

T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİNAMİK KONTRASTLI (DSC) PERFÜZYON MRG ve
ARTERİAL SPİN LABELLİNG (ASL) PERFÜZYON MRG
TEKNİKLERİNİN İNTRAKRANİAL TÜMÖRLERİN AYIRICI
TANISINA KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

DR. Emine Sevcan ATA

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yelda ÖZSUNAR DAYANIR

AYDIN-2013

T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİNAMİK KONTRASTLI (DSC) PERFÜZYON MRG ve
ARTERİAL SPİN LABELLİNG (ASL) PERFÜZYON MRG
TEKNİKLERİNİN İNTRAKRANİAL TÜMÖRLERİN AYIRICI
TANISINA KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

DR. Emine Sevcan ATA

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yelda ÖZSUNAR DAYANIR

AYDIN-2013

TEŞEKKÜRLER

Tez çalışmamın her aşamasında yaptığı katkılardan dolayı tez hocam sayın Prof. Dr. Yelda Özsunar Dayanır'a teşekkür ederim.

Radyoloji eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Can Zafer Karaman, Prof. Dr. Ömer Faruk Kutsi Köseoğlu, Prof. Dr. Alpaslan Ünsal, Doç. Dr. Füsün Taşkın ve Yard. Doç. Dr. Yasemin Durum'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca bana verdikleri destek ve dostluklarını minnetle hatırlayacağım başta Dr. Ebru Kaya ve Dr. Gökhan Bulut olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve radyoloji personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her konuda sabırla yanımda olan aileme ve kardeşim Dr. Aslı ATA'ya desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Dr. Emine Sevcin ATA

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
GİRİŞ VE AMAÇ	6-7
GENEL BİLGİLER	
1. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ	8-9
2. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HİSTOLOJİSİ	10-14
3. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ	15-18
4. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ	19
5. BEYİN TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	20-22
6. BEYİN TÜMÖRLERİNİN EVRELENDİRİLMESİ	23-25
7. İNTRAKRANİAL METASTAZLAR	26
8. BEYİN TÜMÖRLERİNİN RADYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ	27-50
a. RADYOLOJİK İNCELEME YÖNTEMLERİ	
b. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	
c. PERFÜZYON MR GÖRÜNTÜLEME (MRP)	
d. PERFÜZYON MRG ÇEKİM TEKNİKLERİ	
e. PERFÜZYON MRG'NİN KLİNİK UYGULAMA ALANLARI	
GEREÇ VE YÖNTEM	51-56
BULGULAR	57-69
TARTIŞMA	70-76
SONUÇ	77
OLGU ÖRNEKLERİ	78-87
ÖZET	88
SUMMARY	89

RESİMLER DİZİNİ

1. Santral sinir sisteminin embriyolojik gelişimi
2. Beynin histolojik sitoarkitektür tabakaları
3. Beynin anatomik yapısı
4. Manyetik alan içerisindeki spinlerin presesyon hareketleri
5. Perfüzyon MRG’de hemodinamik parametrelerin hesaplanması
6. ASL Perfüzyon MRG inceleme planı.
7. Renkli DSC Perfüzyon haritası
8. ASL Perfüzyon haritaları
9. DSC Perfüzyon haritasında yerleştirilmiş ROI ve ölçümleri
10. DSC Perfüzyon haritasında peritümöral ödem sahasına ve karşı hemisfer beyaz cevhere yerleştirilmiş ROI ve yapılan ölçümler
11. ASL Perfüzyon haritasında yerleştirilmiş ROI ve yapılan ölçümler
12. 13.14 Farklı hastalarda Multifaz ASL ve Singlefaz ASL haritaları

ŞEKİLLER DİZİNİ

1. Beyin tümörlerinin dağılımı
2. Beyin tümörlerinin benign-malign tanı dağılımı
3. Kontrast tutulumu açısından lezyonların dağılımı
4. ASL-DSC kantitatif ölçümlerinin tanıya göre dağılımlarını gösteren grafik
5. DSC perfüzyon kantitatif ölçümleri ile tanıların karşılaştırıldığı scatter plot grafiği.
6. ASL perfüzyon kantitatif ölçümleri ile tanıların karşılaştırıldığı scatter plot grafiği.

ği

7. ROC analiz eğrisi
8. Tanısı bilinen olgularda DSC perfüzyon kantitatif ölçüm Box-plot grafiği.
9. Tanısı bilinen olgularda ASL perfüzyon kantitatif ölçüm Box-plot grafiği.

TABLÖLAR DİZİNİ

- I. MR görüntülerinde dokuların gri tonları
- II. Perfüzyon MRG tekniklerinin genel özellikleri
- III. Konvansiyonel Beyin MRG sekans özellikleri
- IV. Perfüzyon MRG Tekniklerinin sekans özellikleri
- V. Beyin tümörü tanılarının cerrahi operasyon öyküsü ile karşılaştırılması
- VI. Operasyonu mevcut hastaların patolojik tanıları
- VII. Peritümoral ödem görülen olgularda benign-malign tanı dağılımı
- VIII. DSC Perfüzyon MRG ile yapılan kantitatif değerlendirme sonuçlarının tanı ile karşılaştırılması
- IX. ASL Perfüzyon MRG ile yapılan kantitatif değerlendirme sonuçlarının tanı ile karşılaştırılması
- X. Tanı gruplarına göre ortalama rCBF ve rSI ölçümleri
- XI. Lezyonlardan yapılan ASL-DSC kantitatif ölçümleri için Pearson korelasyon analizi
- XII. Hastaların rrCBF ölçümleri ve kantitatif değerlendirme sonuçları

KISALTMALAR

A	Ağırlıklı
ADC	Apparent diffusion coefficient (görünen difüzyon katsayısı)
ASL	Arterial spin labelling (arteryel spin işaretleme)
BT	Bilgisayarlı tomografi

CBF	Cerebral blood flow (beyin kan akımı)
CBV	Cerebral blood volume (beyin kan volümü)
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DCE	Dynamic contrast enhanced (dinamik kontrastlı perfüzyon)
DDGT	Düşük dereceli glial tümör
DSC	Dynamic susceptibility contrast (dinamik suseptibilite kontrast)
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
EPI	Ekoplanar görüntüleme
fBV	Fractional blood volume (fraksiyonel kan hacmi)
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
Gd	Gadolinyum
GBM	Glioblastoma multiforme
GRE	Gradient eko
IV	İntravenöz
KBB	Kan-beyin bariyeri
MR	Manyetik rezonans
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRP	Manyetik rezonans perfüzyon
MTT	Mean transit time (ortalama geçiş zamanı)
NEX	Number of excitations (eksitasyon sayısı)
NSF	Nefrojenik sistemik fibrozis
PET	Pozitron emisyon tomografi
r	Rölatif
RF	Radyofrekans
RT	Radyoterapi
ROI	Region of interest (ilgi alanı)
SE	Spin eko

GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin tümörleri primer ve metastatik olarak sıklıkla izlenen ve dramatik prognoza sahip hastalıklardır. Glioma, yetişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörüdür(2,3). Primer beyin tümörlerinde prospektif gradeleme zor ancak klinik olarak çok faydalıdır. Teknolojideki, kemoterapotik ajanlardaki, radyasyon tedavisindeki ve cerrahi tekniklerdeki yeni gelişmelere rağmen malign gliomlu hastaların prognozunda az bir gelişme elde edilebilmiştir. Glioblastoma Multiforme tanılı hastalarda 2 yıldan fazla yasamaansı %10'dan az olarak belirtilmiştir(4).

Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyin tümörlerini değerlendirmede anatomik detayları göstermedeki üstünlüğü ve kan-beyin bariyerinin bozulduğu yerlerin saptanmasını kolaylaştırması nedeniyle günümüzde tercih edilen yöntemdir. Ancak; kontrast tutulumu göstermeyen malign gliomaların infiltrasyonunu değerlendirmede, nüks beyin tümörlerinin radyoterapiye bağlı gelişen nekrozdan ayrımında ve infarktlarda geri dönüşümsüz infarkt dokusu ile infarkt için risk altında olan iskemik beyin dokusunun (penumbra) ayrımının saptanmasında yetersiz kalmaktadır(4.5.6).

Günümüzde konvansiyonel MR görüntülemenin yukarıda belirtilen sınırlamaları, ileri MR görüntüleme teknikleri ile aşılmaya çalışılmaktadır(7,8). Bu görüntüleme modaliteleri arasında doku mikro dolaşımı hakkında bilgi veren perfüzyon görüntüleme, doku biyokimyası ve metabolizması hakkında bilgi veren MR spektroskopisi ve mikroskobik su hareketinin difüzyon görüntülenmesi yer alır(9).

MR perfüzyon görüntüleme (MRP), mikroskobik düzeyde kan akımını görüntüleyen böylece konvansiyonel MR görüntülemesinde değerlendirilemeyecek düzeydeki anjiogenezi noninvaziv olarak gösteren tanı yöntemidir (10). Perfüzyon MRG ile tümör vaskülaritesini yansıtan haritalar çıkarılabilir ki, bu da tümör anjiogenezi indirekt olarak değerlendirmeye imkân verir. Intracerebral kontrast tutan her lezyon tümör olmadığı gibi kontrastlanan her glial tümör yüksek dereceli (grade) olmayabilir. Kontrast tutmayan her glial tümör de düşük dereceli (grade) olmayabilir. Kontrast tutulumu temel olarak kan beyin bariyerinin (KBB) bozulması ile ilgilidir(11). Intrakranial tümör ya da tümör benzeri lezyonların değerlendirilmesinde ve glial tümörlerin derecelendirilmesinde kullanılan ileri MRG görüntüleme tekniklerinden rutinde en sık kullanılan ve kabul görmüş MRG perfüzyon tekniği olan IV (intravenöz) kontrast madde kullanılarak oluşturulan dinamik- kontrastlı-duyarlılık ağırlıklı perfüzyon görüntüleme (DSC) tekniğidir. Arterial spin labeling (ASL) tekniği ile invaziv bir işlem olmadan, hasta kontrast maddeye maruz

kalmadan ve ekonomik maliyeti daha düşük görüntüler elde edilebilir. ASL perfüzyon tekniği günlük pratikte kullanım açısından ümit vaad etmektedir.

Bu çalışmadaki amaç, kliniğimizde MR inceleme ile intrakranyal yer kaplayıcı lezyon sapta-
nan olguların, ASL tekniği ile elde olunan perfüzyon bilgilerinin, tümörün değerlendirilmesi
ve benign malign ayrımı açısından DSC perfüzyon görüntüleme ile karşılaştırılmasıdır.

1-SANTRAL SİNİR SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ

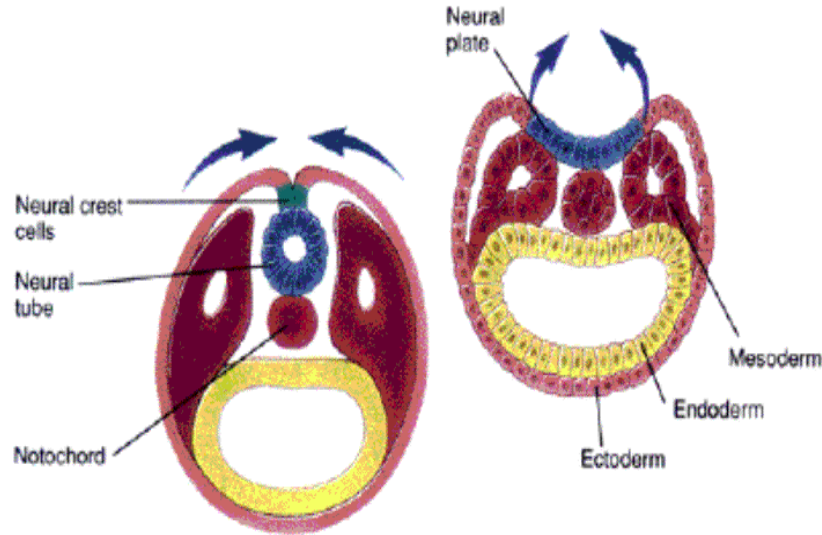
Santral sinir sistemi (SSS), intrauterin hayatın 3. haftasının başında, orta dorsal bölgede yerleşmiş, altındaki notokord tarafından büyüme ve farklılaşmaya yönelik olarak harekete geçirilen ektodermal bir plak olarak belirir.

Üçüncü embriyolojik hafta içerisinde, embriyonun dorsal(sırt kısmı) orta hattında bulunan ektoderm kalınlaşmaya başlar ve nöral tabakayı (neural plate) oluşturur. Bu tabakanın her iki lateral (yan) sınırı yükselti yaparak ortalarında boylu boyunca uzanan çukurumsu oluk oluşumuna neden olurlar. İşte bu tabaka lateralinde oluşan yükselti nöral katlantı (neural fold), ortadaki oluk ise nöral oluk (neural groove) olarak adlandırılır. İşte bu oluşan nöral oluk, lateralinde yükselti olarak bulunan nöral katlantıların mediale(ortaya) doğru yaklaşarak birleşmesi ile silindir şeklinde kapanır ve nöral tüpü (neural tube) oluşturur. Nöral tüp oluşumu 4. embriyolojik haftanın ortalarında tamamlanmıştır. Daha sonra bu nöral tüp, rostral(gaga şeklinde yapı) kısımda farklılaşarak beyin ve beyinciği oluşturacak, diğer ve kaudal(kuyruk kısmı) kısımlar ise spinal kordu oluşturacaktır. Nöral tüpte, erken embriyogenezde ön beyin (prozensefalon), orta beyin (mezensefalon), arka beyin (rombensefalon) ve kaudal uzantı (spinal kordun öncüsü) olmak üzere dört segment oluşur. Ön beyinden serebral hemisferler, talamus ve hipotalamus; orta beyinden Sylvius kanalı; arka beyinden ise serebellum, pons ve medulla gelişir. Nöral tüp kapandıktan sonra nöral tüp duvarını oluşturan nöroepitelyal hücrelerden primitif sinir hücreleri olan glioblastlar, nöroblastlar ve ependimal hücreler oluşur. Glioblastlardan, protoplazmik ve fibriler astrositler; nöroblastlardan ise nöronlar meydana gelir. Glioblastlardan oligodendrogliaların da oluştuğu düşünülmektedir.

Nöral tüp içerisinde kalan kanalın rostral kısımları ventrikülleri, diğer kısımları da santral kanalı oluşturacaktır. Bir diğer önemli noktada, nöral oluk oluştuğu sırada her iki tarafında yer alan nöral katlantıların apikal (uç)bölgesinden ayrılan bir kısım hücre topluluğu göç ederek, oluşmaya başlayan nöral tüpün dorsolateral bölgesine yerleşirler. Bu yerleşerek oluşturduğu bölgeye nöral crest denir ki, bu hücreler daha sonra farklılaşarak, spinal ve kranial sinirlerin duyu ganglionlarını ve otonom sinir sistemi ganglionlarını oluşturacaklardır. Spinal kord kabaca bu şekilde ana hatları ile oluşurken, çevre mezoderminden nöral tüp çevresine göç eden hücrelerde farklılaşarak, spinal kanalı ve çevre kas ve bağ dokusunu oluşturacaklardır. Bu gelişim devam ederken, embriyolojik spinal kordun iç yan yüzünde boylu boyunca uzanan bir yarık oluşur ki bu yarık sulkus limitans olarak isimlendirilmiştir. Sulkus limitansın anteriorunda kalan kısım bazal plate, posteriorundaki kısım ise alar plate olarak isimlendirilir.

Erişkin spinal kordun adeta basit bir kopyası olan ön kısımdan motor sinir hücreleri, posteriordan ise duyu sinir hücreleri gelişecektir. Bu ana temel yapı daha sonra farklılaşarak erişkin spinal kord şeklinde organize olmaya başlayacak ve sinir hücrelerini içeren gri madde santral kanal çevresinde toplanarak merkezi çevrelerken, daha dış kısmı aksonal komponentten oluşan ak madde çevreleyecektir.

Tüm bu 4. haftanın sonuna kadar bahsettiğimiz olaylar primer nörilasyon olarak adlandırılıp, bu hafta içerisinde başlayan spinal kordun distal kısımları olan kauda equina ve liflerinin oluşumu başlayacak ve bu evre de sekonder nörilasyon evresini oluşturacaktır. Sekonder nörilasyon evresinde nöral tüpün kaudale doğru uzaması sekonder nörilasyonun ilk evresi olan kanalizasyonu oluşturur. Nöral tüpün distalindeki kaudal hücre kütesi kuyruk şeklinde uzanır. Bu oluşum gerçekleşirken çok sayıda lümen ve epandimal topluluklar filum terminale içinde organize olurlar ve distal konus medullaris meydana gelir. Bu kabaca oluşan distal spinal kord, 38. günde kaudal nöral tüpün lümeninde azalma yani retrogresif diferensiasyon ile, distal konus medüllarisi, filum terminaleyi ve santral kanalın son halini almasına neden olur.



Resim 1: Santral sinir sisteminin embriyolojik gelişimi

2-SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HİSTOLOJİSİ

Beyin; serebral hemisferler, beyin sapı ve serebellum olmak üzere üç kısımdan oluşur. Korteks, telensefalonun ve serebellumun en yüzeyel parçasıdır ve gri cevher olarak tanımlanır. Korteksin altında, medulla olarak adlandırılan ve çok miktarda sinir lifi içeren bölüm yer alır. Medullaya, beyaz cevher adı da verilir. Beyaz cevherin telensefalondaki kısmında bazal gangliyonlar, beyincikteki kısmındaysa iç çekirdekler diye bilinen nöron toplulukları mevcuttur. Diensefalonda, mezensefalonda, ponsta ve medulla oblongatada ise, korteks bulunmaz. Fakat, buralarda yoğun lif demetleri, talamustaki gibi (diensefalonun bir kısmı) çekirdekler ve ayrıca kraniyal sinirlerin çekirdekleri vardır. Beyne çıplak gözle bakıldığında, yüzeyin son derece girintili ve çıkıntılı olduğu görülür. Çıkıntılı yerlere girus, girintili yerlere ise sulkus adı verilir. Girinti ve çıkıntıları kaplayan gri cevher, çıkıntıların tepesinde en kalın, girintilerin dibinde ise en incedir ve bol miktarda nörona sahiptir. Beyin korteksindeki sinir lifleri şunlardır; asosiasyon lifleri: aynı beyin yarımküresi içerisinde farklı bölgeler arasındaki bağlantıları sağlayan liflerdir, komissural lifler: iki beyin yarımküresini birbirine bağlayan sinir lifleridir, projeksiyon lifleri: yapısında, afferent ve efferent lifler bulunur, bunlar, telensefalonun gri cevherindeki nöronları beynin daha kaudal kısımlarıyla ve omurilikle bağlar.

Beyin korteksi özel boyalarla incelendiği zaman, hücrelerin tabakalara göre dizildiği dikkat çeker. Hücrelerin beyin korteksindeki bu düzenine, hücre mimarisi anlamına gelen sitoarkitektür adı verilir. Sitoarkitektür, daha çok nöronların hücre gövdelerinin sayı, tertip ve şekilleriyle ilgilidir. Sinir liflerinin yapı düzenine ise, miyeloarkitektür denir. Miyeloarkitektür, daha çok miyelinli sinir uzantılarının farklı korteks tabakalarındaki düzenlenişini ifade eder.

Beynin altı tabakalı yapısı, korteksin hemen her yerinde aynıdır. Bu yapıyı gösteren bölümlere, izokorteks (aynı, eşit kabuk) adı verilir. İzokorteks, beyin kabuğunun % 90'ını oluşturur. Beyin korteksinin geri kalan kısmındaysa, hücre düzeni daha farklıdır. Bu farklı bölümlere de, allokorteks (farklı kabuk) adı verilir. Allokortekse örnek olarak hipotalamusun bazı bölgeleri, hippocampus ve rhinensefalon gösterilebilir. Bu bölgelerde, izokorteksten daha farklı bir dizilim mevcuttur.

1-Moleküler Tabaka: Bu tabaka, pia materin hemen altında yer alır. Burada iğ şeklinde,

yüzeye paralel olarak yerleşmiş olan ve Kajal'ın horizontal hücreleri diye adlandırılan nöronlar bulunur. Bu hücrelerin akson ve dendritleri, aynı tabakada yüzeye paralel yayılır ve buranın miyeloarkitektürüne (lamina tanjensiyalise) dahil olur. Ayrıca, III. ve V. tabakalardaki piramidal nöronların dendritleri ve VI. tabakadaki Martinotti hücrelerinin aksonları da buna dahildir. Belirtilen tabakalardaki nöronların aksonları molekül tabakaya gelince, (T) harfi veya telgraf hatları şeklinde dallanır ve yüzeye paralel şekilde yayılır. Yayılım sonrasında, diğer nöronların dendritleri ve aksonlarıyla veya kendi aralarında sinaps yaparlar. Molekül tabaka değişik kalınlıkta olsa da, her zaman mevcuttur.

2-Dış Granüler Tabaka: İnsanda en fazla gelişim değişikliği gösteren tabaka olup, yıldızsı şekilli ve çok kutuplu küçük nöronlara sahiptir. Granüllü görünüme yol açan bu hücrelerin aksonları son derece kısadır. Uzantıları, ancak bulundukları tabakada kalır ve bir alt veya üst tabakaya geçemez. Öte yandan, bu tabaka miyeloarkitektür yönünden neredeyse lifsiz bir yapıya sahiptir ki, buraya lamina disfibroza adı verilmiştir. Sadece III. ve V. katın piramidal nöronlarının dendritleri ve VI. katın Martinotti hücrelerinin aksonları bu tabakadan geçip molekül tabakaya gittiklerinden, belirtilen hücre uzantıları, dış granüler tabakanın miyeloarkitektürüne katılmış olur.

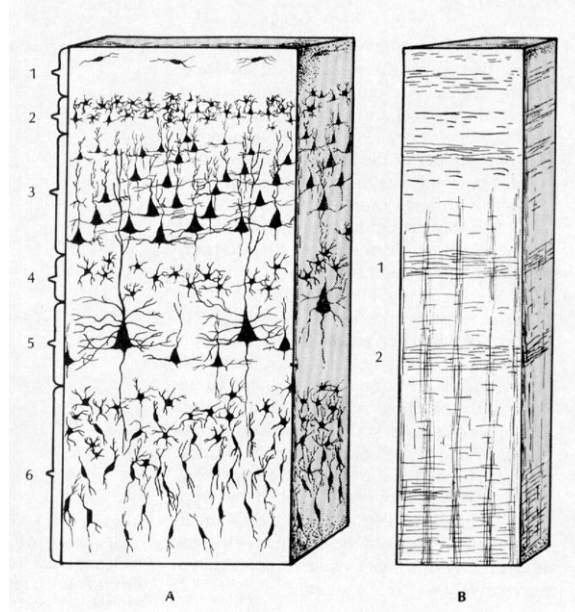
3-Dış Piramidal Tabaka: Bu tabakadaki piramidal nöronlar, aynı tabakanın yüzeyel bölgelerindeki nöronlara nisbeten küçüktür. Derine inildikçe, büyüklükleri artar. Bu nöronların apikal dendritleri, molekül tabakaya geçer ve dallanır. Küçük piramidal nöronların aksonları, genellikle aynı korteks bölgesinin derin kısımlarında sonlanır. Büyük piramidal nöronların aksonlarıysa, korteksin diğer katlarını geçip beyaz cevhere dahil olur ve beyaz cevherde asosiasyon, projeksiyon (afferent ve efferent lifler) ve komissural (beynin iki yarımküresini birbirine bağlayan lifler) yollar olarak uzanır. Bu tabakanın miyeloarkitektüründe, çok fazla uzantı bulunmaz.

4-İç Granüler Tabaka: Bu tabakada yıldız şeklinde, küçük ve çok kutuplu nöronlar vardır. Dolayısıyla, bu bölge granüllü görünür. Yıldızsı nöronların akson ve dendritleri, genellikle aynı tabakada sonlanır. Aksonları, bazen bir iç tabakada yer alan dev piramidal nöronların hücre gövdesiyle sinaps yapabilir. İç granüler tabakanın kalınlığı, korteksin farklı yerlerine göre değişir. Burası motor korteks bölümlerinde ince, duyu korteksinde ise oldukça kalın olarak görülür. Miyeloarkitektüründe, büyük kısmı talamustan gelen ve asosiasyon liflerinden oluşan dış Baillarger şeridi bulunur. Bu şeritte, çoğu yatay seyirli lifler yer alır.

5-İç Piramidal (Gangliyoner) Tabaka: Bu tabakada, orta ve büyük boy piramidal nöronlar

bulunur. Piramidal nöronların apikal dendritleri, birinci tabakaya kadar çıkar ve orada, telgraf hatları gibi yüzeye paralel yayılıp sinaps yapar. Bu hücrelerin bazal yüzlerinden yayılan dendritler, aynı tabakada kalır. Aksonları ise, beyaz cevhere dahil olur ve iç kapsülden geçerek kortikospinal (piramidal) yol olarak uzanıp, omuriliğin ön boynuz motor nöronlarıyla sinaps yapar. Presentral girusun (motor korteks) kabuğundaki bölgede ve iç piramidal tabakada yer alan piramidal hücreler nöronların en büyükleri olup, 40 – 60 µm ebadındadır. Bu hücreler, Betz'in dev piramidal nöronları olarak adlandırılır. Tabakanın miyeloarkitektüründe, bilhassa derin bölgelerde asosiasyon liflerinden meydana gelen iç Baillarger şeridi göze çarpar. İç Baillarger şeridinde, çok sayıda yatay sinir lifi vardır. Dış ve iç Baillarger şeritlerinin arasında, lamina interradyata yer alır. İç piramidal tabaka veya gangliyoner tabaka motor korteks bölümlerinde kalın, duyu korteksi bölümlerinde ise incedir

6-Çok Şekilli Hücre Tabakası (Lamina Multiforme): Gangliyoner tabakadan ayrımı, keskin sınırlı değildir. Oldukça farklı morfolojik yapıda nöronlara sahiptir. Bunların arasında çok sayıda ufak piramidal nöronlar, Martinotti hücreleri, yıldız şekilli nöronlar ve derin kısımlarda iğ şeklinde hücreler vardır. Bu nöronların aksonları, genellikle hemen alttaki beyaz cevhere dahil olur. Dendritleri aynı düzlemde yayılan Martinotti hücreleri, ters piramit şeklindedir. Bu hücrelerin aksonlarıysa, bütün korteks tabakalarını geçer ve en dıştaki moleküler tabakada, telgraf hatları şeklinde yayılıp sinaps yapar. Miyeloarkitektüründe, beyaz cevhere gelen ve buradan giden akson grupları ayrı ayrı yollar (traktuslar) şeklinde yerleşmiştir. Aksonlardan ve kollateral uzantılardan meydana gelen ve yüzeye paralel şekilde uzanan demetler de, yine bu yapıya katılır. Böylece, belli bir çizgilenmeye sahip olmayan yoğun lifli bir yapı görülür. Buna, lamina infrastriyata adı verilir. Bu tabaka, beynin her tarafında bulunmaz. Bazı bölgelerde II. ve IV. tabakalar çok, III. ve V. tabakalarsa az gelişmiştir. Yalnız, II. ve IV. tabakaların bulunmadığı ve III. ve V. tabakaların da ileri gelişim sergilediği yerler de mevcuttur.



Resim 2: Beyin sitoarkitektür tabakaları

Beyaz cevher (medulla) nöroglialardan ve bol miktarda kapillerden meydana gelir. Miyelinli liflerin çok olmasından dolayı beyaz renktedir. Bazı yerlerinde, çekirdek adı verilen nöron toplulukları yer alır. Beynin beyaz cevheri, merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerindekiyle aynı histolojik özelliklere sahiptir.

Serebellumun yapısı beyine benzer fakat, buradaki katlantılar daha incedir. Serebellum bir kortekse, iç kısımda beyaz cevhere ve bunun da altında emboliformis, fastigii, dentatus ve globosus denilen dört adet derin çekirdeğe sahiptir. Beyincikteki katlantılar daha yakından incelenecek olursa, buradaki hücre çeşitleri de seçilebilir. Korteksin en dışında yer alan tabakaya, moleküler tabaka adı verilir. Bu tabakada, hücreden ziyade akson ve dendritler vardır. Daha alttaki gangliyoner tabakada ise, Purkinje hücreleri sıralanmıştır. Purkinje hücrelerinin oluşturduğu tabakanın hemen altında, küçük nöronlardan oluşan yoğun granül tabaka yer alır. Burada yer alan sinir hücrelerine, granül hücreleri denir. Her bir katlantının en iç kısmındaysa, akson gövdelerini barındıran beyaz cevher bulunur. Serebellumun lifleri; Mossy (yosunsu) ve climbing (tırmanan) liflerdir. Serebellum korteksine uyarı girişini sağlarlar. Yosunsu lifler, geniş ve bülböz uçla sonlanan akson uçlarıdır. Granül hücrelerinin bulundukları tabakalara girip, burada granül hücrelerinin dendritleri ile sinaps yaparlar. Daha sonra, kendi aksonlarını moleküler tabakaya gönderirler. Uzanan aksonlar, T şeklinde sonlanarak yüzeye paralel seyrederek. Dolayısıyla, bu liflere paralel lifler denir. Paralel lifler, Purkinje hücrelerinin zengin dendritik uçlarıyla sinaps yapar. Her bir lif bir Purkinje hücresine sadece bir defa temas etmesine rağmen, bir arada ve eş zamanlı olarak çalışan binlerce paralel

lif, çıktı mesajlarının asıl sorumlusu olan Purkinje hücrelerini bir fişek gibi ateşleyebilir. Tırmanan lifler, doğrudan doğruya Purkinje liflerine gider ve dendritleri sanki bir sarmaşık gibi kuşatır. Her hücre başına bir tırmanıcı lif düşer. Bu lifler uyarıldıkları zaman, Purkinje hücrelerinde kollektif bir cevaba yol açar. Purkinje hücreleri, kendilerine gelen sinyalleri karşılaştırır ve düzenler. Beyincikten başlayan aksonlar, dışarıya giden sinyallerin çıkış noktası olan derin çekirdeklere uzanır ve çıkış sinyallerini buraya iletir. Üç derin çekirdekten, talamusun yanı sıra uzay – konumsal ve vestibüler merkezlere de sinyaller gider.

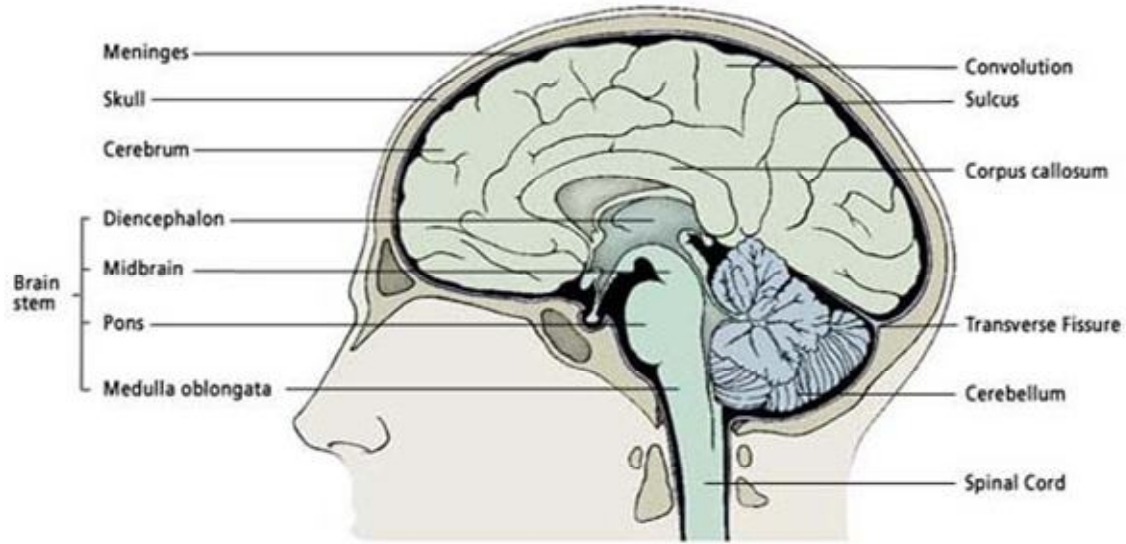
Serebellumun korteksinde ve beyaz cevherin içine gömülü vaziyette özelleşmiş gri cevher bulunur. Bunlar, dıştan içe doğru dentatus, emboliformis, globosus ve fastigii şeklinde sıralanan dört çift çekirdektir. Dentatus çekirdeği, aralarında en büyük çapa sahiptir. Beyinciğin çekirdeklerinde, çok kutuplu büyük nöronlar vardır. Purkinje hücrelerinin efferent aksonlarının büyük bölümü, çekirdekteki nöronlarla sinaps yapar ve bu nöronların akson topluluklarıdır. Aksonların küçük bir kısmı, sinaps yapmadan beyinciği terk eder. Çekirdeklerin içinden kesilmeden geçen liflerse, yan vestibüler çekirdeklerdeki nöronlarla sinaps yapar. Purkinje hücrelerinden çıkan uyarılar, sonlandıkları çekirdekler (beyincik çekirdekleri ve yan vestibüler çekirdek) üzerinde engelleyici bir etki oluşturur. Beyinciğin, omurilikle ve korteksle doğrudan bir bağlantısı yoktur. Buradan çıkan uyarılar talamus, kırmızı çekirdek, vestibüler çekirdekler ve retikuler formasyon vasıtasıyla beyin korteksine ve omuriliğin ön boynuz motor nöronlarına aktarılır.

3- SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ

Sinir sistemi beyin, omurilik ve periferik sinirlerden oluşur. Bu sistem nöron adı verilen sinir hücrelerinden ve glial hücreler olarak adlandırılan destekleyici hücrelerden yapılmıştır. Temel olarak üç çeşit nöron vardır. Duyusal nöronlar, iç ve dış ortamlardan gelen farklı özelliklerdeki uyaranları detekte etmek ve onlara yanıt oluşturmak üzere özelleşmiş reseptörlerle bağlantılıdır. Reseptörler görme, işitme, dokunma, koku ve tat alma gibi duysal çeşitlilik ihtiyacını sağlamak üzere ışık, ses, mekanik ve kimyasal uyaranlardaki değişikliklere duyarlıdır. Mekanik, ısısal ve kimyasal uyaranlar deriye belli bir şiddeti geçecek şekilde uygulandıklarında hem doku hasarına neden olabilirler hem de koruyucu reflekslere yol açan ve ağrı algılanmasına neden olan ve nosiseptörler olarak adlandırılan özel bir reseptör takımını aktive edebilirler. Kasların aktivitesini kontrol eden motor nöronlar, konuşma dahil davranışın bütün formlarından sorumludur. İnternöronlar, duysal ve motor nöronlar arasında bulunurlar. Bunlar, insan beyinde sayıca çok fazladır. İnternöronlar, beyin üst düzeydeki fonksiyonlarından sorumlu olmanın yanı sıra basit reflekslere de aracılık yaparlar. Uzunca bir zaman sadece nöronları destekledikleri düşünülen glial hücrelerin, günümüzde, yetişkin beyinin fonksiyonlarına ve sinir sisteminin gelişmesine önemli katkıda bulunduğu bilinmektedir. Çok fazla sayıda olmalarına rağmen, nöronların yaptığı gibi, bilgi taşıma işini yapmazlar. Beyin ve omurilik, periferik sinirleri oluşturan uzun aksonlar yoluyla duysal reseptörlere ve kaslara bağlanmıştır. Omurilik daha karmaşık reflekslerin yanı sıra refleks çekici ile dize vurulduğunda bacağın aniden yukarı kalkması, sobaya değildiği veya iğne battığında elin hızla geri çekilmesi gibi basit reflekslerin de gerçekleşme yeridir ve vücut ile beyin arasında her iki yönde bilgi taşıyan bir anayol oluşturur. Sinir sisteminin bu temel yapıları bütün omurgalılarda aynıdır. İnsan beyini diğer canlılarınkinden farklı kılan vücut boyutları ile kıyaslandığında büyük olmasıdır.

Bunun nedeni, evrimleşme sırasında insanın çevresinden gelen ölçülemeyecek kadar çok uyarana yanıtta bulunmasını sağlamak üzere internöron sayısının artmasıdır.

Sinir sistemi santral sinir sistemi (SSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Spinal korddaki sinir kökleri SSS'yi PSS'ye bağlar. SSS foramen magnumun rostralinde yer alan beyin (ensefalon) ve kaudalinde yer alan spinal korddan (myelon) oluşur. Beyin ise serebrum, diensefalon, beyin sapı ve serebellumdan oluşur.



Resim 3. Beyin anatomi

Serebrum (telensefalon) SSS'nin en büyük komponentidir ve korpus kallosumun birleştirdiği iki serebral hemisferden oluşur. Diensefalon; telensefalon ve orta beyin arasında yer alır. Beyin sapı diensefalon ve spinal kordu birbirine bağlar. Rostralden kaudale doğru ortabeyin, pons ve medulla oblongatadan oluşur. Serebellum beyin sapının posteriorunda yer alan kıvrımlı yüzeyli büyük bir yapıdır. Superior, orta ve inferior serebellar pedunküller yoluyla beyin sapında bağlanır. Santral Sinir Sistemi (SSS) birbirleriyle yakın yapısal ve fonksiyonel ilişki içinde bulunan medulla spinalis (omurilik) ve ensefalon (beyin) den meydana gelir. Ortalama bir eriskinin beyni 1300-1400 gramdır. Beyin sinir hücreleri (nöron) ve glia denilen destek hücrelerinden oluşur. Serebrum SSS' nin en büyük bölümü olup iki hemisferden oluşmuştur. Serebrumun tüm kıvrımlarını örten serebral korteks (beyin korteksi); frontal, parietal, temporal ve oksipital olmak üzere dört lobdan oluşmuştur. Frontal lob (önkafa); istemli hareketler, davranışlar, algılama, parietal lob (yankafa); duyuusal algılama oksipital lob (artkafa); görme temporal lob (şakak); koku, işitme ve tat duyularından sorumludur. Serebrumun fonksiyonel bölümü beyin korteksi olup 2-5 mm kalınlığında ince bir nöron tabakasından yapılmıştır. Serebral korteksin sağ ve sol yarısı korpus kallosum denilen, kalın bir band oluşturan sinir lifleri ile birbirine bağlanmıştır. Korteksdeki çıkıntılara girus girintilere ise sulkus denir. Santral sinir sistemindeki (SSS) glial hücreler başlıca; mikroglialar, astrositler, oligodendrositler ve ependimal hücreleridir. Periferik sinir sisteminin glial hücreleri ise schwann hücreleridir.

Mikroglialar: Fagositoz yaparak beyin dokusunu yabancı unsurlardan korur.

Astrositler: Beyin dokusunun kanlanması sağlayan kapillerlere uzantılar göndererek kan-beyin bariyerini oluştururlar.

Oligodendrositler: SSS'deki aksonlara miyelin kılıf oluşturulmasından sorumludurlar.

Ependimal hücreler: Beyin boşluklarında beyin-omurilik sıvısının hareketini sağlar.

Schwann hücreleri: Periferik sinir sistemindeki aksonlara miyelin kılıf oluşturan hücrelerdir. Schwann hücresi, aksonun etrafını sararak katmanlı bir yapı oluşturur.

Diensefalon, serebrum ve orta beyin arasında yer alır. Anatomik olarak talamus, hipotalamus ve epitalamustan oluşmuştur. Latince “odacık” anlamına gelen talamus, beyin orta kısmında yer alan çift taraflı bir yapı olup, diensefalon denen beyin bölgesinin esas bileşenidir. Olfaktor(koku) sistem dışında tüm duyu organlarından gelen somatik ve visseral afferent impulsları toplayıp, talamokortikal yollarla beyin korteksindeki ilgili merkeze ulaştırır. Ancak talamus, bu uyarıların şiddetini arttırıp, azaltma veya baskılama şeklinde değiştirme özelliğine sahiptir. Talamus, vücuttan gelen duyular için hem bir aktarma istasyonu, hem de işlem merkezi olarak görev yapar. Hipotalamus; talamusun altında bulunan ve homeostazinin devamında görevli olan beyin bölgesidir. Hipotalamusun fonksiyonları şunlardır; endokrin sistemin kontrolü: hipofiz beziyle birlikte endokrin bezlerin fonksiyonlarını düzenler, vücut ağırlığının kontrolü: lateral hipotalamusta beslenme, medyal hipotalamusta ise doyma merkezi yer alır, su dengesinin kontrolü: organizmanın suya gereksinimi olduğunda, hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinden ADH sentezlenir ve böbrekler aracılığıyla suyun tutulması sağlanır, otonom sinir sisteminin kontrolü: hipotalamusun lateral bölgesinin uyarılması kan basıncında artışa, pupilla dilatasyonuna sebep olur, uterus kasılması ve süt boşalmasının düzenlenmesi: paraventriküler çekirdeklerin uyarılması, oksitosin hormonunun salgılanmasına neden olur, vücut ısısının kontrolü: anterior hipotalamustaki preoptik alan ısı düzenlenmesinden sorumludur.

Beyin sapı, talamus ile omurilik arasında kalan bölgeye verilen isimdir, medulla spinalis ile serebrum arasındaki bağlantıyı sağlar. Medulla oblongata, pons ve mezensefalon'dan oluşur. Medulla oblongata, beyin sapının en alt bölümünde, mezensefalon en üst bölümünde, pons ise bu iki yapının ortasında bulunur. Beyin sapındaki bazı alanlar kan basıncı, kalp hızı ve

solunum gibi hayati fonksiyonların düzenlenmesinden sorumludur. Beyin sapında yer alan sinir liflerinin oluşturduğu ağ görünümündeki yapıya retiküler formasyon denir. Retiküler formasyon, vücudun yer çekimine karşı ayakta durma ve denge ile ilgili hareketlerin kontrolünde bazal gangliyonlar ile birlikte işlev görür. Retiküler formasyonun uyarılması serebral korteksi aktive ettiği için "retiküler aktive edici sistem"(RAS) olarak ta adlandırılır. Mezensefalon, pons ve diensefalon arasında yer alır ve substansiya nigra adındaki çekirdekleri içerir. Dopamin salgılayan bu çekirdeklerin harabiyeti Parkinson hastalığına neden olur.

Serebellum kelimesi latince “küçük beyin” kelimesinden gelmektedir. Beyin sapının hemen arkasındadır. Serebellum serebral korteks gibi hemisferlere ayrılır ve bu hemisferleri saran bir korteksi vardır. Fonksiyonu hareket, denge ve postürün sağlanmasıyla ilgilidir. Kassal aktivitenin koordinasyon merkezidir.

Bazal gangliyonlar, serebral hemisferin ak maddesinde yer alan bilateral yerleşmiş 5 çekirdeğin oluşturduğu gri madde kümeleridir. Bu çekirdekler nukleus kaudatus, putamen, globus pallidus, nukleus subthalamikus ve substansiya nigradır. Nukleus kaudatus ve putamen "striatum" olarak ta adlandırılır. Bazal ganglia hareketin koordinasyonundan sorumludur. Serebellum ve bazal gangliyonlar fonksiyon bakımından birbirini tamamlayan yapılar olup serebellum hızlı, bazal gangliyonlar ise yavaş hareketleri kontrol ederler.

Limbik sistem; anatomik olarak hipotalamus, mamillar cisim, anterior hipotalamik çekirdekler, singulat girus, ve hipokampus, amigdala, nukleus akumbens, septal alan, ve orbitofrontal korteksi içerir. Bellek, korku, öfke, besin arama, eş bulma, yavru bakımı ve annelik görevleri limbik sistem tarafından kontrol edilir. Limbik sistem yapılarından biri olan amigdalanın elektriksel uyarılması, hipotalamusun uyarılmasına benzer şekilde otonom ve endokrin yanıtlara neden olur. Hipokampus, kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe dönüşümü sağlar. Bu nedenle hipokampus harabiyeti yeni belleğin oluşumunu engeller.

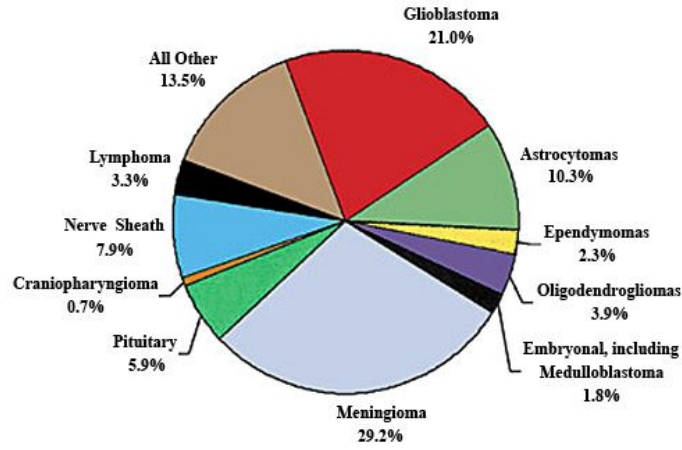
4- SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

Santral sinir sistemi tümörleri yeni tanı konulan tüm malignitelerin %2'sini oluştururken çocukluk çağı malignitelerinin ise %20'sini oluştururlar. Santral sinir sistemi tümörleri içinde, ilk 15 yaşındaki primer tümörlerin yaklaşık % 40-45'i erişkin yaş grubunda ise %50-60'ı astrositer kökenli tümörlerdir. Santral sinir sistemi tümörleri yaş dağılımı incelendiğinde çocukluk çağında pik yaptığı gözlenir. Yirmi yaşlarından 70 yaşına kadar giderek artan bir sıklık göstererek 70 yaşından sonra tekrar sıklığında azalma saptanır. Hemen tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlara göre hafif bir fazlalık saptanmaktadır. Histolojik tiplerine göre insidens incelemelerinde ise çocukluk çağı ile erişkinlerde belirgin farklılık gözlenmiştir. Çocukluk çağında astrositoma ve medulloblastomalar diğer tümörlerden daha sık saptanırken erişkin yaş grubunda ise glial tümörler ve meningiomalar belirgin olarak sık gözlenirler. İnsidens çalışmaları, yıllar içinde santral sinir sistemi tümörlerinin sıklığında hafif bir

artış olduğunu göstermektedir. Bunun oluşumunda bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemelerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının tanıyı kolaylaştırması açısından bu durumu açıklayabileceği düşünülmüştür. Santral sinir sistemi tümörleri yaş cins ve zaman içinde insidens oranlarında değişkenlik göstermekle birlikte popülasyonlar arasında da farklılık göstermektedir. Genetik ve çevresel etkenlerin önemli rol oynadığını gösteren kanıtlardan biri teknolojik olarak gelişmiş bir ülke olan Japonya'da, Amerika Birleşik Devletlerinden yaklaşık 3 kat daha az primer beyin tümörü saptanmasıdır. Aynı zamanda tüm Asya'da da SSS tümör sıklığı azdır. Yine aynı ülkede yaşayanlar arasında da beyaz ırkda SSS tümörü sıklığı siyah ırka göre belirgin olarak daha fazladır.

Beyin tümörlerinin % 70'i yetişkinlerde supratentoriyal, çocuklarda ise infratentoriyal yerleşimdedir. Yetişkinlerde tüm tümöral lezyonların % 30'unu metastazlar yapar (73). Beyin tümörlerinin büyük çoğunluğu nöroepitelyal hücrelerden çıkar. Sinir sisteminde en çok bulunan matür nöron hücrelerinin bölünme yetileri olmadığı için tümörleri yoktur. Bu nedenle beyin tümörlerinin büyük çoğunluğu gliomlardır. Glial hücreler beyin parenkiminden çıktıkları için hemen daima intra-aksiyel yerleşimdedir.

Beyin tümörlerinin kliniği intrakranial basınç artımı, nöbet veya fokal nörolojik defisitle ilgilidir. Kitle etkisine bağlı olarak herniasyonlar ve hidrosefali de görülebilir.



Şekil 1. Beyin tümörlerinin dağılımı (75)

5- BEYİN TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Santral sinir sistemi tümörlerinin belirgin çeşitlilik göstermesi nedeni ile herkes tarafından kabul görmüş bir sınıflama gerçekleştirmek zordur. Günümüzde sınıflama hemen tamamen patolojiye dayanmaktadır.

1993'te WHO (World Health Organisation) tümörlerin sınıflandırmasını yayınlamış ve tümörler benign'den malign'e doğru sınıflandırılmıştır (12). Bu sınıflama histopatolojik özellikler kadar yaşam süresi verilerine de dayanmaktadır. Bugün için en sık kullanılan sistem 2000 yılında yeniden gözden geçirilerek düzenlemeler yapılan 1993 WHO sınıflandırmasıdır (13). Son olarak 2007 yılında revize edilmiştir. WHO sınıflamasına göre merkezi sinir sistemi tümörleri primer ve metastatik tümörler olarak ikiye ayrılmıştır(14).

1. Nöroepitelyal tümörler

• *Astrositik neoplazmlar*

- Diffüz infiltratif astrositom
- Diffüz astrositom
- Anaplastik astrositom
- Glioblastoma Multiforme
- Gliomatozis serebri
- Gliosarkom
- Lokalize astrositik neoplazmlar
- Piloitik astrositom

- Pleomorfik ksantoastrocitom
- Subependimal dev hücreli astrocitom

- ***Oligodendrogliomlar***

- Oligodendrogliom
- Anaplastik oligodendrogliom
- Mikst gliom

- ***Orijini belli olmayan diğcr gliomlar***

- Astroblastoma
- 3. ventrikölün koroid gliomu

- ***Ependimal tümörler***

- Ependimoma
- Subependimoma

- ***Koroid pleksus tümörleri***

- Koroid pleksus papillomu
- Koroid pleksus karsinomu

2. Nöronal, mikst glial-nöronal ve nörositik tümörler

- Ganglioglioma ve gangliositoma
- Desmoplastik infantil ganglioglioma/astrocitoma
- Disembryoplastik nöroepitelyal tümör (DNET)
- Hipotalamik hamartoma
- Santral nörositoma ve parankimal nörositik tümörler

3. Pineal parenkimal tümörler

- Pineoblastoma
- Pineositoma

4. Embryonel tümörler

- Medulloepitelyoma

- Ependimoblastoma
- Medulloblastoma (posterior fossanın primitif nöroepitelyal tümörü)
- Primitif nöroepitelyal tümör (PNET)
- Atipik teratoid/rhabdoid tümör

5. Periferik nöroblastik tümörler

- Nöroblastoma

6. Kranyal spinal veya periferik sinir tümörleri

- Nörofibroma
- Schwannoma
- Malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPNST)

7. Meningeal tümörler

- Meningotelyal hücre tümörleri (örneğin meningioma)
- Mezenkimal, non-meningotelyal hücre tümörleri (örneğin kondrosarkoma)
- Histogenezi belli olmayan tümörler (örneğin hemanjioblastom)

8. Lenfoma ve hemopoetik sistem tümörleri

- Lenfoma
- Plazmositom
- Lösemi (granülositik sarkom)

9. Germ hücreli tümörler

- Germinom
- Teratom
- Embryonal karsinom
- Diğerleri (yolk sak tümörü, koryokarsinom, mikst germ hücreli tümör)

10. Metastatik tümörler

- Metastazlar
- Paraneoplastik sendromlar

6- BEYİN TÜMÖRLERİNİN EVRELENDİRİLMESİ

Bir tümörün evresi malignite derecesini gösterir. Tümörün evrenmesi histopatolojik değerlendirme ile mümkündür. Tümörün mikroskopik görünümünde evreyi etkileyen parametreler; hücre atipisi, tümörün mitotik indeksi, tümörde kontrolsüz büyümeyi gösteren bulguların, infiltrasyonun ve nekrozun olup olmaması ve tümörün vaskülaritesidir.

WHO Evreleme Sistemi:

Evre 1

- Yavaş büyüyen hücreler
- Normale yakın mikroskopik görünüm
- Düşük malignite
- Survey genellikle uzun

Evre 2

- Görece yavaş büyüyen hücreler
- Anormal mikroskopik bulgular
- Komşu normal dokuyu invaze edebilir
- Daha yüksek evreli olarak nüks edebilir

Evre 3

- Aktif anormal hücre yapımı
- Belirgin anormal mikroskopik bulgular
- Komşu normal dokuda infiltrasyon
- Genellikle daha yüksek evreli olarak nüks etme eğilimi

Evre 4

- Hızlı anormal hücre yapımı
- İleri derecede anormal mikroskopik bulgular
- Hızlı büyümeyi sürdürebilme için neovaskülarizasyon
- Santral kesimde nekroz

ASTROSİTER TÜMÖRLER

WHO sınıflandırması astrositik tümörleri iki ana gruba ayırır.

- 1) Diffüz infiltran astrositer tümörler
- 2) İyi sınırlı astrositomların özel varyantları

Birinci grup astrositer tümörler, makroskopik görünenin ötesinde bir diffüz infiltrasyon gösterirler. Belirgin oranda da anaplastik progresyon gösterirler. İkinci grup ise genellikle iyi sınırlıdır ve komsu beyin dokusuna genellikle sınırlı infiltrasyon gösterirler. Genellikle anaplastik progresyona sahip değildirler. Diffüz tipteki astrositomlar artan anaplazi oranına göre sınıflandırılırlar. WHO evreleme sistemine göre; WHO evre II (astrositom), WHO evre III (anaplastik astrositom), WHO evre IV (Glioblastoma Multiforme) olarak sınıflandırılırlar(13).

Pilositik astrositom (WHO evre I)

Bu tümör düşük evre glial tümörlerin sık bir varyantıdır. Tipik olarak çocuk ve genç yastaki erişkinleri etkiler. Orta hat yapılarında yerleşim gösterirler. Serebellum, 3.ventrikül çevresi ve optik yollar tercih ettiği bölgelerdir (15). Görüntüleme yöntemlerinde iyi sınırlı, oval veya yuvarlak şekilli tümörlerdir. Bilgisayarlı tomografide (BT) hipodens veya izodens nitelikte olup, yoğun kontrast tutulumu gösterirler. Kistik komponenti olanlarda ise mural nodul yoğun kontrast tutulumu gösterir. Manyetik rezonans (MR) incelemede, tipik olarak iyi sınırlı çevre normal dokuya invazyon göstermeyen, T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens lezyonlar olarak gözlenirler. MR' da yoğun kontrast tutulumu izlenir(16). Pilositik astrositomlu hastalarda, total veya subtotal rezeksiyon sonrası beklenen 10 yıllık yaşam süresi % 100'e ulaşmaktadır. Malign dejenerasyon beklenmez ve rekürrens olduğunda histolojik tip her zaman aynıdır(13).

Astrositom (WHO evre II)

Diffüz düşük evre glial tümörler astrositomaların yaklaşık olarak %10-15'ini oluştururlar. Ortalama görülme yaşı 35 dolayındadır. Karakteristik yerleşim bölgeleri subkortikal beyaz madde olup tercihan frontal bölgededir. Bilgisayarlı tomografide karakteristik olarak iyi sınırlı, kontrast tutmayan, izodens veya hipodens, etrafında az miktarda ödem alanı bulunan tümörler olarak izlenirler. Manyetik rezonans incelemede ise T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens, T1 ağırlıklı sekanslarda ise hipointens alanlar olarak görülürler. Tüm diffüz

infiltran astrositomların anaplastik astrositomaya progresyon riski mevcuttur. Düşük evre glial tümörlerde ortalama yaşam süresi 7,5 yıl kadar olup, beklenen 5 yıllık yaşam süresi % 60 olup, 10 yıllık ise yaşam ise % 40'tır(13).

Glioblastoma Multiforme (GBM) ve Anaplastik Astrositoma (AA) (WHO evre III ve IV)

GBM erişkin yaş grubundaki en sık primer beyin tümörüdür. AA'ların yaş ile yerleşim alanları değişkenlik göstermektedir. 25 yaş altında anaplastik astrositomaların 2/3'ü serebellumda iken, 25 yaş üzerinde ise %90 serebral yerleşim gösterirler. GBM primer olarak gelişebilmekle birlikte daha düşük evre glial tümörlerden de progresyon ile gelişebilmektedir. GBM ve AA genellikle serebral hemisferlerin derin beyaz maddesinde yerleşirler. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu hemisferlerde geniş dağılım göstermekle birlikte en sık olarak frontal lob, oksipital lob ve parietal lob sınırlarında gözlenirler. Serebral hemisferler dışında da yerleşim gösterebilirler.

Ayrıca GBM'lerin yaklaşık %10'u derin yerleşimli olmayıp, beyaz-gri cevher sınırında yerleşerek serebral metastazları taklit edebilirler(17). Malign astrositomlar hemen her zaman rekürrens gösterir. Genellikle de rekürrens, ilk lezyonun lokalizasyon yerinde olur ve ilk görüntüden daha yaygın bir patern gösterir. Malign astrositomalar değişken radyografik görünüme sahiptirler. Bilgisayarlı tomografide hipodens veya izodens görülürler. Kontrast tutulumu değişkendir. Santralde nekroz alanını gösteren hipodens bir alan ve etrafında kalın kontrast tutan bir alan gözlenir. Etrafında geniş bir ödem alanı ile çevrilidir. Manyetik rezonans incelemede ise T1 ağırlıklı kesitlerde karakteristik olarak düşük sinyal intensitesi T2 ağırlıklı kesitlerde ise yüksek sinyal intensitesi gözlenir. Kalsifikasyon, eğer düşük evre bir astrositer tümörden gelişmemişse beklenmedik bir bulgudur. Tümör dokusu derin beyaz maddededir. Derin beyaz madde yolaklarını kullanarak infiltrasyon yapmaya ve sıklıkla korpus kallosumu kullanarak karşı hemisfere yayılım göstermeye (kelebek tarzı gliom) yatkınlık gösterir(17). Kontrast verilimi sonrası genellikle uniform veya halkasal tarzda kontrast tutulumu saptanır.

Erişkin bir insanda, hemisferik beyaz maddede tek bir halkasal kontrast tutan lezyon aksi ispatlanıncaya kadar malign astrositer bir tümör olarak ele alınmalıdır. GBM ve AA olgularında genellikle tümörün kendi çapı kadar da ödem bulunur. GBM'lerde hemoraji gözlenebilir. Cerrahi sonrası gelişen rekürrenslerde kontrast tutan lezyonun radyasyon nekrozundan ayrılması sorunu sık karşılaşılan bir sorundur(17).

7- İNTRAKRANİAL METASTAZLAR

Metastaz, intrakranial neoplazilerin yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. En sık beyin metastazı yapan tümörler; akciğer, meme, böbrek tümörleri ve malign melanomdur. Sindirim sistemi (kolon), tiroid, over ve prostat kanserleri ikinci sıradadır. Akciğer, meme, kolon kanserleri ile malign melanom intra-aksiyel metastaz yapar. Ekstra-aksiyel metastaz yapan tümörler ise meme, prostat, akciğer kanserleri ve nöroblastomdur (73).

Metastazların büyük çoğunluğu (%80-85) supratentorial bölge yerleşimlidir. Renal hücreli karsinom metastazlarında posterior fossa yerleşimi daha sık görülür. Metastazların % 30'u soliterdir. Epidural ve subdural metastaz oranı yaklaşık % 15'dir. Hematomdan kontrast tutmaları ile ayrılırlar. Metastazların %5'i kalvaryum kemiklerine ve durayadır. Kemik lezyonları litik, sklerotik veya karışık olabilir. Kemige en çok; prostat, meme, akciğer ve böbrek tümörleri metastaz yaparlar.

Metastazlar yuvarlaktır. Daha çok beyaz ve gri cevherin sınırına yerleşirler. Çevrelerinde belirgin ödem görülür. Ödem adenokarsinom metastazlarında çok belirgindir. Oat cell ve skuamöz hücreli karsinomda ise daha az görülür. Metastazlar genellikle belirgin şekilde kontrast tutar. Lezyonun yoğunluğu, verilen kontrast maddenin miktarı, hastaya uygulanan tedavi ve tümörün tipi kontrast madde tutulumunu etkileyen faktörlerdir. Hastaların steroid kullanması kontrast madde tutulumunu ve çevresel ödemi azaltır. Boyanmaları halka şeklinde ya da solid olabilir.

Birden çok sayıda lezyon görüldüğünde yalnız metastaz değil, multisentrik gliom, apse, multipl skleroz, multifokal ensefalopati, radyasyon nekrozu olasılığı da düşünülmelidir. Leptomeningeal karsinomatöz primer beyin tümörlerinin, ekstra-aksiyel adenokarsinomların, lösemi ve lenfomanın leptomeningeallere yayılımı ile ortaya çıkar. Genellikle bazal sisternleri tutar. Görünümü menenjitli taklit edebilir. Primeri bilinen kanserli olguda hidrosefali gelişimini açıklayacak kitle görünümü yoksa leptomeningeal metastaz düşünülmelidir.

8-BEYİN TÜMÖRLERİNİN RADYOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ

Beyinde farklı bir alan görüldüğünde, önce bu alanın bir yer kaplayan lezyon (kitle) olup olmadığına karar verilir. Lezyon çevre yapılarda baskı ve yer değişikliği oluşturuyorsa kitledir. Bu etkiler sulkuslarda silinme, ventriküllerde bası, herniasyon ve hidrosefalidir. İkinci yapılması gereken iş, lezyonun yerleşimini belirlemektir. Beyin tümörleri beyin parenkimi içinde (intraaksiyel) ve dışında (ekstraaksiyel) olmak üzere ikiye ayrılırlar. İntraaksiyel yerleşimli lezyonlar beyaz cevherin giral uzantılarını genişletir ve gri-beyaz cevher ayrımını bulanıklaştırırlar. Ekstraaksiyel lezyonların komşu beyin parenkimini sıkıştırması karakteristiktir. Giral yapılar bir araya gelerek kalabalıklaşır; kortikomedüller bileşke ve beyaz cevher bükülür. Tüm intraaksiyel tümörler kapsülsüzdür ve mikroskopik sınırları görünen kitlenin uzağına kadar gider. Radyolojik olarak da tümörün sınırlarını belirleme olanağı tam olarak yoktur. Beyin tümörlerinin radyolojik görünümüne bakarak histopatolojik tanı koymak kaba bir tahminden öteye geçemez. Bununla birlikte BT ve MRG kesitlerindeki doku kontrastları, kontrast tutma özellikleri, yerleşimleri ve klinik bilgi ayırıcı tanı listesini kısaltır, bazı olgularda da kesin tanıya olanak verir (73).

8-a RADYOLOJİK İNCELEME YÖNTEMLERİ

Intrakranial tümörler BT ve/veya MRG ile değerlendirilir. Eskiden temel yöntem olan BT günümüzde yerini MRG'ye bırakmıştır. Hastadan kaynaklanan nedenlerle MRG yapılamadığı durumlarda kesit görüntüleme BT ile yapılır. Kalsifikasyon varlığının tanı için önemli olduğu olgularda ve taze kanamanın saptanmasında da BT incelemeye başvurulur.

MRG yüksek yumuşak doku kontrastı ile, BT ise kalsifik lezyonları daha iyi gösterme yeteneği ile öne çıkar. MRG 'de SE sekansları kullanılır. Kontrast madde uygulaması standarttır.

Kesitsel görüntüleme bulguları; tümörün hücresel yoğunluğuna, kistik veya nekrotik alanlar içerip içermemesine, kanama ve kalsifikasyon olup olmamasına göre değişir. İntraaksiyel tümörler BT'de tipik olarak çevresinde ödem olan hipodens kitle şeklindedir. Çevredeki ödemin miktarı tümörün biyolojik davranışı ile kabaca ilişkilidir.

MRG' de primer ve metastatik tümörlerin çoğunun T1 ve T2 değerleri çevre dokuya göre uzundur. T1AG'de hafif hipointens, T2AG'de hafif hiperintens görülürler. Bu bulgular tümöre has değildir. MRG ile tümör dokusu çevredeki ödemden tam olarak ayrılamaz. Bu ayrım bir dereceye kadar kontrast madde kullanılarak yapılabilir. Ancak tümörün sınırları kontrast maddenin sınırları ile de tam uyumlu değildir.

Genel bir kural olarak hücre yoğunluğu fazla olan (hipersellüler) lenfoma, pineoblastom, nöroblastom, medülloblastom gibi küçük hücreli tümörler BT'de hiperdens görülür. Melanom, akciğer, kolon ve meme kanseri metastazları da hiperdensdir. Bu tip hücre yapısın-

daki tümörler T2AG'de hipointens görülür. Bunun nedeni muhtemelen nükleus-sitoplazma oranının artması sonucu sıvı içeriğinin azalması ve buna bağlı T2 değerinin kısalmasıdır.

Beyindeki intraaksiyel bir lezyonun kontrast tutması, normalde kontrastın beyin dokusuna geçmesini önleyen kan-beyin bariyerinin bozulması ile gerçekleşir. Bu bariyer merkezi sinir sistemindeki kapiller endotelyumun vücudun diğer kesimlerinden farklı olarak sadece küçük boyutlu moleküllerin geçişine izin vermesi sayesinde var olur. Normal şartlarda büyük yapıda olan kontrast madde molekülleri bu sınırı geçemez. Beyni tutan birçok hastalıkta bu bariyer yıkılır. Tümörlerin büyük bir bölümü kontrast tutar. Genel fakat zayıf bir kural olarak kontrast tutan tümörler yüksek greydli kabul edilir. Bunun nedeni malignite derecesi yüksek tümörlerdeki kapillerlerin endotelinin, normal endotelden daha geçirgen yapıda olmasıdır.

Tümörle birlikte bulunan ödem önemli bir tanı ölçütüdür. Tümörlerde kan-beyin bariyerinin yıkılmasına bağlı olarak kapiller endotel bozuktur. Sıvı ekstrasellüler alanda birikir. Bu ödem şekli vazojenik ödemdir. Beyaz cevher tutulur. Steroid tedavisi ile ödem geriler. Ödem en çok Glioblastoma Multiforme ve metastazlarda görülür. Yavaş büyüyen intraserebral tümörlerde daha azdır.

BT ve MRG gibi kesit görüntü yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte kateter anjiyografi, tanıdaki yerini kaybetmiştir. Küçük boyutlu glomus jugulare ve timpanikum tümörlerinin gösterilmesi, anjiyografi endikasyonunun nadir örneklerindendir.

Beyin tümörlerinde FDG ile yapılan PET çalışmalarıyla tümör-ödem ve rekürrens-radyasyon nekrozu ayrımı yapılabildiği gibi histolojik greydlemeye de yardım edilir. Metabolik aktivitesi yüksek tümörlerin prognozu kötüdür. Radyasyon nekrozunda hiç metabolik aktivite görülmezken rekürrenste artar.

MR perfüzyon görüntüleme (MRP), mikroskobik düzeyde kan akımını görüntüleyen böylece konvansiyonel MR görüntülemeye değerlendiremeyecek düzeydeki anjiogenezi noninvaziv olarak gösteren tanı yöntemidir. Perfüzyon MRG ile tüm tümör vaskülaritesini yansıtan haritalar çıkarılabilir ki, bu da tümör anjiogenezi indirekt olarak değerlendirmeye imkân verir (73).

MR görüntüleme; yumuşak doku kontrast çözümü gücünün yüksekliği ve multiplanar kesit alma yeteneği nedeniyle beyin incelemelerinde temel tanı yöntemidir. Aksiyel kesitler standarttır. Beynin MR incelemelerinde kullanılan standart puls sekansları T1A ve T2A görüntülerdir. Kontrast madde kullanımı yöntemin tanı değerini artırır. Kontrast madde tutulumu lezyonun vaskülaritesi ve kan-beyin bariyerinin bozukluğu ile ilgilidir.

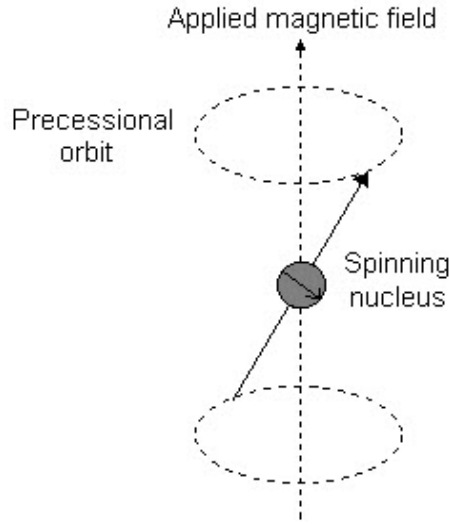
8-b MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Manyetik rezonans görüntüleme kesitsel görüntüleme yöntemlerindendir. Görüntüleri dijitalize edilen sinyallerden gelişmiş bilgisayar programları ile oluşturulur. MRG'nin kullandığı enerji radyo dalgalarıdır. Radyofrekans (RF) olarak isimlendirilen bu enerji, elektromanyetik radyasyon yelpazesi içerisinde yer alır. Veri kaynağı hücre sıvısı ve lipidler içerisinde yoğun olarak bulunan moleküllerdeki hidrojen çekirdeğidir (74).

Bir MR görüntüsünün elde edilişi şu şekilde özetlenebilir: Normalde vücudumuz RF enerjisine duyarlıdır. Önce veri kaynağımız olan protonların RF enerjisi ile uyarılır hale getirilmesi gerekir. Bunun için hasta çok güçlü bir manyetik alan içerisine yerleştirilir. Bu manyetik etkiyle protonlar manyetik alana uygun şekilde dizilir ve uyarılmaya hazır hale gelirler. Kesit alınacak bölgeye RF enerjisi gönderilir. Protonlar bu enerjiyi alır ve enerjinin miktarına göre konumlarından saparlar. RF enerjisi kesilir. Protonlar eski konumlarına dönerler. Bu dönüş sürecinde aldıkları enerjiyi bir sinyal şeklinde yayarlar. Güçlü manyetik alan marifetiyle protonlar, sinyal alan ve yayan antenler gibi davranırlar. MR görüntüleri işte bu sinyallerden oluşturulur. MR görüntülerindeki gri tonların anlamı inceleme protokolüne göre değişir. Ancak beyaz-açık tonlar artmış sinyal alanlarını, koyu-siyah tonlar ise sinyalin az olduğu veya olmadığı alanları gösterir. Radyolojik yöntemler içerisinde yumuşak dokuyu en ayrıntılı olarak gösteren yöntem MR'dir.

Temel Fizik Kuralları

Atom çekirdeğinin temel yapıları olan proton ve nötronlar kendi aksları etrafında dönerler. Buna spin hareketi adı verilir. Bu özellikleri nedeniyle protonlar manyetik bir çubuk gibi davranırlar ve çevrelerinde doğal olarak bir manyetik alan meydana gelir. Hidrojen atomu, çekirdeğinin tek protondan ibaret olması nedeniyle güçlü manyetik alana sahiptir. İnsan vücudunda bol miktarda bulunan bu çekirdek sinyal kaynağı olarak idealdir. Protonlar, dokularda normalde birbirinin etkisini ortadan kaldıracak şekilde rastlantısal olarak dizilirler. Bu nedenle vücudun manyetizasyonu sıfırdır. İncelenen vücut kesimi güçlü bir manyetik alan içerisine konduğunda, bu protonlar küçük demir çubukların manyetik alanda davrandıkları gibi, manyetik alan vektörüne paralel konuma geçerler. Ancak bu paralellik hareketsiz bir duruş değil, manyetik alan vektörü çevresinde topaç gibi bir dönüşle birliktedir. Bu dönüş de presesyon adı verilir. Protonların presesyonlarının frekansı, manyetik alanın gücü ile doğru orantılıdır.



Resim 4. Manyetik alan içersindeki spinlerin presesyon hareketleri (74).

Presesyon, manyetik rezonans olayının temelidir. Protonları etkileyebilmek için önce onları manyetik alan içersine koyarak presesyon yaptırmak gerekir. Ancak bu durumdaki protonlar dışarıdan gönderilecek presesyon frekansındaki bir radyo dalgasıyla (RF) rezonansa girebilirler. Radyo dalgası ile uyarılan bu protonlar manyetik alan vektörüne paralel olan konumlarından saparak vektörle bir açı yaparlar. Radyofrekans (RF) kesildiğinde ise presesyon yaparak eski konumlarına dönerler. Bu presesyon hareketinin ürettiği alternatif akım görüntülemeye kullandığımız MR sinylidir. MR cihazı üç ana parçadan oluşur.

Veri toplama bölümü: Bu bölümün ana parçası çok güçlü manyetik alan üreten mıknatıslardır. Genel amaçlı MR'lerin manyetik alan gücü genellikle 1,0-1,5 Tesla civarındadır. Ortasında hastanın içine sokulduğu bir tüneli vardır. İçlerinde, kesit alabilmek için ana manyetik alanı kontrollü olarak hafifçe değiştiren ek sargılar bulunur. Bunlara gradiyent sargılar adı verilir. Üç düzlemde yerleştirilmiş bu sargılar sayesinde hastanın pozisyonu değiştirilmeden her üç düzlemde de kesit alınabilir. Veri toplama bölümünün diğer önemli parçası RF sargılarıdır. RF sargıları RF pulsunu gönderen ve sinyalleri toplayan aygıtlardır. İncelenecek bölgeye ne kadar yakınsa veriler o kadar hassasiyetle elde edilir. Her vücut bölgesine göre üretilmiş RF sargıları vardır. İncelenecek bölgeye RF sargısı yerleştirildikten sonra hasta mıknatısın tüneli içersine sokulur.

Bilgisayar sistemi: BT' de olduğu gibi, çok gelişmiş bilgisayar sistemleri vardır. Veriler bu bilgisayarlarda işlenerek görüntüler oluşturulur.

Görüntüleme birimi: Yüksek çözünürlüğe sahip bir monitörde görüntüler seçilir, işlenir ve filmler üzerine kaydedilir. Bu birim aynı zamanda sistemin kontrol ünitesidir.

MRG'de Görüntü Oluşumu

RF göndererek manyetik alandan saptırdığımız protonları manyetik alana dik bir düzleme (x-y düzlemi) yatırdığımızı varsayalım. Yani protonları, manyetik alan vektöründen 90^0 saptıracak bir RF pulsu uygulamış olalım. RF göndermeyi kestiğimizde vokselimizde yatırdığımız milyonlarca proton, aynı fazla presesyona başlar. Bu başlangıç, sinyalin en güçlü olduğu noktadır. Çünkü tüm manyetik çubuklar (protonlar) en yüksek enerji seviyesindedir (90^0 de) ve hepsi birden hareket ederek (aynı fazda) çok güçlü bir manyetik alan oluşturur. Bu güçlü manyetik alanın dönmesi ise yüksek bir alternatif akım yaratır. Zaman geçtikçe, presesyona birlikte başlayan protonların dönüş hızları çevrelerindeki manyetik alanın küçük farklılıklarından etkilenecek değişmeye başlar. Bu farklılık blok olarak dönen protonların gittikçe dağılmasına neden olur. Protonların dağılması, üretilen alternatif akımın (sinyalin) zayıflaması demektir. Protonlar bir daire oluşturup tümüyle farklı fazlarda dönmeye başladıklarında (defaze olduklarında) sinyal biter. Sinyalin zayıflaması sadece bu olaya bağlı değildir. RF'nin kesilmesiyle başlayan presesyonla, protonlar x-y düzleminden gittikçe küçülen daireler çizerek başlangıç konumlarına dönerler. Başlangıç konumuna yaklaştıkça da x-y düzlemindeki izdüşümü küçüleceğinden sinyalin gücü azalacaktır. Protonlar başlangıç konumlarına gelmeden önce daima defaze olurlar, yani sinyalleri biter. Her voksel içerisindeki protonların, içinde bulundukları ortama göre başlangıç konumlarına gelme ve defaze olma süreleri değişiktir. Protonların eski konumlarına gelme sürelerine T1, defaze olma sürelerine ise T2 süreleri adını veriyoruz. T1 süresi T2'den daima daha uzundur. Saf suyun ya da BOS' un T1 değeri 2000-3000msn, yağınki ise 150-250 msndir. T2 değeri ise genellikle T1 değerlerinin %10-20'si kadardır. Sıvılarda T2 değeri T1'e yaklaşır, katılarda belirgin şekilde düşüktür. Bu değerlerin manyetik alanın gücüyle değiştiği unutulmamalıdır.

MR görüntülerindeki doku kontrastı sadece sinyalin amplitüdünden değil, sinyalin sönüş süresi (T2) ve protonların eski haline dönüş süresindeki (T1) farklılıklardan oluşturulur. Bu süre farklılıklarının hesaba katılması ile doku kontrastı çok daha belirgin olarak ortaya çıkarılır. Ancak her üç ölçütün (proton yoğunluğu, T2, T1) taşıdığı doku kontrastını ayrı ayrı ortaya çıkarabilmek için her ölçütün ağırlıklı olduğu görüntüler oluşturmak gerekir. Bu nedenle bir MR incelemesinde aynı bölgenin her biri farklı doku kontrastı taşıyan üç ayrı görüntüsü vardır: T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve proton ağırlıklı görüntüler.

Ayrabildiği Dokular

MRG' nin diğer tanı yöntemlerinden bir üstünlüğü de doku kontrastının birden fazla görüntüyle zenginleştirilmesidir. Bu özelliğinden dolayı MRG yumuşak dokuları ayrıntılı biçimde görüntüleyebilmektedir. MR görüntülerinde beyaza yakın alanlar hiperintens ya da yüksek sinyal veya yüksek intensite, siyaha yakın kesimler ise hipointens ya da düşük sinyal

veya düşük intensite olarak isimlendirilir. Eşit intensitedeki kesimler için izointens terimi kullanılır.

MRG’de kompakt kemik ve hava sinyalsizdir, her görüntüde siyah görülür. Ancak kemik iliği yetişkinde yağla dolu olduğu için korteks dışında kemikler açık gri tonlarda görülürler. Bebeklerde olduğu gibi, kemik iliği hiperplazisi olan durumlarda da kemik iliğindeki yağ intensitesi T1 ağırlıklı kesitlerde hipointensiteye dönüşür. Tendonlar, bağlar, menisküsler hipointens görünür. Kaslar, karaciğer, dalak, böbrek gibi parankimal organlar ara intensitedir.

Beyinde T1 ağırlıklı görüntülerde beyaz cevher hiperintens, gri cevher hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise tersine beyaz cevher koyu, gri cevher açık gri tonlarda görülür. Lezyonlar (tümör ya da enflamasyon) genel olarak T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintensdir. Bunun nedeni lezyonlarda su içeriğinin artmış olmasıdır. Az sayıda doku veya lezyon T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintensdir ve bu özellikleri radyolojik tanı açısından büyük değer taşır.

Tablo I. MR görüntülerinde dokuların gri tonları

- Hava - Kompakt kemik - Menisküs-tendon-bağlar - Matür fibrozis	Çok siyah	Çok siyah
-Yağ -Geç subakut kanama (met hb) - Ferromanyetik katyonlar (melanin) - Gd-DTPA - Protein içeriği yüksek sıvı - Yavaş akım	Çok beyaz	Beyaz/gri-beyaz Çok beyaz Koyu gri Koyu gri Beyaz Beyaz
- Beyaz cevher - Karaciğer-pankreas	Açık gri	Koyu gri
- Gri cevher - Dalak	Koyu gri	Açık gri
- Kas	Koyu gri	Koyu gri

İnceleme Yöntemleri

Temel inceleme yöntemi kesit görüntülerdir. SE görüntüleme MR’nin ana görüntüleme yöntemidir. Ancak inceleme süresi oldukça uzundur. SE tekniğinde tüm hızlandırma çabalarına rağmen, sadece bir plandaki T1 veya T2 ağırlıklı beyin görüntüleme yaklaşık 3,5 dakika

sürmektedir. Bir düzlemdeki görüntülerin çoğu aynı anda elde edildiği için, çekim sırasında hastanın hareket etmesi tüm kesitlerin bozulmasına neden olur. Bu durum MR' yi harekete çok duyarlı bir yöntem haline getirmiştir. Bu sorunu çözmek için daha hızlı görüntü alabilen yeni teknikler geliştirilmiştir. Gradyent eko (GRE) başlığı altında toplanan, bir dizi çekim tekniğiyle görüntü elde etme süresi saniyelere düşürülmüştür. Bu sayede vücudun blok şeklinde bir vücut parçası görüntülenebilir. Ancak hıza karşılık görüntülerde veri kaybı olabilir. Hızlı görüntülemelerde son aşama ekoplanar görüntülemedir (EPI). Bu yöntemde görüntü elde etme süresi milisaniyelere düşmüştür. Bu sayede dokuların perfüzyonu değerlendirilebilir ve doku difüzyonundaki değişimler görüntülenerek beyinde doku ölümü ilk saatlerde saptanabilir.

MRG'de yağ dokusu, hem T1, hem T2 ağırlıklı kesitlerde beyaz tonlarda (yüksek sinyalli-hiperintens) görülür. Yağ dokusu içindeki veya komşuluğundaki normal veya anormal hiperintens oluşumlar yağdan gelen yüksek sinyal tarafından örtülür. Bu sorun görüntüdeki doku kontrastını değiştirmeden, yağdan gelen sinyaller yok edilerek çözülebilir. Yağ baskılama adı verilen bu yöntem kemik iliği gibi yağlı dokulardaki lezyonları daha iyi göstermek ve tanı için gerekli olduğu durumlarda yağ dokusunun varlığını araştırmak amacıyla kullanılır. Yağ baskılama ile birlikte kontrast madde kullanılması lezyonun saptanma olasılığını artırır.

Lezyonlar T2 ağırlıklı görüntülerde daha iyi görünürler ve genellikle çevrelerinden daha parlak tonlardadır. Beyindeki, sıvı ile dolu ventriküllere komşu lezyonlar, T2 ağırlıklı görüntülerde sıvının beyazlığı ile karışabilir. Çözüm bu sekansta sudan gelen sinyalleri silmektir. Yağ baskılama benzeri BOS'dan gelen sinyallerin baskılandığı T2 ağırlıklı görüntülerden oluşan bu yöntem siyah sıvı tekniği adı verilir (FLAIR).

MRG'nin Avantajları:

- İyonizan ışın kullanılmaması,
- Hastanın pozisyonu değiştirilmeden istenilen her düzlemde görüntü alınması,
- Yumuşak doku ayırt etme gücünün yüksek olması,

- Kemik sinyalsiz olduğundan, kemiğe komşu yapıların çok iyi incelenmesi (kafa tabanı, beyin sapı, spinal kord, eklemler),
- Kan akımının kontrastsız görüntülenebilmesi,
- Kontrast maddesinin, iyotlu kontrast maddelerden daha emniyetli olması,

MRG'nin Dezavantajları:

- Kalsiyumun ve akut dönemdeki subaraknoid kanamanın, rutin incelemelerde iyi görüntülenememesi,
- Akciğer parankim hastalıklarının görüntülenememesi
- Görüntüleme zamanının uzunluğu nedeniyle harekete çok duyarlı olması (teknolojik ilerleme görüntüleme süresini kısaltarak bu dezavantajı ortadan kaldırmaktadır),
- Harekete duyarlılık nedeniyle iletişim kurulamayan ve birçok aygıta bağlı hastaların aygıtı tüneli içine girememesi nedeniyle incelenememesi,
- Hasta güçlü manyetik alana yerleştirildiği için kardiyak “pacemaker” benzeri cihaz taşıyanların ve manyetik materyallerden yapılmış protez ve klip taşıyanların incelenememesi,
- Klostrofobili olguların (%2-5) incelenememesi (açık MR ile incelenebilirler),
- Kuruluş ve işletme giderlerinin, dolayısıyla inceleme fiyatının yüksek olmasıdır.

8-c PERFÜZYON MR GÖRÜNTÜLEME (MRP)

Serebral perfüzyon, kapiller düzeyde kan ile doku arasında oksijen ve metabolit alışverişinin gerçekleşmesini sağlayan, belli bir zamanda (dakika) belli bir miktardaki (100 gr) beyin dokusundan geçen kanın miktarıdır (ml). (CBF= serebral blood flow = beyin kan akımı)

Perfüzyon görüntüleme parankimal bölgede dağılan kanın kararlı durumunu ölçer. Böylece perfüzyon yalnızca kan akımının hızına ya da hacmine bağlı değildir; dokunun kapiller yatağının yapısı da perfüzyonu etkiler(9).

Büyük damarlardaki akımı gösteren MR anjiyodan farklı olarak perfüzyon incelemede mikroskobik düzeyde kan akımı görüntülenir (18). MRP’da özel paramanyetik kontrast maddeler kullanılarak dokudaki kan akımı ve dokunun vaskülarizasyonu belirlenir. Böylece; serebral dokuda oluşan hasarlar ve yer kaplayan lezyonların neden olduğu hemodinamik değişiklikler izlenebilir. Konvansiyonel MR’ da edinilemeyen kan hacmi, kan akımı, kontrast maddenin maksimuma ulaşma zamanı, kontrast maddenin ortalama geçiş zamanı ve dolaylı olarak dokunun oksijen düzeyi hakkında bilgi edinilebilir.

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

Takipçi ajanlar kullanılarak yapılan perfüzyon görüntülemeler:

Perfüzyon miktarını ölçebilmek için kan ile birlikte damar içinde transportu mümkün bir takipçiye ihtiyaç vardır. Bu amaçla kullanılan üç çeşit takipçi ajan mevcuttur (1,19,20).

- 1- Yayılabilir ajanlar (“diffusible”)
- 2- İntravasküler kompartmanda kalanlar
- 3- Mikrokürecikler

Yayılabilir ajanlar, vasküler ağ ile dokuya girerek venler yardımıyla dokuyu terk ederler. SPECT, Xenon BT perfüzyon görüntüleme ve bazı PET (pozitron emisyon tomografi) cihazlarında kullanılmaktadır.

İntravasküler ajanlar ise dokuya girmeyip inceleme boyunca vasküler kompartmanda kalırlar. Kinematik model olarak da tanımlanan intravasküler ajan enjeksiyonu MRG ve BT perfüzyon incelemede kullanılmaktadır. Günlük pratikte bu model yani intravasküler ajan olarak intravasküler kompartmanda kalan Gadolinyum (Gd) kullanımı yaygındır (20,21).

Perfüzyon ölçümleri için klasik altın standart yöntem mikroküre metodu olarak kabul edilir. İşaretli partiküller kapiller yatakları geçemeyecek kadar büyüktür. Arteriel bolus enjeksiyon sonrası mikrokürecikler belirli bir zaman içerisinde lokal beyin kan akımı ile orantılı olarak mikrovasküler ağa hapsolurlar. Mikrovasküler ağa hapsolan işaretli mikrokürelerin miktarı ölçülerek kantitatif perfüzyon değerlendirilmiş olur (22).

Perfüzyon MRG’ de kanın işaretlenmesi metotları:

Damar içindeki kanın beyin dokusuna ulaşp orda yayılmasını ortaya koyan kanın işaretlenmesi iki ayrı yöntemle yapılabilmektedir (1, 19).

1-Ekzojen takipçi (“Exogenous tracer”) metodu

2-Endojen takipçi (“Endogenous tracer”) metodu

Ekzojen takipçi metodu:

Kanın intravenöz kontrast madde ile işaretlenmesi, ekzojen takipçi metodu olarak bilinir. Ekzojen işaretleme ile uygulanan perfüzyon görüntüleme dinamik veya kararlı durum (“steady state”) formatında uygulanabilir.

Dinamik inceleme en sık kullanılan teknik olup “bolus tracking” veya “dynamic susceptibility contrast MRI” (DSC) olarak da bilinir. Bu teknikle vasküler takipçi olarak kullanılan manyetik kontrast ajanın yani Gd bolus injeksiyonu sırasında tekrarlayan görüntü alma işlemi uygulanır. Görüntüler T2 veya T2* ağırlıklıdır.

Kararlı durum yönteminde ise sabit infüzyon sonrası kontrastın belirli bir konsantrasyona ulaşmasını takiben görüntü alınır. Görüntüler T1 ağırlıklıdır (1,19,23).

Gd’un perfüzyon inceleme için sahip olduğu başlıca özelliği metabolize veya absorbe olmamasıdır. Gd’un dokudan ilk geçişi sırasında yakalanması ve analiz edilmesi bu özellik sayesinde mümkün olmaktadır (19).

Endojen takipçi metodu (arteryel spin işaretleme “arterial spin labeling”; ASL):

Bu yöntemde ekzojen bir kontrast ajana gerek yoktur. Görüntüleme alanına girecek olan arterlerdeki spinlerin radyofrekans pulsları ile saturasyonu söz konusu olup satüre spinlerin görüntü alanına girdikten sonra oluşturdıkları intensitesi kullanılır. Kanı işaretlemek için ekzojen bir ajan kullanılmamakla birlikte bu yöntemin temeli yayılabilir takipçi modeli ile eşdeğerdir. Yani manyetik olarak satüre edilmiş ya da başka bir deyişle işaretlenmiş kan, intravasküler kompartmandan doku içine dağılan ekzojen takipçi görevini üstlenmektedir (19).

Intravasküler kompartmandaki kan ekzojen olarak (yani intravenöz kontrast ajan verilerek) veya endojen olarak (yani manyetik saturasyon yoluyla) işaretlendikten sonra kanın hedef organa yani beyne ulaşp orada dağılması ortaya konabilir. Ayrıca hedef organda giderek artan ekzojen takipçi konsantrasyonunun aralıklı ölçümü ile beyindeki total kan

volümü (“CBV: cerebral blood volume”), birim zamandaki kan akımı (“CBF: cerebral blood flow”) veya takipçi ajanın ortalama geçiş süresi (“MTT: mean transit time”) hesaplanabilir. Zamana bağlı birim olan MTT’nin pike ulaşma zamanı (“TTP: time to peak”) veya ortalama kontrastlanma zamanı (“MTE: mean time to enhance”) gibi eşdeğerleri de mevcuttur. Bütün bunlar beynin kanlanması kalifiye ve kantifiye edilebilmesini sağlar (1,19,21).

Perfüzyon MR incelemelerine olanak sağlayan üç ana teknik vardır:

1. Dinamik kontrastlı duyarlılık ağırlıklı perfüzyon görüntüleme (“DSC: dynamic susceptibility contrast enhanced”)
2. Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme (“DCE: dynamic contrast enhanced”)
3. Arteryel spin işaretleme (“ASL: arterial spin labeling”)’dir.

A- Dinamik kontrastlı duyarlılık ağırlıklı perfüzyon görüntüleme (“DSC: dynamic susceptibility contrast enhanced”)

Tekniğin temelini IV olarak verilen paramanyetik kontrast maddenin beyinden ilk geçişinin dinamik olarak görüntülenmesi oluşturur. Genel olarak MR tetkikinde kullanılan paramanyetik kontrast maddeler dokuların T1 ve T2 relaksasyon sürelerinin kısalmasına neden olurlar. Bu etki sonucunda IV Gd, T1 ağırlıklı görüntülerde parlaklığa neden olurken T2 veya T2* ağırlıklı görüntülerde sinyal azalması ile sonuçlanır. Konvansiyonel MR tetkiklerinde rutin post kontrast incelemede T1 ağırlıklı sekanslar kullanılır ve patolojik dokuların kontrast madde ile parlaklaşması değerlendirilir. DSC MR perfüzyon tetkikinde ise Gd’un T1 süresini kısaltma etkisinden daha çok beyin dokusunda oluşturduğu suseptibilite etkilerine bağlı T2 ya da T2* sinyal değişikliklerinden faydalanılır. Başka bir deyişle DSC MR tetkiki konvansiyonel MR incelemelerin aksine relaksivite etkilerine değil manyetik suseptibilite etkilerine bağlıdır. T2 Ağırlıklı Spin Eko (T2A SE) 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. Bu görüntüleme yönteminde kontrast maddenin beyinden geçişi sırasında olabildiğince çok sayıda görüntüyü hızlı bir şekilde alabilmek önemlidir.

İntravenöz enjeksiyondan sonra paramanyetik kontrast maddelerin manyetik alan distorsiyon etkilerinin sonucu olarak spinlerde “dephasing” etkisi oluşturarak başka bir

değişle spinlerin senkronizasyonunda bozulmaya yol açarak T2 ve T2* sekanslarda sinyal kaybı meydana gelir. İstenilen manyetik suseptibilite etkisi IV Gd'un yüksek konsantrasyonlarında ortaya çıktığından ve damar yatağından ilk geçiş sonrası zamanla seyrelmesi sonucu ortadan kalktığından görüntülemelerde hızlı sekansların kullanılması zorunludur. Böylece, zamana bağımlı T2/T2* sinyal değişiklikleri ölçülebilir ve sinyal intensitesi-zaman eğrisi elde edilebilir. Buradaki sinyal intensitesinin kan içerisindeki Gd konsantrasyonu ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır. Yüksek temporal rezolüsyon sağlaması, konsantrasyon-zaman eğrisinin daha doğru bir şekilde elde edilmesi, çok kesitli görüntüleme kapasitesi ve kısa çekim süreleri gibi avantajları nedeniyle Ekoplanar görüntüleme ("echo planar imaging") (EPI) sekansı tercih edilmektedir ve bu sayede çok kesitli perfüzyon MRG bilgilerinin toplanması kolaylaşır. Bu amaçla spin eko ("Spin echo" (SE)) EPI ya da Gradient eko ("Gradient echo"(GRE)) EPI sekansları kullanılır. Ancak genelde tercih edilen EPI SE sekanslarıdır. Çünkü bu sekans yalnızca kapiller yatak damarlarına yani mikrovasküler yapılara duyarlıdır. GRE sekansları ise bu alana daha az duyarlıdır. GRE sekansları ile hem kapiller yatak damarları hem de daha büyük kapasiteli damarlara ait sinyaller alındığından özellikle venöz yapıların kontaminasyonu beyin kan volümünün ("cerebral blood volume" (CBV)) gerçek değerinin üstünde hesaplanmasına neden olabilir. Ayrıca GRE sekansları manyetik suseptibilite artefaktlarına daha yatkındır. Bu teknikte IV paramanyetik kontrast ajan kilogram başına 0,1- 0,3 mmol olacak şekilde verilir. Tüm inceleme 1-2 dakika gibi kısa bir sürede gerçekleştirilir. Kontrast madde genellikle 3-5 ml/sn hızla verilir. Perfüzyon parametrelerinin ölçülebilmesi için IV kontrast öncesi, kontrastın uygulanması esnasında ve kontrast sonrası ardışık kesitler alınır. Saniyede 10 görüntü hızlı bir perfüzyon incelemesi için idealdir. İlk olarak kontrast madde verilmeden önce bazal görüntüler elde olunur. 10- 15 sn sonra kontrast maddenin ilk geçiş görüntüleri ve daha sonra resirkülasyon imajları elde edilir (1,19).

Alınan kaynak görüntülerden her bir voksel için sinyal intensite-zaman eğrileri çıkarılır ve bu daha sonra konsantrasyon zaman eğrisine dönüştürülür

MR Perfüzyon Parametreleri

TTP(Time to peak, pik zamanı) : Kontrast maddenin verilmesinden maksimum konsantrasyon pikine ulaşıncaya kadar geçen zamandır. Böylece kanın hangi bölgeye hangi zaman farkıyla ulaştığı, gecikmeli olarak gelip gelmediği izlenir.

CBV (serebral blood volume, beyin kan hacmi) : Herhangi bir zamanda belirli bir bölgedeki kan hacmini gösterir.

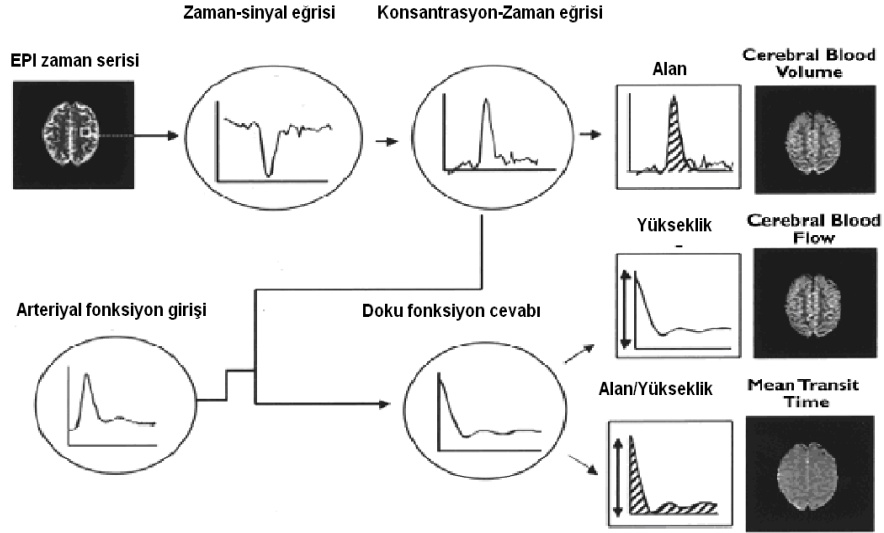
CBF (serebral blood flow, beyin kan akımı) : Belirli bir bölgenin birim zamanda geçen kan miktarıdır. Bu parametre; dokudaki kapiller akım ve bölgesel beyin metabolizması hakkında bilgi verir. (50-60ml/100gr/dk)

Normal CBF bir dakikada yaklaşık 50 – 60 mililitreden daha büyüktür. CBF'nin 10–12 ml. altına inmesinin hücre membranında yetmezliğe ve hücre ölümüne sebep olduğuna inanılmaktadır (25).

MTT(mean transit time, ortalama geçiş zamanı) : Kontrast maddenin arterden girişi ile venden çıkışı için gerekli süreyi gösterir. Matematiksel olarak ortalama geçiş zamanı hem CBV hem de CBF ile ilişkilidir.

Bu ilişki şu şekilde formülize edilir (19). $MTT = CBV / CBF$

Bu parametreler kantitatif analize imkan veriyor gibi gözükse de kontrast miktarı, verilmiş hızı, hastanın total kan volümü ve kardiyak output gibi pek çok değişkenden etkilendiklerinden aslında göreceli rakamlardır ve bu nedenle “relative” kelimesinin “r” harfi ile ifade edilirler (rCBV, rCBF, rMTT gibi).



Resim 5. Hemodinamik parametrelerin hesaplanması

Sonuç olarak ölçüm yapılan belirli bir bölgedeki kan akımının gerçek sayısal değerlerini tespit etmek mümkün değildir. Bu nedenle elde edilen sayısal değerleri, simetrik taraf ile karşılaştırarak değerlendirme yapılmalıdır. Simetrik tarafın normal olmadığı hallerde de kantitatif değerlendirme hatalı sonuç vereceğinden, kontrast maddenin veriliş hızı ve miktarı sabit tutularak standardizasyon sağlanmaya çalışılır (1,19,26).

B-Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme (“DCE: dynamic contrast enhanced”)

Bu perfüzyon tekniğinde amaç, doku ya da lezyon içerisindeki endotelial permeabilitenin ölçülmesidir. T1A görüntüler kullanılarak yapılır. Kan beyin bariyerinin sağlam olduğu normal şartlarda IV olarak verilen Gd kapillerlerden geçerken bile intravasküler alanda kalmaktadır. Kan beyin bariyerinin bozulduğu patolojilerde Gd ekstravaze olarak doku ve interstisyum içine geçiş göstermekte, güçlü dipol-dipol etkileşimi oluşturarak T1 relaksasyon süresinin ksalmasına ve T1A görüntülerde sinyal yükselmesine neden olmaktadır. Lezyonun ilk boyanma anı fBV (“fractional blood volume”) değerini vermektedir. Ancak ilk anda halen intravasküler kompartmanda Gd varlığı söz konusudur ve lezyon içerisine ekstravazasyon devam etmektedir. Böylece arka arkaya alınan görüntülerde lezyon içerisinde progresif bir kontrastlanma artışı olduğu görülecektir. Gd defalarca geçtikten sonra denge konumuna ulaşır. Bu teknikte 0,1 mmol/kg hatta 0,02 mmol/kg gibi daha düşük doz Gd, daha düşük oranda (2ml/sn)

kullanılır. Gd dokuya geçtikten sonra daha uzun aralıklarla, her 15-20 sn. de bir tekrarlayan görüntüler alınır. Bu nedenle inceleme süresi daha uzundur. Sonuç olarak, Gd'un lezyon içerisine geçiş miktarını gösteren K trans değeri ölçülebilmektedir. Bu geçiş miktarı beyin dokusunda kan beyin bariyerinin (KBB) ne kadar bozulduğuna işaret etmektedir (1,19).

C- Arteriyel spin işaretleme ("ASL: arterial spin labeling"):

Endojen takipçi metodu olarak bilinir. Bu yöntemde kontrast ajana gerek yoktur ve noninvazivdir. Arteriel kan içinde akan suyun hidrojen atomu spinlerinin oluşturduğu manyetik alanın kullanılması esasına dayanır. Kan içerisindeki su molekülleri inceleme alanına girmeden önce gönderilen Radyofrekans pulsarı (RF) ile manyetik olarak işaretlenir.

Bu işaretleme iki şekilde yapılabilir. Birinci işaretleme yöntemi kısa bir RF uygulandıktan sonra belli bir bekleme süresi sonrası distalde incelenecek kesitin görüntülenmesine dayanır ("pulsed ASL"- PASL). İkinci yöntem ise RF pulsunun proksimaldeki arterler içerisindeki suya devamlı olarak uygulanması esasına dayanır ("continuous ASL"- CASL). CASL'de potansiyel olarak SNR (Sinyal gürültü oranı) yüksektir. PASL basit uygulaması ve akış hızı göz önüne alındığında yüksek ve istikrarlı etiketleme verimliliği ilginçtir. Buna karşılık, CASL PASL'ye göre daha uzun ve daha iyi zamansal etiketleme yapar. Potansiyel olarak PASL veCASL tekniklerinin avantajlarını kombine etmek için geliştirilmiş Pseudocontinuous ASL (pCASL) tekniği uzun, istikrarlı işaretleme ve yüksek SNR sağlar (24). Manyetik olarak işaretlenmiş protonların kesite girmesinden önce alınan görüntüler ile işaretli protonlar kesite girdikten sonra alınan görüntüler birbirinden çıkarılarak beyin perfüzyonu konusunda bilgi elde edilebilir.

Burada işaretlenen kandaki su molekülleri, DSC perfüzyon tekniğinde kullanılan kontrast maddenin (Gd) aksine sadece intravasküler alanda kalmamakta, beyin parankimine de yayılabilir ajanlar gibi difüzyon göstermektedir.

ASL perfüzyon tekniği, Gd temeline dayanan diğer perfüzyon teknikleri ile karşılaştırıldığında uzun görüntüleme zamanı ve azalan uzaysal (geometrik) rezolüsyona sahiptir. Ayrıca DSC perfüzyon tekniğinde ölçülen parametrelerden yalnızca CBF değeri ASL perfüzyonda ölçülebilmektedir. Kontrast madde kullanılmaması (kontrast maddeden kaynaklanan yan etkilerin ve sınırlamaların olmaması, maliyetin düşük olması, invaziv girişime gereksinim olmaması), perfüzyon hakkında gerçek ölçülebilir

değerleri vermesi, büyük vasküler yapılardan kaynaklanan artefaktlardan daha az etkilenmesi, tekrarlanabilir olması, kan beyin bariyerinden etkilenmemesi (ekstravaze olan kontrast DSC perfüzyon kalitesini bozabilir) temel avantajlarıdır.

Kontrast madde (Gd) verilmeyen ya da verilmesi sakıncalı hastalarda; perfüzyon MRG yöntemi olarak ASL alternatif olabilir. Kontrast madde (Gd) içerenler; Gd'a karşı bilinen anaflaktik reaksiyon olan hastalarda, gebelerde ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır. Ayrıca son yıllarda Nefrojenik Sistemik Fibrozis (NSF) hastalığının gadolinyum bileşikleri ile ilişkisi kanıtlanmıştır. NSF riski açısından böbrek yetmezliği durumunda kontrast madde kullanımı kontrendikedir. Glomerül filtrasyon hızı (GFR) 30 ml/dk ve altında olduğu durumlarda kontrast madde verilmesinden kaçınılmalıdır.

Tablo II. Perfüzyon MRG tekniklerinin genel özellikleri

	ASL	DSC	DCE
Kullanılan sekans	T1A	T2/T2*A	T1A
Kontrast madde kullanımı	YOK	VAR	VAR
Uzaysal rezolüsyonu	DÜŞÜK	YÜKSEK	YÜKSEK

8-d PERFÜZYON MRG ÇEKİM TEKNİKLERİ

Kontrastlı DSC Perfüzyon MRG

MR görüntülemeye başarılı perfüzyon haritaları yaratmak için yeterli kontrast madde verilmesi gerekir. Uygulama için 18-20 gauge IV (intravenöz) kateter yeterli olmaktadır. Kontrast maddenin aynı formda gönderilmesini sağlayacak güçlü bir enjektör, veri analizini yapan yazılım programı başarılı perfüzyon incelemesi için gereken diğer temel şartlardır (27). Hasta hareketinin sebep olduğu artefaktların olmaması gerekir. 0,1-0,3 mmol/kg paramanyetik kontrast ajan (gadolinium (Gd)), geniş bir kateter (18- 20 gauge) aracılığıyla, otomatik enjektörle ve saniyede en az 5 ml hızla iv verilir. Damar yolunun durumuna göre bu miktar birkaç ml azaltılabilir. Dozun iki katına çıkarılması (0,2 mmol/kg) sinyal/gürültü oranını artırır. Kontrast madde sonrasında serum fizyolojik enjekte edilir. İncelenecek alanı içine alan 15-20 kesit seçilir. Perfüzyon parametrelerinin ölçülebilmesi için IV kontrast öncesi, kontrastın uygulanması esnasında ve kontrast sonrası ardışık kesitler alınmalıdır. Kanın kapiller yataktaki seyri esnasında ardışık görüntüler arasındaki zaman aralığı en az 1-2 saniye olmalıdır. Çekim süresi 1-2dk olarak ayarlanıp kontrast uygulaması esnasında ve sonrasında en az 60 dinamik görüntü alınır. Saniyede 10 görüntü hızlı bir perfüzyon incelemesi için idealdir(9). Ham görüntüler zaman-sinyal intensite eğrisini yaratmak için kullanılır ve bu daha sonra, $DR2 = -\ln[S(t)/S_0] / \text{echo time}$, şeklinde formülize edilen zaman- konsantrasyon eğrisine (DR2) dönüştürülür. S(t) ve S₀, belli bir t anındaki ve baseline anındaki sinyal intensiteleridir. DR2 eğrileri analiz edilir ve her piksel için CBF, CBV, MTT ve "time to peak" (TTP) perfüzyon haritaları elde edilir. Kesitler arasındaki intervaller arttırılıp temporal rezolüsyon düşürülebilir. Ancak bu durumda zaman-sinyal eğrisi daha az kesinlikle elde edilir. CBF haritalarının yorumlanması da ayrıca arteriyel girdi fonksiyonu gibi uygun voksellerin uygulayıcı tarafından seçilmesini gerektirir(9). rCBV ve rCBF'yi hesaplarırken kullanılan ROI hacmi değişkendir. Düşük ROI ile yapılan ölçümün gürültü, büyük ROI ile yapılan ölçümün ise parsiyel volüm etkisi nedeniyle doğruluk değeri azalır. Bu nedenle ROI değerini lezyon hacmine göre ayarlamak gerekir. En doğru ölçümü yapmak için lezyon alanından yapılan multipl ölçümlerle en yüksek rCBV değeri saptanmalı ve değerlendirmelerde bu dikkate alınmalıdır(28). MRP haritaları serebral dolaşım hakkında kalitatif bilgiler sağlar. "r" bu haritaların niteliksel (kalitatif) olduğunu ifade etmek için kullanılır.(rCBV ve rCBF)

Arterial Spin Labelling (ASL) Perfüzyon MRG

ASL Perfüzyon MRG inceleme kontrol ve etiketleme olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Perfüzyon görüntüleri, kontrol görüntülerin etiketli görüntülerden çıkarılması sonucu elde edilmektedir. Perfüzyon tahminleri sinyal değişikliklerine dayanmaktadır. (1% -2%).

Ek olarak perfüzyonun birden çok zaman noktasında ölçülebilmesi mümkündür. Bu yöntem multifaz ASL olarak adlandırılmaktadır. Bu durumda ilgili alan, etiketleme sonrası birden çok zaman noktasında görüntülenmekte ve birden çok perfüzyon görüntüsü elde olunmaktadır. ASL Perfüzyon MRG inceleme basamakları;

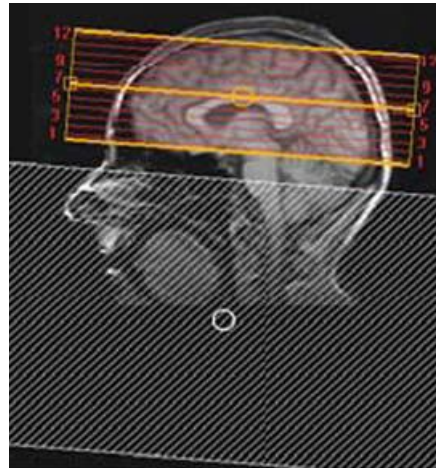
- 1- İlgili görüntüleme alanının sature edilmesi (pre-postsaturation)
- 2- Etiketleme / kontrol (inverting spins)
- 3- Okuma
- 4- Tekrarlama (SNR kazanmak için 1–3. Basamakların tekrarı) repeating steps 1–3 to gain SNR)

Saturasyon

Sinyalin inceleme alanındaki statik dokudan elimine edilmesi amacıyla, bu alan sature edilir. 4 RF puls serisinden oluşan saturasyon tekniği uygulanmaktadır.

Etiketleme

Etiketleme esnasında spinler tek hiperbolik sekant RF pulsu tarafından ters çevrilmektedir. Kontrol sırasında ise; toplam güçleri işaretlemede kullanılan RF pulsunun gücüne eş iki RF pulsu kullanılmaktadır. Etiketleme sonrasında ilgili alan tek basit RF pulsu ile yeniden sature edilebilmektedir. İnceleme esnasında etiketleme alanı ekran üzerinde beyaz plaka şeklinde görünmektedir.



Resim 6. ASL Perfüzyon MRG inceleme planı.

Okuma

Etiketli spinlerin beyin dokusunda perfüze olabileceği kadar geçen gecikme süresi sonrasında herhangi bir inceleme tekniği kullanılabilir. Gecikme zamanı sağlıklı erişkinde ortalama 1100-1200 ms olarak belirlenmektedir. Genellikle single-shot EPI gibi hızlı incelemeler alınır. Aynı teknikle faz sayıları ve faz intervalleri belirlenerek bu aşama birden çok kez tekrarlanabilir (multifaz inceleme).

Tekrarlama

ASL Perfüzyon tekniği çok düşük SNR değerine sahiptir. Bu değer taramaların dinamik olarak tekrarı ile yükseltilebilir. (10 - 30)

8-e PERFÜZYON MRG'NİN KLİNİK UYGULAMA ALANLARI

Günümüzde perfüzyon MR kullanımı için birçok endikasyon bulunmaktadır. Bunların başında serebrovasküler hastalıklar (iskemi ve infarkt), tümör, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer hastalığı), migren, epilepsi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, psikiyatrik bozukluklar yer alır (4,6).

1- TÜMÖRLER

Beyin tümörlerinin tanısında ve takibinde perfüzyon MRG, konvansiyonel MRG'ye önemli katkı sağlar.

Glial tümörlerin derecelendirilmesinde kullanılmaktadır. Yüksek dereceli glial tümörler (YDGT) düşük dereceli glial tümörlere (DDGT) oranla daha yüksek perfüzyon göstermektedir. Hatta bazı çalışmalarda grade 3 ile grade 4 tümörler arasında bile istatistiksel belirgin perfüzyon farklılıkları olduğu bildirilmektedir.

Perfüzyon MR, tümör dokusunun derece ile doğru orantılı vaskülaritesini ortaya koyduğundan değerlidir. Tümör derecelendirilmesi yanı sıra konvansiyonel incelemede normal dokudan sınırları net ayıramayan tümörlerin cerrahisinde veya biyopsi planlandığında stereotaktik uygulamaya kılavuzluk edebilir. Postoperatif dönemde rekürren tümör ve radyasyon nekrozunun ayırt edilmesinde yardımcıdır. MR perfüzyon ile YDGT cerrahisi sonrası rezidü hiperperfüze tümör dokusu gösterilebilir. Ancak unutulmaması gereken, tüm bunların ayrımının yapılabilmesi için tümör dokusunun hiperperfüze olması şartıdır. İzo veya hipoperfüze tümörlerde ayırım zordur. Bu nedenle postoperatif nüks, rezidü ve radyasyon nekrozu açısından tetkik edilecek tümörün

preoperatif davranış özelliklerinin perfüzyon ile değerlendirilmiş olması gerekir. (29).

2-SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Serebral iskemi, serebral perfüzyonun azalması sonucu gelişen patolojidir. Perfüzyonun azalma derecesi iskemi sonucunda gelişecek değişiklikler ile koreledir. Bu nedenle perfüzyon miktarındaki azalma derecesinin gösterilebilmesi hastanın tedavi ve prognozu açısından önemlidir.

Akut iskemik inme, CBF değerinin belli bir eşik değerinin altına inmesi ve hücresel aktivitenin kaybolması ile ortaya çıkar. Ayrıca inme gelişmesi için CBF değerinin bu eşik değeri altında belli bir süre kalması gerekir. CBF 'in eşik değeri 15-18ml/100 gr beyin dokusu/dakikadır. Bu değer birkaç saat devamı iskemi ile sonlanmaktadır. 10ml'nin altına inmişse inme dakikalar içinde gelişir.

Besleyici bir arterin akut tıkanması sonucunda o bölgede MTT uzar. Eğer kollateral açıldıysa, kollateraller ile beslenmeye başladıysa MTT uzaması yine devam eder. Bu nedenle tek başına MTT ile doku iskemisi hakkında yorum yapmak yanlıştır. İlk iskemi sırasında beynin o bölgesinde otoregülasyon mekanizmaları nedeniyle vazodilatasyon gelişir ki bu da CBV değerinde artışa neden olur. Zaman içerisinde otoregülasyon yetersiz kalırsa CBV değeri azalmaya başlar. Sonuçta o bölgede infarkt gelişimi kaçınılmaz olur. Sonuç olarak infarkt sahasının görüntülenmesinde en güvenilir kriter CBV'dir. CBV değerinin otoregülasyon döneminden sonra düşük kaldığı alanlar sonuç infarkt alanına uymaktadır.

Genel olarak iskemilerde geri dönüşsüz iskemik alanı ifade eden santral infarkt alanı bir de bunun çevresinde infarkt için risk taşıyan düşük perfüzyonu olan alan (penumbra) mevcuttur. Bu alan infarkt için risklidir. Penumbra (hala kurtarılabilir doku) varlığının gösterilmesi tedavi açısından çok önemli olup perfüzyon MRG burada hayati öneme sahiptir. Perfüzyon MRG, özellikle Difüzyon MR ile birlikte uygulandığında iskemik dokunun ve varsa iskemi açısından risk altındaki dokunun ortaya konmasında oldukça etkili bir yöntemdir. Difüzyon MRG görüntülemeye izlenen patolojik sinyallerin geri dönüşsüz infarktı ifade ettiği düşünüldüğünde, perfüzyon görüntülemeye bu alandan daha geniş bir defisit var ise difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğundan bahsedilir ("mismatch"). Bu da çevrede difüzyon normal ancak perfüzyonu bozulmuş dokuların infarkt yönünden halen riskte ya da halen kurtarılabilir olduğuna işaret etmektedir. Eğer halen kurtarılabilir bir alan var ise tedavi buna göre yönlendirilmelidir.

3- RADYASYON NEKROZU VE REKÜRREN TÜMÖR AYRIMI

Radyoterapi uygulandıktan sonra radyonekrozun görülme insidansı %3-24 olarak bildirilmektedir(30,31,32,33,34). Adjuvan kemoterapi eklendiğinde insidans üçkat artabilmektedir(25,41). Primer beyin tümörlerine uygulanan radyoterapinin etkisi olan radyasyon nekrozu ilk defa 1930 yılında Fischer ve Holferder tarafından tarif edilmiştir (42).

Beyinde radyoterapinin erken ve geç olmak üzere iki tip etkisi gözlenir. Erken etkiler glial hücre hasar ile birliktedir. Semptomlar vazojenik ödem ve demyelinizasyona sekonder gelişir. Radyoterapi uygulandıktan sonra 1 hafta ile 3 ay içerisinde gözlenir ve kortikosteroidler ile kolaylıkla kontrol altına alınabilir. Radyoterapinin geç etkileri klinik olarak çok daha dramatik seyreder. Radyoterapi uygulandıktan sonra birkaç ay ile çok uzun yıllara uzayabilen bir gizli dönemin ardından görülür (43).

Radyasyon nekrozunun patogenezi halen tartışmalı olmakla birlikte kabul edilen üç hipotez vardır. Vasküler hipoteze göre radyasyonun ana hasarı beyinde küçük ve orta çaplı kan damarlarına olur ve iskemi sonucu gelişen doku nekrozu görülür (43,44). Radyasyon uygulamalarının ardından görülen vasküler daralmanın mekanizması bilinmemektedir. Zemmann 1962’de öne sürdüğü glial hipoteze göre radyasyon ana hasarın beyinde glial hücrelerde ve özellikle oligodendrositlerde göstererek demyelinizasyona ve beyaz madde kavitasyonuna yol açmaktadır (45). Lambertin öne sürdüğü immünolojik cevap hipotezinde radyasyon nekrozunda ortaya çıkan patolojik değişiklikleri hasara uğramış glial hücrelerden açığa çıkan antijenlere karşı allerjik cevaba bağlanmıştır (46). Dördüncü bir hipotezde, nekrozun radyasyon tedavisinin ardından açığa çıkan serbest radikallerin yaptığı oksidatif hasar sonucu ortaya çıktığı belirtilmektedir (43).

Radyasyon nekrozu ve rekürren tümör ayrımı tedavide çok önemlidir (21,48). Rekürren tümörler kemoterapi ya da hedefe yönelik yüksek dozda radyasyon terapi ile kombine cerrahiden fayda görürken, radyasyon nekrozu konservatif olarak steroidlerle tedavi edilir.

Ancak her iki proses de benzer semptomlara neden olmakta ve BT ve MRG’ lerde kontrast ile boyanma gösterdiğinden ayırmak genellikle zor olmaktadır. PET-BT bu iki antitenin ayırımında yardımcı olmakta, ancak özgüllüğünün düşük olduğu bildirilmektedir (48). Talyum veya methoxy-isobutyl-izonitrile (MIBI) SPECT ve PET ile beyin tümörlerinin

aktivitesi araştırılarak bu yolla hipermetabolik rekürrens tümörler hipometabolik radyonekrozdan ayrılabilir (44,49,50). İlk yapılan çalışmaların çoğu PET için yüksek sensitivite ve spesifite bildirse de en son çalışmalarda %50'ye kadar düşen spesifite oranları bildirilmiştir (51). Görüntüleme teknikleri radyonekrozu kuvvetle düşündürse de, kesin tanı için doku örneğinin patolojik incelemesi gereklidir.

Radyasyon nekrozu, rekürren tümörden klinik ve radyolojik olarak ayıramamaktadır. Klinik olarak her iki antite progresif fokal nörolojik defisit ve artmış intrakranial basınçla kendini göstermektedir. Görüntülemelerde her ikisi de çevresel ödem alanın eşlik ettiği lezyon olarak görülür. Her iki hastalıkta da değişen derecelerde kan beyin bariyeri bozulur ve kontrastlanmaya neden olur. Bu nedenle konvansiyonel MRG bulguları ile rekürren tümör- radyasyon nekrozu ayrımı neredeyse imkansızdır.

Perfüzyon MRG; radyasyon nekrozu ve rekürren tümör arasındaki vaskülarite farklılıklarını ortaya koyarak, ayırıcı tanıya yardımcı olabilmektedir. Rekürren tümörlerde yüksek rCBV ve rCBF değerlerinin bulunması, nekrozda ise vasküler hasar nedeniyle oldukça düşük rCBV ve rCBF değerlerinin elde edilmesi, ayırıcı perfüzyon MR'nin önemini ortaya koymaktadır (11).

4-BİYOPSİYE KILAVUZLUK

Biyopsi tümörün tipi ve derecesinin belirlenmesinde kesin metottur. İdeal derecelendirme tümörün en malign yerinden alınan örneğin değerlendirilmesi ile yapılmalıdır. Ancak bu bölümün saptanması çok zordur. Biyopsiler kontrastlı, yağ baskılamalı T1A MRG görüntülerine göre ya da BT görüntülerine göre yapılır. Bu görüntülerde kan-beyin bariyerinin bozulduğu noktalar esas alınmaktadır. Ancak bu alanlar her zaman tümörün en malign bölümünü göstermeyebilir. Perfüzyon haritaları hem kontrastlanan, hem de kontrastlanmayan tümörlerde, biyopsi alanlarının belirlenmesi için kullanılır. Perfüzyon görüntüleme, direkt tümörün vaskülarizasyonunu gösterdiğinden hem en doğru yerden biyopsi yapılmasına kılavuzluk eder hem de derecesinin doğru saptanmasını sağlar. Böylece tanısal olmayan biyopsi sayısı azaltılmaya çalışılır

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Radyodiagnostik Anabilim Dalında yapıldı. Mart

2011-Mayıs 2013 tarihleri arasında tetkiklerinde intrakranial kitle saptanan tüm hastalar geriye dönük olarak tarandı. Primer ya da metastatik beyin tümörü tanısı almış 27 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi bünyesindeki etik kuruldan onay alındı.

Hastalara ait kontrastsız-kontrastlı konvansiyonel beyin MRG, kontrastlı Perfüzyon MRG (DSC) ve ASL Perfüzyon MRG görüntüleri PACS sisteminden değerlendirildi. MRG incelemeleri 1,5 Tesla MR cihazı (Philips Achieva, Philips Medical Systems Nederland B.V.) ile yapıldı. Beyin tümörü tanısı ile takipli ya da konvansiyonel beyin MRG sırasında beyinde kitle saptanan hastalar tümör perfüzyon protokolü ile tarandı. Hastalara damar yolu antekübital venlerden ya da elde olunamayanlarda el sırtı venlerinden 20 G İV kanül kullanılarak açıldı. Öncelikle kontrast madde verilmeden sırası ile konvansiyonel beyin MRG, diffüzyon MRG ve kontrastsız perfüzyon MRG incelemeleri elde olundu. Konvansiyonel beyin MRG incelemede T1A aksiyel, T2A aksiyel, FLAIR aksiyel, T2A sagittal MRG sekansları alındı.

Tablo III. Konvansiyonel Beyin MRG sekans özellikleri;

	T 1A TSE	T2A TSE	FLAIR	T2A FFE	DTI
FOV	210X210	210X210	210X210	210X210	210X210
FA	69	90	90	18	90
TR	460	5700	6000	616	2900
TE	10	110	140	18	84
Kesit kalınlığı	5	5	5	5	5
Matriks	212X168	232X168	232X185	244X195	104X80

ASL Perfüzyon MRG için; kontrast madde uygulanmadan ASL perfüzyon sekansı alındı. Ardından otomatik enjektör yardımıyla bolus kontrast enjeksiyonu (0,1mmol/kg) ile DSC perfüzyon görüntüleri alındı. İntravenöz kontrastlı inceleme için; kontrast madde 10 ml/sn hızla otomatik enjektör (Medrad, Inc., A.B.D.) kullanılarak verildi. Opak madde olarak nonspesifik gadolinyum şelatları içeren ajanlar kullanıldı. (Gadobutrol (Gadovist), Gadopentetate-dimeglumin (Magnevist), Gadoterate-meglumin (Dotarem), Gadodiamide (Omniscan), Gadoversetamide (OptiMARK)). Hastalara verilecek kontrast madde dozları, hastanın vücut ağırlığına göre hesaplandı. Standart doz 0,1mmol/kg (1mmol=0,5cc) olacak şekilde intravenöz yoldan verildi.

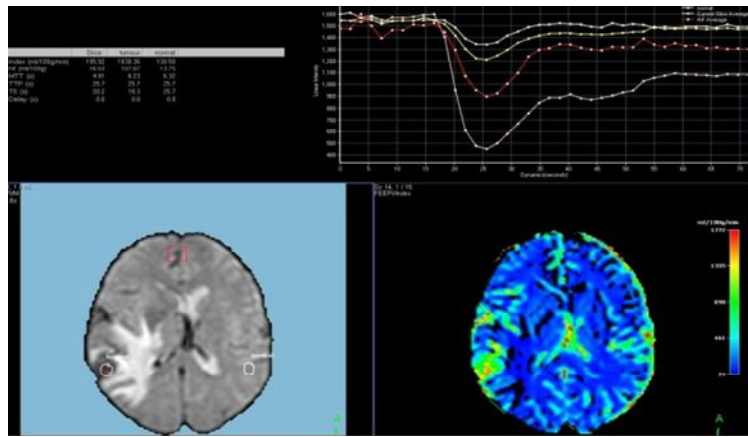
Tablo IV. Perfüzyon MRG Tekniklerinin sekans özellikleri;

	ASL PERFÜZYON multifaz	ASL PERFÜZYON singlefaz	DSCE PERFÜZYON
FOV	240x240	240x240	224x224
FA	35	70	75
TR	250	4000	1800
TE	20	25	40
Kesit kalınlığı	6	6	5
Matriks	68x68	68x68	88x88
Gecikme zamanı	1200 ms	300 ms	

Belirlenen tarihler arasında tümör protokolü ile taranmış olan hastaların görüntüleri PACS sisteminden post-processing işlemi için iş istasyonuna aktarıldı. Toplam 27 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. 27 hastada toplam 31 tetkik değerlendirildi. Tanı histopatolojik olarak ya da takip MRG ile değerlendirildi. İzlem sonucunda lezyonda boyut, görünüm ve kontrastlanma açısından farklılık olmaması durumunda lezyon benign olarak kabul edildi.

Hastaların en az 6 aylık en fazla 2 yıllık takip görüntülemeleri mevcuttu. Tanısı doğrulanmamış hastalar ve değerlendirmeyi etkileyecek düzeyde artefaktlı görüntüye sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı.

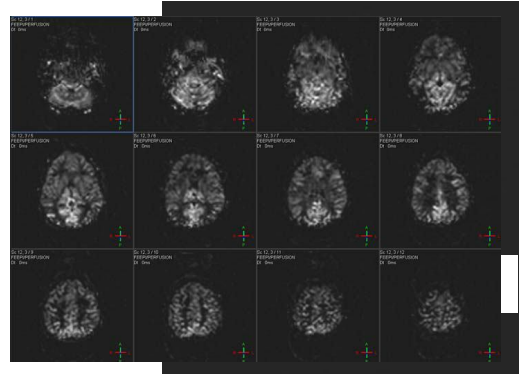
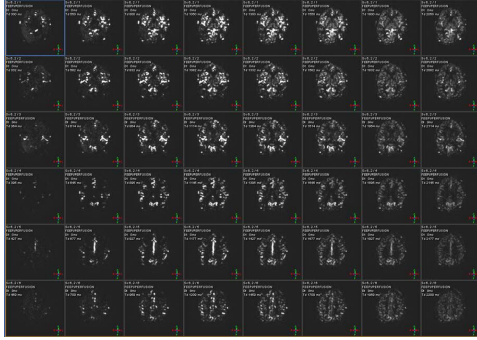
Elde edilen imajlardan DSC ve ASL perfüzyon haritalarını hazırlamak için iş istasyonunda mevcut yazılım programları kullanıldı. DSC perfüzyon haritaları oluşturulmak üzere ham görüntüler üzerinde anterior serebral arter ya da orta serebral arterden arteriyal input fonksiyonu tanımlanarak ("Arterial Input Function - AIF") sinyal intensite zaman eğrilerinde kontrast platoları işaretlenip renkli haritalar (CBV, CBF ve MTT) oluşturuldu.



Resim7. DSC Perfüzyon haritası çıkarıldıktan sonra yerleştirilmiş olan eş boyutlu ROI'ler görülmekte. Sağda renkli haritada lezyon lokalizasyonunda malign renk kodlaması mevcut ASL Perfüzyon haritaları oluşturulmak üzere iş istasyonundaki yazılım kullanıldı. Single ve multifaz perfüzyon haritaları oluşturuldu.

kesitler

→ Fazlar



Resim8.ASL Perfüzyon haritaları. Multifaz ASL’de aynı kesit farklı zaman noktalarında tekrar taranmaktadır. Sütunlar farklı fazları, satırlar farklı kesitleri göstermektedir. Singlefaz ASL’de ise farklı kesitler tek fazda taranmaktadır.

GÖRÜNTÜ ANALİZİ

Tüm değerlendirmeler iki araştırmacı tarafından yapıldı. Perfüzyon haritalarının değerlendirilmesinden önce lezyonların saptanması, lokalize edilmesi ve karakterize edilmesi için konvansiyonel MRG kesitleri değerlendirildi. Konvansiyonel MRG sekanslarında izlenen lezyon DSC ve ASL perfüzyon haritalarında bulundu. DSC ve ASL Perfüzyon haritaları iki araştırmacı tarafından kalitatif ve kantitatif olmak üzere ayrı ayrı değerlendirildi.

A.PERFÜZYON HARİTALARININ KALİTATİF DEĞERLENDİRİLMESİ:

Dinamik Kontrastlı DSC Perfüzyon MRG;

Renkli DSC perfüzyon haritasında lezyon lokalizasyonundaki renk kodlaması değerlendirildi. Lezyonda izlenen renge göre kalitatif değerlendirmeler 0’dan 3’e kadar yapıldı.

0: Koyu mavi (ort. 0-400ml/100gr/min)

1: Mavi-yeşil (400-800)

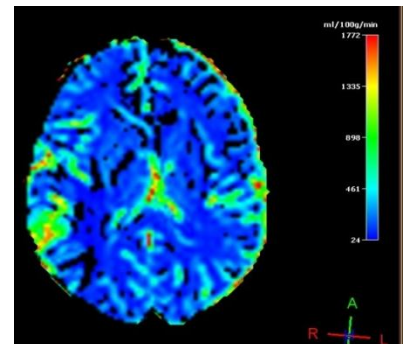
2: Yeşil-sarı (800-1200)

3: Kırmızı- sarı (1200-1700)

0 ve 1 kodlanan lezyonlar benign, 2 ve 3 kodlanan lezyonlar ise malign olarak değerlendirildi.

ASL Perfüzyon MRG;

ASL Perfüzyon haritasının renkli olmaması nedeniyle kalitatif



değerlendirmede; lezyon beyin parenkimi ile karşılaştırıldı. Değerlendirme yapılırken multifaz ve singlefaz ASL görüntüleri ayrı ayrı değerlendirilmedi. ASL görüntüleri içerisinde lezyonu en iyi gösteren kesit değerlendirmeye alındı.

Kalitatif değerlendirme 0-3 arasında yapıldı.

0: Beyin parenkimine göre hipointens

1: Beyin parenkimi ile izointens

2: Beyin parenkimine göre hiperintens

3: Belirgin hiperinten

0 ve 1 kodlanan lezyonlar benign 2 ve 3 kodlanan lezyonlar ise malign olarak değerlendirildi.

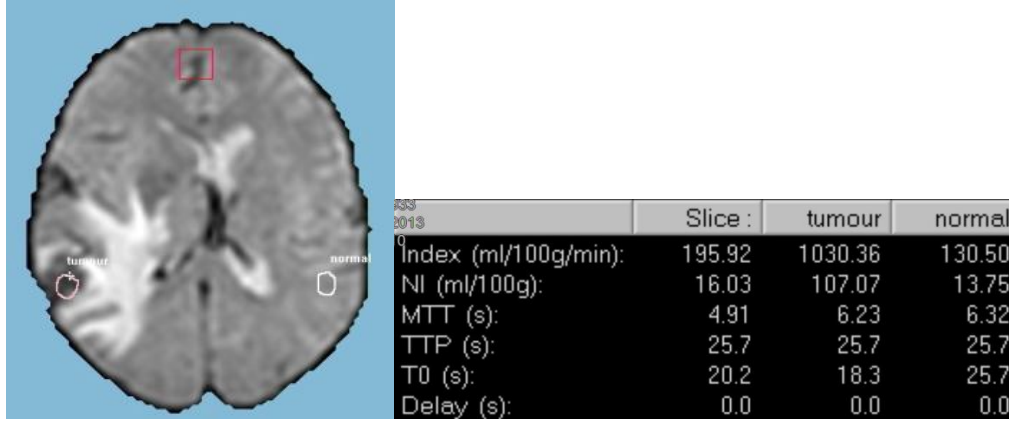
B.PERFÜZYON HARİTALARININ KANTİTATİF DEĞERLENDİRİLMESİ:

ASL Perfüzyon MRG tekniği ile sadece CBF parametresi ölçülebilir ve CBF haritaları oluşturulabilir. Bu yüzden yaptığımız karşılaştırma çalışmasında ASL ve DSC perfüzyon ile elde edilen rCBF parametreleri karşılaştırıldı.

Dinamik Kontrastlı DSC Perfüzyon;

Renkli DSC perfüzyon haritasında lezyon tespit edilerek lezyon lokalizasyonundan ölçüm yapabilmek için ROI yerleştirildi. Ölçümler aksiyel planda, free hand (serbest el) tekniği ile ROI çizilerek yapıldı. Lezyonlara, en yüksek perfüzyon gösteren yerden ve lezyonun boyutuna ve yerleşimine göre mümkün olan en büyük alan çizilerek ROI yerleştirildi. rCBF ölçümü yapılırken serebral arter ve venlerin ölçüme dahil edilmemesi için konvansiyonel MRG' de ve perfüzyon haritalarında bu yapılar dikkatle incelendi ve ilgili alandan (ROI) ölçümü yapılırken vasküler yapılar ölçüm dışı bırakıldı. Ayrıca tümörün nekrotik komponentinden, postoperatif dönemde ise operasyon kavitesinden ve gliosis alanlarından ölçüm yapılmamasına dikkat edildi. Ventriküllere yakın yerleşimli lezyonlarda da ventrikül içerisine yerleştirilmemesine dikkat edildi. Lezyonun boyutuna göre ortalama 3 ROI konuldu ve en yüksek rCBF değerleri seçildi. Elde edilen değerlerin normalize edilebilmesi için tümör lokalizasyonunun ayna eş değeri olan karşı hemisfer beyaz cevhere eş boyutta ROI çizildi. Lezyon lokalizasyonundaki serebral kan akımı değeri için karşı taraf derin beyaz cevher standart referans olarak kullanıldı. Değerler birbirine oranlanarak **Relatif relatif Serebral Kan Akımı = max rCBF(tümör) / rCBF(normal)** elde edildi. İstatistiksel analizlerde elde olunan rrCBF ("relative relative Cerebral Blood Flow": rölatif rölatif

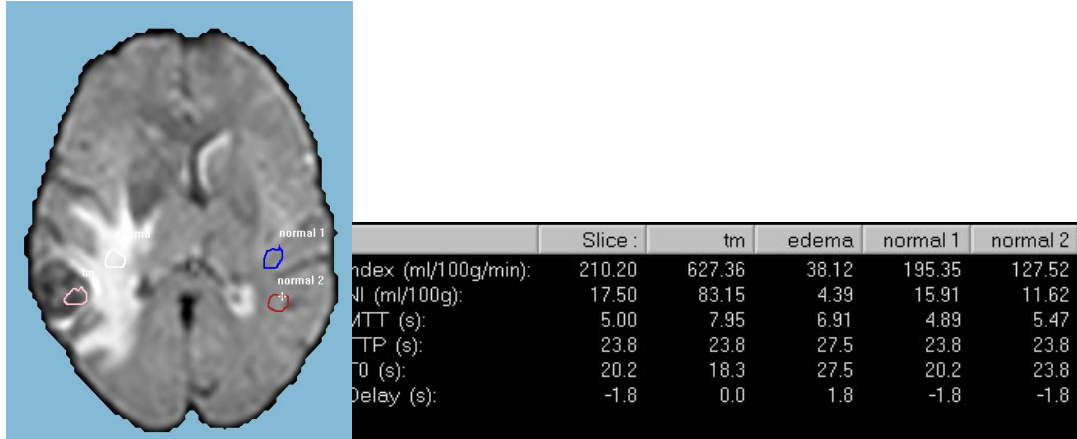
beyin kan akımı) değerleri kullanıldı.



Resim 9. DSC Perfüzyon haritasında tümör ve karşı hemisfer beyaz cevhere yerleştirilmiş ROI ve yapılan ölçümler görülmektedir.

Peritümöral ödem görülen olgularda DSC perfüzyon haritasında lezyon lokalizasyonundan yapılan rCBF oranının yanısıra peritümöral ödem dokusundan da rCBF ölçümleri yapıldı. Lezyon çevresinde izlenen ödem sahasına ve karşı hemisfer beyaz cevherdeki eş değer lokalizasyona eş büyüklükte mümkün olan en büyük boyutta ROI'ler yerleştirildi. Karşı hemisfer normal beyaz cevherden yapılan ölçümlerle oranlanarak normalize edildi.

DSC Perfüzyon MRG inceleme için lezyon lokalizasyonundan elde edilmiş olan rCBV ve normal beyaz cevher ile oranlanmış rr CBV ölçümleri de kaydedildi.

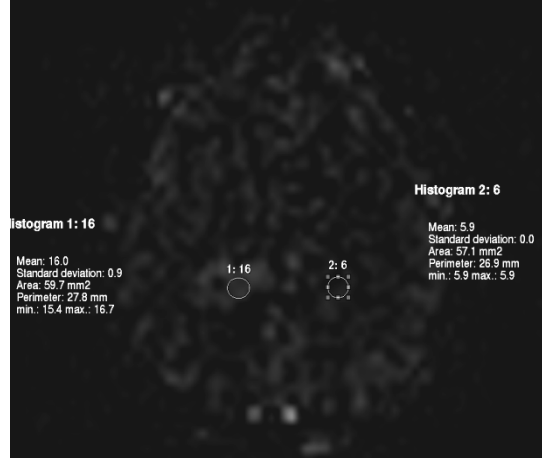


Resim 10. DSC Perfüzyon haritasında peritümöral ödem sahasına ve karşı hemisfer beyaz cevhere yerleştirilmiş ROI ve yapılan ölçümler görülmektedir.

ASL Perfüzyon;

ASL perfüzyon haritasında lezyon lokalizasyonundan ölçüm yapabilmek için DSC haritasında olduğu gibi aksiyel planda, free hand (serbest el) tekniği ile mümkün olan en

büyük alan çizilerek birden çok sayıda ROI yerleştirildi. İş istasyonunda mevcut yazılım kullanılarak ilgili alandan rCBF ölçümü yapıldı. Elde edilen değer, karşı hemisfer normal beyaz cevherden yapılan ölçüm ile oranlandı. **Relatif relatif Serebral Kan Akımı = max rCBF(tümör) / rCBF(normal)**. İstatistiksel analizlerde elde olunan bu değerler kullanıldı.



Resim 11. ASL Perfüzyon haritasında tümör ve karşı hemisfer beyaz cevhere yerleştirilmiş ROI ve yapılan ölçümler görülmektedir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

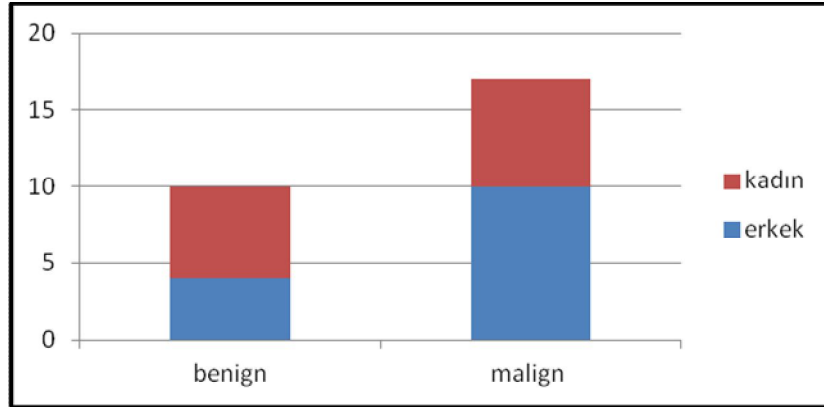
DSC ve ASL Perfüzyon MRG haritalarından ROI analizi ile elde edilen rrCBF değerleri, iki teknik arası karşılaştırma ve gruplar arası farklılıklar yönünden SPSS 17.0 kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 13 kadın, 14 erkek toplam 27 hasta dahil edildi. 4 hastada takip görüntüleme ile birlikte 31 tetkik değerlendirildi. Hastaların yaşları 24 - 84 yıl arasında bulundu. (Ortalama 54

yıl) . Benign lezyonlarda hastaların yaş ortalaması 51.3 saptandı. Malign lezyonlarda ise 58.5 saptandı.

27 hastanın 13'ü histopatolojik olarak 14'ü ise takip sonucu tanı aldı. Benign tanı alan toplam 10 hastanın 4'ü erkek 6'sı kadın, malign tanı alan 17 hastanın ise 10'u erkek 7'si kadındı.



Şekil 2. Beyin tümörlerinin benign-malign tanı dağılımı

Tablo V. Beyin tümörü tanıların cerrahi operasyon öyküsü ile karşılaştırılması

		TANI		Total
		Benign	Malign	
CERRAHİ	OPERE OLMAMIŞ	6	8	14
	OPERE OLMUŞ	4	9	13
Total		10	17	27

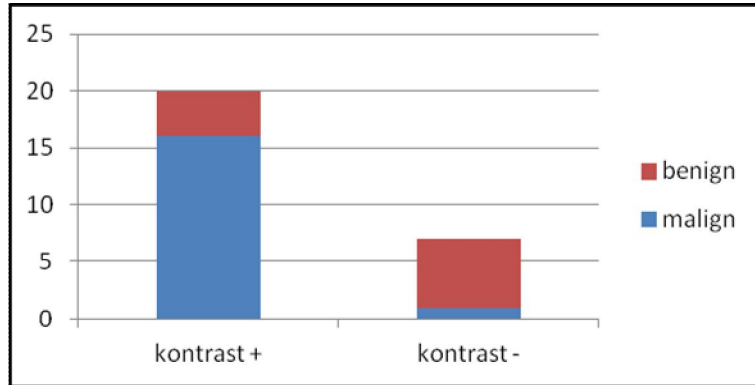
Operasyon sonucu kesin tanı alan 13 hastanın 9'u malign 4'ü ise benign tanı aldı. Histopatolojik tanı alan hastaların 5'i Glioblastome multiforme, 3'ü metastaz, 2'si düşük evre astrositom, 1'i benign oligodendrogliom, 1'i anaplastik astrositom, 1'i Disembryoplastik nöroepitelyal tümör tanısı aldı.

Tablo VI. Operasyonu mevcut hastaların kesin tanıları

Metastaz	3
Anaplastik astrositom	1
GBM	5
Düşük evre astrositom	2
Benign oligodendrogliom	1
DNET	1

Kalan 14 hastada tanı; takip görüntüleme ve klinik bulgularla değerlendirildi. Takip süresi 6 ay ile 2 sene arasında değişmekteydi. Bu hastaların 6'sı benign olarak 8'i ise malign olarak takipteydi. Malign hastaların 4'ü primer malignite varlığı nedeniyle metastaz olarak, 2 hasta ise takip radyolojik incelemelerle malign olarak değerlendirildi. 2 hasta ise tanı alamadan hayatını kaybetti. Hayatını kaybeden hastalar, lezyonların radyolojik görünümü ve klinik bulgular nedeniyle malign olarak kabul edildi.

Konvansiyonel beyin MR bulgularının değerlendirmesinde 27 hastada izlenen lezyonların 20'si kontrast tutulumu göstermekteydi. 7 hastada ise kontrast tutulumu saptanmadı. Kontrast tutulumu gösteren hastaların 16'sı malign 4'ü benign tanıydı.



Şekil 3. Kontrast tutulumu açısından lezyonların dağılımı

Lezyonların 15'inde peritümöral ödem bulgusu mevcuttur. Peritümöral ödem görülen hastaların 13'ü malign 2'si benign tanıya sahipti. Ödem bulgusu görülen malign hastaların 4'ü metastaz tanısı ile takip edilmekteydi.

Peritümöral ödem görülen olgularda DSC perfüzyon haritasında lezyon lokalizasyonundan yapılan rCBF oranının yanısıra peritümöral ödem dokusundan da rCBF ölçümü yapıldı. Karşı hemisfer normal beyaz cevherden yapılan ölçümlerle oranlanarak normalize edildi. Peritümöral ödem görülen tüm lezyonlarda, ödem sahasından ölçülen ortalama rrCBF değeri 0,6 olarak hesaplandı. Metastaz olguları ile malign tümör olgularının peritümöral ödem açısından karşılaştırılmasında malign tümör çevresinde saptanan ölçümler metastazlardaki ölçüme göre yüksek saptandı. Metastaz saptanan olgularda peritümöral alandan yapılan ölçümlerde rrCBF değeri ortalama 0,62 iken malign glial tümör dokusu çevresi ödemden yapılan ölçümde ise 0,73 olarak bulundu. Peritümöral ödem dokudan yapılan rCBF ölçümleri lezyondan yapılan ölçüme göre daha az saptanmakla birlikte farklılık istatistiksel olarak anlamı değildi. (p: 0.05)

Tablo VII. Peritümöral ödem görülen olgularda benign-malign tanı dağılımı

	Hasta sayısı	Ort rrCBF
Benign	4	0,30
Malign tm	7	0,73
Metastaz	4	0,62

Kalitatif Değerlendirme;

Dinamik kontrastlı perfüzyon MRG haritasının kalitatif değerlendirmesinde 17 malign hastanın 16'sı doğru tanı aldı. Sadece 1 hasta yanlış negatif değerlendirildi. Benign lezyonların ise tamamı doğru tanı aldı.

Tablo VIII. DSC Perfüzyon MRG ile yapılan kalitatif değerlendirme sonuçlarının tanı ile karşılaştırılması

	TANI
--	-------------

		Malign	Benign	
Kontrastlı Perfüzyon MRG	+	16	0	16
	-	1	14	15
		17	14	31 Tetkik

ASL perfüzyon MR haritasının kalitatif değerlendirmesinde malign 17 hastanın 15'i doğru tanı alabilirken, 2 hasta yanlış negatif değerlendirildi. Benign lezyonların ise tamamı bu teknik ile doğru tanı aldı.

Tablo IX. ASL Perfüzyon MRG ile yapılan kalitatif değerlendirme sonuçlarının tanı ile karşılaştırılması

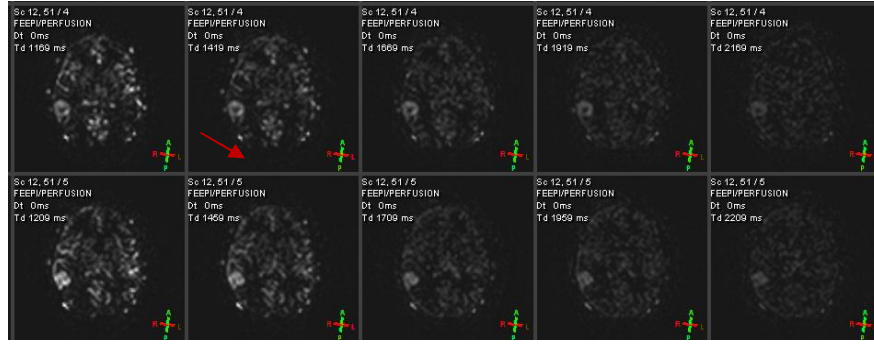
		TANI		
		Malign	Benign	
ASL Perfüzyon MRG	+	15	0	15
	-	2	14	16
		17	14	31 Tetkik

Kalitatif değerlendirmede tekniklerin duyarlılık değerleri DSC ve ASL için sırası ile % 94 ve % 88 olarak saptandı. Özgüllük değerleri ise her iki tetkik için de %100'dü.

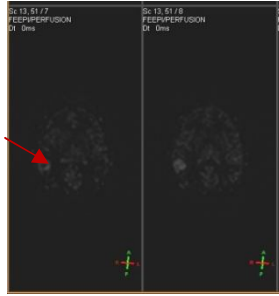
	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif Öngörü değeri	Negatif Öngörü değeri
ASL	%88	%100	%100	%87,5
DSC	%94	%100	%100	%93

İş istasyonunda ASL Perfüzyon için hem multislice multifaz hemde multislice singlefaz perfüzyon haritaları çıkarıldı. Lezyonları tanıyabilme açısından her iki harita kendi aralarında karşılaştırıldı. Toplam 27 hastada 31 ASL haritası değerlendirildi.

3 hastada lezyon multifaz haritada ayırtedilebilirken singlefaz haritasında seçilememektedir. Diğer olgularda ise bulgular birbirine benzerdi. Sadece singlefaz ASL haritasında görülebilen lezyon olmadı. Lezyon sinyal intensitesi açısından ise, ASL perfüzyon haritalarının birbirlerine üstünlük sağlayabilecek farklılıkları yoktu. Ayırtedilebilen lezyonlar her iki faz haritasında da benzer intensite değişikliği göstermekteydi.

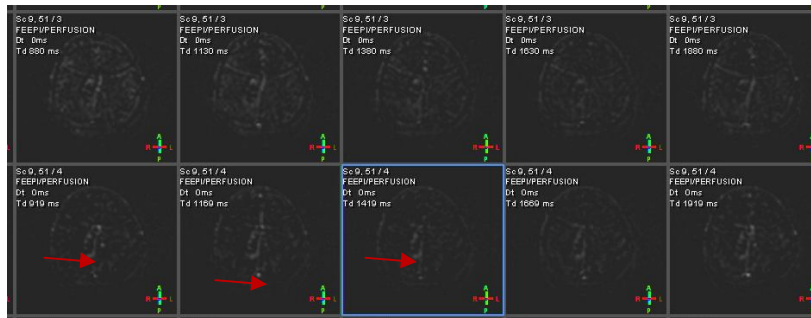


a) Multifaz ASL

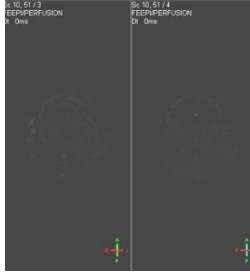


b) Singlefaz ASL

Resim 12. a) Multifaz ASL ve b) Singlefaz ASL haritaları. Lezyon her iki haritada da benzer şekilde seçilebilmekte.

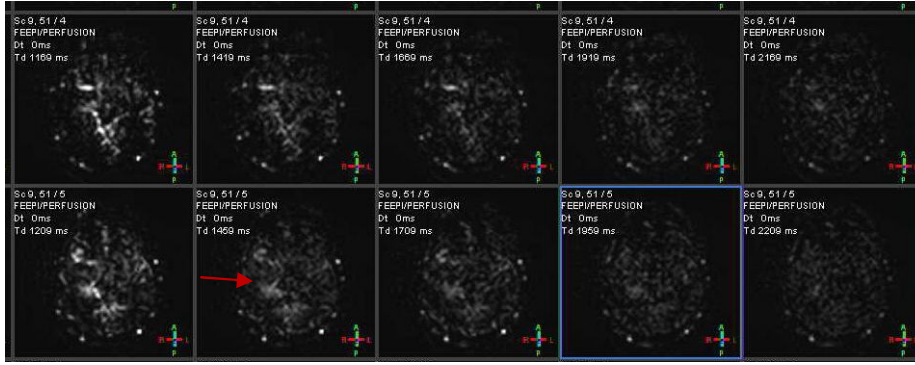


a) Multifaz ASL

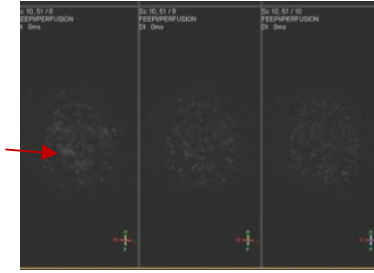


b) Singlefaz ASL

Resim 13. a)Multifaz ASL haritasında lezyon seçilebilirken, b) Singlefaz ASL haritasında izlenmemekte.



a) Multifaz ASL



b) Singlefaz ASL

Resim 14. a) Multifaz ASL b) Single faz ASL haritalarının her ikisinde de lezyon seçilmekte.

Kantitatif Değerlendirme;

Her iki perfüzyon haritasından elde edilen rr CBF ve rrSI değerleri göz önünde bulunduruldu. Her iki incelemeden elde olunan değerler için eşik değerler belirlendi.

Histopatolojik tanısı olan olgularda, ortalama rrCBF ve rrSI değerleri malign grupta DSC ve ASL için sırasıyla 4.39 ve 3.20 ; benign grupta ise 1.74 ve 1.57 hesaplandı. Ortalama değerler malign hastalarda benignlere kıyasla yaklaşık 3 kat yüksekti. Hem teknikler arasında hem de hasta grupları arasında benzer değerler dikkat çekmekteydi. Mann Whitney U test analizi sonucunda her iki teknikte saptanan ölçümler, benign malign ayrımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (ASL için p: 0.001 , DSC için p< 0.001)

ASL perfüzyon MRG'den elde olunan rr CBF değeri için 1,65 eşik değer kabul edildiğinde duyarlılık % 94 özgüllük ise % 50 saptandı. Kontrastlı perfüzyon MRG tetkikinde ise rr CBF değeri için eşik değer 1,95 kabul edildiğinde duyarlılık %94 özgüllük ise % 57'ydi.

ROC eğrileri çıkarıldığında ASL ve kontrastlı perfüzyon inceleme için eğri altında kalan alanlar sırası ile 0,887 ve 0,863 olarak hesaplandı. % 95 Güven aralıkları ise sırası ile 0,77 – 0,99 ve 0,73 – 0,99 arasında değişmekteydi.

Tanısı doğrulanmış hastalarda tanı gruplarına göre ortalama rCBF ve rSI ölçümleri kaydedildi. Tanı gruplarına göre ölçümlerin farklılık gösterip göstermemesi varyans analizi ile değerlendirildi.

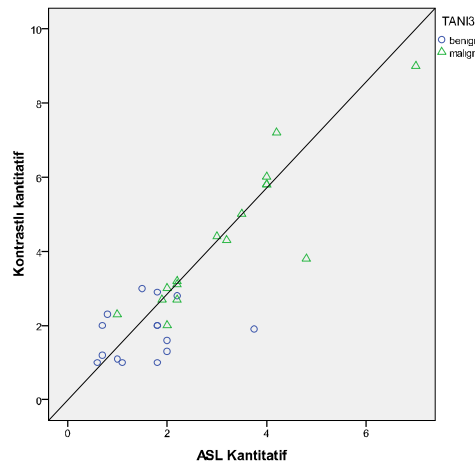
Tablo X: Tanı gruplarına göre ortalama rCBF ve rSI ölçümleri

	rCBF ortalama	rSI ortalama
Metastaz	5,37	3,47
GBM	4,76	3,62
G3astrositom	3,20	2,20
G2 astrositom	1,15	1,30
DNET	2,00	0,70
Oligodendrogliom	1,60	2,00

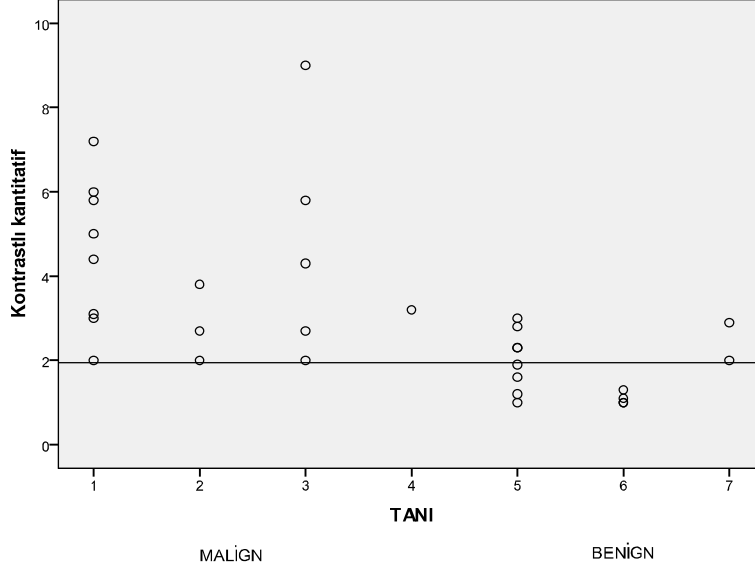
Tanı gruplarına göre ASL ve DSC haritalarından yapılan ölçümlerde rSI ve rCBF değerleri birbirinden farklı çıkmakla birlikte bu değerler arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. (ASL p: 0,488 , DSC p:0,394)

DSC Perfüzyon MRG inceleme için lezyon lokalizasyonundan elde edilmiş olan rCBV ölçümleri ayrıca değerlendirildi. Malign tanılı lezyonlarda ortalama r CBV ölçümü 87,25 olarak bulundu. Benign lezyonlarda ise r CBV ölçümü ortalama 34,6 olarak bulundu. Mann Whitney U testi ile benign-malign gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.001$). Lezyon lokalizasyonu ile karşı hemisfer beyaz cevher CBF ölçümlerinin oranlanmasında ortalama rr CBV oranı benign lezyonlarda 2,0 malign lezyonlarda 4,06 hesaplandı.

Tüm lezyonlardan DSC haritası ile elde edilen rrCBF ve rrCBV ölçüm oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ölçümler güçlü korelasyon göstermekteydi. ($r: 0.91$, $p < 0.001$)

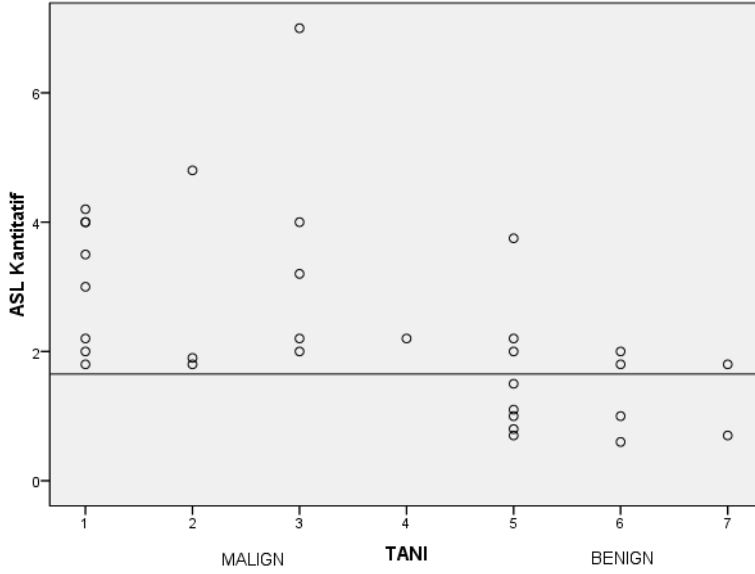


Şekil 4. ASL-DSC perfüzyon haritasından yapılan kantitatif ölçümlerin tanıya göre dağılımları. Benign lezyonlar her iki teknikte de malign lezyonlara kıyasla daha düşük değer almaktadır.



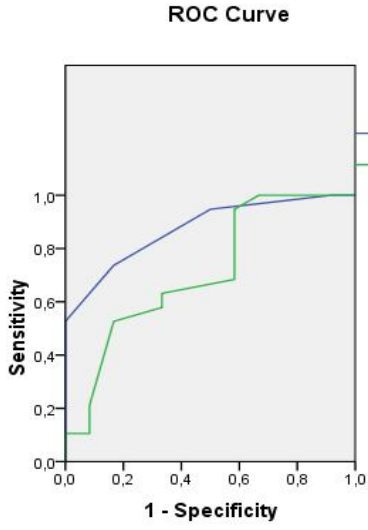
1: Metastaz, 2: Malign takip 3: GBM, 4 :G3 astrositom (malign tanı)
5: Benign takip, 6: G2 Astrositom 7: DNET(benign tanı)

Şekil 5. DSC perfüzyon kantitatif ölçümleri ile tanıların karşılaştırıldığı scatter plot grafiği. Referans rr CBF değeri DSC için 1,95 kabul edildiğinde duyarlılık %94 özgüllük ise % 57’ydi. Bu referans çizgi kabul edildiğinde malign ve benign tanıların dağılımı



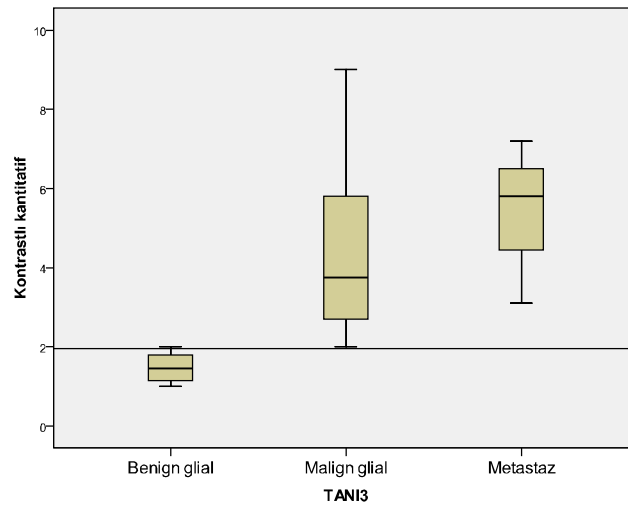
1: Metastaz, 2: Malign takip 3: GBM, 4: G3 astrositom (malign tanı)
5: Benign takip, 6: G2 Astrositom 7: DNET(benign tanı)

Şekil 6. ASL perfüzyon kantitatif ölçümleri ile tanıların karşılaştırıldığı scatter plot grafiği. Referans rSI değeri ASL için 1,65 kabul edildiğinde duyarlılık %94 özgüllük ise % 50’ydi. Bu referans çizgi kabul edildiğinde malign ve benign tanıların dağılımı

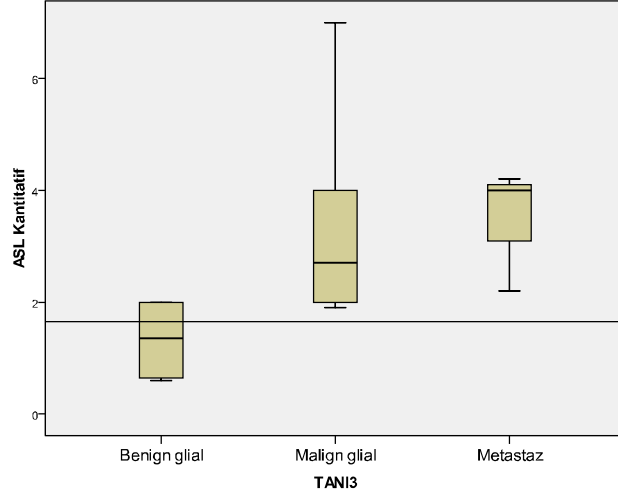


Kantitatif Analiz	Eğri altında kalan alan
ASL Perfuzyon	0.71
DSC Perfuzyon	0.87

Şekil 7. ROC analiz eğrisi. Yeşil çizgi ASL perfüzyon MR, mavi çizgi DSC perfüzyon MR'yi göstermektedir.



Şekil 8 Tanısı bilinen olgularda DSC perfüzyon rrCBF ölçüm Box-plot grafiği. Referans rCBF değeri DSC için 1,95 kabul edildiğinde tanılara göre ortalama değerlerin dağılımı.



Şekil 9. Tanısı bilinen olgularda ASL perfüzyon rrSI ölçüm Box-plot grafiği. Referans rSI değeri ASL için 1,65 kabul edildiğinde tanılara göre ortalama ASL Perfüzyon değerlerinin dağılımı.

ASL ve DSC perfüzyon MR tekniklerinden elde edilen kantitatif ölçümler Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Teknikler arasında güçlü korelasyon saptandı.

($r: 0,86, p < 0.001$)

Tablo XI. Lezyonlardan yapılan ASL-DSC kantitatif ölçümleri için Pearson korelasyon analizi

		ASL Kantitatif	DSC kantitatif
ASL Kantitatif	Pearson Correlation	1	,861(**)
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	31	31
DSC kantitatif	Pearson Correlation	,861(**)	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	31	31

Tablo XII. Hastaların rrCBF ölçümleri ve kalitatif değerlendirme sonuçları

Hasta No	Cerrahi	Tanı	ASL rrSI	ASL Kalitatif	DSC Kalitatif	DSC rrCBF	DSC rrCBV
1	+	Malign	2,1	1	1	3,2	3,2
2	+	Malign	4,3	1	1	5,6	5,2
3	+	Malign	4,8	1	1	4,3	3,2
4	+	Benign	1,0	0	0	1,0	0,8
5	+	Benign	1,2	0	0	1,3	1,2
6	-	Malign	2,4	1	1	3,3	3,5
7	+	Malign	2,2	1	1	2,4	3,2
8	-	Benign	0,8	0	0	2,0	1,3
9	-	Benign	2,2	0	0	3,1	2,1
10	+	Benign	1,8	0	0	0,8	2,1
11	+	Benign	2,0	0	0	1,1	2,0
12	-	Malign	4,3	1	1	6,3	5,2
13	-	Malign	2,4	1	1	2,1	3,2
14	-	Malign	2,8	1	1	3,8	4,1
15	+	Malign	2,7	1	1	4,1	3,1
16	-	Malign	2,3	1	1	3,2	3,8
17	+	Malign	7,1	1	1	8,6	7,2
18	+	Malign	3,8	1	1	6,1	6,0
19	+	Benign	1,1	0	0	2,2	2,2
20	+	Benign	0,7	0	0	2,2	2,8
21	-	Benign	2,1	0	0	3,2	2,1
22	-	Benign	1,3	0	0	1,2	1,7
23	+	Malign	2,4	1	1	2,9	3,3
24	+	Benign	1,7	0	0	2,1	1,8
25	+	Benign	4,0	0	0	2,2	2,7
26	-	Benign	0,7	0	0	1,3	2,2
27	-	Malign	1,8	0	0	2,7	2,2
28	-	Malign	1,7	0	1	3,2	3,3
29	+	Malign	4,1	1	1	6,8	6,3
30	-	Benign	2,2	0	0	2,0	2,1
31	-	Malign	3,8	1	1	5,1	5,2

TARTIŞMA

Beyin tümörleri primer ve metastatik olarak sıklıkla izlenen ve dramatik prognoza sahip hastalıklardır. Glioma, yetişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörüdür (2,3). Primer beyin tümörlerinde prospektif gradeleme zor ancak klinik olarak çok faydalıdır. Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyin tümörlerini değerlendirmede anatomik detayları göstermedeki üstünlüğü ve kan-beyin bariyerinin bozulduğu yerlerin saptanmasını kolaylaştırması nedeniyle günümüzde tercih edilen yöntemdir. Ancak kontrast tutulumu göstermeyen malign gliomaların infiltrasyonunu değerlendirmede, nüks beyin tümörlerinin radyoterapiye bağlı gelişen nekrozdan ayrımında ve infarktlarda geri dönüşümsüz infarkt dokusu ile infarkt için risk altında olan iskemik beyin dokusunun (penumbra) ayrımının saptanmasında yetersiz kalmaktadır(4,5,6).

Gliomalar, değişik derecelerde hücrel ve nükleer pleomorfizm, mitotik aktivite, vasküler proliferasyon ve nekroz içeren komponentleri barındırdıklarından heterojen özellik gösterirler (52). Konvansiyonel MRG’de gliomların evrenlenmesinde doğruluk oranı, yapılan çalışmalarda %55 ile %83.3 arasında değişmektedir (52).

MR görüntülemenin gradelemedeki kısıtlılığı cerrahi olarak tedavi edilemeyen lezyonlarda ya da biopsi risklerinin yüksek olduğu lezyonlarda önemli bir problemdir (53).

Günümüzde konvansiyonel MR görüntülemenin sınırlamaları, ileri MR görüntüleme teknikleri ile aşılmaya çalışılmaktadır (7,8). Konvansiyonel MRG’ye ek olarak nöroradyolojide son zamanlardaki geliştirilmiş ileri MRG teknikleri fizyolojik haritalar çıkarmamızı sağlamıştır (2). Bu fizyolojik görüntüleme modaliteleri arasında Perfüzyon MRG; noninvaziv olarak dokuların kanlanma parametreleri hakkındaki bilgi edinmemizi sağlar (6,7). Perfüzyon MRG dışındaki geliştirilmiş diğer MRG teknikleri ile doku kan dinamiği hakkında bilgi edinilemez (21).

Konvansiyel MRG’de kontrast tutulumu; normal parankimal vasküler yapıların harabiyetinin ya da yeni tümör vasküler yapılarının oluşmasının sonucu olarak ortaya çıkan bozulmuş kan beyin bariyerini gösterir (56). Kontrast tutulumu gösteren her glial tümör yüksek dereceli (grade), kontrast tutulumu göstermeyen glial tümörler de düşük dereceli (grade) olmayabilir. Tümörün kontrastlanma özelliği ile tümörün evresi arasında her zaman tam bir korelasyon yoktur (6). Kontrast tutulumu esas olarak kan-beyin bariyerinin bozulması ile ilgilidir. Ya normal parankimal vasküler yapıların harabiyetinin ya da tümöre ait yeni vasküler yapılarının oluşmasının (anjiogenez) sonucu ortaya çıkan bozulmuş kan beyin bariyerini gösterir. Gliomlarda kan-beyin bariyerinin sağlam olması ya da bozulmuş olması malignite derecesini tam olarak yansıtmamaktadır (6). Bazen YDGT’ler, kan-beyin bariyerini

yıkmadan yayılım gösterebilirken, düşük evreli tümörler ise kontrastlanabilirler. Bu durumda sadece konvansiyonel MRG ile tümörün derecesi doğru olarak saptanamaz. Oysa tümörün derecesinin saptanması, doğru tedavinin planlanması açısından oldukça önemlidir (6). Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, artmış vaskülaritesi olan 17 yüksek gradeli gliomun 5'inin kontrast tutulumu göstermediği izlenmiştir (57). Aynı şekilde Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 17 yüksek evreli gliomun 3'ünde kontrast tutulumunun belirgin olmadığı saptanmıştır(54).

Büyük gliomların değişik malignite derecelerinde komponentler içerdiği bilinmektedir. Yönlendirme olmadan yapılan histopatolojik örnekleme hatalı olabilir ve tümörün daha düşük gradelenmesine sebep olabilir (58). Perfüzyon haritaları hem kontrastlanan, hem de kontrastlanmayan tümörlerde, biyopsi alanlarının belirlenmesi için kullanılır. Catalaa ve arkadaşlarının yeni tanı almış gliomlarda yaptıkları çalışmada rCBV değerlerindeki artışın tümörün en agresif lokalizasyonunda olduğu saptanmış ve WHO grade 4 ile anlamlı olarak birlikteliği bulunmuştur (59). Perfüzyon görüntüleme, direkt tümörün vaskülarizasyonunu gösterdiğinden hem en doğru yerden biyopsi yapılmasına kılavuzluk eder hem de derecesinin doğru saptanmasını sağlar. Böylece non-diagnostik biyopsi sayısı azaltılmaya çalışılır.

Konvansiyonel MR görüntüleme preoperatif evrelemede sınırlıdır, çünkü vaskülarite ve hücrel aktivite gibi tümör komponentlerinin tam değerlendirmesi yapılamamaktadır. Günümüzde MR Perfüzyon ile serebral mikrodolaşım değerlendirilmekte ve böylelikle tümör evresi hakkında bilgiler elde edilmektedir. MRP kan beyin bariyeri harabiyeti olsun ya da olmasın tümör içinde oluşan anjiogenez miktarı hakkında dolaylı olarak bilgi verir. En son WHO tümör gradeleme sistemine göre, anaplastik ve düşük grade oligodendrogliyal 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 (56,58). MRP, tümör içinde oluşan serebral mikrodolaşımı gösterdiği için bu tür değerlendirmelerde en uygun tekniktir (9,57,60,61).

Literatürde beyin tümörlerinin değerlendirmesinde DSC perfüzyon MRG'nin katkısının araştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. Ancak ASL perfüzyon inceleme görece yeni bir perfüzyon tekniği olup bu konuda yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda

kantitatif değerlendirmeler gözönünde bulundurulmaktadır. Kalitatif olarak perfüzyon haritalarının değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Bu nedenle beyin tümörlerinde DSC ve ASL perfüzyon haritalarını kalitatif ve kantitatif olarak karşılaştıran çalışmamız literatürde önem kazanmaktadır.

Yapılan perfüzyon çalışmaları rCBV değerlerinin preoperatif gliom evrelemede yararlı olabileceğini göstermiştir. Malign benign tümör ayırımında rCBV önemli bir parametredir. Perfüzyon MRG, tümör anjiogenezini indirekt olarak değerlendiren in vivo haritadır. (11,61). Tümörlerin perfüzyon MRG özelliklerini ortaya koymada en önemli parametre DSC perfüzyon haritaları ile elde olunan CBV haritalarından elde edilen rCBV oranıdır (60). rCBV haritaları ve ölçümleri tümör derecelendirilmesinde faydalıdır ve artmış tümör vaskülaritesini güvenilir şekilde gösterir (19,48,61,66,67,68). Tümörün mikrovaskularizasyonunu gösterebilen bu görüntüleme yöntemi, tümörün aktivitesi ile bağlantılı fizyolojik bilgiler sunmaktadır (61). En geniş seriler 150 hasta ile Law arkadaşları ve 105 hasta ile Zonari ve arkadaşları tarafından yapılmış ve gliom gradelemede ileri MR görüntüleme teknikleri sonuçlarından en değerli parametrenin rCBV olduğu raporlanmıştır (29,61). Knopp ve arkadaşları ortalama rCBV değerlerini düşük gradeli astrositik gliomlarda 1.44, yüksek gradeli astrositik gliomlarda 5,07 bulmuşlardır (60). Law ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada oranlar düşük gradeli gliomlarda 2,14, yüksek gradeli gliomlarda 5,18 saptanmıştır (4). Hakyemez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise düşük ve yüksek grade glial tümörler için rCBV eşik değeri 2.0 olarak belirlenmiş, yüksek evrede 3.32, düşük evrede 1.16 bulunmuştur (62). Bizim alışmamızda DSC Perfüzyon MRG inceleme için lezyon lokalizasyonundan elde edilmiş olan hem r CBF hem de rCBV değerleri hesaplandı. Malign tanılı lezyonlarda ortalama r CBV ölçümü 87,25 olarak bulundu. Benign lezyonlarda ise r CBV ölçümü ortalama 34,6 olarak bulundu. Mann Whitney U test analizi ile gruplar arası farklılık anlamlı saptandı. ($p < 0.001$). Karşı hemisfer beyaz cevherden yapılan CBV ölçümleriyle oranlanarak normalize edildiğinde benign lezyonlar için ortalama rrCBV ölçümü 2,0 malign lezyonlar içinse ortalama 4.06 olarak saptandı. Lezyonlardan yapılan rrCBV ve rrCBF ölçümleri birbirleriyle karşılaştırıldığında sonuçlara arasında güçlü korelasyon saptandı. ($r: 0.91$)

Aronen ve arkadaşları yüksek evre gliomların sıklıkla artmış ve azalmış kan volumüne sahip alanlar içerdiğini, buna karşılık düşük evre gliomların azalmış kan volumü içeren daha homojen lezyonlar olduğunu göstermişlerdir (61).

Bazı alışmalarda CBF'nin de CBV ile aynı teşhis değeri olduğu rapor edilmektedir

(69,70,71). ASL ile sadece CBF parametresi ölçülebilir ve CBF haritaları oluşturulabilir. Bu yüzden yaptığımız karşılaştırma çalışmasında ASL ve DSC perfüzyon ile elde edilen rCBF parametresi karşılaştırıldı. Bizim çalışmamızda DSCE perfüzyon incelemede ortalama rCBF değeri düşük evreli tümörlerde 1.74, yüksek evreli tümörlerde ise 4.39 ölçülmüştür. ASL perfüzyon incelemede ise sırası ile 1.57 ve 3.20 olarak bulunmuştur. Ölçümler malign lezyonlarda benignlere kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Mann Whitney U test analizi ile her iki teknikte saptanan ölçümler benign malign ayrımı açısından anlamlı bulunmuştur. (ASL için $p: 0.001$, DSC için $p < 0.001$)

Intrakranial metastazlar yüksek grade gliomlarla en çok karışan lezyonlardır. Tedavi protokolünü belirlemek ve prognozu değerlendirmek için ayrımı yapmak önemlidir (63). Konvansiyonel MR bu vakalarda çok yardımcıdır. Ancak primer tümör-metastaz ayrımı; metastatik tümör soliter ise ve hastanın bilinen bir tümörü yoksa ya da bilinen bir tümörü var ve serebral lezyon multipl sayıda ise MR ile yapılamaz (57). Bu konuda birçok MRP çalışması yapılmış ve birçok yayında rCBV oranlarının metastaz/yüksek evre gliom ayrımında kullanışlı olmadığı raporlanmıştır (63,64). Chiang ve arkadaşları peritümöral alanda farklılığın olduğunu ancak tümörün kontrast tutan solid parçasında farklılık olmadığını belirtmiştir (65). Costanzo ve arkadaşlarının tümör yayılımı ve malignitesini multiparametrik yaklaşımla değerlendirdikleri çalışmalarında peritümöral ödemini incelemişler ve bu sayede yüksek evreli gliom/metastaz ayrımını yapabilmışlerdir (61). Normal beyindeki vazojenik ödemde; metabolitler dilüe olur, normal spektrum görülür. Su difüzyonu artar. Bu nedenle kan damarları komprese olur ve rCBV düşer. Tümör infiltre beyinde izlenen ödemde ise; dilüe tümör spektrumu izlenir, anormal Cho/NAA oranları ve yüksek vasküler ağırlı su difüzyonu nedeniyle kompresyonu görülür. Yüksek gradeli gliomlarda kontrast tutan kısmın dışındaki bölümlerde değişik derecelerde vazojenik ödem ve infiltratif tümör saptanmıştır. Metastazların çevresinde yüksek gradeli gliomlara göre daha düşük Cho ve rCBV değerleri saptanmıştır. Metastaz çevresinde infiltre tümör hücresi bulunmadığı sürece sadece vazojenik ödem izlenir. Yüksek evreli gliomlarda ise perivasküler alan boyunca tümör hücreleri infiltre olur (61).

Bizim çalışmamızda lezyonların 15'inde peritümöral ödem bulgusu mevcuttur. Peritümöral ödem görülen hastaların 13'ü malign 2'si benign tanıya sahipti. Ödem bulgusu görülen malign hastaların 4'ü metastaz tanısı ile takip edilmekteydi. Peritümöral ödem görülen olgularda DSC perfüzyon haritasında lezyon lokalizasyonundan yapılan rCBF oranının yanı sıra peritümöral ödem dokusundan da rCBF ölçümü yapıldı. Karşı hemisfer normal beyaz cevherden yapılan

ölçümlerle oranlanarak normalize edildi. Peritümöral ödem görülen tüm lezyonlarda ödem sahasından ölçülen ortalama rrCBF değeri 0,6 olarak hesaplandı. Ödem izlenen olguların 11'i malign tanılıydı. Metastaz olguları ile malign tümör olgularının peritümöral ödem açısından karşılaştırılmasında malign tümör çevresinde saptanan ölçümler hafifçe yüksek saptandı. Metastaz saptanan olgularda peritümöral alandan yapılan ölçümlerde rrCBF değeri ortalama 0,62 iken malign glial tümör dokusu çevresi ödemden yapılan ölçümde ise 0,73 olarak bulundu. Farklılık istatistiksel olarak anlamı değildi ($p > 0.005$). Bunun hasta sayımızın az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak yeni çalışmalarda bu değerlendirilebilir.

Yapılan çalışmalarda, analiz için kortikal gri cevher ve beyaz cevher alanlarının normal referans alanları olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Biz de çalışmamızı değerlendirirken, normal beyaz cevheri referans alanı olarak kullandık. ASL ile sadece CBF parametresi ölçülebilir ve CBF haritaları oluşturulabilir olduğundan her iki teknikte aynı parametreleri karşılaştırmak için elde edilmiş rCBF haritalarını kullandık ancak farklı iki teknik olduğu için lezyon ile normal derin beyaz cevher değerlerini oranlayarak normalize ettik.

Kantitatif ölçümlerde ortalama rrCBF değerleri malign grupta DSC ve ASL için sırasıyla 4.39 ve 3.20; benign grupta ise 1.74 ve 1.57 hesaplandı. Ortalama rrCBF değerlerinin malign hastalarda yaklaşık 3 kat yüksek olması ve hem teknikler hem de hasta grupları arasında benzer değerler dikkat çekmektedir. İstatistiksel olarak her iki teknikte de fark anlamlıydı. (ASL için $p: 0.001$, DSC için $p < 0.000$).

Sugahara ve ark., Knopp ve ark., Aronen ve ark., ve Law ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda yüksek dereceli gliomalar için ortalama maksimum rCBV değerleri sırasıyla 7.31, 3.64, 5.07, ve 5.18'dir (3,36,40,55). Bizim elde ettiğimiz rrCBF değerleri ile çalışmalardaki rCBV değerleri yakın değerlerdir CBF'nin de CBV değerleri ile aynı teşhis değeri olduğu rapor edilen çalışmalar ile de uyumaktadır (47,48,49).

Çalışmamızda ASL ve DSC'de kalitatif – kantitatif perfüzyon değerlendirmeleri Pearson korelasyon testinde birbirleriyle güçlü korele bulunmuştur. ASL perfüzyon MRG'den elde olunan rr CBF değeri için 1,65 eşik değer kabul edildiğinde duyarlılık % 94 özgüllük ise % 50 saptandı. Kontrastlı perfüzyon MRG tetkikinde ise rr CBF değeri için eşik değer 1,95 kabul edildiğinde duyarlılık %94 özgüllük ise % 57'ydi.

ASL kontrast madde kullanmadan DSC ile karşılaştırılabilir perfüzyon haritaları sağlar. Perfüzyon görüntüler için gerekli bilgisayar donanımının maliyetinin yüksek olması teknik sınırlamaların başında gelir. Çünkü perfüzyon MR görüntülemeye yüksek performanslı gradientler ve çok hızlı ekoplanar görüntüleme sekansları kullanılmaktadır. Ayrıca postprocessing işlemler de özel yazılım gerektiren bilgisayar ile mümkündür.

ASL'nin çeşitli teknikleri vardır. Genellikle sürekli ("Continuous ASL"- CASL) ve atımlı ("Pulsed ASL" –PASL) olarak sınıflanır. CASL'nin avantajı; potansiyel olarak SNR (sinyal gürültü oranı) yüksektir. CASL PASL'ye göre daha uzun ve daha iyi zamansal etiketleme yapar. CASL daha popülerdir ancak sürekli etiketleme yapabilecek (nerdeyse sürekli RF dalgası iletimi oluşturmak gerekir) ve bunları imajlara çevirecek görüntüleyiciler yaygın değildir. Özel donanım gerektirir (72). Biz çalışmamızda PASL tekniğini kullandık.

ASL hem multislice multifaz hem de multislice singlefaz harita oluşumuna olanak sağlamaktadır. Multifaz görüntüleme belirlenen birden fazla kesitin farklı zaman noktalarındaki perfüzyonunu göstermektedir. Singlefazda ise tek zamanlı perfüzyon haritası oluşturulmaktadır. Biz çalışmamızda her iki ASL perfüzyon haritasını da oluşturup lezyon tanıma açısından birbirlerine üstünlükleri olup olmadığını değerlendirdik. Lezyonları tanıyabilme açısından multifaz ASL daha başarılıydı. 3 olguda lezyon multifaz seride izlenebilmekteyken singlefaz görüntülerde karşılığı mevcut değildi. Diğer olgularda ise benzer bulgular mevcuttu. Lezyon intensitesi açısından teknikler benzer özellik göstermekteydi. Aynı lezyonu daha yüksek ya da daha az sinyalde kodlama gibi bir farklılık saptanmadı. Ancak hasta sayımızın az olması nedeniyle yeterli istatistiksel sonuca ulaşamadı. Daha geniş serilerde farklı ASL yöntemlerinin karşılaştırılması yararlı olacaktır.

ASL nin temel avantajlarının başında kontrast madde kullanılmaması gelir. Kontrast maddeye (Gd) karşı bilinen anaflaktik reaksiyon olan hastalarda, gebelerde ve laktasyon döneminde Gd kullanılmamalıdır. Ayrıca son yıllarda Nefrojenik Sistemik Fibrozis (NSF) hastalığının gadolinyum bileşikleriyle ilişkisi kanıtlanmıştır. NSF riski açısından böbrek yetmezliği durumunda kontrast madde kullanımı kontrendikedir. GFR 30 ml/dk ve altında olduğu durumlarda kontrast madde verilmesinden kaçınılmalıdır. Gd verilemeyen ya da verilmesi sakıncalı hastalarda; perfüzyon MRG yöntemi olarak ASL alternatif yöntem olarak kullanılabilir.

DSC perfüzyon görüntüler alınırken herhangi bir nedenle oluşabilecek artefaktlar

yüzünden (kontrast maddenin uygun verilmemesi, hasta hareketi, cihazdan ya da koillerden kaynaklanan artefaktlar, manyetik duyarlılık artefaktları...) perfüzyon haritaları değerlendirilmeye uygun olmayabilir. Kontrast maddenin ilk geçiş etkisinden yararlanılarak DSC perfüzyonu oluşturulduğu için tekrarlanması yeniden bolus kontrast madde verilmeden mümkün değildir. ASL perfüzyonda kontrast kullanılmadığı için tekrarlanabilir bir tekniktir.

ASL perfüzyon haritaları kan beyin bariyerinin bozulmasından ve manyetik alan homojenitesini bozan nedenlerden DSC perfüzyona kıyasla çok daha az etkilenir. Kan beyin bariyerinin ciddi bozulduğu patolojilerde (GBM, menenjiomlar gibi) kontrast maddenin ekstrasvasküler alana sızıntısı DSC perfüzyon haritalarında hatalı hesaplama nedenleri arasındadır. Kan-beyin bariyeri bozulması nedeniyle ektravaze olan kontrast madde(Gd) T2/T2* ağırlıklı sekanslarda rezidüel etki ile kalıcı sinyal kaybına neden olur. Kalıcı sinyal kaybı ilk geçiş görüntüleri ve daha sonra resirkülasyon imajları etkiler (13). DSC tekniğinde görülen bu gibi limitasyonlar ASL tekniğinde görülmemektedir.

Dezavantajları ise, ASL perfüzyon tekniğinde sadece CBF haritaları oluşturulabilir ve CBF değeri ölçülebilir. DSC perfüzyon ile diğer parametreler de elde edilebilir. Serebral kan hacmi (CBV) başta olmak üzere diğer parametrelerin elde edilememesi ASL tekniği için en önemli limitasyondur. Ayrıca kontrast uygulamadan elde olan ASL perfüzyon haritalarının geometrik rezolüsyonunun DSC perfüzyon haritalarından daha düşük olması diğer bir limitasyondur.

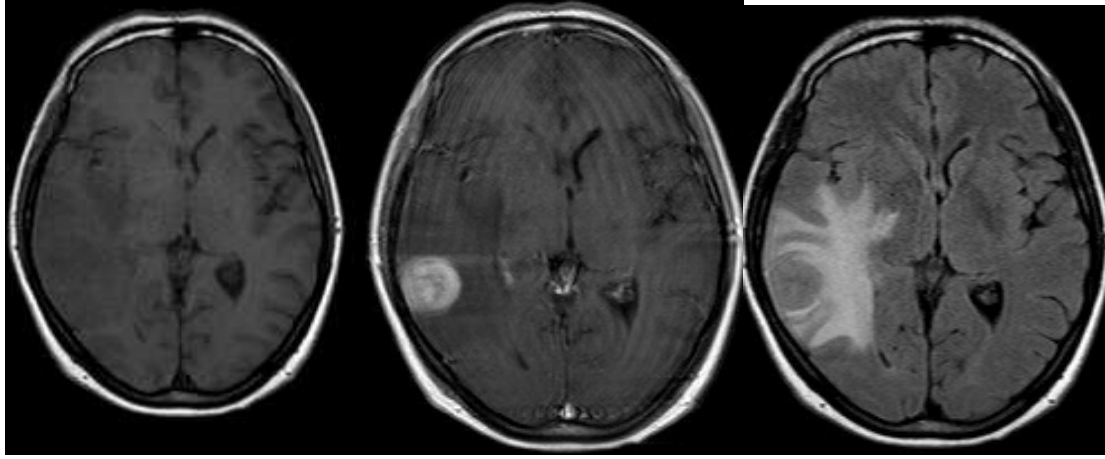
Çalışmamızda tüm olguların patolojik tanısı doğrulanmış değildi. Beyin tümörlerinin hızlı agresif seyri ve hastaların genel durumları nedeniyle bazı hastalarda tanı doğrulanamadı. Radyolojik ve klinik takip incelemelerle malign ya da benign olarak hastalar değerlendirildi. Diğer bir sınırlılığımız hasta sayımızın ve çeşitliliğinin az olmasıdır. Malign glial tümörlerin ve metastaz olgularının ayrımı için hasta sayımız yeterli değildi. Beyin tümörü patolojik tanısı doğrulanmış, daha geniş çalışma grupları ile farklı beyin tümörlerinin tanısında perfüzyon MRG'nin katkısı değerlendirilebilir.

SONUÇ

ASL perfüzyon MRG, DSC perfüzyon MRG gibi perfüzyon haritalarının çıkarılmasına olanak sağlayan, kontrast madde kullanılmayan, tekrarlanabilir, maliyeti düşük, noninvaziv MR perfüzyon tekniğidir. İntrakranial tümörlerin ayırıcı tanısında faydalı bilgiler sağlar. Tümörlerin benign malign ayrımında, derecelendirilmesinde, stereotaktik biyopsiye ve RT'ye kılavuzlukta DSC perfüzyona alternatif bir yöntemdir. Çalışmamızda ASL ve DSC'de kalitatif – kantitatif perfüzyon değerlendirmeleri Pearson korelasyon testinde birbirleriyle güçlü korele bulunmuştur. Kantitatif ölçümlerde ortalama rCBF değerleri malign grupta DSC ve ASL için sırasıyla 4.17 ve 3.09; benign grupta ise 1.78 ve 1.71 hesaplandı. Ortalama rCBF değerlerinin malign hastalarda yaklaşık 3 kat yüksek olması ve hem teknikler hem de hasta grupları arasında benzer değerler olması dikkat çekmektedir. Kalitatif değerlendirmede ise tekniklerin duyarlılık değerleri DSC ve ASL için sırasıyla % 94 ve % 88 olarak saptandı. Özgüllük değerleri ise her iki tetkik için de %100'dü. Sonuç olarak ASL Perfüzyon MRG kontrast madde kullanılmayan hastalarda günlük pratikte kullanılabilecek alternatif bir yöntem olabilir.

OLGU ÖRNEKLERİ

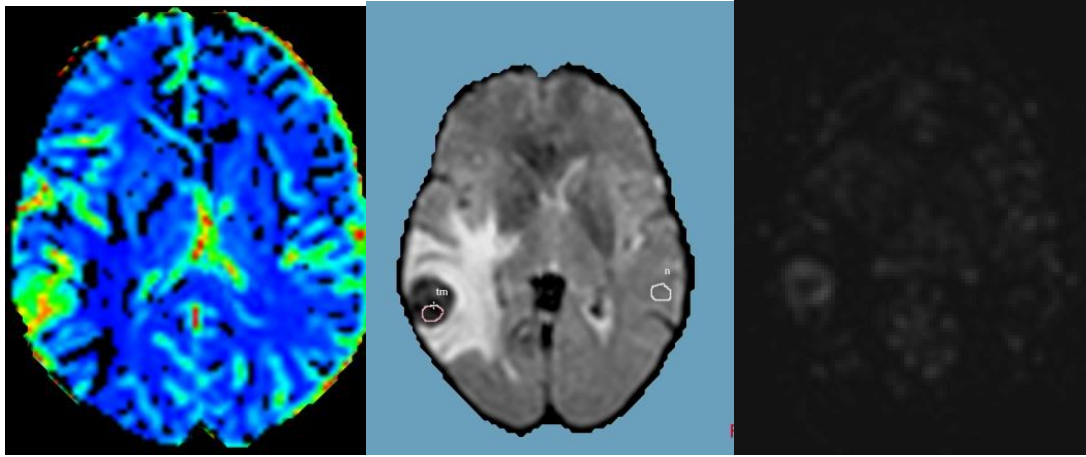
1- Olgu no: 29, 39 yaşında K hasta, sağ paryetal bölge yerleşimli kitle lezyonu a)T1A- T1A+C seride lezyonda yoğun kontrast tutulumu mevcut. b) FLAIR sekansında lezyon çevresi ödem seçilebilmekte c) Renkli DSC perfüzyon haritasında lezyonda kırmızı renk kodlaması mevcut. d) DSC haritasında yerleştirilmiş ROI görülmekte. e) ASL perfüzyon haritasında lezyon hiperintens olarak seçilebilmekte.



Şekil 1a

1b

1c



Şekil 1d

1e

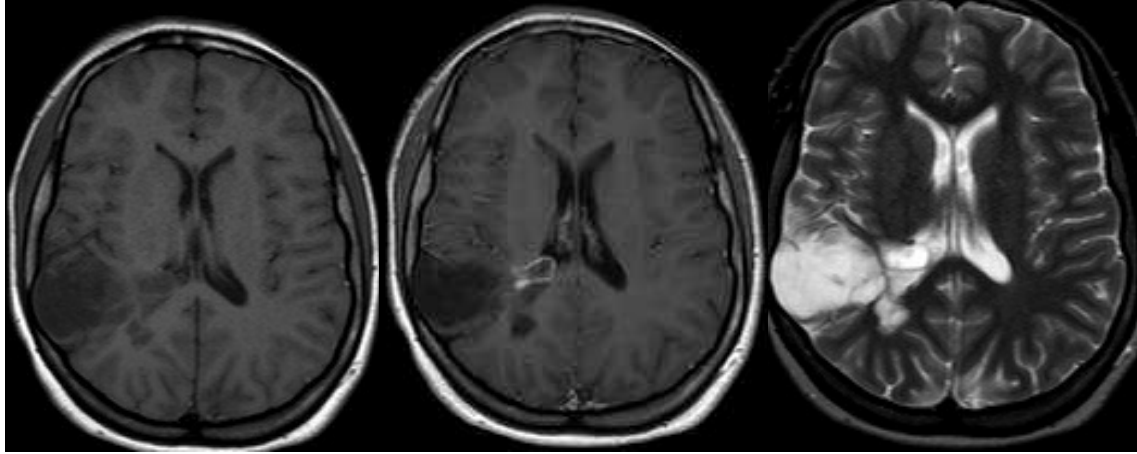
1f

	Kalitatif değerlendirme	Kantitatif rrCBF oranı
ASL	Belirgin hiperintens (1- malign)	4,1
DSC	Sarı-kırmızı (1-malign)	6,8

Hasta operasyon sonrası meme CA metastaz tanısı aldı.

2- Olgu no: 19, 24 yaşında K hasta, sağ paryetal bölge yerleşimli heterojen yapıda, kistik alanlar barındıran kitle lezyon a-b) pre-post kontrast T1A seride seride lezyon hipointens

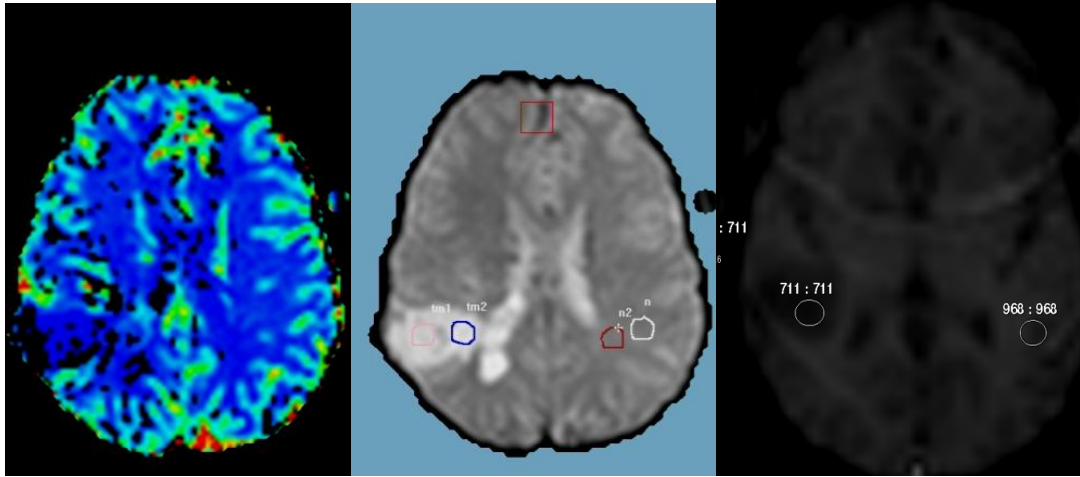
görünümde belirgin kontrast tutulumu mevcut değil c) T2A seride eşlik eden belirgin ödem bulgusu yok d) Renkli DSC haritasında lezyon mavi renkte kodlanmış e)DSC haritasında yerleştirilmiş ROI görülmekte. f) ASL perfüzyon haritasında lezyon hipointens olarak seçilebilmekte ve yerleştirilmiş olan ROI ile rSI değeri ölçülmüş.



Şekil 2a

2b

2c



Şekil 2d

2e

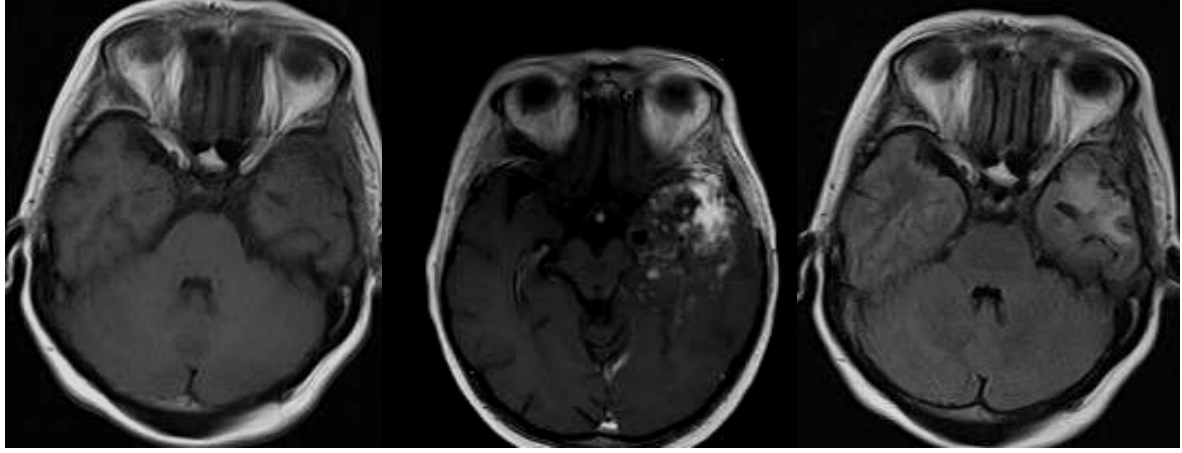
2f

	Kalitatif değerlendirme	Kantitatif rrCBF oranı
ASL	Hipointens (0-benign)	1,2
DSC	Koyu mavi (0-benign)	2,2

Hasta cerrahi sonrası DNET (disembryojenik nöroepitelyal tümör) tanısı aldı.

3- Olgu no: 28, 46 yaşında K hastası anterior temporal bölge yerleşimli, heterojen yapıda, kitle

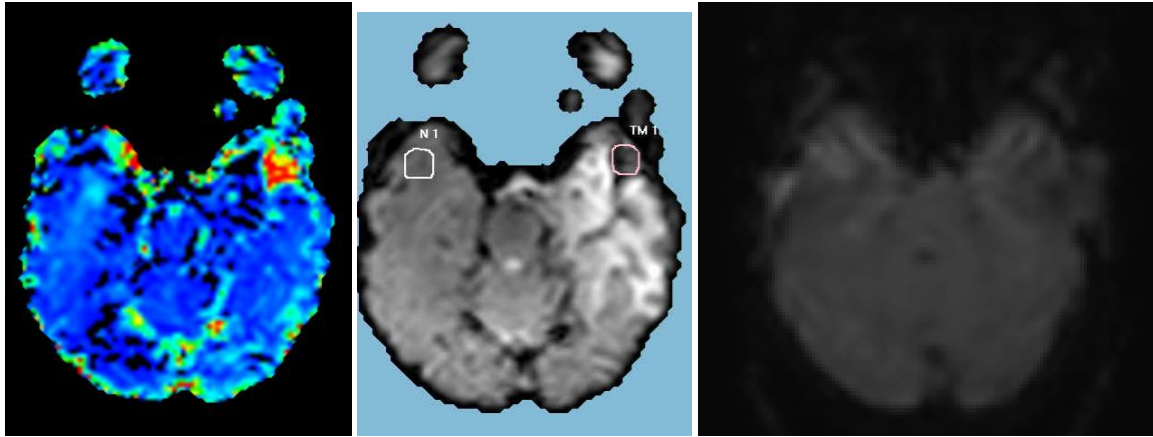
lezyonu, a-b) Pre-Postkontrast T1A seride lezyonda yoğun heterojen kontrast tutulumu mevcut. c) FLAIR seride eşlik eden hafif ödem bulgusu mevcut d-e) Renkli DSC haritasında lezyon yoğun kırmızı kodlanmış f) ASL perfüzyon haritasında lezyon beyin parenkimi ile izointens, lezyon seçilememekte



Şekil 3a

3b

3c



Şekil 3d

3e

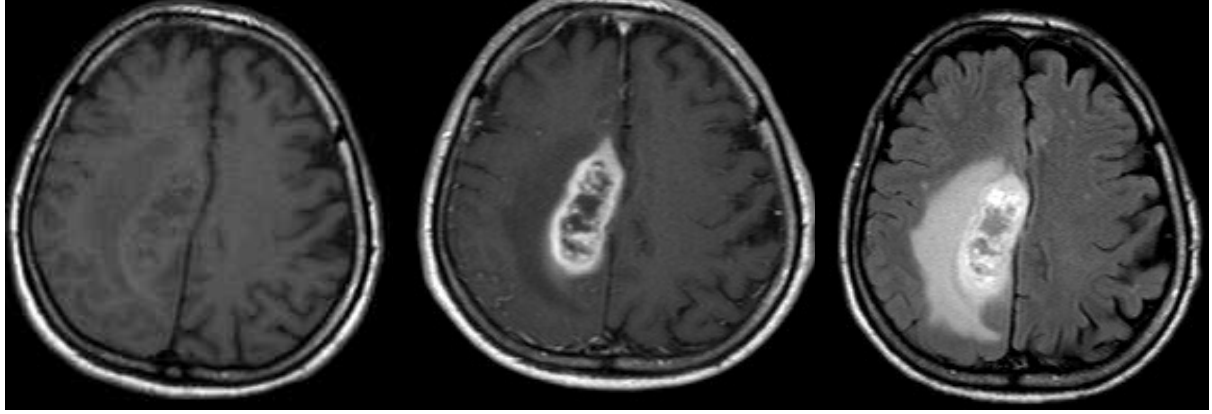
3f

	Kalitatif değerlendirme	Kantitatif rrCBF oranı
ASL	İzointens (1-benign)	1,7
DSC	Kırmızı (1- malign)	3,2

Hasta cerrahi sonrası GBM (glioblastome multiforme) tanısı aldı.

4- Olgu no : 16, 65 yaşında E hasta sağ paryetal bölgede orta hatta yakın yerleşimli heterojen kitle lezyonu a-b) pre-post C T1A seride periferik kontrast tutulumu mevcut.c) FLAIR sekansında lezyon çevresi ödem seçilebilmekte. d) Renkli DSC perfüzyon haritasında lezyon periferinde

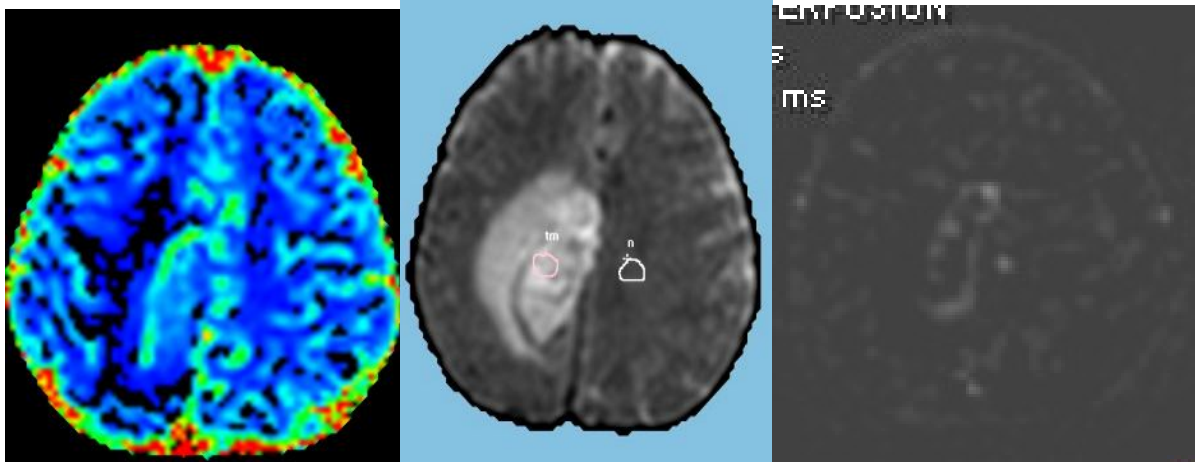
hafif dereceli artmış perfüzyon görülmekte e) DSC haritasında yerleştirilmiş ROI f) ASL perfüzyon haritasında lezyon hiperintens olarak seçilebilmekte.



Şekil 4a

4b

4c



Şekil 4d

4e

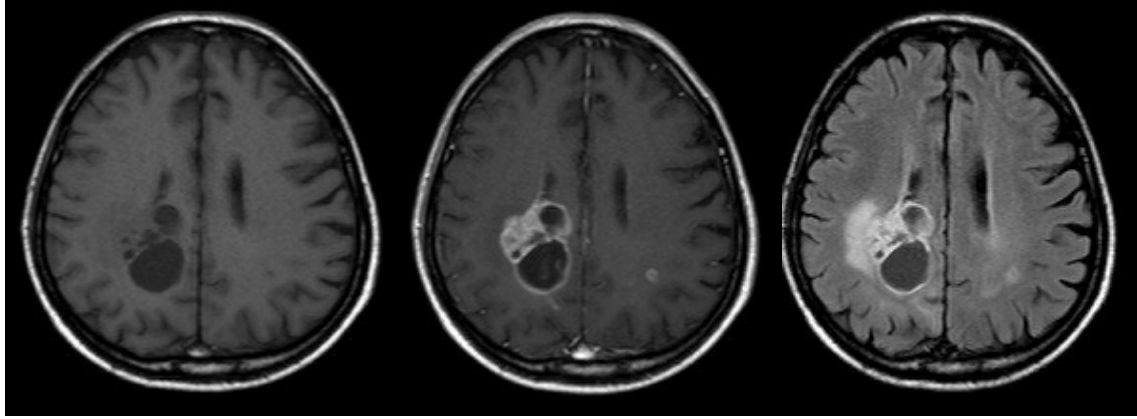
4f

	Kalitatif değerlendirme	Kantitatif rrCBF oranı
ASL	Hiperintens (1-malign)	2,3
DSC	Yeşil-sarı (1-malign)	3,2

Hastanın kesin tanısı Grade III astrositom olarak geldi.

5- Olgu no: 13, 79 yaşında E hasta sağ paryetal bölgede kistik alanlar içeren heterojen kitle lezyonu. a-b) Pre-postkontrast T1A seride lezyon anterior kesiminde solidkomponentte kontrast tutulumu mevcut. c) FLAIR sekansında lezyon çevresi hafif ödem seçilebilmekte d) Renkli DSC

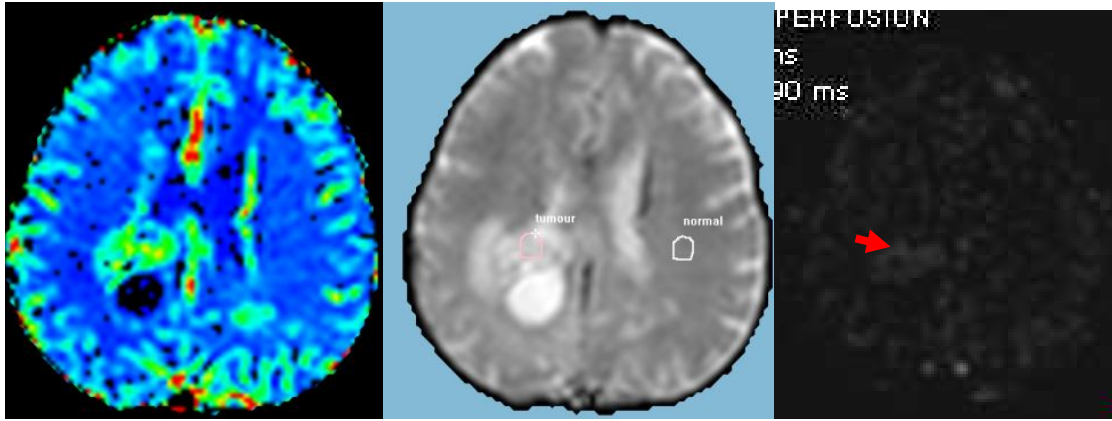
perfüzyon haritasında lezyon anteriorundasolid kısımda sarı renkte kodlama görülmekte e) DSC haritasında yerleştirilmiş ROI'ler f) ASL perfüzyon haritasında lezyon periferi hiperintens olarak seçilebilmekte



Şekil 5a

5b

5c



Şekil 5d

5e

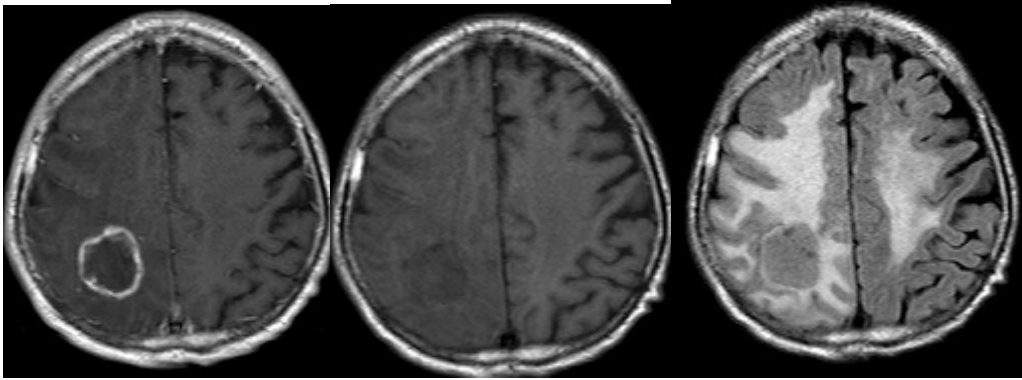
5f

	Kalitatif değerlendirme	Kantitatif rrCBF oranı
ASL	Hiperintens (1- malign)	2,4
DSC	Yeşil-sarı (1- malign)	3,1

Hasta malign tanı ile takipli

6- Olgu no: 14 , 68 yaşında E hasta a-b) Pre-postkontrast T1A periferikkontrast tutulumu mevcut. c) FLAIR sekansında lezyon çevresi ödem seçilebilmekte d) Renkli DSC perfüzyon haritasında lezyon e) DSC haritasında yerleştirilmiş ROI'ler f) ASL perfüzyon haritasında

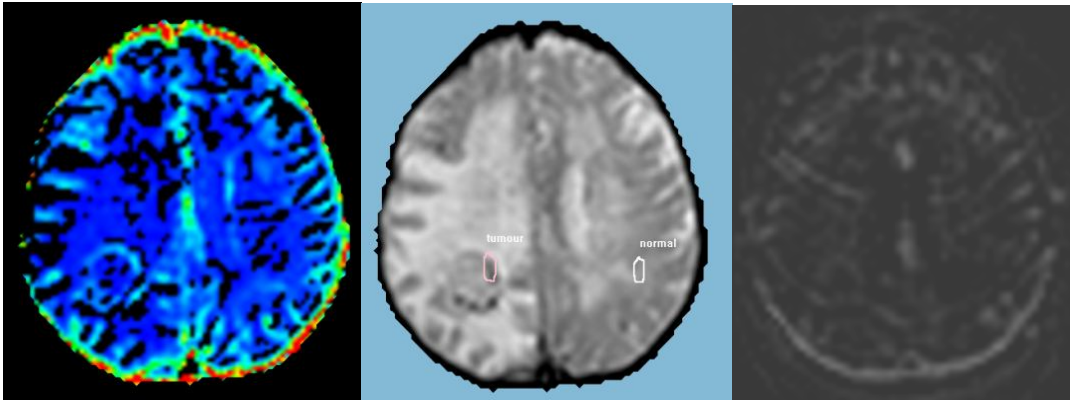
lezyon periferi hafif hiperintens olarak seçilebilmekte,



Şekil 6a

6b

6c



Şekil 6d

6e

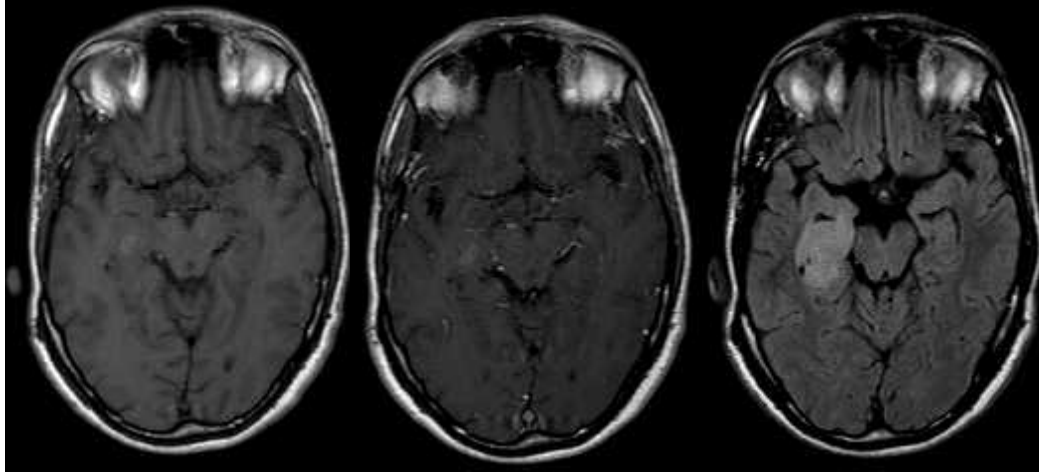
6f

	Kalitatif değerlendirme	Kantitatif rrCBF oranı
ASL	Hafif hiperintens (1- malign)	2,8
DSC	Yeşil (1- malign)	3,8

Hasta malign tanı ile takipli

7- Olgu no : 10, 31 yaşında E hastası sağ temporal bölgede kitle lezyonu..a-b) T1A- T1A+C seride belirgin kontrast tutulumu yok c-FLAIR sekansında belirgin hiperintens lezyon, peritümöral ödem bulgusu yok. d-e) Renkli DSC perfüzyon haritasında lezyon beyin parenkimi ile benzer

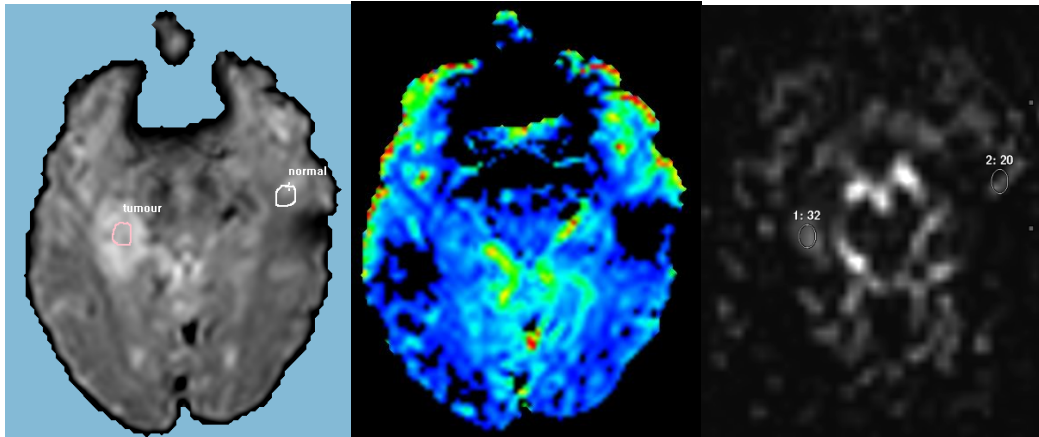
renkte kodlanmakta yerleştirilmiş ROI ile ölçüm yapılmış f) ASL perfüzyon haritasında lezyon izointens olarak seçilebilmekte.



Şekil 7a

7b

7c



Şekil 7d

7 e

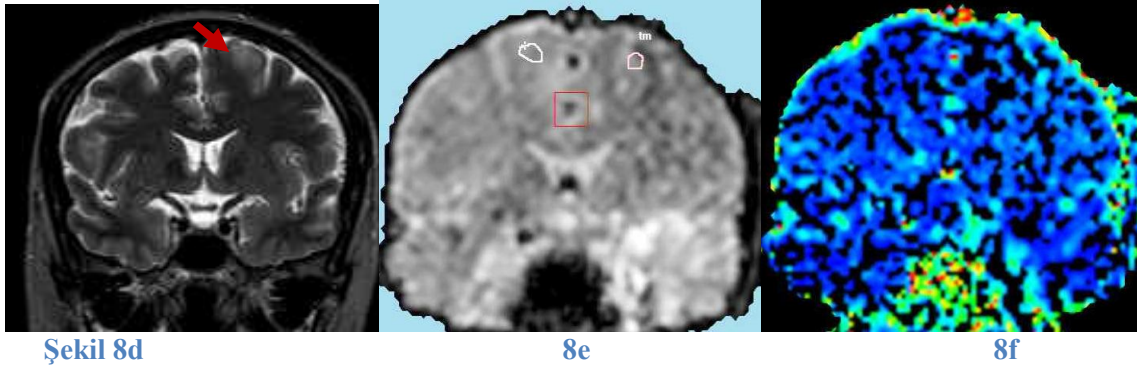
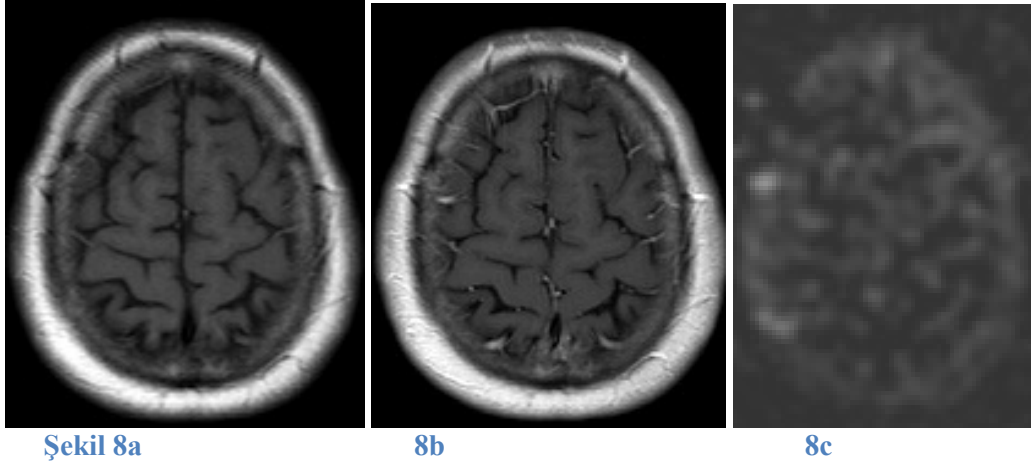
7f

	Kalitatif değerlendirme	Kantitatif rrCBF oranı
ASL	İzointens (0- benign)	1,8
DSC	Mavi (0- benign)	0,8

Hasta cerrahi sonrasında GII Astrositom tanısı aldı

8- Olgu no : 4 ; 46 yaşında E hasta, a-b) pre-post kontrast T1A seride post kontrast tutulumu izlenmemekte c) ASL perfüzyon haritasında lezyon beyin parenkimi ile eş görünümde d) koronal T2A sekansında solda frontal bölgede hiperintens kitle lezyonu e-f) Koronal planda alınmış

Renkli DSC haritasında lezyon perfüzyon artışı göstermemiş

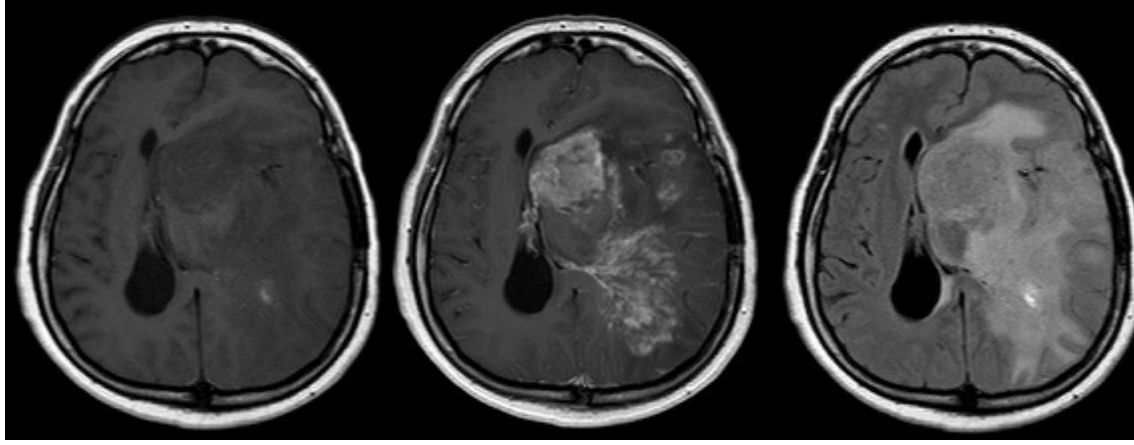


	Kalitatif değerlendirme	Kantitatif rrCBF oranı
ASL	İzointens (0- benign)	1,1
DSC	Mavi (0- benign)	1,2

Hasta cerrahi sonrası GII Astrositom tanısı aldı.

9- Olgu no: 17, 36 yaşında K hasta sol serebral hemisferde paryetal ve frontal bölgede , geniş çaplı, heterojen yapıda kitle lezyonu, lezyon sol lateral ventrikülü basılamış, soldan sağa şift izlenmekte a-b) Pre-post kontrast T1A seride lezyonda yoğun heterojen kontrast tutulumu

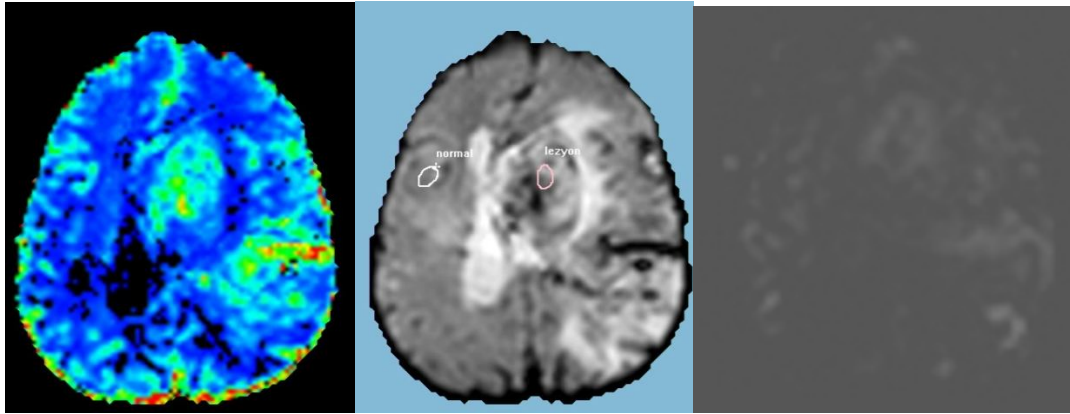
mevcut. c)FLAIR seride peritümöral geniş ödem sahası izlenmekte d-e)DSC haritasında lezyon santralinde belirginleşen sarı-kırmızı renk kodlaması mevcut f) ASL haritasında lezyon hiperintens seçilmekte



Şekil 9a

9b

9c



Şekil 9 d

9 e

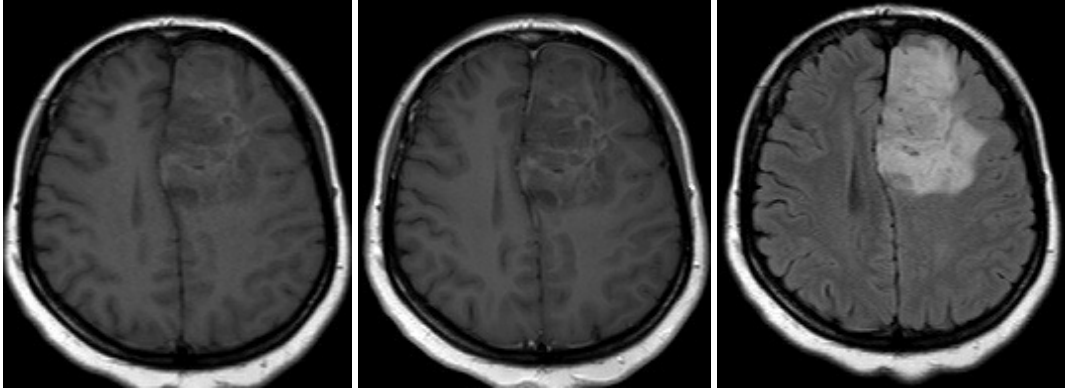
9f

	Kalitatif değerlendirme	Kantitatif rrCBF oranı
ASL	Hiperintens (1- malign)	7,1
DSC	Sarı (1- malign)	8,6

Hasta cerrahi sonrası GBM tanısı aldı.

10-Olgu no 27: 39 yaşında K hasta sol serebral hemisferde frontal bölgede heterojen yapıda düzensiz kenarlı kitle lezyonu, lezyon sol lateral ventrikülü basılamış, soldan sağa hafif dereceli şift izlenmekte a-b) Pre-post kontrast T1A seride lezyonda belli belirsiz kontrast

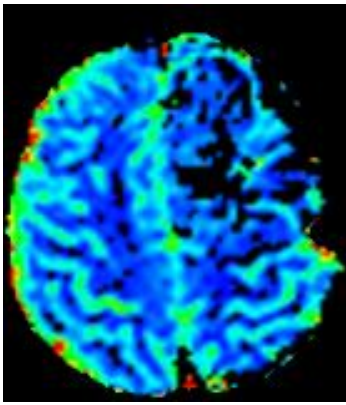
tutulumu mevcut. c) FLAIR sekansında lezyon belirgin hiperintens d-e) lezyonda perfüzyon artışı ayırtedilememekte f) ASL haritasında lezyon beyin parenkimi ile eş sinyalde g-h-i) aynı olguda daha üst seviyeden alınan kesitler, lezyon santralinde görece artmış kontrastlanma, DSC haritasında heterojen perfüzyon mevcut. Santralde görece artmış perfüzyon izlenmekte.



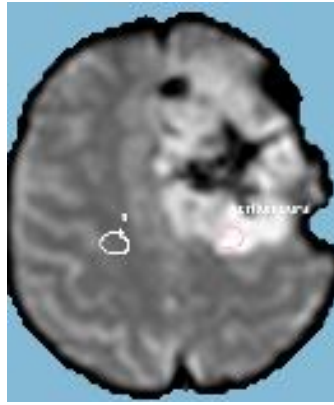
Şekil 10a

10b

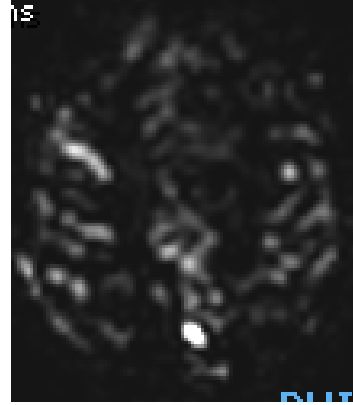
10c



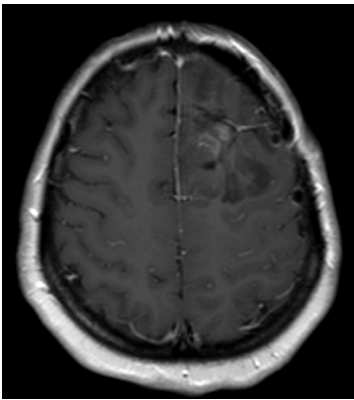
Şekil 10 d



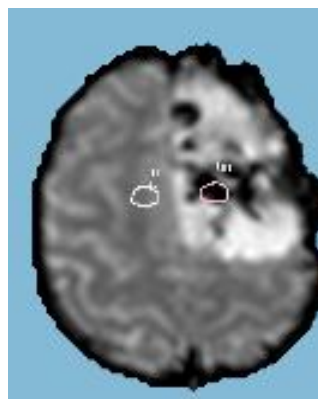
10e



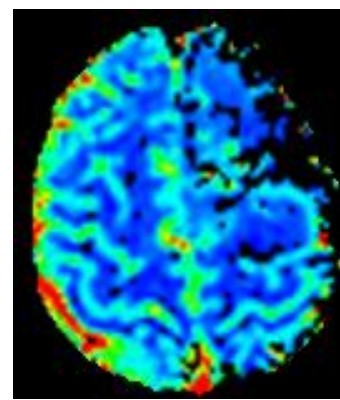
10f



Şekil 10 g



10h

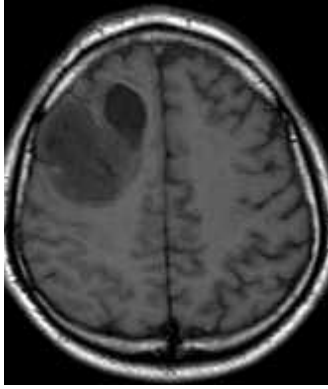


10 i

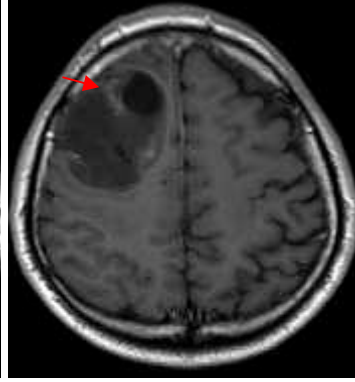
	Kalitatif değerlendirme	Kantitatif rrCBF oranı
ASL	İzointens (0- benign)	1,8
DSC	Mavi (0- benign)	2,7

Hasta dış merkezde malign glial tümör tanısı aldı.

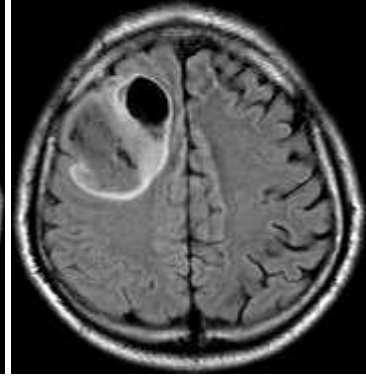
11-Olgu no:12; Sağ frontal bölge yerleşimli heterojen yapıda büyük oranda kistik kitle lezyonu a-b) T1A-T1A+C seride lezyon anterior kesimde kontrast tutulumu gösteren noduler alan. c) FLAIR seride belirgin peritümöral ödem bulgusu izlenmemekte. d-e) DSC haritasında lezyon anterior kesimde artmış perfüzyon ile uyumlu bulgular. f) ASL perfüzyon haritasında aynı lokalizasyonda artmış sinyal intensitesi.



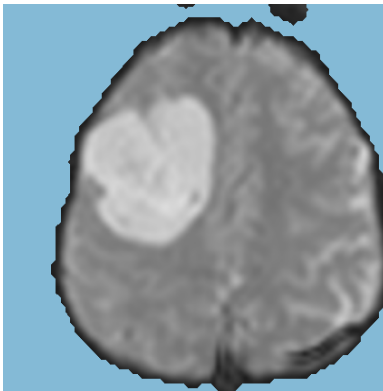
Şekil 11a



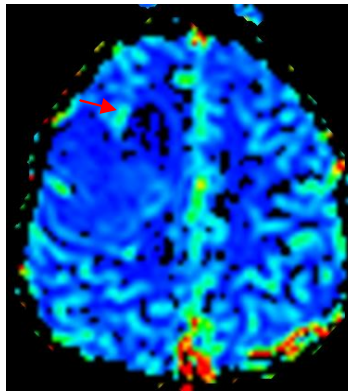
11b



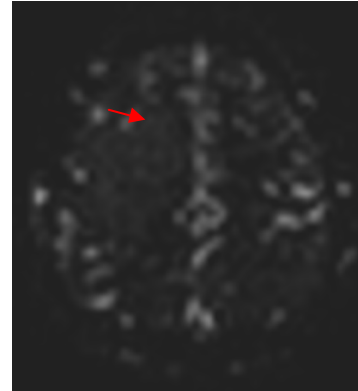
11c



11d



11 e



11 f

	Kalitatif değerlendirme	Kantitatif rrCBF oranı
ASL	Hiperintens (1- malign)	4,3

DSC	Yeşil-sarı (1-malign)	6,3
-----	------------------------	-----

Hasta düşük evre glial tm- malign dejenerasyon tanısı ile takipli.

ÖZET

BEYİN TÜMÖRLERİNİN TANISINDA DİNAMİK KONTRASTLI PERFÜZYON MRG (DSC) VE ARTERİAL SPİN LABELLING PERFÜZYON MRG (ASL) TEKNİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

GİRİŞ VE AMAÇ: Çalışmanın amacı beyin tümörlü hastalarda kontrastsız Arterial Spin Labelling (ASL) perfüzyon MRG ve Dinamik Kontrastlı Perfüzyon MRG (DSC) tekniklerinin tanı duyarlılığı açısından karşılaştırılmasıdır.

YÖNTEM: Çalışmaya Mart 2011- Mayıs 2013 tarihleri arasında histopatolojik olarak ya da klinik takip sonucu tanı almış, primer veya metastatik beyin tümörü olan 27 hasta dahil edildi. Tüm hastalar 1,5 Tesla konvansiyonel kontrastsız ve kontrastlı MRG, kontrastsız ASL Perfüzyon MRG ve DSC Perfüzyon MRG ile aynı seansta incelendi. İş istasyonunda ASL ve DSC perfüzyon haritaları çıkarıldı. Haritalar kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi. Kantitatif değerlendirmede tümör lokalizasyonundan elde edilen rölatif ASL ve DSC-rCBF değerleri ile karşı hemisfer normal beyaz cevherden elde edilen değerlerin oranları hesaplandı. Bu oranlar, her iki tekniğin tanı duyarlılığı ve özgüllüğünü araştırmak üzere istatistiksel olarak analiz edildi.

BULGULAR: Beyin tümörü tanısı olan 27 hastada 31 ASL ve DSC perfüzyon haritası elde edildi. Malign tümörleri tanıyabilme açısından perfüzyon haritalarının kalitatif değerlendirilmesinde ASL ve DSC perfüzyon için sensitivite değerleri sırasıyla % 88 ve % 94 olarak saptandı. ASL perfüzyon MRG'den elde olunan rr CBF değeri için 1,65 eşik değer kabul edildiğinde duyarlılık % 94 özgüllük ise % 50 saptandı. Kontrastlı perfüzyon MRG tetkikinde ise rr CBF değeri için eşik değer 1,95 kabul edildiğinde duyarlılık %94 özgüllük ise % 57'ydi.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Arterial Spin Labelling Perfüzyon tekniği mikrovasküler perfüzyonu değerlendirmede non-invaziv ve yararlı bir yöntemdir. Çalışmanın sonucunda beyin tümörlerinin benign-malign ayrımında ASL Perfüzyon ve Dinamik Kontrastlı Perfüzyon MRG tekniklerinin benzer sensitivite değerleri gösterdiği anlaşılmaktadır. Bu nedenle kontrast madde kullanımına ihtiyaç göstermeyen, tekrarlanabilir bir yöntem olması nedeniyle ASL Perfüzyon tekniğinin günlük pratikte kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Beyin tümörü, Dinamik Kontrastlı Perfüzyon MRG (DSCE), Arteriyal Spin Labelling Perfüzyon MRG (ASL)

SUMMARY

COMPARISON OF ARTERIAL SPIN LABELING AND DYNAMIC SUSCEPTIBILITY-WEIGHTED CONTRAST-ENHANCED MR IMAGING IN BRAIN TUMORS

RATIONALE AND OBJECTIVES: The purpose of this study was to compare unenhanced arterial spin-labeled (ASL) imaging and dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion (DSCE) Magnetic Resonance Imaging for evaluation of tumor perfusion in patients with brain tumors.

MATERIALS & METHODS: Between March 2011- May 2013, 27 patients with brain tumors were examined with 1,5 T MRI. Singlephase /multiphase ASL and DSCE perfusion examinations were assessed by both qualitative and quantitative analysis for the detection of malignancy. Imaging tests were correlated with histopathological results or follow-up.

RESULTS:

Thirty one ASL & DSCE perfusion examinations of 27 patients (4 re-evaluated cases) were evaluated. On the basis of visual inspection, the sensitivity values of ASL and DSCE perfusion examinations for detecting malignant tumor were 88% and 94%, respectively. With a cut-off ratio of 1.65, sensitivity and specificity values for quantitative ASL imaging were 94% and 50%, respectively. When the cut-off ratio for quantitative DSC imaging was accepted as 1.95, sensitivity and specificity values were 94% and 57%, respectively.

CONCLUSION: Arterial Spin Labeling perfusion technique is a non-invasive and useful method for the evaluation of perfusion in brain tumours. The results of this study revealed that ASL perfusion and Dynamic Contrast-enhanced perfusion MRI techniques show similar sensitivity values. So, ASL is a promising technique which seems to be more widely used in clinical research and practice alternative to DSCE in the future.

Key words: Brain tumors, perfusion, arterial spin-labeled (ASL) MRI, dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging (DSCE)

KAYNAKLAR

1. Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast enhanced brain perfusion imaging: technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21: 462–477.
2. Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, McDermott MW, Barbaro NM, Day MR, Henry RG, Chang SM, Dillon WP, Nelson SJ, Vigneron DB. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Apr;22(4):604-612.
3. Burnetti A, Alfano B, Soricelli A, et al. Functional characterization of brain tumor; an overview of the potential clinical value. *Nucl Med Biol* 1996;23:699-715.
4. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2003;24:1989-1998.
5. Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: Technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MRI* 2000; 21:462-477.
6. Lev M, Rosen B. Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging. *Neuroimaging Clin North Am* 1999; 9(2):309-331.
7. Nambu K, Suzuki R, Hirakawa K. Cerebral blood flow: measurement with xenon enhanced dynamic helical CT. *Radiology* 1995; 195:53-57.
8. Sakai F, Kakazawa K, Tazaki Y, et al. Regional cerebral blood volume and hematocrit measured in human volunteers by single-photon emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 5:207-213.
9. Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar. *Tanısal ve girişimsel radyoloji dergisi*. 2003 9:309-314.
10. Provenzale JM, Wang GR, Brenner T, Petrella JR, Sorensen AG. Comparison of Permeability in High-Grade and Low-Grade Brain Tumors Using Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging. *AJR* 2002; 178:711-716

11. Soonmee Cha, MD Edmond A. Knopp, MD Glyn Johnson, PhD Stephan G. Wetzel, Dr med Andrew W. Litt, MD David Zagzag, MD, PhD. Intracranial Mass Lesions: Dynamic Contrast-enhanced Susceptibility-weighted Echoplanar Perfusion MR Imaging. *Radiology* 2002; 223: 11–29.
12. Kliehues P, Burger PC, Scheithauer BW. WHO International Histological Classification of Tumors. In: Histological typing of tumours of the central Nervous System. 2nd edn. New York: Springer-Verlag 1993.
13. Kliehues P, Cavenee WK. WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of tumors of the Nervous System. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, 2000.
14. Osborn AG. Diagnostic imaging: Brain. 1 ed. Utah 2004, I:6.
15. Katsetos CD, Lobar pilocytic astrocytomas of the cerebral hemispheres: I. Diagnosis and Neurology. *Clin Neuropath.* 13(6): 295-305, 1994.
16. Dean BL, Drayer BP, Bird RC, et al: Gliomas: A classification with MR imaging. *Radiology* 174: 411-415, 1990.
17. Burger P.C, Vogel F: Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma: Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 56: 1106-1111, 1985
18. Christoph Manka, MD, Frank Träber, PhD, Juergen Gieseke, PhD, Hans H. Schild, MD and Christiane K. Kuhl, MD (2005): Three-dimensional Dynamic Susceptibility-weighted Perfusion MR Imaging at 3.0 T: Feasibility and Contrast Agent Dose *Radiology* 2005; 234: 869-877.
19. Petrella JR, Provenzale JM. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 207–219
20. Atlas SW. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002; 215-238.
21. Barbier EL, Lamelle L, Decorps M. Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 496–520.

22. Richard B. Buxton Quantifying CBF With Arterial Spin Labeling, PhD* journal of magnetic resonance imaging 22: 723–726 (2005)
23. Oyar O. Tıbbi Görüntüleme Fiziği Ankara 2003
24. Wu WC, Fernandez-Seara M, Detre JA, Wehrli FW, Wang J: A theoretical and experimental investigation of the tagging efficiency of pseudocontinuous arterial spin labeling. Magn Reson Med 2007; 58: 1020–1027.
25. Emmanuel L. Barbier, PhD, Laurent Lamalle, PhD, and Michel Décorps, PhD. Methodology of Brain Perfusion Imaging. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2001;13: 496- 520.
26. 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.
27. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. Magn Reson Med 1999; 14:249-265.
28. Wetzel SG, Cha S, Johnson G, Lee P, Law M, Pietsch SD, Xue X. Relative cerebral blood volume measurements in intracranial mass lesions: Interobserver and intraobserver reproducibility study. Radiology 2002; 224:797-803.
29. Cem Çallı. Perfüzyon MR görüntüleme. Nöroradyoloji, MR Uygulamaları. 222- 228.
30. Holdhoff M, Grossman SA. Controversies in the Adjuvant Therapy of High-Grade Gliomas The Oncologist 2011;16: 351–358.
31. Siu A, Wind JJ, Iorgulescu JB, Chan TA, Yamada Y, Sherman JH. Radiation necrosis following treatment of high grade glioma-a review of the literature and current understanding. Springer-Verlag 2011
32. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, vandenBent MJ (2008) Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. Lancet Oncol 9: 453–461.

33. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, Levin VA (2000) Malignant gliomas: MR imaging Spectrum of radiation therapy and chemotherapy induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology* 217:377–384.
34. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P (2006) Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk Factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 499–508.
35. Zeng QS, Li CF, Zhang K, Liu H, Kang XS, Zhen JH (2007) Multivoxel 3D proton MR spectroscopy in the distinction of recurrent glioma from radiation injury. *J Neurooncol* 84:63–69.
36. Fix J. Neuroanatomy. 'Development of the Nervous System'. 2nd Edition. Williams and Wilkins. 1995;55-61.
37. Taner D, Atasever A, Durgun B. Fonksiyonel nöroanatomî. 'Santral Sinir Sistemine Giriş' 3.baskı., Mart 2002;8-10.
38. Temel histoloji: Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: Sinir dokusu ve sinir sistemi. Temel Histoloji, 8.basım, Barış kitabevi, İstanbul, 1998, 152-180.
39. Sternberg SS: Central Nervous System. Histology for Pathologists, 2.basım, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1997, 243-285.
40. Kumar V, Cotran R, Robbins SL: Sinir sistemi. Temel Patoloji, 6.basım, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2000, 713-745.
41. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Talini G, Bertorelle R, Bartolini S, Calbucci F, Andreoli A, Frezza G, Leonardi M, Spagnoli F, Ermani M (2008) MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 26:2192–2197.
42. Fischer AW, Holfelder H. *Dtsch Z Chir* 227: 475-483, 1930
43. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, Van Horn A, Sloan AE (2007) Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J*

Neurooncol 82: 81–83.

44. Buchpiguel CA, Alavi JB , Alavi A, Kengo LC: PET versus SPECT in distinguishing radiation necrosis from tumor recurrence in the brain. J Nucl Med 36: 159-164, 1995
45. Glass PJ, Hwang TL, Leavens ME, Libshitz HI: Cerebral radiation necrosis following treatment of extracranial malignancies. Cancer 54: 1966-1972, 1984
46. Walker MD: Chemotherapy; adjuvant to surgery and radiation therapy. Semin Oncol 2:69-72, 1975.
47. Lambert PW, Tom MI, Rider WD: Disseminated demyelination of the brain following Co60 (gamma) radiation. Arch Pathol 68: 322- 330, 1959
48. Wong JC, Provenzale JM, Petrella JR. Perfusion MR imaging of brain neoplasms. AJR2000; 174:1147-1157.
49. Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, Levin VA, Gutin PH: Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by 18f FDG and 82Rb positron emission tomography. J Comput Assist Tomogr 11: 563-570, 1987
- 50 Tashima T, Morioka T, Nishio S, Hachisuga S, Fukvi M, Sasaki M: Delayed cerebral radionecrosis with a high uptake of C-Methionine on positron emission tomography and T1 choride on single photon emission computed tomography. Neuroradiology 40: 435-438, 1998
51. Thompson TP, Lunsford LD, Kondziolka D. Distinguishing recurrent tumor and radiation necrosis with positron emission tomography versus stereotactic biopsy. Stereotact Funct Neurosurg 73: 9-14, 1999.
52. Chawla S, Wang S, Wolf RL, Woo JH, Wang J, O'Rourke DM, Judy KD, Grady MS, Melhem ER, Poptani H. Arterial spin-labeling and MR spectroscopy in the differentiation of gliomas. AJNR Am J Neuroradiol. 2007 Oct;28(9):1683-1689.
53. 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 Oct;49(10):795-803.

54. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, Ushio Y, Takahashi M. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2002 Aug;44(8):656-666.
55. 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 Jan;188(1):204-212.
56. 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 Jan;188(1):204-212.
57. Lee SJ, Kim JH, Kim YM, Wog K. Perfusion MR imagig in gliomas: comparison with histologic tumour grade. *Korean J Radiol* 2001; 2:1-7.
58. Batra A, Tripathi RP, Singh AK. Perfusion magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy of cerebral gliomas showing imperceptible contrast enhancement on conventional magnetic resonance imaging. *Australas Radiol* 2004 Sep;48(3):324-332.
59. Catalaa I, Henry R, Dillon WP et al. Perfusio, diffusion and spectroscopy values in newly diagnosed cerebral gliomas. *NMR Biomed* 2006; 19:463-475.
60. Knopp E, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999;211:791-798.
61. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN et al. Cerebral blood volume maps of gliomas. Comparison with tumour grade and histological findings. *Radiology* 1994; 191: 41 -51
62. Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I et al. High grade and low grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol* 2005 Apr;60(4):493-502.
63. Hakyemez B, Erdoğan C, Bolca N et al. Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24(4):817-824.
64. Kremer S, Grand S, Remy C, et al. Cerebral blood volume mapping by MR imaging in the initial evaluation of brain tumors. *Neuroradiol* 2002; 29:105-113.

65. Chiang IC, Kuo YT, Lu CY, et al. Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peri-tumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion imagings. *Neuroradiology* 2004; 46:619-627.
66. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:1-8.
67. Bruening R, Kwong KK, Vevea MJ, et al. Echo-planar MR determination of relative cerebral blood volume in human brain tumors: T1 versus T2 weighting. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:831–840
68. Shin JH, Lee HK, Kwun BD, et al. Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *Am J Roentgenol* 2002;179:783.
69. 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: 523–532.
70. Wang J, Alsop DC, Song HK, et al: Arterial transit time imaging with flow encoding arterial spin tagging (FEAST). *Magn Reson Med* 2003; 50: 599–607.
71. Petersen ET, Lim T, Golay X: Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion MRI. *Magn Reson Med* 2006; 55: 219–232
72. Alsop DC, Detre JA: Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling. *Radiology* 1998; 208: 410–416
73. Ercan Tuncel, Klinik Radyoloji Kitabı, 2002; 908-910
74. Ercan Tuncel, Klinik Radyoloji, MRG fiziği , 2002;109-110
75. Nicole A. Shonka, Mark R. Gilbert Molecularly targeted therapy for malignant brain tumors. The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX.