ve arkadaşları ASL'de tümörün sinyal intensitesi ile histopatolojik vaskülarite arasında pozitif korelasyon bulmuştur (63).

Histopatolojik vaskülaritenin yüksek evre tümörlerde daha sık karşılaşılan bir bulgu olduğu bilindiğinden, bu durum, ASL'de yüksek sinyal intensitesi ile yüksek evre arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Cebeci ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ASL görüntülerinin tümör evresini ayırt edebildiği izlenmiştir (24).

Warmuth ve arkadaşları da düşük ve yüksek evre tümörlerde ASL CBF değerleri arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermiştir (27).

Hastalarımızdan 1 tanesi çocuk olup, bu hastaya renal yetmezlik nedeniyle İV kontrast madde verilemediğinden perfüzyon görüntüleri yalnızca ASL ile elde edilebilmiştir. Evre III anaplastik ependimom tanılı bu hastada ASL ile perfüzyon artışının olduğu saptanmıştır. Bu durum, ASL tekniğinin seçilmiş hasta gruplarında, eksojen kontrast madde gerektirmeme avantajına bir örnektir.

ASL'nin çalışmamızın sonuçlarını etkileyebilecek çeşitli dezavantajları mevcuttur. Öncelikle, düşük sinyal oranı ASL'nin rutin kullanımının önündeki en büyük engellerden biridir. SNR'yi arttırıp uygun kalitede görüntü elde edebilmek için gerekli olan tekrarlar görüntüleme süresini uzatmaktadır. Yüksek alan gücü ile yapılan incelemeler bu sorunu bir miktar azaltabilir. Bizim çalışmamız 3T cihazda 3D GRASE puls ASL (FAIR Q2TIPS) tekniğiyle gerçekleşmiştir ancak buna rağmen teknik gelişmeler ile sınırlılıklar bir miktar düzeltilebilmiş olsa da, düşük SNR oranının sonuçlarımızı etkilemiş olması olasıdır.

Bunun dışında, ASL'nin bir diğer önemli dezavantajı bolus perfüzyon yöntemlerine göre belirgin derecede düşük geometrik rezolüsyonudur (44).

Bu durum nedeniyle ASL görüntülerinde lezyonların sınırlarını net seçebilmek güçleşmekte ve bu yüzden değerlendirmelerde yanılgılara neden olabilmektedir. Çalışmamızda ASL perfüzyon görüntüleme ile semi-kantitatif ölçümler yapsak da kantitatif ölçümlerin subjektivitesinden dolayı ASL haritalarının görsel değerlendirmesini de tercih ettik. Düşük geometrik rezolüsyon nedeniyle lezyon sınırlarını net ayırt edemememiz, özellikle büyük lezyonlarda lezyon komşuluğundaki muhtemel perfüzyon anomalilerinin de lezyonun parçası olarak düşünülmüş olması, sonuçlarımızın anlamlı çıkmamasına neden olmuş olabilir.

ASL'nin bir diğer dezavantajı görüntü oluşturulması sırasında perfüzyon ile ilişkili olmayan sinyallerin katılımıyla ilgilidir. İşaretleme pulsunun manyetizasyon transfer etkisi dokuda ek sinyaller oluşmasına neden olabilir. Kontrol görüntülerde manyetizasyon transfer eşlemesi yapmak bu problemi ortadan kaldıracaktır. Ayrıca, arka dokudan gelen sinyaller mevcut olup bunlar da işaretleme öncesi saturasyon pulsu uygulanması suretiyle giderilmeye çalışılır. Son olarak büyük damarlardan gelen sinyaller, büyük damarlardaki sinyalin defaze edilmesi için crusher gradyenti uygulaması, ya da işaretleme ile sinyal alımı arasında kanın büyük damarlardan küçük damarlara geçişine izin verecek kadar bekleme zamanı bırakılmasıyla çözülebilir. Ancak, bu durum da geçiş zamanının bilinmesini gerekli kılmaktadır. Özellikle karotis darlığı, kalp yetmezliği gibi durumlarda kanın geçiş zamanının uzamasına bağlı olarak doğru perfüzyon sinyali alınmaması olasıdır (24,40).

Çalışmamızın bir takım eksiklikleri de mevcuttur. DSC perfüzyon rCBV oranının hesaplanmasında ROI yerleştirmesi manuel olarak yapıldığından bu durum sonucu etkilemiş olabilir. Özellikle heterojen vasıflı olması olası büyük boyutlu lezyonlarda bu etki daha belirgin olmuş olabilir. Ayrıca, parsiyel volüm etkisi de ASL görüntülerini etkilemiş olabilir. Çalışmamızda sadece 1 tane evre 1 lezyon mevcut olup düşük evre lezyonların tamamına yakını evre 2 tümörler oluşturmaktaydı. Ayrıca düşük evreli olgu sayısının rölatif az olması diğer bir eksiklikti. Bu durumların da düşük evre tümörlerle ilgili elde ettiğimiz sonuçları

etkilemiş olması muhtemeldir. Farklı evre tümör sayılarının daha homojen dağılım gösterdiği, daha büyük bir hasta popülasyonunda yapılacak bir çalışmanın daha doğru sonuçlar vereceği görüşündeyiz.

Çalışmamızda düşük ve yüksek evre tümörlerde ASL ve DSC haritaları ile DSC'de ölçülen rCBV oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu nedenle, bu ileri görüntüleme tekniklerinin tümör evrenmesinde konvansiyonel MRG'ye ek bilgiler verebilecekleri, ancak tek başlarına tümörün evresini değerlendirme amaçlı kullanılmamaları gerektiğini düşünüyoruz. DSC perfüzyon CBV haritaları ile rCBV oranlarının duyarlılıkları benzer bulunmuş olup, 1.75 eşik rCBV değerini aşan tüm olgularda DSC-CBV perfüzyon haritalarında da artmış perfüzyon sonucuna varılmıştır. Bu nedenle rutin klinik uygulamada, yüksek perfüzyon düşünülen hastalarda pratik olarak DSC-CBV perfüzyon haritalarının görsel değerlendirilmesinin, rCBV oranı hesaplanması yerine kullanılabileceği görüşündeyiz.

ASL perfüzyonun en önemli avantajı intravenöz kontrast madde gerektirmemesidir. Bu özellik, ASL'yi kolay tekrarlanabilir kılmaktadır. Buna bağlı olarak ASL özellikle renal disfonksiyon bulunan gliom hastalarında daha değerlidir. ASL'nin özellikle yararlı olduğu diğer popülasyon ise kontrastlı perfüzyon incelemesi için gerekmede olan geniş damar yolunun açılmasının güç olduğu çocuklardır. Bununla birlikte, ilk ASL sekanslarının geliştirilmesinin üzerinden 20 yıl geçmesine rağmen, ASL henüz tam rutin klinik uygulamaya girmiş bir görüntüleme yöntemi olamamıştır. ASL perfüzyonda düşük SNR ve geometrik rezolüsyon gibi faktörlerin gelecekte düzeltilmesi özellikle seçilmiş hasta grubunda çok faydalı bilgiler sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

MR perfüzyon görüntüleme, mikroskopik düzeyde kan akımını görüntüleyen ve böylece konvansiyonel MR görüntülemeye değerlendiremeyecek anjiogenezi noninvaziv olarak gösteren tanı yöntemi olarak kabul görmüştür. Hem preoperatif evreleme, hem de izlemde rezidü-rekürrens ve radyasyon nekrozu ayırımında kullanılmaktadır. Bu çalışmada, perfüzyon MRG'nin (DSC-ASL), histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılarak beyin tümörlerinin evresinin belirlenmesinde rolü araştırılmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları şu şekilde özetleyebiliriz:

1. DSC ve ASL görüntülerinin görsel değerlendirilmesinde gözlemciler arası uyumun çok iyi olduğu görüldü.
2. Gözlemciler arası uyumsuzluk olan olgularda ortak karara varılarak DSC görüntülerinin görsel değerlendirmesinde yüksek evre tümörlerde duyarlılık %90, özgüllük ise %33.3 olarak bulundu.
3. Benzer şekilde ASL görüntülerinin görsel değerlendirmesi sonucunda ise yüksek evreli tümörlerde duyarlılık %56.5, özgüllük %66.7 olarak bulundu.
4. DSC'da ölçülen rCBV'nin ve ASL'de ölçülen rSI'nin düşük ve yüksek evre tümör ayırımında cut-off değer için ROC analizi yapıldı ancak anlamlı sonuç bulunamadı. DSC perfüzyonda literatürde belirtilen rCBV eşik değeri 1.75 olarak kullandığımızda yüksek evreli olgularda duyarlılığı %90.9, özgüllüğü %44.4 olarak hesapladık.

Çalışmamızda düşük ve yüksek evre tümörlerde DSC ve ASL haritalarında yapılan görsel değerlendirme ve DSC'de ölçülen rCBV oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. rCBV ölçümlerinde yüksek duyarlılık değerleri olması nedeni ile DSC perfüzyon ileri evre tümörlerin pre-operatif saptanmasında etkin bir yöntem olarak kullanılabilir. DSC ve ASL'nin kalitatif değerlendirmesinde ise gözlemciler arası uyum yüksek olmakla birlikte düşük ve yüksek evre tümör ayırımında yüksek tanısal doğruluk değerlerine

ulaşılamamıştır. Bu nedenle, bu ileri görüntüleme tekniklerinin tümör evrenmesinde konvansiyonel MRG'ye ek bilgiler verebilecekleri, ancak tek başlarına tümörün evresini değerlendirme amaçlı kullanılmamaları gerektiğini düşünüyoruz. Konvansiyonel MRG ve perfüzyon MRG birbirlerini tamamlayıcı tetkikler olup bulgularının birlikte değerlendirilmesi en doğru sonucu verecektir. ASL perfüzyon görece yeni bir perfüzyon modalitesi olup, ekzojen kontrast ajan kullanılmaması avantajı ve gelecekteki yeni teknik gelişmeler ile özellikle seçilmiş hasta grubunda faydalı bilgiler sağlayacaktır.

7. ÖZET

BEYİN TÜMÖRLERİNİN EVRELENDİRİLMESİNDE ‘DYNAMIC SUSCEPTIBILITY CONTRAST’ PERFÜZYON GÖRÜNTÜLEME VE ‘ARTERIAL SPIN LABELING’ GÖRÜNTÜLEMENİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gliyal tümörlerde erken tanı ve doğru evreleme sağkalım oranlarını artırdığı için perfüzyon MRG önemli bir yardımcı ileri görüntüleme tekniğidir. Bu çalışmanın amacı beyin tümörlü hastalarda perfüzyon MRG’nin (DSC ve ASL) histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılarak evrelemedeki rolünü saptamaktır.

Çalışmaya dahil edilen 32 hastanın 23’ü yüksek evre (%71,9), 9’u düşük evre (%28,1) gliomdu. Tüm hastaların ASL ve DSC- rCBV görüntüleri iki nöroradyolog tarafından görsel olarak değerlendirildi. DSC ve ASL görsel değerlendirilmesinde gözlemciler arası uyumun çok iyi olduğu görüldü. DSC’de lezyonlardan rölatif serebral kan hacmi (rCBV) ve ASL’de rölatif sinyal intensite (rSI) ölçüldü.

Çalışmamızda düşük ve yüksek evre tümörleri ayırmada DSC ve ASL haritalarında yapılan görsel değerlendirme ile düşük duyarlılık ve özgüllük değerleri bulunmuştur. DSC’de rCBV ölçümü ile ise yüksek duyarlılık değerleri saptanmıştır. Bu nedenle, bu yöntemlerin gliyal tümör evrelenmesinde konvansiyonel MRG’ye ek bilgiler verebilecekleri, ancak tek başlarına evrelendirme amaçlı kullanılmamaları gerektiği görüşündeyiz. ASL perfüzyon ekzojen kontrast ajan kullanılmaması avantajı ve gelecekteki yeni teknik gelişmeler ile faydalı bilgiler sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Gliom, dynamic susceptibility contrast görüntüleme, arteriyel spin işaretleme.

8. ABSTRACT

COMPARISON OF 'DYNAMIC SUSCEPTIBILITY CONTRAST' PERFUSION IMAGING AND 'ARTERIAL SPIN LABELING' IMAGING FOR GRADING OF BRAIN TUMORS

Perfusion MRI is an important advanced imaging technique in glial tumors since early diagnosis and correct grading increases survival rates. The purpose of this study is to assess the role of perfusion MRI (DSC-ASL) in grading brain tumors by comparing them to histopathology results.

Thirty two patients were included in the study, 23 (71.9%) of which had high grade gliomas and 9 (28.1%) of which had low grade. ASL and DSC-rCBV images of all patients were evaluated visually by two neuroradiologists. Inter-observer agreement in DSC and ASL evaluation was found to be very good. In DSC images, relative cerebral blood volume (rCBV) of the lesions and in ASL relative signal intensity (rSI) was measured.

In our study, visual evaluation of DSC and ASC maps were found to have low sensitivity and specificity for differentiation of low grade and high grade tumors. Measuring rCBV in DSC, however; was found to have high sensitivity. Therefore, we think these methods can provide information beyond conventional MRI for purposes of glial tumor grading, but should not be used alone for grading. ASL perfusion is likely to provide beneficial information in the future with technical advances and has the advantage of not requiring an exogenous contrast agent.

Key words: Glioma, dynamic susceptibility contrast imaging, arterial spin labeling.

9. KAYNAKLAR

1. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics* 2006; 26: 173-89.
2. McKinney PA. Brain tumours: incidence, survival, and aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 12-7.
3. Giles GG, Gonzales MF. In: Kaye HA, Laws ER (eds). *Brain tumors*. (2nd ed.) Churchill Livingstone, London 2001: 51-70.
4. Brunetti A, Alfano B, Soricelli A. Functional characterization of brain tumors: an overview of the potential clinical value. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 699-715.
5. Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Tan H, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 3: hyperperfusion patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1428-35.
6. Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2003; 9: 309-14.
7. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology* 2002; 223: 11- 29.
8. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97-109.
9. Yünter N. İntraaksiyel beyin tümörleri. *Nöroradyoloji, Manyetik Rezonans Uygulamaları* 96-109.
10. Osborn G. Anne, Osborn's BRAIN imaging, pathology, and anatomy. Neoplasms, cysts, and tumor-like lesions, Ashley R. Renlund. First ed. Manitoba: Amirsys 2013; 443-773.
11. Kleihues P, Cavenee WK, WHO classification of tumors. *Pathology&Genetics Tumors of the Nervous Systems*. IARC Pres, Lyon 2000.
12. Orgodol H. Primer beyin tümörlerinin evrelendirilmesinde perfüzyon MRG'nin katkısı. *Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Ankara* 2009.
13. Haney SM, Thompson PM, Cloughesy TF. Tracking tumor growth rates in patients with malignant gliomas: a test of two algorithms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 73-82.

14. Maity A, Pruitt AA, Judy KD, Phillips PC: Cancer of the central nervous system. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds: Clinical Oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone 2004; 1347-431.
15. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: Oligodendroglioma and its variants: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2005; 25: 1669-88.
16. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Torp SH. The histopathological spectrum of human meningiomas. Int J Clin Exp Pathol 2012; 5: 231-42.
17. Sugahara T, Korogi Y, Shigematsu Y, Hirai T, Ikushima I, Liang Luxia, Ushio Yukitaka, Takahashi M. Perfusion-Sensitive MRI of Cerebral Lymphomas: A Preliminary Report. Journal of Computer Assisted Tomography 1999; 23: 232- 7.
18. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial Mass Lesions: Dynamic Contrast-enhanced Susceptibility-weighted Echoplanar Perfusion MR Imaging. Radiology 2002; 223: 11–29.
19. Kubat S. Gliyal tümörlerin evrelendirmesinde konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme, perfüzyon manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik rezonans spektroskopinin yeri. Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Kayseri 2011.
20. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. J Neurooncol 2005; 75: 5-14.
21. Pentheroudakis G, Golfopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. Eur J Cancer 2007; 43: 2026-36.
22. Russel DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumours of the nervous system. 5th ed. Baltimore; Williams&Wilkins 1989; 167-89.
23. Mills SJ, Thompson G, Jackson A. Advanced magnetic resonance imaging biomarkers of cerebral metastases. Cancer Imaging 2012; 12: 245-52.
24. Cebeci H. Glial tümörlerde perfüzyonun arterial spin işaretleme ile değerlendirilmesi ve dinamik suseptilite kontrast yöntemi ile karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa 2013.
25. Cho SK, Na DG, Ryoo JW. Perfusion MR imaging: clinical utility for the differential diagnosis of various brain tumors. Korean J Radiol 2002; 3: 171-9.
26. Kimura H, Takeuchi H, Koshimoto Y. Perfusion imaging of meningioma by using continuous arterial spin-labeling: comparison with dynamic susceptibility-weighted contrast enhanced MR images and histopathologic features. AJNR Am J Neuroradiol 2006; 27: 85-93.

27. Warmuth C, Gunther M, Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003; 228: 523-32.
28. Gevers S, van Osch MJ, Bokkers RP. Intra- and multicenter reproducibility of pulsed, continuous and pseudo-continuous arterial spin labeling methods for measuring cerebral perfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 1706-15.
29. Calamante F, Gadian DG, Connely A. Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke: assumptions, limitation and potential implications for clinical use. *Stroke* 2002; 33: 1146-51.
30. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion sensitive contrast enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 901-9.
31. Balcı P, Pabuşçu Y. Temel Radyoloji Fiziği. (2. baskı) İn: Çallı C. Perfüzyon görüntüleme ve fMRG. Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi 2008; 170-2.
32. Kaçıra Ö. Radyasyon nekrozu tümör rekürrensi ayrımında perfüzyon mr görüntüleme, Uzmanlık Tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul 2011.
33. Wetzel SG, Cha S, Johnson G, Lee P, Law M, Pierte SD, Xue X. Relative cerebral blood volume measurements in intracranial mass lesions: Interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 2002; 224: 797-803.
34. Barbier EL, Lamelle L, Decorps M. Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 496-520.
35. Atlas SW. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2002; 215-38.
36. Petrella JR, Provenzale JM. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 207-19.
37. Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Tan H, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial Spin-Labeling in Routine Clinical Practice, Part 1: Technique and Artifacts. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1228-34.
38. Özyurt O. Magnetic resonance imaging of cerebral perfusion using dsc and asl techniques at 3T. Doktora Tezi, Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul 2008.
39. Wolf RL, Detre JA. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. *Neurotherapeutics* 2007; 4(3): 346-59.

40. Telischak NA, Detre JA, Zaharchuk G. Arterial spin labeling MRI: Clinical applications in the brain. *J Magn Reson Imaging* 2014; DOI: 10.1002/jmri.24751
41. Wong EC, Buxton RB, Frank LR. Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II). *Magn Reson Med* 1998; 39: 702-8.
42. Luh WM, Wong EC, Bandettini PA, Hyde JS. QUIPSS II with thin-slice T11 periodic saturation: a method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 1999; 41: 1246-54.
43. Borogovac A, Asllani I. Arterial Spin Labeling (ASL) fMRI: advantages, theoretical constraints, and experimental challenges in neurosciences. *Int J Biomed Imaging* 2012; 40: 126-39.
44. Jahng GH, Li KL, Ostergaard L, Calamante F. Perfusion magnetic resonance imaging: a comprehensive update on principles and techniques. *Korean J Radiol* 2014; 5: 554-77.
45. Wong EC, Cronin M, Wu WC, Inglis B, Frank LR, Liu TT. Velocity selective arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 2006; 55: 1334-41.
46. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1992; 23: 37-45.
47. Wong EC. New developments in arterial spin labeling pulse sequences. *NMR Biomed* 2013; 26: 887-91.
48. Li KL, Zhu X, Hylton N, Jahng GH, Weiner MW, Schuff N. Four-phase single-capillary stepwise model for kinetics in arterial spin labeling MRI. *Magn Reson Med* 2005; 53: 511-8.
49. Trojanowski T, Peszynski J, Turowski K. Quality of Survival of Patients With Brain Gliomas Treated With Postoperative CCNU and Radiation Therapy. *J Neurosurg* 1989; 70: 18-23.
50. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic Magnetic Resonance Perfusion Imaging of Brain Tumors. *The Oncologist* 2004; 9(5): 528-37.
51. Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, Ergin N, Uysal S, Atahan S. High grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol* 2005; 60: 493-502.
52. Zonari P, Baraldi P, Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology* 2007; 49(10): 795-803.

53. Yang D, Korogi Y, Sugahara T. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI *Neuroradiology* 2002; 44: 656-66.
54. Spampinato MW, Smith JK, Kwock L, Ewend M, Grimme JD, Camacho DL, Castillo M. Cerebral blood volume measurements and proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(1): 204-12.
55. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol* 1992; 3: 65-71.
56. Provenzale JM, Mukundan S, Dewhirst M. The role of blood-brain barrier permeability in brain tumor imaging and therapeutics. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 763-7.
57. Law M, Yang S, Wang H. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1989-98.
58. Knopp E, Cha S, Johnson G. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*- weighted MR imaging. *Radiology* 1999; 211: 791-8.
59. Meng Law, MD, Robert J. Young, MD, James S. Babb, PhD, Nicole Peccerelli, BSRT, Sophie Chheang, MD, Michael L. Gruber, MD et al Gliomas: Predicting Time to Progression or Survival with Cerebral Blood Volume Measurements at Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. *Radiology*. 2008 May ; 247(2): 490–498.
60. Şahinoğlu Ş, İntrakranial tümörlerin evrelemesinde mr perfüzyon ve mr spektroskopinin yeri. *Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, İstanbul* 2008.
61. Essig M, Nguyen TB, Shiroishi MS, Saake M, Provenzale JM, Enterline DS, et al. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Clinical Questions *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201(3): 10.2214/AJR.12.9544.
62. Hirai T, Kitajima M, Nakamura H. Quantitative blood flow measurements in gliomas using arterial spin-labeling at 3T: intermodality agreement and inter- and intraobserver reproducibility study. *Am J Neuroradiol* 2011; 32: 2073-9.
63. Noguchi T, Yoshiura T, Hiwatashi A. Perfusion imaging of brain tumors using arterial spin-labeling: correlation with histopathologic vascular density. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 688-93.