

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

**BEYİN DİFÜZYON AĞIRLIKLİ MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME TETKİKİNDE AKUT
İSKEMİLİ HASTALARDA GÖRÜNEN DİFÜZYON
KATSAYISI ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Canan HIRSLI

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. M. Yasemin BİLGİLİ**

KIRIKKALE

2013

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

Radyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/5/2013

Prof. Dr. Yasemin BİLGİLİ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Birsen Daphan
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı
Üye

Yrd. Doç. Dr. Mikail İNAL
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı
Üye

TEŞEKKÜR

Gerek eğitimim, gerekse tez çalıőmamda bana her türlü yardım ve desteği sağlayan her zaman sevgi, saygı ve minnetle hatırlayacağım değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Yasemin BİLGİLİ'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma,

İhtisasım süresince aynı çalışma ortamını paylaőtđım ve birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaőlarıma,

Hayatımın diğer alanlarında olduğu gibi tez çalıőmam sırasında da ilgi ve desteğini esirgemeyen sevgili eőime,

Bugüne gelmemde büyük katkı ve emekleri olan sevgili aileme,

Sonsuz teőekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Canan HIRSLI

ÖZET

Hırslı C., Beyin Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme Tetkikinde Akut İskemili Hastalarda Görünen Difüzyon Katsayısı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2013.

İnme olarak tanımlanan serebrovasküler hastalıklar; ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan hastalıklardan biridir. İnme ölüm sebepleri içerisinde üçüncü ve sakatlık yönünden de birinci sırada olan hastalık grubudur. Bu grubun büyük kısmını oluşturan iskemik inme nörolojik hastalıklar içerisinde en sık görülen ve en çok ölüme neden olan gruptur. Görülme sıklığının fazlalığı ile neden olduğu mortalite ve morbidite oranlarının yüksekliği göz önüne alındığında bu grup hastanın erken ve etkin bir şekilde tedavi edilmesinin önemi anlaşılmaktadır.

İskemi alanı etrafında perfüzyonu bozulmuş ancak henüz infarkta uğramamış hücrelerden oluşan iskemik penumbra izlenir. İskemik penumbraya yönelik erken ve doğru tedavi uygulanırsa bu bölgedeki hücrelerin ölümüne bağlı gelişecek nörolojik defisitlerin önüne geçilmiş olur.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri, doku anatomisini göstermedeki ve baş-boyun patolojilerini saptamadaki duyarlılıklarına rağmen doku içerisindeki fizyolojik değişiklikleri gösteremezler. Kontrast öncesi ve kontrast sonrası yapılan geleneksel MRG ve BT görüntüleme ile geri dönüşümsüz infarktlı beyin dokusu infarkt için risk altında olan iskemik beyin dokusundan (penumbra) ayırt edilemez.

Mikroskopik doku düzeyindeki kan akımına duyarlı MR ve BT perfüzyon tekniği ile intravenöz kontrast madde kullanılarak doku hemodinamiği değerlendirilebilir. Ancak bu yöntemlerin donanım maliyeti yüksek olması, kontrast madde verilmesi gibi sakıncaları vardır.

İskemik penumbra alanını tahmin etmede kullanılan perfüzyon-difüzyon uyumsuzluğu modelinde iskemik penumbra alanı kaba bir tahmin olup, abartılı olabilir ve fazladan tromboliz tedavisine neden olabilir. Perfüzyon anormal alanlar güvenilir şekilde penumbra dokusunu ve oligemiyi birbirinden ayıramaz.

Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme (DAMRG) su moleküllerinin difüzyon (Brownian) hareketine duyarlı bir manyetik rezonans görüntüleme tekniğidir.

DAMRG iskemik inme erken dönem tanısında en yüksek duyarlılığa sahip görüntüleme yöntemidir.

Calismamızda, difuzyon ağırlıklı görüntüleme (DAMRG) ile akut iskemisi olan hastalarda, iskemi alanı çevresinden elde edilen ve karşı hemisferdeki beyin parankiminde simetrik alanlardan elde olunan Apparent Diffusion Coefficient (ADC) değerlerinde fark olup olmadığınınin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya akut iskemisi olan, semptom başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde hastanemize başvuran ve çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan, yaşları 41-83 arasında değişen, 19'u kadın, 25'i erkek, serebrovasküler hastalık ön tanısıyla DAMRG tetkiki elde olunan ve akut iskemi saptanan 44 hasta dahil edildi. 44 hastanın bazılarında birden fazla seviyeden ölçüm yapılarak 62 değerlendirme tamamlandı.

Görsel olarak herhangi bir difuzyon kısıtlanması saptanmamak koşulu ile iskemi alanı dış sınırına 4mm, 8mm ve 12 mm uzaklıktan dörder ölçüm yapıldı. Aynı ölçümler simetrik beyin parankiminde tekrarlandı ve relatif ADC değerleri hesaplandı.

Her bir olguda, normal görünümlü beyin parankiminde iskemik alanın dış sınırından 4 ve 8 mm uzaklıktaki dörder ROI'den elde edilen ADC değerleri ve bu dört ölçümün ortalaması, sırasıyla noniskemik hemisferdeki simetrik ROI'lerin ADC değerlerinden ve bu ölçümlerin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. İskemik alanın dış sınırından 12 mm uzaklıktaki dört ROI'den elde edilen ADC değerleri ve bu değerlerin ortalaması ile sırasıyla noniskemik hemisferdeki simetrik ROI'lerin ADC değerleri ve ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Dört ölçüm setinde iskemi alanına aynı uzaklıktaki ölçümlerin ortalamasına göre değerlendirme yapıldığında; 4 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerleri ortalamasınının 8 mm ve 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı.

Dört ölçüm setinde iskemi alanınının dış sınırından 4 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri, 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri ortalamasınının 4 mm ve 8 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.

Elde olunan veriler çerçevesinde, görsel olarak herhangi bir difüzyon kısıtlılığı saptanmayan alanlarda bile istatistiksel olarak ADC değerlerinde farklılık saptanmış olmasının, normal görünümlü beyin parankiminin değerlendirilmesinde ADC değer ölçümünün değer kazandığı düşündürmektedir. Ayrıca elde olunan veriler enfarkt merkezinden ancak 12 mm uzaklıkta difüzyonun saptanabilir değerlerinin normale döndüğünü düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: iskemi, DAMRG, ADC, rADC, ROI

ABSTRACT

Hirsh C., Evaluation of Apparent Diffusion Coefficient Measurements by Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Acute Ischemia Patient, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Radiology, Kırıkkale, 2013.

Serebrovascular disease defined as stroke is one of the serious diseases that cause morbidity and mortality. Stroke is the third cause of death and disability in the first place in terms of the disease group. Ischemic stroke that constitutes a large part of the group is the the most common and most fatal disease in the neurological diseases. This group of patients have the importance of early and effective treatment because of an excess incidence of very high rates of mortality and morbidity.

Around the ischemia area, perfusion impaired but not yet the cells are infarcted area of ischemic penumbra seen. If early and correct treatment is applied to ischemic penumbra neurological deficits develop in this region due to death of the cells is prevented.

Despite computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) techniques sensitivities in demonstrating tissue anatomy and head and neck pathology, it can not detect physiological changes in tissue. Contrast to the traditional pre-and post-contrast MRI and CT imaging of irreversible infarction of brain tissue can not be distinguished from the brain tissue that is at risk for infarction (penumbra).

Hemodynamics assessed by using intravenous contrast material with MRI and CT perfusion technique that is sensitive to the level of microscopic blood flow of tissue. However, these methods of equipment have drawbacks such as high cost equipment and using contrast material.

The perfusion-diffusion mismatch model that is used to estimate the area of ischemic penumbra area is a rough estimate, can be exaggerated and may result in additional thrombolysis therapy. Perfusion abnormal areas never reliably separates penumbra tissue and oligemia.

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWMRI) is a magnetic resonance imaging technique that is sensitive to the diffusion (Brownian) motion of water molecules.

In our study we aim to detect with DWMRI whether there is a difference of the apparent diffusion coefficient (ADC) values around the ischemia area and symmetric contralateral brain parenchyma, in patients with acute ischemia.

In this study the 44 acute ischemic patients, who admitted to our hospital within 24 hours after the onset of symptoms. The patients ages were between 41-83 years (19 female, 25 male). DWMRI obtained with cerebrovascular disease diagnosis and acute ischemia detected. Some measurements were made with multiple levels of 44 patients and completed 62 ratings.

In condition of visually detecting any diffusion restriction of 4mm, 8mm and 12 mm from the the outer boundary of ischemia area four measurements were made. The same measurements were repeated in the symmetrical brain parenchyma, and the relative ADC values were calculated.

In each case the ADC values of four ROI (Region of Interest), each obtained from normal-appearing brain parenchyma 4 and 8 mm from the ischemic area outer limit, and ADC values obtained from the average of these four measurements, respectively, was significantly lower than the average of these measurements of symmetric and non-ischemic hemisphere.

The ADC values obtained from the four ROIs of 12 mm away from the outer limit of the ischemic area and the average of these ADC values respectively, was no statistically significant different from symmetric non-ischemic hemisphere ROI' s ADC values and the mean of these ADC values.

According to the evaluation of same distance average measurements; the average ADC values of 4 mm ROI's was statistically significant lower than the 8mm and 12 mm distance ROI's ADC values.

In the set of four measurment , rADC values of 4 mm distance ROIs were statistically significantly lower from the rADC values of 12 mm distance ROIs. The average rADC values of 12 mm distance ROIs were significantly higher from the rADC values of 4mm and 8 mm distance ROIs.

The data gained from the framework, ADC value measurement in the evaluation of normal-appearing brain parenchyma get value as there is statistically significant differences in ADC values, in areas that had no virtually any diffusion limitation. Also gained from the data values suggests that 12 mm away from the center of infarction detectable diffusion values returned to normal.

Key words: Ischemia, DWMRI, ADC, rADC, ROI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	x
KISALTMALAR.....	xii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar.....	xv
GİRİŞ-AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1 İnme.....	2
2.1.1 İnme risk faktörleri.....	2
2.1.2 Fیزیopatoloji	7
2.1.3 İnme Sınıflandırılması.....	9
2.1.3.1 Hemorajik İnmeler	10
2.1.3.2 İskemik İnmeler	10
2.2 Serebral İskemide Görüntüleme	15
2.2.1 Bilgisayarlı Tomografi	15
2.2.2 Manyetik Rezonans Görüntülenme.....	16
2.2.3 Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA).....	19
2.2.4 Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi	19
2.2.5 BT VE MRG Perfüzyon görüntülemenin teknik prensipleri ve perfüzyon parametreleri	20
2.2.5.1 Manyetik rezonans perfüzyon teknikleri	20
2.2.5.2 Bilgisayarlı tomografi perfüzyon teknikleri	22
2.2.6 Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntüleme.....	23
2.2.6.1 İskemide DAMRG Kullanımı.....	26
2.2.7 Manyetik Rezonans Spektroskopisi.....	30
GEREÇ-YÖNTEM.....	31
3.1 Hasta Grubunun Oluşturulması	31

3.2 MR görüntüleme parametreleri ve ADC ölçüm yöntemi.....	31
3.3 İstatistiksel Analiz	33
3.4 Etik kurul onayı	34
BULGULAR	35
TARTIŞMA-SONUÇ	46
KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

- ADC: Apparent Diffusion Coefficient
BOS: Beyin omurilik sıvısı
BT: Bilgisayarlı tomografi
BTP: BT Perfüzyon
CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
CBF: Cerebral blood flow
CBV: Cerebral blood volume
D katsayısı: Difüzyon katsayısı
DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüler
DAMRG: Difüzyon ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme
DM: Diabetes mellitus
EPI: Echo Planar Imaging
FLAIR: Fluid Attenuation Inversion Recovery
FOV: Field of view
HDL: High density lipoprotein
LACI: Laküner infarktlar
LDL: Low density lipoprotein
MDHBT: Multidedektör helikal BT tarayıcıları
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRP: MRG Perfüzyon
MTT: Mean transit time
NMDA: N-metil-D-aspartik asid
NO: Nitrik oksit
OSA: Orta serebral arter
PACI: Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları
POCI: Posterior sirkülasyon infarktları
ROI: Region of interest
SE: Spin echo
SVH: Serebrovasküler hastalık
TACI: Total anterior sirkülasyon infarktları

TE: Time to Echo

TNFR-1: Tumor nekroz faktör reseptör-1

TOAST: Trial Of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

TR: Time to Repetation

ŞEKİLLER

Şekil 4.1 İskemik hemisferlerde iskemik alanın dış sınırından 4 mm, 8 mm ve 12 mm uzaklıklarda belirlenen ROI'lerden ve karşı hemisferdeki simetrik ROI'lerden yapılan ADC ölçümlerine ait çizgi grafikleri (birinci, ikinci ve üçüncü ölçüm seti).

Şekil 4.2 İskemik hemisferlerde iskemik alanın dış sınırından 4 mm, 8 mm ve 12 mm uzaklıklarda belirlenen ROI'lerden ve karşı hemisferdeki simetrik ROI'lerden yapılan ADC ölçümlerine ait çizgi grafikleri (dördüncü ölçüm seti ve dört ölçümün ortalamaları).

Şekil 4.3 Çalışma grubunda iskemi alanına 4, 8 ve 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin ve simetrik ROI'lerin ADC değerleri ve bu dört ölçümün ADC ortalamaları ile hesaplanan rADC değerlerine ait çizgi grafiği.

TABLULAR

Tablo 2.1. İskemik inmede risk faktörleri

Tablo 2.2 İskemik İnmede Bamford sınıflaması

Tablo 2.3 İskemik İnmede TOAST sınıflaması

Tablo 2.4 TOAST sınıflamasına göre kardioemboli kaynakları

Tablo 4.1 Çalışma grubundan seçilen 30 olgunun yaş değerleri ve cinsiyet dağılımları.

Tablo 4.2 Çalışma grubundan seçilen 30 bireyde tekrarlanan dört ADC ölçümüne ait sınıf içi (Intraclass) korelasyon katsayıları

Tablo 4.3 Çalışma grubundan seçilen 30 bireyde her iki hemisferdeki simetrik ROI'lerden yapılan birinci ADC ölçümleri, ikinci ADC ölçümleri ve ADC ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması.

Tablo 4.4 Çalışma grubunun yaş değerleri ve cinsiyet dağılımları.

Tablo 4.5 Çalışma grubunun değerlendirme saati değerleri ve iskemi taraf dağılımları.

Tablo 4.6 Çalışma grubunda iskemik alanın dış sınırına 4, 8 ve 12 mm uzaklıktaki farklı dörder ROI'den ölçülen ADC değerleri ile noniskemik hemisferdeki simetrik ROI'lerin ADC değerlerinin ve iskemik hemisferde iskemi alanı dış sınırına aynı uzaklıklardaki ROI'lerden ölçülen ADC değerlerinin ortalaması ile simetrik ROI'lerin ortalamasının karşılaştırılması.

Tablo 4.7 Çalışma grubunda iskemik alanın dış sınırına 4, 8 ve 12 mm uzaklıktaki farklı dörder ROI'den ölçülen ADC değerlerinin ve bu dört ölçümün ortalamalarının karşılaştırılmalarına ait p değerleri.

Tablo 4.8 Çalışma grubunda iskemik alanın dış sınırına 4, 8 ve 12 mm uzaklıktaki farklı dörder ROI'den, noniskemik hemisferdeki simetrik ROI'lerden yapılan ADC ölçümlerine ve iskemi alanı dış sınırına aynı uzaklıklardaki ROI'lerden ölçülen ADC değerlerinin ortalaması ile simetrik ROI'lerin ortalamasına göre hesaplanan rADC değerleri.

GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler olay terimi kan damarlarını ilgilendiren patolojik bir süreç sonucu beyinde oluşan tüm bozuklukları içermektedir. Serebrovasküler olay ölüm sebepleri arasında 3. sırada olup özellikle yaşlı popülasyonda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Serebrovasküler olay birbirinden bağımsız birçok risk faktöründen etkilenerek gelişmektedir. Serebrovasküler olay sonucu akut gelişen nörolojik defisit tablosuna inme denir.

Tüm inmeler lezyon patolojisine göre iskemik inmeler ve hemorajik inmeler olmak üzere iki gruba ayrılır (2).

İskemik inmeler, kan akımı bozulan damar ve bu damarın suladığı beyin bölgesinin fonksiyonuna bağlı olarak farklı nörolojik sendromlarla kendini gösterir(3).

İskemi alanı etrafında perfüzyonu bozulmuş ancak henüz infarkta uğramamış hücrelerden oluşan iskemik penumbra izlenir. İskemik penumbraya yönelik erken ve doğru tedavi uygulanırsa bu bölgedeki hücrelerin ölümüne bağlı gelişecek nörolojik defisitlerin önüne geçilmiş olur.

Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme (DAMRG) iskemik inme erken dönem tanısında en yüksek duyarlılığa sahip görüntüleme yöntemidir (4).

DAMRG su moleküllerinin difüzyon hareketine duyarlı bir görüntüleme yöntemi olup günümüzde en sık akut serebral iskeminin erken dönem tanısında kullanılmaktadır. DAMRG bunun dışında intrakranial demyelinizan patolojiler, tümörler, enfeksiyonlar, travmatik beyin hastalıkları, spinal kord iskemileri, plevral efüzyonların tiplendirilmesi, araknoid kist-epidermoid kist ayırımının yapılması gibi pek çok klinik durumda da kullanılmaktadır.

DAMRG'leri "apparent diffusion coefficient" (ADC) haritaları ile birlikte değerlendirilir. ADC haritaları ile T2 sinyali ortadan kaldırılmakta ve difüzyon katsayısının matematiksel ölçümü yapılabilmektedir.

Çalışmamızda, girişimsel olmayan, kısa, tekrarlanabilen bir tetkik olan DAMRG ile akut iskemisi olan hastalarda, iskemik alanı çevresinde, karşı beyin parankimi ile karşılaştırıldığında farklı uzaklıklardan ölçülen ADC değerlerinde fark olup olmadığı araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

2.1 İnme

İnme Tanımı

İnme; bir serebral damarın tıkanması (aterotrombotik ve ya embolik) sonucu bir infarkt ve anormal bir damarın (anevrizma, arteriovenöz malformasyon) yırtılması ve ya beyin parankiminde arteriyel yırtılma sonucu spontan kanama ile gelişen bir sendromdur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inme terimini “ ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen damarsal kökenli, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular olarak tanımlamıştır”. Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama ve 24 saatten kısa süren geçici ataklar tanımlama dışında bırakılmıştır (5).

Öldürücülüğünün yanı sıra oluşturduğu sakatlıklar; kişi, aile ve toplum üzerinde psikososyal problemlere yol açmasının yanı sıra, ekonomik yönden de yük teşkil etmektedir. Serebrovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisi, bu yönleriyle çok önemlidir.

Batı toplumlarında inmenin yaklaşık %85'i iskemi, %15'i hemoraji nedeniyle meydana gelmektedir. Ülkemizde inme hastalarının genel özellik ve risk faktörlerinin araştırıldığı hastane tabanlı, çok merkezli bir çalışmada; iskemik inme %72, hemorajik inme %28 oranında bulunmuştur (6). Hemorajik inme oranının batı toplumu oranlarından daha yüksek olmasının en önemli nedeni, majör risk faktörü hipertansiyonun iyi tanınmaması ve tedaviye katılımdaki kesintiler olabilir (7).

İnme insidansı: Belirli bir zaman periyodunda, bir popülasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularının risk altındaki nüfusa bölünmesi ile elde edilen hızdır. İnsidans çalışmalarında ideal sonuçlar elde etmek için; inmenin tanımı iyi yapılmalı, geçici iskemik atak dışlanmalı, popülasyon sınırlama yapılmaksızın incelenmeli, ilk atak olmalı, yaşlara göre insidans incelenmeli ve inceleme kayıtları iyi tutulmalıdır. Altı büyük çalışmanın sonucuna göre yaşlara göre yıllık inme insidansı 55-64 yaş arasında 1.7-3.6/1000, 65-74 yaş arasında 4.9-8.9/1000, 75 yaş ve üzerinde 13.5-17.9/1000'dir. Kırkbeş yaş öncesi gelişen inmeler tüm inmelerin %3-5'ni oluşturdukları için inme insidansını tahmin etmek güçtür. Erkeklerde 55-64 yaş arasında inme insidansı kadınlara göre 2-3 kat fazla iken 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır (8).

İnme prevalansı: Belirli bir zamanda bir popülasyondaki eski ve yeni olgu sayısının risk altındaki nüfusa bölünmesiyle elde edilen bir orandır. İnme insidansına

ve yaşayabilen hastalara bağlı olan bu oran yaşla birlikte artmaktadır (14). Batı toplumunda inme prevalansı 8/1000, Japonyada ise 20/1000 olarak saptanmıştır. Bizim ülkemizde henüz sağlıklı veriler yoktur (9).

İnmeye bağlı ölümlerin azalması ortalama yaşam süresinin uzamasına ve inme insidansının azalmasına bağlanmaktadır (10).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar inme sonrası yaşam oranında yükselmeyi göstermektedir. Ancak iskemik inmelere oranla intraserebral kanamalar sonrasında yaşam oranı daha yüksektir. Bu nedenle iskemik inmelerde risk faktörlerinin belirlenmesi ve korunmaya yönelik çalışmalara gerek duyulmaktadır (11).

2.1.1 İnme risk faktörleri

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlık yaratan etkenler risk faktörü olarak tanımlanır. İnme için risk faktörlerinin saptanması, koruyucu hekimlik uygulamaları açısından önem arz etmektedir. İskemik inme görülme sıklığı yaşla birlikte artan, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenen ve çok sayıda risk faktörünü barındıran multifaktöriyel bir hastalıktır. Risk faktörlerini azaltmak veya ortadan kaldırmak, inmenin önlenmesinde bir adım ve kişiler için bir bilinçlenmedir (8).

Tablo 2.1. İskemik inmede risk faktörleri (12)

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri	b. Kesinleşmemiş risk faktörleri
a) Yaş	1-Alkol kullanımı
b) Cinsiyet	2-Obezite
c) Aile öyküsü	3-Beslenme alışkanlıkları
d) Irk (Çin, Japon ırk)	4-Fiziksel inaktivite
2. Değiştirilebilen risk faktörleri	5-Hiperhomosisteinemi
a. Kesinleşmiş risk faktörleri	6-Hiperkoagulabilite
1-Hipertansiyon	7-Hormon replasman tedavisi
2-DM, glikoz intoleransı	8-İlaç kullanımı ve bağımlılığı
3-Kalp hastalıkları	9-İnflamasyon
4-Hiperlipidemi	10-Migren
5-Orak hücreli anemi	11-Fibrinojen yüksekliği
6-Sigara kullanımı	
7-Asemptomatik karotis stenozu	
8-Geçici iskemik atak ve tanımlanmış inme	

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş: İnme insidansı, ilerleyen yaş ile birlikte artış gösterir. İnme için en önemli risk faktörünün ileri yaş olduğu söylenebilir. İnme geçirenlerin yaklaşık % 70'i 65 yaşın üzerindedir. 55 yaşından sonraki her dekatta bu riskin iki kat arttığı bildirilmiştir (12).

İrk: Siyah ırkta, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı beyaz ırka göre daha yüksektir (12).

Cinsiyet: İnme insidansı erkeklerde kadınlara göre 1.25 kez daha fazladır. Bununla birlikte kadınların yaşam süresi erkeklerden daha uzun olduğu için inme nedeni mutlak ölüm sayısı kadınlarda daha yüksektir (13).

Aile öyküsü: Burada benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler önemli rol oynamaktadır. Birinci derece akrabalarda inme öyküsünün varlığı inme riskini artırır. Monozigot ikizlerde inme riski dizigot ikizlere göre daha yüksektir. Yapılan araştırmalar tek bir genden ziyade birden fazla genin inmeye yatkınlık oluşturduğunu ve çevresel faktörlerle ilişkinin önemli olduğunu göstermektedir (12).

Değiştirilebilen Kesinleşmiş Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Hipertansiyon toplumda prevalansı yüksek olan önemli bir risk faktörüdür. Kronik hipertansiyon ve ateroskleroz büyük arter tıkanma veya embolizmini kolaylaştırır. Sistolik hipertansiyon, diastolik hipertansiyon ve kombine sistolik ve diastolik hipertansiyonun herbiri tüm inmeler için risk faktörüdür (14).

Diabetes mellitus (DM), hiperinsülinemi, glikoz intoleransı: Her birinin varlığı inme riskini artırır. Aterosklerotik hastalığı olanlarda DM varlığında, inme insidansı, DM olmayanlara göre iki kat daha yüksektir (14).

Kardiyak hastalık: İskemik inmelerin % 20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde kriptojenik inmelerin % 40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. Akut miyokard infarktüsü, özellikle ilk günler veya takip eden haftalarda, intrakardiyak mural trombus nedeniyle serebral emboliye neden olabilir. Atriyal fibrilasyon ile birlikte veya yalnız olarak mitral stenoz, infektif endokardit, interseptal anevrizma, patent foramen ovale, mitral valv prolapsusu, dilate kardiyomyopatiler gençlerde en sık embolijenik kalp hastalıklarıdır. Kardiyembolik inmelerin yaklaşık yarısı atriyal fibrilasyonlu olgularda ortaya çıkmaktadır. Atriyal fibrilasyon bağımsız olarak inme riskini 2-3 kat artırır (15). Orta yaş ve üzerinde sık

görülen bir kardiyemboli sebebi miyokard infarktüsüdür.

Dislipidemi: Serum kolesterol ve LDL (low density lipoprotein) düzeyi yüksekliği iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür. Ekstrakranial doppler ultrasonografi kullanılarak yapılan çalışmalar kolesterol seviyesi ile karotis intima-media kalınlığının paralellik gösterdiği ve Hemogloblin-coA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) asemptomatik karotis aterosklerozunu azalttığı ve yavaşlattığı göstermiştir (8).

Geçici iskemik atak ve tamımlanmış inme: Geçici iskemik atak bir vasküler sistemin iskemisine bağlı olarak meydana gelen ve yirmi dört saatten daha kısa süren fokal beyin disfonksiyonuna bağlı gelişen belirti ve bulgulardır. Sık tekrarlayan geçici iskemik ataklar yüksek inme riski taşır. Bir önceki inme, ikinci bir inme için tek başına bir risk faktörüdür (8).

Sigara: Sigara içilmesi, prevalansı oldukça yüksek olması (% 25) nedeniyle önemli bir risk faktörü olup 1980’li yıllardan beridir yapılan çalışmalarda iskemik inme için relatif riski 1.8-6 olarak bulunmuştur (16). Sigara içmenin kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselttiği, trombosit agregasyonunu, hematokriti ve kan vizikositesini artırdığı gösterilmiştir (8).

Asemptomatik karotis stenozu ve karotis üfürümü: Karotis üfürümü olanlarda yıllık inme insidansı % 1-2 dir. İnme riski stenozun derecesinin artmasıyla yükselmektedir.

Orak hücreli anemi: Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan orak hücreli aneminin prevalansı düşük olmakla birlikte relatif riski 200-400 kat daha yüksektir. Bu hastalarda 20 yaşına kadar inme prevalansı ise % 11 dir. Olgularda sık kan transfüzyonu uygulanan grupta inme riski yılda % 10’dan % 1’e düşmektedir (17).

Değiştirilebilen Kesinleşmemiş Risk Faktörleri:

Alkol: Alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişki oldukça kompleks olup bu risk profilinin iskemik inme için ‘J’ şeklinde olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda günde iki kadehe kadar alkol tüketiminin HDL kolesterol (high density lipoprotein) artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskini % 23 oranında azalttığı bildirilmiştir. Fakat daha yüksek miktardaki alkol hipertansiyon, hiperkoagulabilite ve kardiyak aritmilerde artışa yol açarak iskemik ve hemorajik inme riskini artırır (18).

Yüksek homosistein düzeyi: Plazma homosistein düzeyinin 16 mikromol/L üzerindeki değerleri hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir. Homosistein protein oluşturmeyen sülfidril grubu içeren bir aminoasit olup metiyonin metabolizmasında oluşmaktadır. Homosistein B12 ve B6 vitaminlerinin transsülfürasyon ve remetilasyon döngülerinin kesiştiği noktada bulunur. Bu vitaminlerin azaldığı durumlarda homosistein serum düzeyinde artma görülür. Hiperhomosisteineminin reaktif O₂ ürünleri oluşturarak veya direkt olarak endotelial düz kas hücre işlevini etkileyerek aterosjenik süreci başlattığı düşünülmektedir. Serum homosistein düzeyinde yükselme özellikle çocukluk çağında ve genç erişkinlerde inme için bilinen bir risk faktörüdür.

Obezite: Vücut kitle indeksinin (kilo/boyun karesi) 30 kg/m² 'nin üzerinde olması ile karakterizedir. Hızlanmış ateroskleroza yol açan bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Obezitesi olan kişilerde hem hipertansiyon hem de DM daha sık görülür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda erkeklerde abdominal obezitenin, kadınlarda obezite ve kilo alımının inme için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (8).

Hiperkoagülabl durumlar: Hiperkoagülabiliteye yol açan trombofililer (Protein C, S eksikliği, antitrombin 3 eksikliği, protrombin 20210 gen mutasyonu) öncelikle venöz trombozlara yol açmakla birlikte iskemik inmelere de neden olabilmektedir. Bir diğer hiperkoagülabilitenedeni olan antifosfolipid antikoru sendromunun da inme riski olup olmadığı tartışmalıdır. Son çalışmalarda tüm bu hiperkoagülabilitenedenen olabilen faktörlerin bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilmesi kesinleştirilmemiş olup birincil inme korunmasına alınmaları konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (12).

Yüksek fibrinojen düzeyi: Serum fibrinojeni, diğer risk faktörleri ile birlikte aterogenezis sürecine ve arteriyel trombus oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Sigaranın bırakılması, egzersiz ve fibrat tedavisi plazma fibrinojen düzeyini düşüren; dolayısıyla da inme riskini azaltan girişimlerdir (8).

İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Amfetamin, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapan maddelerin kullanımının hem hemorajik, hem de iskemik inmeye yol açtığı bilinmekteyse de bu konuda yapılmış geniş epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir. Bu maddeler ani kan basıncı yükselmesi, vaskülit ve hematolojik bozukluklara yol açarak etkilerini göstermektedirler (8).

Oral kontraseptif kullanımı: Son yıllarda kullanılan düşük estradiollü ve kombine preparatlarla yapılan çalışmalarda iskemik ve hemorajik inme riskinde hafif bir artış gözlenmiştir. Özellikle 35 yaşın üzerinde, sigara içen, migren ve hipertansiyonu bulunan ve ailede inme öyküsü olan kadınlara diğer kontrasepsiyon yöntemleri önerilmektedir (19).

Migren: Son yıllarda yapılan çalışmalarda migrenin iskemik inme için risk faktörü olduğu, auralı migrenlilerde bu oranın daha yüksek olduğu, 45 yaşından büyük, sigara içen ve oral kontraseptif kullanan migrenli kadınlarda bu riskin daha da yüksek olduğu bildirilmiştir (18).

Fiziksel inaktivite: Çeşitli çalışmalarda düzenli fiziksel egzersizin inme riskini azalttığı bulunmuştur (20). Bu azalma diğer bilinen risk faktörlerinin (obezite, hipertansiyon, hiperglisemi), yanısıra HDL kolesterol (high density lipoprotein) seviyesinin artışına bağlı olabilir. Koruyucu fiziksel aktivitenin sıklığı ve süresi tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte 'National Institute of Health' tarafından her gün 30 dakikalık egzersiz önerilmektedir (12).

Beslenme alışkanlıkları: Diyetteki yağ miktarı, çeşidi ve balık tüketimi ile koroner arter hastalıkları arasında ilişki bulunmakla birlikte inme ile ilişkileri halen çelişkilidir. Yapılan çalışmalarda diyetle C ve E vitaminleri eklenmesinin inme riskini düşürmediği ve en fazla sebze ve meyve tüketen grupta relatif inme riskinin daha düşük (0.69) olduğu bulunmuştur (21).

İnflamasyon: Aterosklerotik plağın oluşmaya başlaması, gelişmesi ve plağın aktivasyonunda inflamasyonun rolünün gösterilmesi ilgi çekici bir konu olmuştur. Enfeksiyona ikincil olarak hem sistemik; hem de direk arteriyel invazyon yolu ile aterosklerotik süreç başlayabilir. Aterosklerotik karotis plaklarında chlamidya pnomonias isimli bakterilerin bulunması yine plak destabilizasyonunda enfeksiyonun rolünü göstermektedir (12). İskemik inme geçirenlerde akut faz reaktanı olan C-reaktif protein ve serum amiloid-A düzeyi yüksek olarak bulunmaktadır. Bu bulgular inflamasyonun ateroskleroza hızlandırdığı ve uygun bir çevre hazırladığı görüşünü desteklemektedir.

2.1.2 Fizyopatoloji

Ortalama bir yetişkin beynine kan akımı olağan koşullarda dinlenme halinde dakikada 100 gram beyin dokusu başına 50-55 ml, aynı koşullarda oksijen tüketim miktarı da dakikada 100 gram beyin dokusu başına 165 mmol ölçülmüştür (22).

İstirahatte, her kardiyak kasılma sonrasında 70 ml kan salınır; bunun 10-15 ml'si beyine tahsis edilir. Normal serebral kan akımını sağlamak üzere, her bir internal karotid arterde dakikada 350 ml, vertebrobasiller sistemde ise dakikada 100-200 ml kan akımı söz konusudur (23).

İskemik inme hipotansiyon veya hemodinamik nedenlerle oluştuysa arteriyel sınır veya "watershed" alanları tutulabilir. Kollateral kan akımının varlığında ana arter oklüzyonu mevcut ise arteriyel sulama alanının merkezinde kama şeklinde infarkt oluşabilir. Kollateral kanlanma alanının yokluğunda arter tarafından sulanan tüm alanda infarkt meydana gelir. İnternal karotid arter gibi büyük bir arter tıkanmasında multilobar infarkt ile bunu çevreleyen ödem gelişebilir. Emboli nedeniyle oluşan infarktlar serebral korteks ile beyaz cevher arasındaki bileşkeye yerleşme eğilimindedirler. İnfarktın erken reperfüzyonu pıhtı lizise uğradığı zaman oluşur bu da hemorajik transformasyona neden olabilir. Kardiyak emboliler genelde rekanalize olma eğilimindedir. Kırksekiz saat sonra çekilen anjiyografide %90 oranında açılma gözlenir. Bu rekanalizasyon eğilimi kardiyoembolik inme sonrası daha sık görülen hemorajik transformasyonun nedeni olabilir (24).

Beyin yüksek oksidatif metabolizma ve yoğun glutamaterjik sinaptik aktivite nedeniyle diğer dokulara göre eksitotoksisiteye ve serbest radikallere daha duyarlıdır. İskemide nekrotik hücre ölümüne ek olarak apoptotik mekanizmalar da rol oynar. İskemide apoptotik mekanizmalar mitokondri, DNA, endoplazmik retikulum gibi hücre içinden ya da hücre yüzeyine yerleşmiş olan nörotropin reseptörü P75 (p75 NTR), tümör nekroz faktör reseptör-1 (TNFR-1) gibi ölüm reseptörleri tarafından başlatılabilir (25). Kan akımı dakikada 100 gram beyin dokusu başına 18 ml'nin altına düşerse beyin elektriksel etkinliği kaybolur. Kan akımı 100 gram beyin dokusu başına dakikada 8 ml'ye düşerse hücre zarı yetmezliği eşiği geçilmiş olur, geri dönüşümsüz hücre hasarı gelişmeye başlar (22). Bu eşiklerin arasındaki kurtarılabilir beyin dokusuna Astrup ve arkadaşları tarafından iskemik penumbra adı verilmiştir (26). Penumbra tıkanmanın erken döneminde tromboliz ile tekrar kan sağlanması ve/veya nöroprotektif ajanların kullanılmasıyla potansiyel olarak kurtarılabilir. Ancak hem deneysel hem de klinik çalışmalarda bu zaman penceresinin 2-3 saatle sınırlı olduğu saptanmıştır (25).

İskemi beyin enerji metabolizmasında bozulmaya, aerobik glikoliz kaybına, intraselüler sodyum ve kalsiyum birikimine, eksitotoksik nörotransmitterlerin

salınımına, lokal asidoz ile birlikte laktat seviyelerinde yükselmeye, serbest radikal üretimine, lipaz ve proteazların fazla aktivasyonuna ve hücre ölümüne neden olur (27). Kan akımı normalin %16'sından daha fazla azaldığı zaman (<12ml/100 gr./dak) ATP hızla tükenir, anoksik depolarizasyon ortaya çıkar (28). Akut dönemde aşırı glutamat salıverilmesi nedeniyle N-metil-D-aspartik asid (NMDA) ve non-NMDA reseptörleri aktive olur. Hücre içine NMDA reseptörlerinden yoğun kalsiyum (Ca²) girişi sonucunda Ca² bağımlı enzimlerin aktivasyonu ve serbest radikal oluşumu ile gecikmiş hücre ölümü gerçekleşir. Serbest radikaller nükleik asitlere, lipidlere ve proteinlere başlanarak hücreleri zedeler. Kan beyin bariyerini bozarak beyin ödeme, kanamaya ve inflamatuvar hücrelerin beyin parankimine geçişine neden olur. Nöron kaynaklı nitrik oksit (NO) artışı nörotoksiktir, endotel kaynaklı NO ise rezidüel kan akımını artırarak koruyucu rol oynar. Reperfüzyon sırasında endotel kaynaklı NO ve peroksinitrit oluşumu kan beyin bariyeri hasarına yol açabilir. Kalsiyumun hücre içindeki artışı lipaz, proteaz, endonükleazların aktivasyonu, mitokondriyal yüklenme ve serbest radikal oluşumunu arttırarak nöron ölümünü tetikler. Ölüm reseptörlerinin uyarılması ve mitokondriyal yolun aktivasyonu kaspaz 3,7 gibi yürütücü kaspazların aktif formlarına dönüşmesine ve çeşitli nükleer, sitoplazmik ve membranöz proteinlerin parçalanmasına neden olur. Katepsin ve kalpain gibi proteazların sınırlı aktivasyonu apoptozu tetiklerken şiddetli aktivasyonu nekroz gelişimine neden olur. Matriks metalloproteazlar damar bazal laminasındaki bağ dokusunu yıkararak kan beyin bariyeri hasarını artırır. İskemik bölgeye lökosit infiltrasyonunun olması geç iskemik hasarın ilerlemesine yol açar (25).

İntraserebral kanamada kanın ekstrasvazasyonu parankim dokuyu parçalar ve kitle etkisi oluşturur. Kan beyin bariyerini bozarak ödeme neden olur. Komşu beyin dokusuna bası gelişir. Kanamanın büyüklüğü ve yerleşimi kliniği belirler. İntraserebral kanama en sık sabah sekiz ile akşam sekiz saatlerinde gerçekleşir. Bu sirkadiyan ritmin fizyolojik kan basıncı tepe noktası ile çakışması intraserebral kanamada kan basıncı yüksekliğinin etkisi düşüncesini desteklemektedir (29).

2.1.3 İnme Sınıflandırılması

Tüm inmeler lezyon patolojisine göre iskemik inmeler ve hemorajik inmeler olmak üzere iki gruba ayrılır.

2.1.3.1 Hemorajik İnmeler :

Hemorajik inmeler, subaraknoid hemoraji veya intraserebral (intraparankimal) hemoraji sonucunda gelişir. Subaraknoid hemoraji beyni çevreleyen zarlar ve beyin-omurilik sıvısına olan bir kanama şeklidir. Genelde beyin tabanındaki Berry anevrizmalarının yırtılmalarına bağlı olarak gelişir. İntraparankimal hemoraji adı da verilen intraserebral hemoraji sıklıkla küçük kan damarlarındaki mikroanevrizmaların (Charcot-Bouchard anevrizmaları) yırtılmasına bağlıdır. Bunlar hipertansiyon nedeniyle zayıflayıp yırtılmaktadır. Etraf beyin dokusuna olan kanama sonucu komşu yapılar ve damarlar basıya uğrayarak klinik bulgular açığa çıkmaktadır. Son zamanlarda artan bir şekilde tanınabilen bir neden de amiloid anjiopatidir. Yüksek oranda rekürren hemoraji yapan amiloid anjiopatide amiloid β -protein birikmesi sonucu damarlarda birtakım değişiklikler olur (30,31).

2.1.3.2 İskemik İnmeler :

İskemik inmeler, kan akımı bozulan damar ve bunun suladığı beyin bölgesinin fonksiyonuna bağlı olarak farklı nörolojik sendromlarla kendini gösterir. Temel nörolojik bulgular değerlendirilerek infarkt yeri ve genişliğini yansıtan infarkt subtiplerinin belirlenmesi ve dolayısıyla prognoz tahmin edilmesi mümkündür. Bamford ve arkadaşları tarafından 1991’de geliştirilen sınıflama bu temele dayanarak yapılmıştır (3). Etiyolojiye yer vermeyen bu sınıflama ile iskemik inmeler 4 subtipe ayrılır:

Tablo 2.2 İskemik İnmede Bamford sınıflaması

- | |
|---|
| a) Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI) |
| b) Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI) |
| c) Laküner infarktlar (LACI) |
| d) Posterior sirkülasyon infarktları (POCI) |

İskemik İnmede Bamford sınıflaması

a) TACI (Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları): Akut gelişen hemiparezi (duyu kusuru ile birlikte veya değil), yeni gelişen kortikal defisit (örneğin afazi, ihmal) ve homonim hemianopsi bulgularının hepsinin bir arada bulunması ile tanınır ve a.serebri media alanının büyük bir bölümünü kapsayan bir infarktın varlığına güvenilir bir şekilde işaret eder. Bilinç bozukluğu gibi nedenlerle bir bulgu

(sıklıkla hemianopsi) yeterince test edilemezse bu bulgunun var olduğu kabul edilir. Bu genişlikte bir infarktın a.serebri media'nın proksimal oklüzyonu veya a. karotis interna oklüzyonu sonucu gelişmesi beklenir.

b) PACI (Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları): Daha sınırlı bir klinik sendromdur. TACI sendromu oluşturan üç komponentin (motor / duysal, kortikal bulgular, hemianopsi) sadece ikisinin varlığı (sağ hemiparezi, afazi veya sol hemiparezi, ihmal gibi) veya motor duysal bulguların bir vücut parçasında sınırlı kalması (monoparezi gibi) veya yeni gelişmiş izole kortikal disfonksiyon bulgusu (izole afazi gibi) ile tanınır ve a. serebri media dallarından birinin veya nadiren a. serebri anterior'un tıkanmasına bağlı bir infarkta işaret eder.

c) LACI (Laküner İnfarktlar): Kortikal bulgular ve hemianopsinin olmadığı; motor ve/veya duysal bulguların yüz, kol ve bacağın hepsini ya da en azından ikisini içeren durumlardır. Penetran arterlerin birinin tıkanıklığına bağlı küçük, derin infarktlara işaret eder.

d) POCI (Posterior Sirkülasyon İnfarktları): Vertebrobaziler sistemin suladığı oksipital loblar ile beyin sapı ve serebellum tutulumunu gösterir. Hemianopsi, beyin sapı bulguları ve serebellum bulgularının herhangi bir kombinasyonunun görülmesi ile tanınır ve vertebrobaziler sistemi oluşturan arterlerin proksimal veya distal oklüzyonunu işaret eder.

İskemik İnmede Etiyolojik Sınıflama

İskemik inmeler trombotik, embolik ve hemodinamik mekanizmalar sonucu gelişir. Trombotik infarktlar genellikle aterosklerotik plakların üzerine trombüs yerleşmesi sonucu gelişirken embolik infarktlar bir arterin uygun kollateral kan akımı bulunan bölgesinin distalindeki bir noktada emboli ile tıkanması sonucu gelişirler. Hemodinamik infarktlar global serebral perfüzyonun kritik olarak düşmesi sonucu gelişir. İnfarkt mekanizmasının belirlenmesi klinikte çoğunlukla imkansız ve pratik değildir. Klinik ve nöroradyolojik bulguların bazı iskemik inme alt gruplarında benzerlik göstermesi ve mikst sendromların sıklıkla bir arada olması nedeniyle katı bir etiyojik sınıflandırma yapılması güçtür. Günümüzde iyi kabul görmüş ve en yaygın kullanılan sınıflandırma 1993 yılında yayınlanan TOAST 'Trial Of Org 10172 in Acute Stroke Treatment'' sınıflamasıdır. TOAST sınıflaması klinik verilerin yanısıra etiyojiye de yer verir ve 5 kategori içerir (33,34).

Tablo 2.3 İskemik İnmede TOAST sınıflaması (33)

- a) Büyük arter ateroskerozu (Tromboz veya Emboli)**
- b) Kardioembolizm**
- c) Küçük damar oklüzyonu (Lakün)**
- d) Diğer belirlenebilir nedenler**
- e) Nedeni belirlenemeyenler**

a) Büyük arter ateroskerozu: Bu tip enfarktlar hemen her zaman serebrovasküler ateroskleroz için belirgin risk faktörlerine sahip olan hastalarda meydana gelir.

Büyük arter aterosklerotik enfarktlarının mekanizması plak ülserasyonu sonucu damardan damara embolizasyon veya arteriyel stenozdan önce meydana gelen trombozdur. Arterden artere emboli serebral enfarktların en sık nedenidir. Ana serebral arterlerin proksimalindeki ateromatöz lezyondan kopan emboli daha distaldeki dallardan birini tıkayarak enfarkta neden olmaktadır. Emboli, ekstrakraniyal arterler, ana serebral arterler, vertebral veya baziller arterden kaynaklanabilir.

Bu tip enfarktları klinik olarak diğer tiplerden ayırt etmek oldukça güçtür. TOAST sınıflamasına göre hastalarda klinik ya da görüntüleme yöntemleriyle ana serebral arterlerde veya bunların kortikal dallarında %50' den fazla darlığın bulunduğu vakalar büyük arter ateroskerozu olarak sınıflandırılmıştır. Hastada kortikal ya da beyin sapı ve serebellar fonksiyon bozukluklarına ait klinik bulgular olmalıdır. Aynı sahada geçici iskemik atak öyküsü, karotis üfürümü, azalmış pulsasyon olması klinik olarak tanıyı destekler. Ayrıca Beyin Bilgisayarlı Tomografisi (BT) veya Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)' de kortikal ya da serebellar lezyon, beyin sapı ya da subkortikal lezyonun 1.5 cm' den daha büyük olması büyük arter aterosklerozuna işaret eder. Arteriyografi veya sonografi ile ekstrakraniyal veya intrakraniyal olarak %50' den fazla darlığın gösterilmesi tanıyı destekler. Buna karşılık minimal darlık varlığında ya da darlık olmaması halinde büyük arter aterosklerozuna bağlı inme tanısı konulmamalıdır. Ayrıca diğer tanısal çalışmalarla kardiyak kaynaklı embolizm dışlanmalıdır.

b) Kardioembolik İnfarktlar: İskemik inmelerin yaklaşık %25-30'u

serebral embolizme bağlıdır. Dolaşımında herhangi bir yerden kaynaklansa da esas emboli kaynağı kalptir. Embolinin tümü veya bir kısmı dolaşım içinde ilerleyerek daha küçük çaplı bir arteri tıkar; böylece daha öteye kan geçişi engellenerek belirli bir alan beslenemez ve infarkt tablosu oluşur.

Kardioembolik inmeler kısmen daha genç yaşları ilgilendirir ve sıklıkla hızlı gelişerek saniyeler-dakikalar içinde maksimal defisit açığa çıkarırlar. Multipl damar alanlarında geçici iskemik atak veya infarkt, kortikal dal oklüzyonları, hemorajik infarkt, sistemik embolizasyon, akut inme semptomları yanında başağrısı ve epileptik nöbet gibi özellikler kardioembolik inmelerde daha sıktır. BT/MR'da bir arter alanına uyan geniş kortikal infarkt görüleceği gibi değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyon da görülebilir.

Kardioembolik infarkt tanısı emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanması ile konur. En sık emboli nedeni olan kalp hastalıkları atrial fibrilasyon, miyokard infarktüsü, kalp kapak hastalıkları ve trombüstür (35,36,37). TOAST sınıflamasında potansiyel kardioemboli kaynakları yüksek risk grubu ve orta risk grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır (Tablo 3). Bu hastalıklarda %2 ile %35 arasında değişen oranlarda serebral emboli görüldüğü belirtilmektedir.

Yüksek Riskli Nedenler	Orta Riskli Nedenler
Mekanik protez kapak	Mitral kapak prolapsusu
Atrial fibrilasyonlu mitral stenoz	Mitral annuler kalsifikasyon
Atrial fibrilasyon (AF)-"yalnız" AF hariç	AF olmadan mitral stenoz
Sol atrium/atrial appendikste trombüs	Sol atrial turbulans
Hasta sinüs sendromu	Konjestif kalp yetmezliği
Yeni miyokard infarktüsü (<4 hafta)	Patent foramen ovale
Sol ventrikülde trombüs	Atrial flutter
Dilate kardiomyopati	Yalnız atrial fibrilasyon
Akinetik sol ventriküler segment	Bioprotez kalp kapağı
Atrial miksoma	Nonbakteriel trombotik endokardit
Enfektif miyokardit	Atrial septal anevrizma
	Hipokinetik sol ventriküler segment
	Miyokard infarktüsü (>4 hafta, <6 ay)

c) Küçük Damar veya Penetran Arter Hastalığı :

Tüm iskemik inmelerin %20-25'inden sorumludur. Bu tip enfarktlar penetran arterlerin tıkanıklığına bağlı gelişen küçük iskemik lezyonlardır. “Laküner enfarktlar” olarak da adlandırılırlar ve “lakün” terimi enfarktlı dokunun makrofajlar tarafından ortadan kaldırılmasından sonra geriye kalan küçük boşluğu tanımlar.

Laküner enfarktlar beynin derin bölgelerine ve beyin sapına lokalize olabilirler. En sık tutulan bölgeler basis pontis, internal kapsül arka bacağı ve kaudat nukleustur.

Lakünler asemptomatik olabildiği gibi kortikal bulgu, görme alanı defektleri ve bilinç kaybı yapmadan motor ve/veya duysal belirtilerle giden tipik sendromlara yol açarlar. Klasik laküner sendromların (pür motor inme, pür sensoryal inme, ataksik hemiparezi, dizatri-beceriksiz el sendromu) yanında nöroradyolojik olarak 1.5 cm'den küçük, derin infarktların görülmesiyle tanı konur. Bazı olgularda görüntüleme yöntemleri negatif kalabilir.

d) Diğer Tanımlanmış Nedenlere Bağlı İskemik İnmeler

Bu grupta primer ve sekonder santral sinir sistemivaskülitleri, CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) ve serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon yer almaktadır. Hiperkoagülabilité durumları ve hematolojik hastalıklar da bu grup içindedir. Bu grup tüm iskemik inmelerin yaklaşık %5' ini oluşturur. Hastaları bu gruba dahil etmeden önce kardiyembolizm ve büyük arter aterosklerozu dışlanmalıdır.

e) Nedeni Belirlenemeyenler: Yapılan tüm tanısal çalışmalara rağmen bazen enfarktın kaynağı belirlenemeyebilir. Bunun temel nedenlerinden biri laboratuvar çalışmasının ya yapılmamış ya da uygun zamanda gerçekleştirilmemiş olmasıdır. Bu enfarktların yaklaşık %40' ı laküner enfarkt kategorisindedir. Nedeni belirlenemeyen iskemik inme şeklinde sınıflanan vakalar kardiyak emboli ve geniş arter trombusüne yol açacak risk faktörü veya hastalık öyküsüne sahip değildirler. Son dönemde nedeni belirlenemeyen enfarkt vakalarının hiperkoagülabilité durumlarına neden olan hematolojik bozukluklar ile açıklanabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca birden fazla etiyolojik neden

bulunduran vakalar da bu gruba dahil edilmektedir.

2.2 Serebral İskemide Görüntüleme

2.2.1 Bilgisayarlı Tomografi

Rutin klinik uygulamada inme hastalarında en sık başvuru olan görüntüleme yöntemi BT incelemesidir. BT kısa sürede intrakraniyal kanama ve erken infarkt bulguları olup olmadığını gösterir. Trombolitik tedavi olasılığında her iki bilgi de önemlidir (38).

Akut serebral infarktta BT bulguları yavaş yavaş ortaya çıkmakta olup infarkt sonrası ilk birkaç saatte olguların %60'ında patoloji izlenmemektedir (39).

Hiperakut dönemdeki (0-6 saat) BT bulguları erken sitotoksik ödem temsil eder. Normalde gri cevher yapıları beyaz cevhere göre daha dens izlenir. İnfarktın erken evresinde sitotoksik ödem geliştiğinde, su içeriğindeki artışa bağlı gri cevher dansitesi azalarak beyaz cevher dansitesine yaklaşır. Böylece gri cevher atenüasyonundaki hafif azalmaya bağlı gri-beyaz cevher ayrımı kaybolur. Orta serebral arter infarktlarında lentiform nukleus ve insular korteks sınırlarının silinmesi infarktın tanınmasını kolaylaştırır (insular şerit bulgusu, lentiform nukleusun silinmesi) (40).

Majör arterlerde asimetric hiperdensite BT'deki en erken bulgulardan biridir ve arterin emboli veya trombüle tıkanması sonucu oluşur. Bu bulgu subaraknoid mesafede daha uzun bir seyir gösteren orta serebral arter (OSA) ve baziler arter için tanımlanmıştır. Sıklıkla hiperdens serebral arter görünümü pıhtının lizisi ve damarın rekanalizasyonu sonucu 1 hafta içinde kaybolur. Hiperdens orta serebral arter işareti OSA infarktlarının % 33-50'sinde saptanabilmektedir. Bu bulgunun görüldüğü hastalarda, klinik seyrin daha kötü olması nedeniyle erken dönemde parankimal iskemik değişiklikler belirmediği dönemde görülürse intraarteriyel trombolitik tedavi gibi daha agresif bir tedavi önerilmektedir (41).

Hiperakut dönemi izleyen akut dönemde (6-48 saat) su içeriği giderek artar. Önce sulkal silinme, daha sonra belirgin atenüasyon azalması olur.

Subakut dönemde (3-10 gün) maksimum ödem ve kitle etkisi görülür. Bu dönemde çoğu büyük damar infarktı korteks ve beyaz cevheri kama şeklinde tutan düşük dansiteli alan olarak izlenir. Kitle etkisi başlangıçta artarken 7-10 günden sonra azalmaya başlar; maksimum 4 haftada kaybolur. Subakut dönemde kan beyin

bariyerinin azalmasına bağlı peteşiyal kanamalar ve parankimal kontrastlanma ortaya çıkar. Parankimal kontrastlanma giral ve yamalı formdadır (40).

İnfarktın kitle etkisi azalırken dansitesi özellikle kortekste heterojen hale gelir. Hipodens alanlar içinde izo-hiperdens bantlar ve nodüler lezyonlar belirlemeye başlar. İnfarktın ilk haftasında çok net sınırları olan lezyon şimdi daha belirsiz sınırlara sahiptir. Bu dansite artış alanları ekstrasellüler mesafeye atılmış nekrotik materyalden, peteşiyal kanamadan, kapiller proliferasyondan ve bölgeye ilerleyen kapillerlerden, hücresel infiltrasyon nedeni ile artmış sellüleriteden kaynaklanır ve ‘‘sislenme’’ diye anılır (38).

Kronik dönemde kitle etkisi kaybolur. Kontrastlanma ortadan kalkar, peteşiyal kanamalar rezorbe olur. Daha ileri dönemde ensefalomalazi, gliozis ve doku kaybına bağlı negatif kitle etkisi ortaya çıkacaktır (40).

2.2.2 Manyetik Rezonans Görüntülenme

MRG beyin su içeriğindeki değişikliklere daha duyarlı olduğu için akut infarktların saptanmasında BT’ye göre daha üstündür (42). MRG ile ilk 24 saat içindeki infarktların %80’i saptanabilir (43).

Serebral infarktın rutin değerlendirilmesinde özellikle subakut ve kronik dönem için, T1 ve T2 ağırlıklı spin eko veya fast spin eko sekanslar ve bunlara ek olarak gradient eko sekanslar kullanılmaktadır. Serebral infarktın MRG bulguları BT’ye benzer şekilde zamanla gelişmektedir (44).

Serebral iskemiyi izleyen ilk dakikalarda MRG’de sinyal anormalliği ya da morfolojik farklılık yoktur; yalnızca yavaş-retrograd akım nedeniyle oluşan arteriyel kontrastlanma ve normal akım (flow void) yokluğu ile tanı konabilir. İntraarteriyel kontrastlanma akut kortikal infarktın dörtte üçünde izlenmektedir (45). İnfarkt sonrası 2-6 saat arasında sitotoksik ödeme karşılık gelen giral kalınlaşma, gri- beyaz cevher ayrımının kaybı, sulkal silinme gibi morfolojik değişiklikler görülür ve bu değişiklikler T1 ağırlıklı imajda (T1 Aİ) daha iyi izlenir. Henüz belirgin sinyal farklılığı ortaya çıkmamıştır.

İskemik parankimdeki değişiklikler iskemik dokunun su içeriğinin artmasına bağlıdır ve bunun sonucunda dokunun T1 ve T2 relaksasyon zamanlarında uzama meydana gelmektedir (46,47,48). T2 ağırlıklı imajlar (T2 Aİ), su akumulasyonuna T1 Aİ’ ye kıyasla daha duyarlı olmasına rağmen infarkt sonrası ilk 8 saatte normal

olabilir. Akut dönem sırasında özellikle ilk 24 saat içerisinde iskemik alan zamanla T2 Aİ daha hiperintens olacaktır (49,50). 24 saat sonunda infarktlı hastaların %90'ında T2 Aİ'de sinyal intensite farklılığı izlenirken T1 Aİ' de bu oran yaklaşık %50 bulunmuştur (43,50). Bu sinyal intensite değişiklikleri en iyi kortikal gri cevherde ve talamus veya bazal ganglionlar gibi derin gri cevher alanlarında izlenmektedir.Çoğu kez ilk 24 saatte serebral beyaz cevherde belirgin bir sinyal intensite farklılığı izlenmez. Ancak nadir olmayarak T2 Aİ' de subkortikal beyaz cevherde hipointens görünüm izlenmekte olup bu görünümün demir birikimi, serbest radikaller (51), deoksijenize kırmızı kan hücrelerinin birikimi ve hatta manyetizasyon transfer etkilerine bağlı olabileceği söylenebilir kesin nedeni bilinmemektedir.

Vazojenik ödemin gelişmesiyle spin eko (SE) sekansta morfolojik değişiklikler eş zamanlı izlenmektedir.Vazojenik ödemin artmasıyla beyinde şişme olur ve T1 ve T2 Aİ' lerde kortikal giruslarda şişme ve sulkuslarda silinme izlenir.Bu görünüm infarkt sonrası ilk gün izlenebilmekle birlikte 24-48 saat sonrasında daha belirgindir.Bu dönemde beynin büyük bir bölümü infarkttan etkilenmişse infarkt alanı kitle etkisi ve herniasyon ile kendini gösterebilir.İnfarkt alanının kitle etkisi infarkt sonrası 3-4. günler maksimumdur.

Birçok merkezde MR sekanslarının yerini hızlı SE sekansları almıştır. Bu sekanslarda çok sayıda 180^0 puls kullanılmaktadır ve manyetik suseptibilite değişikliklerine daha az duyarlıdır, dolayısıyla akut kanama ürünlerini göstermede daha az duyarlıdır. Bu nedenle iskemik inme hastalarının MR ile değerlendirilmesinde hızlı SE sekanslara manyetik suseptibilite değişikliklerine oldukça duyarlı olan gradient eko sekanslarının eklenmesi önemlidir (44).

Serebral infarktın karakterize edilmesinde intravenöz kontrast madde kullanımı 1990'lerden bu yana uygulanmaktadır (45,52). İnfarkt sonrası hiperakut dönemde başlayan ve 5-7. günlere kadar devamlılık gösteren arteriyel kontrastlanma tanımlanmıştır. Bu dönem içerisinde parankimal kontrastlanma yoktur ya da çok azdır.İnfarkt sonrası 5-7.günlerde yoğun kortikal kontrastlanma izlenmektedir (52). Bu görünümün arteriyel okluzyona ve yetersiz kollateral sirkülasyona sekonder infarkt alanına kontrast maddenin ulaşamamasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Bazı hastalarda infarkt sonrası ilk birkaç gün içerisinde, yani erken kortikal kontrastlanma izlenmekte olup bu görünüm yeterli miktarda gelişen kollateral vasküler yapıların

kontrast maddeyi infarkt alanına taşımasına bağlanmıştır (52).Kortikal infarkta komşu leptomeninkslerde kontrast tutulumu akut dönemde ortaya çıkar ve olguların yaklaşık üçte birinde görülür. Serebral infarktın akut döneminde kontrast madde kullanılmasının yerini günümüzde difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı görüntüleme almıştır.Ancak MR sekanslarında kontrast kullanımı subakut infarkt tanısında hala önemli bir yere sahiptir.Giral parankimal kontrastlanma tipik olarak infarkt sonrası birinci haftanın sonunda kitle etkisinin azalmasıyla birlikte başlar ve yaklaşık 6-8 hafta devam eder. Kontrastlanma ve kitle etkisi arasında izlenen bu uyumsuzluk aslında oldukça kullanışlı bir radyolojik işarettir.Belirgin kontrastlanma gösteren ve anlamlı kitle etkisi olan bir lezyon serebral infarkt tanısından uzaklaşmamızı sağlayacaktır. Subakut dönemde T2 ağırlıklı imajda başlangıçtan bu yana olan gri cevherdeki hiperintens görünümde minimal değişiklik olurken akut dönemde izlenmeyen beyaz cevher sinyal intensite değişiklikleri artık izlenmektedir. Yaklaşık %20 vakada T1 ağırlıklı imajda hiperintens görünüm izlenmekte olup hemorajik komponente işaret etmektedir (44).

Serebral infarktın kronik dönemi kan beyin bariyerinin bütünlüğünün sağlandığı, ödemin ortadan kalktığı, nekrotik dokunun rezorbsiyonunun neredeyse tamamlandığı dönemdir. Geniş infarktlarda bu döneme ulaşması daha fazla zaman almakla birlikte yaklaşık 6 haftada tamamlanmaktadır.Kronik dönemde MRG'de akut dönemde izlenen alandan daha küçük ve iyi sınırlı bir alanda sinyal intensite değişikliği izlenmektedir.Selüler elemanlarda kayıp ve fokal atrofi alanı mevcuttur, sulkuslarda genişleme ve ventriküler genişleme mevcuttur, kontrast tutulumu izlenmemektedir. Geniş infarkt alanlarında rezidüel dokuda kistik kavitasyon gelişimi ve su içeriğinin artımına bağlı artmış sinyal intensitesi izlenirken, çok küçük infarkt alanları MRG ile izlenmeyebilir ve eski atağa sadece atrofi bulguları işaret eder. Kronik infarktlara sekonder Wallerian dejenerasyon gelişebilir.Proksimal nöron ve/veya akson hasarına sekonder distal akson ve myelin kılıflarının dejenerasyonuna Wallerian dejenerasyon denilmektedir. İnfarkt gelişiminden 5-12 hafta sonra piramidal traktus boyunca T2 sinyal artışı görülür, 8-12 ay içinde de ipsilateral beyin sapı atrofi gelişir.

FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) sekansı beyin-omurilik sıvısı (BOS) sinyalini baskılamaktadır ve güçlü bir T2 ağırlıklı sekans özelliğindedir.FLAIR sekansı BOS ile dolu boşluklar olan ventriküler sistem ve

kortikal sulkuslara komşu yapılarıdaki patolojileri saptamada yardımcıdır. T2 ağırlıklı sekansa kıyasla periventriküler alan ve kortikal yerleşimli iskemik lezyonları saptamada FLAIR sekansı daha duyarlı bulunmuştur. Akut ve subakut dönemde FLAIR sekansı ile T2 ağırlıklı hızlı SE sekanstan daha fazla sayıda infarkt saptanabilmektedir ancak DAMRG'den daha az duyarlıdır (37). FLAIR sekansı ile oklüde vasküler yapı ya da yavaş akım hiperintens olarak izlenmektedir. Bu sekansın T2 ağırlıklı sekans ile karşılaştırıldığında limitasyonu hipointens izlenen akut hemorajiye spesifitesinin olmamasıdır; su içerikli kistik lezyonlar ile karışabilir (44).

2.2.3 Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA)

MRA ile kontrast kullanarak ve kullanmadan arterler gösterilebilir. Kontrast kullanmadan time-of-flight (TOF) ve faz kontrast (PC) teknikleri ile görüntü elde edilir. Her iki teknik tamamen noninvaziv olup kontrast madde ve iyonizan radyasyon kullanılmaz.

İnceleme süresinin kontrastsız anjiyografiye göre daha kısa olması nedeniyle klinikte daha çok kontrastlı MRA uygulanır.

MRA hareket eden (ya da intravasküler) doku ile durağan doku arasında oluşan intensite farklılığından yararlanır. Zemindeki durağan dokuyu baskılayıp yalnızca yüksek sinyalli akan kana odaklandığında, yalnızca vasküler yapıları gösteren veri kümesi elde edilir. Ardışık kesitler ya da üç boyutlu volumetrik çekimler ile birlikte kullanıldığında, intrakranial dolaşım, servikal damarlar ve/veya büyük damarların aortadan çıkışlarını gösterebilen, her yöne doğru döndürülebilen çok ince kesitli MR anjiyogramlar oluşturulabilir(53).

Hareket atefaktlarının muhtemel sorun olacağı akut iskemili hastalarda MRA görüntüleme genellikle BTA görüntülemeden daha az tercih edilir.

2.2.4 Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA)

BTA da akut iskemi hastalarında zaman kaybetmeden iyotlu kontrast madde kullanılarak vasküler yapılar görüntülenir. BTA intrakranial stenoz, emboli, ve orta ya da büyük boyutlu anevrizmayı güvenilir bir şekilde gösterebilir (54). Standart BT protokolüne sadece birkaç dakika eklenerek yapılabildiğinden hastanın tedavisini geciktirmez (55).BTA'nın dezavantajları kontrast madde ve iyonize radyasyon kullanılmasıdır.

2.2.5 BT VE MRG Perfüzyon görüntülemenin teknik prensipleri ve perfüzyon parametreleri

BT Perfüzyon (BTP) ve MRG Perfüzyon (MRP) teknikleri, büyük damar akımlarını saptayan MR ve BT anjiyografinin aksine mikroskopik doku düzeyindeki kan akımına duyarlıdır (56). Serebral kan hacmi [cerebral blood volume (CBV)] incelenen beyin bölgesindeki kanın toplam hacmi olarak tanımlanır (57). Dokudaki kapiller akımı gösteren serebral kan akımı [cerebral blood flow (CBF)], birim zamanda, incelenen beyin bölgesinde akan kanın hacmidir. CBF, bir dakikada 100 gram beyin dokusundaki kanın mililitre cinsinden ifadesidir (ml/100 g/dk). Beyindeki normal kan akımı, tipik olarak vazodilatasyon ve artmış oksijen ekstraksiyonunun majör rol oynadığı serebral otonöregülasyonla sürdürülür. Ortalama geçiş zamanı [mean transit time (MTT)], beyin parankimi boyunca akan kanın arterden girişi ile venden çıkışı arasında katettiği mesafe ile ilgilidir. MTT incelenen beyin bölgesinde kanın ortalama geçiş zamanı olarak tanımlanabilir. Matematiksel olarak ortalama geçiş zamanı hem CBV hem de CBF ile ilişkilidir. Bu ilişki aşağıdaki şekilde formülize edilir (58,59):

$$MTT = CBV / CBF$$

MTT dolaşımın arteriyel tarafından venöz tarafına geçiş için gerekli süre olarak da düşünülebilir. Kanın ortalama geçiş süresi saniyelerle ifade edilir.

BTP ve MRP görüntüleme, kontrast ajanın damar içi uygulanımından sonra beyin dokusu kapiller yatağı boyunca seyri sırasında ardışık görüntüler alınması esasına dayanır.

2.2.5.1 Manyetik rezonans perfüzyon teknikleri

MRP görüntülemeye "contrast agent bolus tracking" (kontrast ajan bolus izleme) ya da "arterial spin labeling" (arteriyel spin etiketleme) teknikleri kullanılabilir.

Arteriyel spin etiketleme tekniği eksojen kontrast madde gerektirmez. Bu MRP tekniği TOF MR anjiyografi ile aynı prensiplere dayanır. Kırmızı kan hücreleri dokudaki kapiller yatağa girdiklerinde "inversiyon recovery" pulsları ile yüksek sinyal üretir. Bu etki perfüzyon haritalarını yorumlamak için kullanılır. Ancak pulsların uygulanması arasında geçen süre uzundur. Böylece görüntüleme süresi uzamaktadır. Bu teknikte elde olunan perfüzyon haritaları, yetersiz sinyal-gürültü

oranı, dolayısıyla düşük uzaysal çözünürlük nedeniyle geniş kullanım alanı bulamamıştır.

Kontrast ajan bolus izleme tekniği daha yaygın olarak kullanılan tekniktir. Bu teknikte gadolinyumun T1 süresini kısaltma etkisinden daha çok T2 ya da T2* suseptibilite etkilerinden faydalanılır. T2 ağırlıklı spin eko görüntüleri kontrast maddeye daha az duyarlıdır ve anlamlı bir sinyal değişikliği elde edebilmek 2-4 misli kontrast madde vermek gerekir. Bu nedenle daha çok T2* etkilerinden faydalanılır. Gadolinyum damar içerisinde geçişi esnasında T2* etkisinde azalmaya ve 0,1 mmol/kg'lık standart dozda beyaz cevherde yaklaşık %25 sinyal kaybına neden olur (60). Paramanyetik kontrast ajanın beyin dokusu yatağı içerisindeki ilk geçişi sırasında sinyalin düşmesi her voksel için zaman / yoğunluk eğrisini yaratmak için kullanılır. Kontrast madde damar içi aralıkta sınırlı olmakla birlikte onun suseptibilite etkisi damar duvarının ötesine de ulaşır (61). Böylelikle beyin dokusundaki her voksel için sinyal düşme derecesi hem dokudaki kapiller damarların lokal konsantrasyonlarına hem de kapiller damarlar içerisindeki gadolinyumun konsantrasyonuna bağlıdır (62).

MRP haritaları serebral dolaşım hakkında kalitatif bilgiler sağlar. "r" bu haritaların niteliksel (kalitatif) olduğunu ifade etmek için kullanılır (rCBV ve rCBF). CBF'nin kesin niceliksel değerleri klinikte rutin olarak kullanılmayan dekonvolüsyon yöntemi ile hesaplanabilir (63).

Yöntem yüksek performanslı ve hızlı ekoplanar görüntüleme sekansları gerektirdiğinden donanım maliyeti yüksektir.

Teknik suseptibilite ağırlıklı olduğundan manyetik alan homojenitesini bozan kan ürünleri, kalsiyum, melanin ve metallerin varlığında, ayrıca beyin-kemik, kemik-hava arayüzlerine yakın yerleşimli lezyonlarda doğru bir değerlendirme yapmak güçtür. İnhomojeniteyi ve suseptibilite artefaktlarını azaltmanın bir yolu kesit kalınlığını azaltmaktır.

Kalp fonksiyonundaki varyasyonlar, vasküler ya da kollateral dolaşımdaki varyasyonlar bu haritaların yorumlanmasını zorlaştırabilir.

Temporal kemiğin ve paranazal sinüslerin sebep olduğu suseptibilite artefaktları ve kan-beyin bariyerinin bozulduğu patolojilerde (glioblastoma multiforme, menenjiom vb) damar içi aralıktan olan kontrast sızıntısı hatanın diğer potansiyel kaynaklarıdır. Fakat "postprocessing" işlemi ile sıklıkla düzeltilebilir.

Damar dışı aralığa kontrast sızıntısı T2 ağırlıklı incelemede gadolinyumun sinyal azaltıcı etkisini önler bu da yanlış olarak düşük CBV değerlerinin oluşmasına yol açar. Bunu önlemek için görüntülemeden önce küçük miktarda kontrast maddenin uygulanması bu sızıntılı lezyonların presatürasyonuna bu da sızıntı artefaktının (leakage) etkisinin azalmasına neden olur (64). Sızıntı etkisini azaltmak için kullanılan diğer yöntemler TR süresini arttırmak ya da T1 etkileri önemsiz olan dysprosium gibi gadolinyum içermeyen kontrast ajanlar kullanmaktır (65). Ayrıca spin işaretlemeli teknik suseptibilite etkisinden faydalanılan yöntemlerle karşılaştırıldığında, kan-beyin bariyerinin bozulduğu bölgelerde CBF'yi daha doğru olarak hesaplayabilir (66,67).

2.2.5.2 Bilgisayarlı tomografi perfüzyon teknikleri

Diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak BT doku anatomisini ve incelenen bölgedeki dansite değişikliklerini grinin tonları şeklinde verir. Bu yöntemle büyük vasküler damarların suladığı alanların hızlı görüntülenmesi mümkündür ve ayrıca çok kesitli perfüzyon görüntülemeleri yapmak da mümkündür.

Tek kesitten elde edilen bilgiler ile güvenli bir şekilde kantitatif yorumlamaya olanak veren CBV, CBF ve MTT haritaları elde edilebilir. "Postprocessing" işlemi, maksimum kontrast yoğunluğunun gözlendiği, seçilen bir intrakranyal arterin üzerine ROI'nin yerleştirilmesini gerektirir. BTP görüntülemeye seçilen kesit düzeyi kontrastsız BT görüntülemesindeki bulgularla saptanırken bu kesitin majör intrakranyal arter içermesine de dikkat edilir. Dekonvolüsyon postprocessing tekniği kullanılarak yaratılan perfüzyon haritaları için arteryel giriş fonksiyonunu saptamada bu gereklidir. Multidedektör helikal BT tarayıcıları (MDHBT), son zamanlarda geliştirilen, spiral BT'ye oranla dört-sekiz kat arasında daha hızlı çalışan ayrıca tüp ısınması gibi sınırlayıcı etkilerden de yoksun olan bir modalitedir. MDHBT tarayıcılarında, perfüzyon görüntüleme protokolü uygulanabilir. MDHBT tarayıcıları ardışık kesitler alınmasına imkan sağladığından çok sayıda kesitten kantitatif CBV, CBF ve MTT haritaları elde etmek mümkündür.

Sonuç olarak BT ve MRG yöntemleri ile elde edilemeyen doku hemodinamiği bilgileri BTP ve MRP yöntemleri ile elde edilebilir. Elde edilen verileri yorumlarken karşılaşılabilecek tuzaklar göz önünde bulundurulmalıdır.

2.2.6 Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntüleme

Moleküler Difüzyonun Tanımı

İnsan vücudunun büyük bir kısmını (yaklaşık %60) su oluşturur. İntra ve ekstraselüler kompartmanlarda izlenen su, moleküller ve iyonlar sürekli hareket halindedir. Belirli bir kinetik enerji ile hareket halinde olan bu molekül ve iyonlar birbirleriyle çarpışma halinde olup ortamda sürekli enerji transferi gerçekleşmektedir (68). Difüzyon yani “Brownian hareket” moleküllerin bu sıvı ortamlarda termal enerji ile gelişigüzel hareketi olup iki şekilde gerçekleşir; İzotropik difüzyon ve anizotropik difüzyon. Homojen bir sıvı ortam içerisinde difüzyon serbesttir buna izotropik yani kısıtlanmamış difüzyon denir. İzotropik difüzyon; moleküler difüzyon hareketine engel göstermeyen ve rastgele dizilmiş mikrokompontlerden oluşan dokularda izlenir (gri cevher, BOS, araknoid kist gibi). Kısıtlanmamış difüzyon her yöne olabilir. Ancak bazı dokular içinde su moleküllerinin difüzyonu hücre zarı, myelin kılıfı gibi bazı yapılarca sınırlanmıştır. Buna kısıtlanmış difüzyon denir. Difüzyon hareketindeki kısıtlanma eğer doku içerisinde tüm yönlere değil sadece belli yönlerde ise buna da anizotropik difüzyon denir. Örneğin aksonlar çevresinde akson uzun eksenine boyunca difüzyon serbesttir. Ancak lif uzun eksenine dik konumda su hareketi engelleneceğinden difüzyon kısıtlanması izlenir. Bu nedenle milyonlarca aksonun bir araya gelmesi ve bu aksonların belirli bir yönde dizilimi ile oluşan serebral beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir (69). Bu moleküler hareketliliğin ölçütü olarak “Difüzyon (D) Katsayısı” tanımlanmıştır. Saf suyun difüzyon katsayısı 40 °C’de 2.35×10^{-3} mm²/sn.’dir. Bununla birlikte difüzyon katsayısı; hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar, ortamın ısı ve viskozitesi, hücre tipleri, liflerin şekli, sıklığı, myelinizasyon derecesi gibi etkenlerden etkilenip invivo ortamlarda belirgin düşer (69,70). Yüksek D katsayısı değeri düşük D katsayısı değerine göre DAMRG’lerde daha fazla sinyal kaybına yol açar. Bu ilişkinin nedeni birim hacim başına düşen sinyal yoğunluğunu gösteren aşağıdaki formül ile daha kolay anlaşılabilir; $SI = SI_0 \times \exp(-b \times D)$, bu formülde SI_0 ; T2 ağırlıklı görüntülerdeki sinyal yoğunluğunu, D su moleküllerinin difüzyon katsayısını, b ise uygulanan difüzyon gradientinin süresi, şiddeti ve aralarındaki süre ile ilişkili bir değeri temsil eder. Formülden de anlaşılacağı gibi yüksek D değeri “-b” çarpanı nedeniyle sinyal yoğunluğunda azalmaya neden olmaktadır. Yani difüzyonu

kısıtlanmış düşük D değerine sahip bölgelerden daha fazla sinyal alınır ve DAMRG'de çevre dokulara göre daha parlak izlenir (71,72,73).DAMRG'de görüntü dokunun T2 ve difüzyon sinyali ile oluşturulur.Elde edilen görüntüde difüzyon sinyalinin ağırlığını belirleyen ise “b” değeridir. “b” değeri arttıkça DAMRG'de difüzyon sinyalinin ağırlığı artar. $b = 0$ s/mm² durumunda görüntü tümüyle T2 sinyalinden oluşur. Görüntüdeki difüzyon sinyal ağırlığını arttırmak için b değerini arttırmak gerekir (69,71).b değeri aşağıdaki formülle ölçülebilir; $b = \gamma^2 \times G^2 \times \delta^2 \times (\Delta - \delta/3)$, formüldeki γ protonun giromanyetik oranını, G difüzyon gradientinin şiddetini, δ difüzyon gradientinin süresini ve Δ aralarındaki süreyi ifade eder. Formülden de anlaşılacağı gibi manyetik alanda uygulanan gradientin şiddeti arttırıldıkça “b” değeri de artar. “b” değeri arttıkça görüntüdeki difüzyon ağırlığı artar. $b = 800- 1000$ s/mm² durumunda görüntüde yeterli difüzyon sinyali ağırlığı sağlanmış olur (74,75).

Görüntüleme tekniği

DAMRG ekoplanar görüntüleme yeteneğine ve yüksek gradiyent oluşturabilme yeteneğine sahip MR cihazlarında elde olunabilmektedir.Hasta hareketleri ve vasküler pulsasyon gibi fizyolojik hareketler DMARG' de belirgin artefaktlara neden olur.Bu nedenle inceleme süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Bu nedenle DAMRG yönteminde difüzyon gradiyentleri spin echo (SE) T2 sekansları yerine ekoplanar (EP) SE T2 sekanslarına uygulanır. SE T2 sekansında 6-8 dakikayı bulan inceleme süresi EPI SE T2 sekansında bir dakikaya kadar düşmektedir (69,73,76). Difüzyon sekansının elde edilmesi için EPI SE T2 sekansında 180° RF pulsunun öncesine ve sonrasına birbiriyle eşit büyüklük ve sürede ancak zıt yönlerde iki güçlü gradient (difüzyon gradienti) eklenir. Bu iki gradient difüzyon hareketini belirleyebilecek şiddette olmalıdır. İki gradientten birincisi protonları defaze, ikincisi refaze eder. İlk gradient uygulamasından sonra difüzyon kısıtlanması olmayan dokudaki protonların bir kısmı hareket eder ve ikinci gradientin refaze edici etkisine maruz kalmaz. Dolayısıyla tekrar refaze olmayan protonlar nedeniyle bu dokulardan daha az sinyal alınır. Ancak difüzyon kısıtlanması nedeniyle hareket edemeyen ya da kısıtlı hareket edebilen protonlara sahip dokularda birinci gradientin uygulanmasından sonra protonlar hareketsiz kaldığı için ikinci refaze edici gradiente hemen tüm protonlar maruz kalır. Dolayısıyla bu dokulardan

daha fazla sinyal alınır.Yani DAMRG’de difüzyon kısıtlanması gösteren dokular yüksek sinyal özelliğinde (hiperintens) olarak izlenir (69,74).

Suyun mikroskopik çevredeki hareketi “anizotropik difüzyon” etkisi nedeniyle bazı yönlerde fizyolojik de olsa kısıtlı olabilir.Örneğin akson etrafında su hareketi uzun ekseninde serbestken, myelin kılıfına doğru olan aksiyel planda kısıtlı olabilir.Bu etkiyi ortadan kaldırmak için EPI SE T2 sekansında eklenen difüzyon gradienti x, y ve z eksenlerinde uygulanır. 3 ekseninde b=1000S (section), b=1000P (phase encoding) ve b=1000R (read out) adı verilen görüntüler elde olunur. Her bir voksel için difüzyon vektörünün izdüşümü bu 3 yönde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küpkökü alınarak hesaplanır ve izotropik (trace) difüzyon görüntüleri elde olur.İzotropik difüzyon görüntüleri ile yöne bağlı izlenen difüzyon kısıtlanması etkisi (anizotropik difüzyon etkisi) ortadan kaldırılır (71,76).

ADC haritası

Difüzyon ağırlıklı görüntüler (DAG) dokuların T2 sinyali ve difüzyon sinyalinden oluşur.DAG’lerde “b değeri” arttırılarak T2 etkisi azaltılmaya çalışılsa da tümüyle ortadan kaldırılamaz. Yani DAG’lerde yüksek sinyal (parlama) özelliği gösteren alan difüzyon sinyalinden ya da T2 sinyalinden dolayı parlama gösterebilir. Bu durumun aydınlatılabilmesi için DAG’lerdeki T2 etkisinin ortadan kaldırılması gerekir.Bunun için ADC haritaları kullanılır.ADC haritaları MR cihazının software’i tarafından DAG’yi oluşturan her bir vokseldeki T2 etkisinin ortadan kaldırılması ile oluşturulur. Yani ADC haritaları T2 etkisinden arındırılmış olup difüzyonun yönünden de bağımsızdır. ADC haritalarını oluşturan sadece difüzyonun büyüklüğüdür.ADC haritalarından elde edilen ölçülebilen difüzyon katsayısı değerleri, dokunun gerçek difüzyon katsayısı (D katsayısı) yerine kullanıldığı için “Apparent Diffusion Coefficient” (Görünürdeki Difüzyon Katsayısı) değeri olarak adlandırılmıştır (69,77).DAMRG’leri değerlendirilirken mutlaka ADC haritaları ile beraber değerlendirilmelidir.Difüzyon kısıtlanması gösteren alanlarda izlenen sinyal ADC haritalarında ve DAMRG’lerinde birbirinin tersidir.Yani DAMRG’lerde hiperintens izlenen akut iskemi alanı ADC haritalarında hipointens olarak izlenir. Ancak kronikiskemi yani ensefalomalazi alanları ise hem DAMRG’lerinde hem de ADC haritalarında hiperintens olarak izlenir. DAMRG’lerdeki bu hiperintensitenin nedeni ensefalomalazik alanı dolduran BOS içerisindeki suyun serbest veya

kısıtlanmamış difüzyonunun T2 hiperintensitesi tarafından maskelenmesidir. Bu etkiye T2 parlama etkisi (T2 shine through) adı verilir. ADC haritalarının temel kullanım amacı da bu etkiye bağlı yanlış yorumlamaların ortadan kaldırılması özellikle iskemi lezyonlarında akut-kronik ayırımının yapılmasıdır (69,71,72).

2.2.6.1 İskemide DAMRG Kullanımı

DAMRG'nin en önemli ve en sık kullanım alanı iskemik inme görüntülemesidir. Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen birkaç dakika içerisinde tüm sekanslar normal iken ADC değerlerinde belirgin düşme olduğu saptanmıştır (78). İskemi başlangıcından 2 saat sonra duyarlılığın %100'e yakın olduğu bildirilmektedir. İnsan çalışmalarında DAMRG, duyarlılık ve özgüllüğü %100'e yakın olan ve invaziv işlem gerektirmeyen bir teknik olarak tanımlanmaktadır (79).

Difüzyondaki azalmanın intra ve ekstraselüler mesafedeki sıvı dengesinin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. İskemi sonrası hücre içine masif iyon ve su girişi olur (sitotoksik ödem) (80), intraselüler kompartmanın hacmi artarken ekstraselüler kompartmanın hacmi azalır. Ekstraselüler kompartmandaki bu değişiklik nedeniyle su moleküllerinin hareketi zorlaşır, yani difüzyon kısıtlanır. İnfarktın kronik döneminde ise hücre ölümü ve büzülmesi sonucu ekstraselüler mesafe genişler, dolayısı ile su moleküllerinin hareketi kolaylaşır yani difüzyon artar.

Serebral iskeminin başlangıcından sonraki bir ya da iki hafta içerisinde infarkta uğramış alanda ADC değerlerinin normal doku ile karşılaştırıldığında büyük ölçüde azalmış olduğu görülür (%25-40) (81). İnfarkt yaşlandıkça infarkt alanı içerisinde düşük olan ADC değerinde değişiklikler görülmeye başlar. Lezyon T2 ağırlıklı görüntülerde homojen olsa bile bazı alanlarda normal dokuya göre düşük ADC değerleri gözlenirken bazı alanlarda yüksek ADC değerleri gözlenir (82). T2 ağırlıklı MR görüntülerinde bu doku içerisinde infarktı temsil eden anormal sinyal intensitesi görülüyor olsa bile inme başlangıcından sonraki 7-14 gün sonra ADC değerleri normale dönmeye başlar (83). Bu fenomen psödonormalizasyon olarak adlandırılır. Bu, zamanla infarktın progresyonuna rağmen normal ADC değerlerinin görülebildiğini ifade etmektedir. ADC değerlerinin normalizasyonuna kadar geçen süre infarktan infarkta değişir. Bu değişkenlik iskemik olayın süresine, reperfüzyon

hızına ve kollateral bölgesel kan akımının yeterli olup olmadığına bağlıdır (84). İnfarkt başlangıcından 7-14 gün sonra normalden yüksek ADC değerlerine geçiş başlar. Geç subakut ve kronik fazda su mobilitesinin daha yüksek olduğu ensefalomalazi ve gliozis geliştikçe ADC değerleri daha da artar (82). İnfarkt alanı içerisindeki farklı bölgeler, bu alanların ADC değerlerinin farklı hızda değişmesi nedeniyle heterojen olabilir (85).

İskemik hasardan hemen sonra ADC azalmaya başlar. 1-4. günler arasında ADC' deki azalma maksimum olup %30-60'ı bulabilir. 5-10. günler arasında ADC azalması ilk günlerdekine göre daha hafiftir. Onuncu günden sonra ADC normal değere yaklaşır. 1. aydan sonra ise normalden yüksektir (84).

DAMRG'nin Diğer Kullanım alanları

DAMRG en sık santral sinir sistemi patolojilerinin görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Kullanıldığı başlıca alan ise akut inmenin erken dönem tanısıdır. DAMRG istemli hasta hareketlerine ve solunum, barsak pulsasyonları ve vasküler pulsasyon gibi istem dışı fizyolojik hareketlere de son derece duyarlı olması nedeniyle abdominal ve torakal patolojilerde artefaktlar nedeniyle kullanılamamaktaydı. Ancak son zamanlarda geliştirilen ve bir nefes tutma süresinde tüm sekansın çekimine imkan sağlayan ultrafast single-shot EPI gibi tekniklerle DAMRG tüm vücutta daha yaygın bir şekilde kullanılır olmuştur. DAMRG plevral efüzyonlarda transüda-eksüda ayırımı, meme lezyonlarında benign-malign ayırımının yapılması, karaciğer, böbrek, orbital patolojileri ve yumuşak doku patolojilerinin teşhis ve ayırımı gibi pek çok ekstrakranial alanda da kullanılmaya başlanmıştır (86,87,88).

İntrakranial kitle lezyonları DAMRG'nin santral sinir sisteminde kullanıldığı bir diğer patoloji grubudur. Bu gruptan da en sık araknoid kist-epidermoid kist ayırımında kullanılır. Araknoid kist ve epidermoid kist T1, T2 sekanslarında BOS ile izointens olup bu sekanslarla ayırımı mümkün değildir. Ancak epidermoid kist araknoid kiste göre daha selüler olduğu için DAMRG'lerde hiperintens, ADC haritalamada hipointens izlenir. Araknoid kist ise DAMRG'de de ADC haritalarında da hiperintensdir. Benzer şekilde epidermoid kist nedeniyle opere edilen vakalarda rezidü epidermoid kist tanısı da sadece DAMRG ile konulabilir. Çünkü tümör lokalizasyonunda operasyon sonrası izlenebilecek BOS lokulasyonu ya da rezidü

tümör tüm MR sekanslarında BOS ile izointensken sadece DAMRG’de farklı sinyal özelliğinde izlenir (89,90,91).Son zamanlarda DAMRG ile tümörlerin ayırımının yapılmasına yönelik bazı çalışmalar yapılmıştır.Yüksek selülarite gösteren ve nukleus/stoplazma oranı yüksek tümörlerde difüzyon kısıtlanması izlenmiştir.Lenfoma ve PNET (Primer nöroektodermal tümör) bu grup tümörlerden olup diğer tümörlerden ayırımının DAMRG ile mümkün olabileceği gösterilmiştir.Ancak DAMRG’nin özellikle MR spektroskopi ile birlikte değerlendirilmesi tümör tiplendirilmesinde daha faydalı olacağı kanaatine varılmıştır (92,93,94).

Intrakranial kitle ya da diğer yer kaplayıcı lezyonlara eşlik edebilecek vazojenik ödem ve astrogliozisin MR görüntüleri benzer olup ayırımı zordur.Her iki durum da T2 ve FLAIR sekanslarında hiperintens iken T1 ağırlıklı serilerde hipointens izlenir.Hagen ve arkadaşları DAMRG’nin bu ayırımı oynayabileceği rolü araştırmışlardır.Vazojenik ödem ve astrogliozis alanlarından yapılan ADC ölçümlerinde; vazojenik ödem sahalarında izlenen ADC değerlerinin astrogliozis sahalarında izlenen değerlere nazaran daha düşük olduğunu bulmuşlardır.Sonuç olarak ADC değeri ölçümlerinin reaktif astrogliozis-vazojenik ödem ayırımında yardımcı olabileceği kanaatine varmışlardır (95).

Yoğun nekroz gösteren ya da kistik intrakranial kitlelerin bazen MR sekansları ile intrakranial abseden ayırımı yapılamaz. Çünkü hem abse hem de kistik kitle T1 ağırlıklı serilerde hipointens, T2 ağırlıklı serilerde hiperintens, kontrastlı incelemelerde de periferik boyanma gösterir. Ancak abse içerisinde inflamatuvar hücreler, bakteri ve debristen oluşan yüksek viskozite gösteren püy nedeniyle belirgin difüzyon kısıtlanması izlenir.Dolayısıyla DAMRG’de santral hiperintensite, ADC haritasında santral hipointensite gösteren lezyon abse ile uyumludur.Oysa ki kistik kitlenin santral komponentinde difüzyon hızlı olup kısıtlanma izlenmemektedir. Dolayısıyla abseye göre daha yüksek ADC değerleri izlenir (96,97).

Menenjiomlar en sık ekstraaksiyel beyin tümörleri olup tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %13-26’sını oluşturur.Menenjiomlar bazı tipik özellikleri ile intraaksiyel kitle lezyonlarından MR sekansları ile kolaylıkla ayırte dileyebilir. Bununla birlikte menenjiomların da yaklaşık %10’u atipik özellikler ve malign karakter göstermektedir. Atipik/malign menenjiomların en önemli özelliği tipik

menenjiomlara göre daha sık rekürrens göstermesidir. MRsekansları tipik-atipik/malign menenjiom ayırımında yetersiz kalmaktadır. Hakyemez ve arkadaşları DAMRG'nin tipik-atipik/malign menenjiom ve her iki tip menenjiomların etrafında izlenen peritümöral ödemin bu ayırma katkısını araştırmışlardır. Sonuçta; atipik/malign menenjiomların intratümöral ADC değerlerinin tipik menenjiomların intratümöral ADC değerlerine nazaran daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte her iki tipteki menenjiomların etrafında izlenen peritümöral ödem alanından yapılan ADC ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (98,99).

Bazı menenjit, otitis media, sinüzit vakalarında komplikasyon olarak subdural ampiyem veya steril reaktif subdural efüzyon izlenebilir. Her iki durum da MR incelemelerinde birbirine benzer görünümde izlenir. Bununla birlikte; ampiyemin steril reaktif efüzyondan ayırımında da DAMRG'nin faydalı olduğu gösterilmiştir. Abse içeriğinde olduğu gibi ampiyem de yoğun içeriği nedeniyle yüksek viskozite gösterir. Dolayısıyla ampiyemde difüzyon kısıtlanmazken steril efüzyonda izlenmez. Difüzyon ağırlıklı MR görüntülerinde subdural ampiyem hiperintens, steril efüzyon BOS ile izointens izlenirken ADC haritalarında ampiyemin subdural efüzyona nazaran belirgin hipointens olduğu görülmüştür (100,101).

Ensefalit; beyin parankiminin değişik ajanlar (en sık virüsler) tarafından oluşturulan diffüz, inflamatuvar hastalığıdır. Hayatın herhangi bir çağında ortaya çıkabilen ve yaşamı tehdit eden bir hastalık olmakla birlikte erken tanı ve tedavi ile başarılı sonuçlar alınabilmektedir. MR bulguları literatürde iyi tanımlanmış olmakla birlikte özellikle erken dönemde MR bulguları daha ortaya çıkmadan difüzyon ağırlıklı MR görüntülerinde difüzyon kısıtlanması izlenebilmektedir. Bununla birlikte MR incelemelerinde; temporal lobda infiltratif tutulum gösteren bazı tümörler ile ensefalit ayırımı mümkün olmayabilir. Ancak herpes ensefalitinde hücre nekrozuna sekonder izlenen sitotoksik ödem nedeniyle difüzyon kısıtlanması izlenir. Dolayısıyla herpes ensefalitinde ADC değerleri düşükken tümörlerde yüksektir (71,102,103,104). Son yıllarda DAMRG bazı orbital patolojilerinde değerlendirilmesinde de kullanılmaya başlanmıştır (105). DAMRG'nin yukarıda bahsedilen patolojiler dışında plevral efüzyonlarda transüda-eksüda ayırımının yapılması (87,106), spinal kord iskemisinin erken dönem tanısı (108,109), vertebral kompresyon fraktürlerinin benign-malign ayırımının yapılması (110), akciğer kitlelerinde benign-malign ayırımının yapılması (111), prostat patolojilerinin

teşhisi ve ayırımı (112), temporal kemik kolesteatomalarının teşhisi ve postoperatif granulom dokusundan ayırımı (113,114), hepatik kitlelerde lezyon ayırımının yapılması ve özellikle kolorektal hepatik metastazlarda tedaviye cevabın değerlendirilmesi (115,116), baş boyun paragangliomalarının teşhis ve ayırıcı tanısı (117), lenf nodlarının benign-malign ayırımının yapılması (118,119) gibi çok çeşitlilik durumlarında da ek bilgiler ve fayda sağlayacağına dair çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır.

2.2.7 Manyetik Rezonans Spektroskopi

Manyetik rezonans spektroskopi (MRS) iskemik inmeninde dahil olduğu bir çok hastalıkta beyindeki biyokimyasal işaretleri değerlendirebilen non invaziv bir görüntüleme yöntemidir. İskemik inmede en sık ölçülen kimyasallardan anaerobik metabolizma ürünü olan Laktat iskemik inme için güçlü bir belirteçtir ve laktat yüksekliği inmenin kronik fazında da devam etmektedir. N-asetil aspartat ise nöronal bütünlüğün bir değeri olup inmenin akut fazında konsantrasyonu düşer ve bu düşüş subakut dönemde de sürebilir. Kolin lipidlerde bulunan bir maddedir ve glioziste artar. Akut iskemik inmede kolin düzeylerinde düşme veya yükselme olabilir. İlk MRS sonuçları akut iskemik inmede düşük ADC değeri olan bölgelerde belirgin metabolik değişkenlik olduğunu göstermektedir. Bu reversible DAMRG fenomeninin biyokimyasal bağlantısı olabilir (120,121,122). Penumbradaki dokunun canlılığı bu alandaki laktat konsantrasyonu ile değerlendirilebilir (121). MRS ile ayrıca iskemik inmenin prognozu öngörülebilir (120).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubunun Oluşturulması

Çalışmaya günümüzden geçmişe doğru ardışık olarak Kasım 2010- Aralık 2012 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine ait çeşitli polikliniklerden serebrovasküler hastalık ön tanısıyla DAMRG tetkiki istenen ve akut iskemi saptanan 44 birey dahil edildi.

Çalışmaya akut iskemisi saptanan hastalar dahil edilirken; on sekiz yaş altındaki bireyler, özellikle ilerleyen yaşla ortaya çıkan belirgin beyaz cevher hiperintensiteleri olan bireyler, belirgin serebral atrofisi bulunan bireyler, gebeler, ile hareket ya da metal (protez gibi) artefaktlarından dolayı tetkiklerinin diagnostik kalitesi düşük olan hastalar dahil edilmedi.

Yaşları 41-83 arasında olan bireylerin 25'si erkek, 19'u kadındı.

3.2. MR görüntüleme parametreleri ve ADC ölçüm yöntemi

Çalışmada kullanılan MR incelemeleri standart kafa sarmalı kullanılarak 1,5 Tesla MR cihazı (Intera Master, Philips Medikal Sistemleri, Cleveland, ABD) ile elde olundu.

MR incelemeleri; aksiyel planda FLAIR görüntüler (TR msn/ TE msn; 6000/120, “field of view” (FOV) 230x183 mm ve matriks 256x179mm), T1 ağırlıklı görüntüler (TR msn/ TE msn; 677/15, “field of view” (FOV) 230x183 mm ve matriks 256x205 mm), T2 ağırlıklı görüntüler (TR msn/ TE msn; 2200/120, “field of view” (FOV) 230x185 mm ve matriks 288x223 mm), sagittal planda T1 ağırlıklı görüntüler (TR msn/ TE msn; 563/14, “field of view” (FOV) 240x216 mm ve matriks 256x192 mm) ve koronal planda yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntüler (TR msn/ TE msn; 3000/100, “field of view” (FOV) 220x175 mm ve matriks 256x205 mm)’den elde edildi. Kesit kalınlığı 5 mm, “intersection gap” 1 mm, olacak şekilde 18-22 kesit elde edildi.

DAMRG sekansı için Philips medikal sistemlerine ait EPI sekansı kullanıldı. TR msn/TE msn; 3942/92, sapma açısı 90^0 , FOV 230x230 mm, matriks 128x90 mm, kesit kalınlığı 5 mm, interslice gap 1 mm parametreleri ile aksiyel planda 25 kesit elde edildi. İlk olarak difüzyon gradienti uygulanmaksızın ($b=0$ mm²/sn) T2 ağırlıklı görüntüler elde olundu. Daha sonra $b=1000$ mm²/sn değeri kullanılarak 3 yönde (x,

y, z eksenlerinde) difüzyon duyarlı gradientler uygulandı. 3 gradientin ortalamasının alınması ile trace görüntüler elde olundu. Elde edilen trace görüntülerden MR cihazı yazılımı ile ADC haritaları oluşturuldu.

Elde edilen DAMRG tetkiki ile ADC haritaları oluşturularak kısıtlanma gösteren iskemi alanları belirlendi. 44 hastanın bazılarında birden fazla seviyeden ölçüm yapılarak 62 değerlendirme tamamlandı. Her değerlendirmede kısıtlanma alanının çevresinde 4mm, 8mm ve 12 mm uzaklıktan dörder ölçüm yapıldı. Aynı ölçümler simetrik beyin parankiminde tekrarlandı ve relatif ADC değerleri hesaplandı.

Kullanılan ROI boyutu ortalaması 20 ± 1 olarak belirlendi

3.3. İstatistiksel Analizler

Çalışmadan elde edilen tüm veriler bilgisayarda Windows işletim sisteminde, “Statistical Packages for the Social Science” (SPSS) 11.5 kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıldıktan sonra (frekans, yüzde dağılımı, ortalama±standart sapma; medyan [minimum-maksimum]), değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu *Shapiro Wilks Testi* ile değerlendirildi. Ölçümlerle ilgili güvenilirlik *Sınıf içi (Intraclass) Korelasyon Katsayısı*'na göre değerlendirildi. Ölçümlerle ilgili karşılaştırmalarda, parametrik varsayımlar karşılandığında *Paired Samples t Test* ve parametrik varsayımlar karşılanmadığında *Wilcoxon Signed Rank Test* kullanıldı.

$p \leq 0.010$ değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

3.4. Etik Kurul

Bu çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu Başkanlığından 03.09.2012 tarih ve 12.09.08sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma grubundan seçilen 30 olgu

Ölçüm güvenilirliğini test etmek amacıyla çalışma grubundan seçilen 30 bireyin yaş ortalaması (\pm SS) 63.93(\pm 11.88) yıl olarak saptandı. Bu bireylerin 10'u (% 33.3) kadın, 20'si (% 66.7) erkekti (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. Çalışma grubundan seçilen 30 olgunun yaş değerleri ve cinsiyet dağılımları.

		Çalışma grubundan seçilen 30 olgu				
		Ort	SS	Med	Min	Maks
Yaş (yıl)		63.93	11.88	63.00	41.00	81.00
		n			Sütun % n	
Cinsiyet	Kadın	10			33.3	
	Erkek	20			66.7	

Ölçüm güvenilirliğini test etmek amacıyla çalışma grubundan seçilen 30 bireyde iskemi alanına uzakbeyaz cevherde her iki hemisferdeki simetrik dördüncü ROI'den, toplam sekiz ADC ölçümü yapıldı. ROI'lerden yapılan ölçümler bir gün sonra tekrarlandı. Dört ROI ve karşı hemisferdeki simetrik ROI_S bölgesinden yapılan birinci ölçümler ile tekrar ölçümleri arasında, her bölge için güvenilirlik analizi sonuçları orta-iyi (0.400-0.750) veya mükemmel (>0.750) olarak değerlendirildi (Sınıf içi [Intraclass] korelasyon katsayısı; tek ölçüm ve iki yönlü model) (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. Çalışma grubundan seçilen 30 bireyde tekrarlanan dört ADC ölçümüne ait sınıf içi (Intraclass) korelasyon katsayıları (Mutlak uyum=absolute agreement).

	Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı	% 95 Güven Aralığı	
		Alt sınır	Üst Sınır
ROI ₁ ve ROI _{1S}	0.866	0.786	0.918
ROI ₂ ve ROI _{2S}	0.767	0.639	0.854
ROI ₃ ve ROI _{3S}	0.685	0.524	0.799
ROI ₄ ve ROI _{4S}	0.680	0.476	0.807

Çalışma grubundan seçilen 30 bireyde sağ hemisfer ile sol hemisfer beyaz cevher ADC değerleri karşılaştırıldığında; birinci ölçüm için sağ hemisfer ADC₁, ADC₂, ADC₃ ve ADC₄ değerleri ile sol hemisfer ADC₁, ADC₂, ADC₃ ve ADC₄ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı. İkinci ölçüm için, sağ hemisfer ADC₁, ADC₂, ADC₃ ve ADC₄ değerleri ile sol hemisfer ADC₁, ADC₂, ADC₃ ve ADC₄ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu. Bu bireylerin sağ hemisfer ile sol hemisfer beyaz cevher ADC değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında; sağ hemisfer ADC₁, ADC₂, ADC₃ ve ADC₄ ortalamaları ile sol hemisfer ADC₁, ADC₂, ADC₃ ve ADC₄ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (tüm karşılaştırmalar için p>0.05) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma grubundan seçilen 30 bireyde her iki hemisferdeki simetrik ROI'lerden yapılan birinci ADC ölçümleri, ikinci ADC ölçümleri ve ADC ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması.

	Ölçümler (x10 ⁻⁶ mm ² /sn)	TARAF										p
		İskemik Hemisfer					Non-iskemik Hemisfer					
		Ort	SS	Medy	Min	Maks	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
1. ölçüm	ADC ₁	759.27	79.02	762.00	630.00	888.00	758.13	72.58	749.50	628.00	895.00	0.818**
	ADC ₂	750.20	54.10	744.50	656.00	862.00	749.73	60.68	746.00	637.00	888.00	0.921**
	ADC ₃	758.50	54.68	765.50	601.00	868.00	755.07	51.57	757.00	616.00	864.00	0.260**
	ADC ₄	781.60	53.92	779.00	665.00	893.00	787.07	57.58	793.00	685.00	892.00	0.070**
2. ölçüm	ADC ₁	754.13	71.21	755.50	653.00	876.00	757.10	66.77	759.50	651.00	879.00	0.478**
	ADC ₂	746.80	59.76	753.00	643.00	875.00	744.10	63.15	746.50	642.00	880.00	0.462**
	ADC ₃	765.37	52.35	765.50	634.00	862.00	767.17	53.18	758.50	625.00	870.00	0.716**
	ADC ₄	764.67	59.67	760.00	625.00	875.00	767.40	49.97	770.00	672.00	892.00	0.610**
Ortalama	ADC ₁	756.70	72.60	755.25	647.00	872.00	757.62	67.39	750.25	654.50	882.50	0.784**
	ADC ₂	748.50	54.38	740.50	668.50	860.50	746.92	57.45	744.00	647.00	872.50	0.180**
	ADC ₃	761.93	49.65	763.75	617.50	865.00	761.12	47.80	765.00	620.50	867.00	0.652**
	ADC ₄	773.13	53.42	768.00	645.00	884.00	777.23	49.09	775.25	678.50	866.50	0.753**

* Wilcoxon Signed Ranks Test

** Paired Samples t Test

Çalışma grubu (n=44; 62 ölçüm)

Çalışmaya katılan 44 süper akut veya akut iskemi olgusunun yaş ortalaması (\pm SS) 63.23 (\pm 11.49) yıl olarak bulundu. Bu hastalardan 19'u (% 43.2) kadın, 25'i (% 56.8) erkekti (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4. Çalışma grubunun yaş değerleri ve cinsiyet dağılımları.

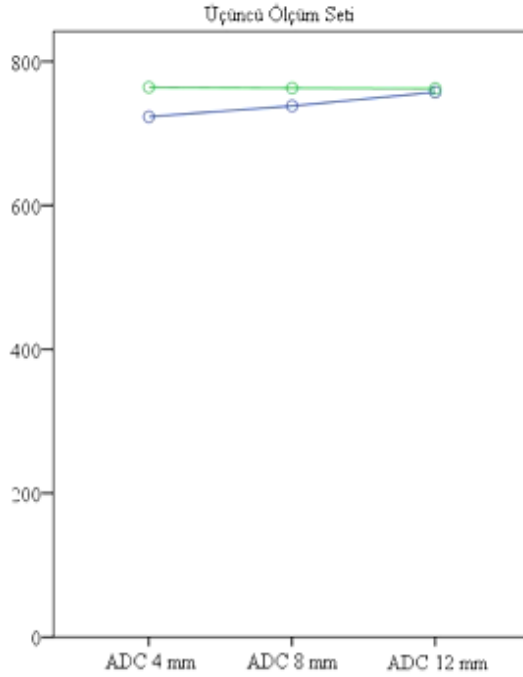
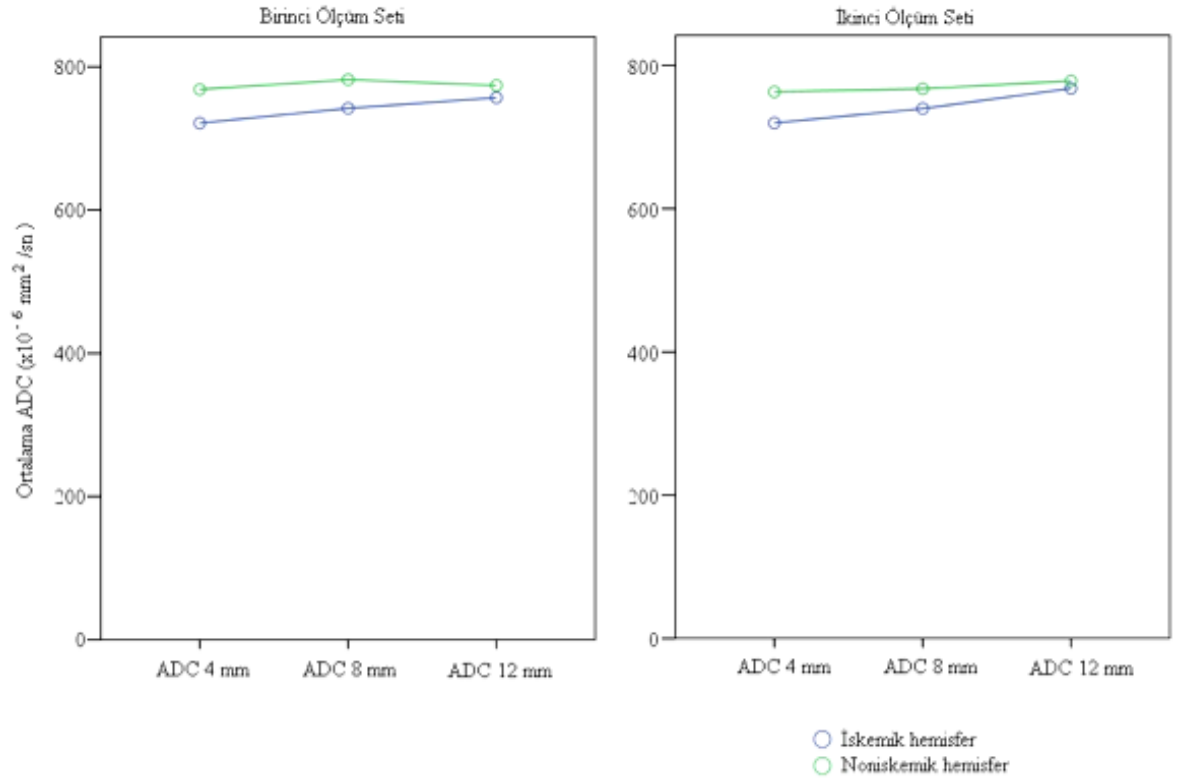
		Çalışma Grubu (n=44)				
		Ort	SS	Med	Min	Maks
Yaş (yıl)		63.23	11.49	61.50	41.00	83.00
		n			Sütun % n	
Cinsiyet	Kadın	19			43.2	
	Erkek	25			56.8	

İskemi olgularından yapılan 62 ölçüm setinin değerlendirme saati ortalaması (\pm SS) 8.06 (\pm 7.66) saat olarak bulundu. 62 ölçüm setinin uygulandığı iskemik alanların 21'i (% 33.9) sağ hemisferde ve 41'i (% 66.1) sol hemisferdeydi (**Tablo 4.5**).

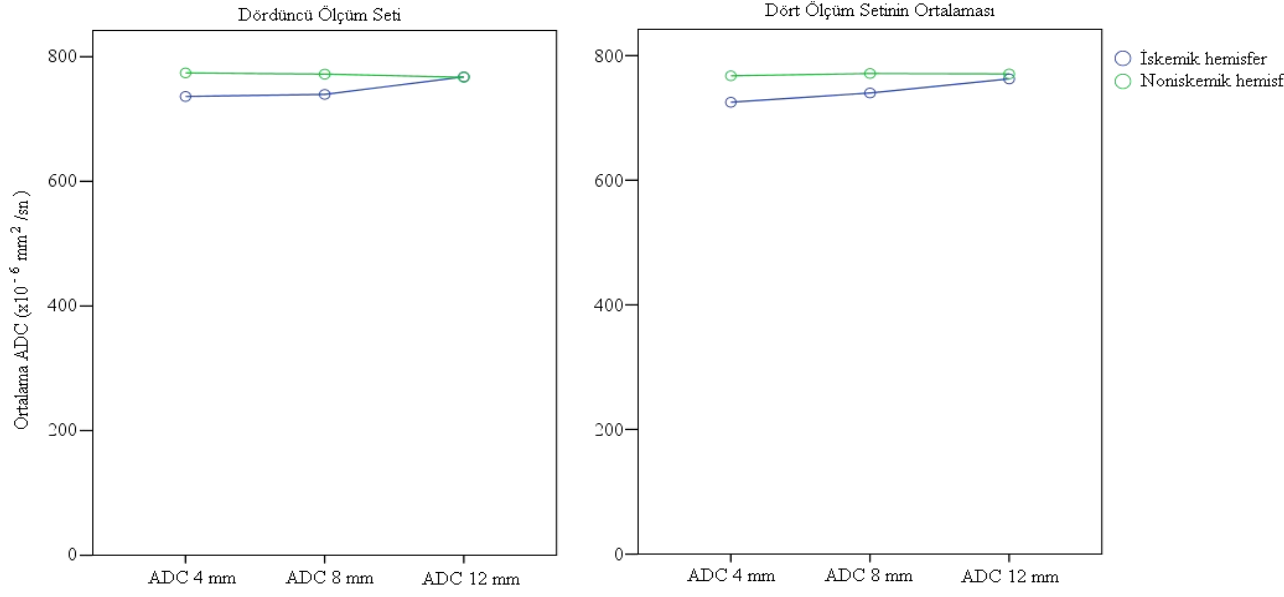
Tablo 4.5. Çalışma grubunun değerlendirme saati değerleri ve iskemi taraf dağılımları.

		Çalışma Grubu (2x62 ölçüm)				
		Ort	SS	Med	Min	Maks
Değerlendirme saati		8.06	7.66	5.00	1.00	24.00
		n			Sütun % n	
İskemi Taraf	Sağ hemisfer	21			33.9	
	Sol hemisfer	41			66.1	

Akut iskemi olgularının, iskemik alanın dış sınırına 4 mm, 8 mm ve 12 mm uzaklıktaki farklı dörder ROI'den yapılan ADC değerleri ile noniskemik hemisferdeki simetrik ROI'lerin ADC değerleri karşılaştırıldı. Her bir olguda iskemik alanın dış sınırından 4 mm uzaklıktaki dört ROI'den elde edilen ADC değerleri ve bu dört ölçümün ortalaması, sırasıyla noniskemik hemisferdeki simetrik ROI'lerin ADC değerlerinden ve bu ölçümlerin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (tüm karşılaştırmalar için $p<0.010$). İskemik alanın dış sınırından 8 mm uzaklıktaki dört ROI'den elde edilen ADC değerleri ve bu dört ölçümün ortalaması, sırasıyla noniskemik hemisferdeki simetrik ROI'lerin ADC değerlerinden ve bu ölçümlerin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (tüm karşılaştırmalar için $p<0.010$). İskemik alanın dış sınırından 12 mm uzaklıktaki dört ROI'den elde edilen ADC değerleri ve bu değerlerin ortalaması ile sırasıyla noniskemik hemisferdeki simetrik ROI'lerin ADC değerleri ve ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tüm karşılaştırmalar için $p>0.010$) (**Tablo 4.6, Şekil 4.1 ve Şekil 4.2**).



Şekil 4.1. İskemik hemisferlerde iskemik alanın dış sınırından 4 mm, 8 mm ve 12 mm uzaklıklarda belirlenen ROI'lerden ve karşı hemisferdeki simetrik ROI'lerden yapılan ADC ölçümlerine ait çizgi grafikleri (birinci, ikinci ve üçüncü ölçüm seti).



Şekil 4.2. İskemik hemisferlerde iskemik alanın dış sınırından 4 mm, 8 mm ve 12 mm uzaklıklarda belirlenen ROI'lerden ve karşı hemisferdeki simetrik ROI'lerden yapılan ADC ölçümlerine ait çizgi grafikleri (dördüncü ölçüm seti ve dört ölçümün ortalamaları)

Tablo 4.6. Çalışma grubunda iskemik alanın dış sınırına 4 mm, 8 mm ve 12 mm uzaklıktaki farklı dörder ROI'den ölçülen ADC değerleri ile noniskemik hemisferdeki simetrik ROI'lerin ADC değerlerinin ve iskemik hemisferde iskemi alanı dış sınırına aynı uzaklıklardaki ROI'lerden ölçülen ADC değerlerinin ortalaması ile simetrik ROI'lerin ortalamasının karşılaştırılması.

	İskemi Alanı Dış Sınırına Uzaklık(ROI)											p
		İskemik hemisfer					Noniskemik hemisfer					
		Ort	SS	Medy	Min	Maks	Ort	SS	Medy	Min	Maks	
1. ölçüm seti	ADC 4 mm	721.34	61.06	720.50	589.00	875.00	768.47	75.81	761.50	606.00	983.00	<0.001*
	ADC 8 mm	742.11	75.28	744.00	595.00	980.00	782.13	72.94	788.50	566.00	911.00	<0.001*
	ADC 12 mm	756.95	86.60	741.00	599.00	986.00	774.06	73.31	769.50	629.00	974.00	0.047**
2. ölçüm seti	ADC 4 mm	719.69	66.60	727.50	561.00	846.00	763.24	79.75	755.00	570.00	946.00	<0.001*
	ADC 8 mm	739.87	74.18	740.50	559.00	922.00	767.48	77.12	776.00	592.00	963.00	0.001*
	ADC 12 mm	768.02	77.26	752.00	632.00	941.00	778.56	71.36	764.50	616.00	981.00	0.158*
3. ölçüm seti	ADC 4 mm	723.21	71.01	728.50	539.00	998.00	764.21	69.66	762.50	602.00	1025.00	<0.001**
	ADC 8 mm	738.23	82.16	739.50	548.00	899.00	763.06	74.15	771.50	572.00	920.00	0.007*
	ADC 12 mm	757.39	62.29	751.00	598.00	896.00	762.34	63.42	764.00	594.00	948.00	0.530*
4. ölçüm seti	ADC 4 mm	736.19	64.75	730.50	619.00	913.00	773.97	72.12	764.50	626.00	939.00	<0.001*
	ADC 8 mm	739.52	77.51	735.00	558.00	892.00	772.06	71.58	774.00	618.00	932.00	<0.001*
	ADC 12 mm	767.76	68.30	763.50	587.00	917.00	766.97	71.65	762.00	632.00	955.00	0.917*
Ortalama	ADC 4 mm	725.11	49.33	725.50	609.25	864.25	767.47	55.83	760.63	657.75	941.50	<0.001*
	ADC 8 mm	739.93	57.88	742.75	583.50	874.75	771.19	59.59	776.13	603.00	910.25	<0.001*
	ADC 12 mm	762.53	52.18	753.50	683.50	909.75	770.48	49.88	766.50	642.50	932.00	0.093**

*Paired Samples t Test

**Wilcoxon Signed Ranks Test

Çalışma grubunda, iskemik hemisferde yapılan dört ölçüm setinde iskemi alanının dış sınırından 4 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerleri ile 8 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (tüm karşılaştırmalar için $p>0.010$). Dört ölçüm setinde iskemi alanının dış sınırından 8 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerleri ile 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tüm karşılaştırmalar için $p>0.010$). Birinci ölçüm seti dışındaki üç ölçüm setinde iskemi alanının dış sınırından 4 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerleri, 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (tüm karşılaştırmalar için $p<0.010$). Dört ölçüm setinde iskemi alanına aynı uzaklıktaki ölçümlerin ortalamasına göre değerlendirme yapıldığında; 4 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerleri ortalamasının 8 mm ve 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı (iki karşılaştırma için $p<0.010$) (**Tablo 4.6 ve Tablo 4.7**).

Tablo 4.7. Çalışma grubunda iskemik alanın dış sınırına 4 mm, 8 mm ve 12 mm uzaklıktaki farklı dörder ROI'den ölçülen ADC değerlerinin ve bu dört ölçümün ortalamalarının karşılaştırılmalarına ait p değerleri.

	İskemik hemisfer		
	ADC 4 mm- ADC 8 mm	ADC 8 mm- ADC 12 mm	ADC 4 mm- ADC 12 mm
1. ölçüm seti	0.044*	0.420**	0.013**
2. ölçüm seti	0.063*	0.025*	<0.001*
3. ölçüm seti	0.099**	0.153*	0.005**
4. ölçüm seti	0.771*	0.022*	0.004*
Ortalama	0.006*	0.012**	<0.001**

*Paired Samples t Test

**Wilcoxon Signed Ranks Test

Çalışma grubundaki olguların iskemi alanına farklı uzaklıklardaki ölçümlerden oluşturulan ölçüm setlerinin rADC değerleri Tablo 4.8'de sunulmuştur.

Tablo 4.8. Çalışma grubunda iskemik alanın dış sınırına 4 mm, 8 mm ve 12 mm uzaklıktaki farklı dörder ROI'den, noniskemik hemisferdeki simetrik ROI'lerden yapılan ADC ölçümlerine ve iskemi alanı dış sınırına aynı uzaklıklardaki ROI'lerden ölçülen ADC değerlerinin ortalaması ile simetrik ROI'lerin ortalamasına göre hesaplanan rADC değerleri.

		İskemik hemisfer				
		Ort	SS	Medy	Min	Maks
1. ölçüm seti	rADC 4 mm	0.94	0.07	0.95	0.78	1.12
	rADC 8 mm	0.95	0.08	0.95	0.72	1.16
	rADC 12 mm	0.98	0.09	0.99	0.79	1.20
2. ölçüm seti	rADC 4 mm	0.95	0.08	0.95	0.76	1.18
	rADC 8 mm	0.97	0.08	0.97	0.77	1.18
	rADC 12 mm	0.99	0.08	0.99	0.81	1.18
3. ölçüm seti	rADC 4 mm	0.95	0.06	0.96	0.75	1.08
	rADC 8 mm	0.97	0.09	0.98	0.76	1.18
	rADC 12 mm	1.00	0.08	1.00	0.81	1.26
4. ölçüm seti	rADC 4 mm	0.95	0.07	0.96	0.80	1.11
	rADC 8 mm	0.96	0.08	0.97	0.72	1.12
	rADC 12 mm	1.00	0.08	1.01	0.79	1.23
Ortalama	rADC 4 mm	0.95	0.04	0.95	0.85	1.03
	rADC 8 mm	0.96	0.04	0.97	0.86	1.05
	rADC 12 mm	0.99	0.05	0.99	0.90	1.11

Çalışma grubunda, iskemik hemisferde yapılan dört ölçüm setinde iskemi alanının dış sınırından 4 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri ile 8 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (tüm karşılaştırmalar için $p>0.010$). Dört ölçüm setinde iskemi alanının dış sınırından 8 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri ile 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tüm karşılaştırmalar için $p>0.010$). Dört ölçüm setinde iskemi alanının dış sınırından 4

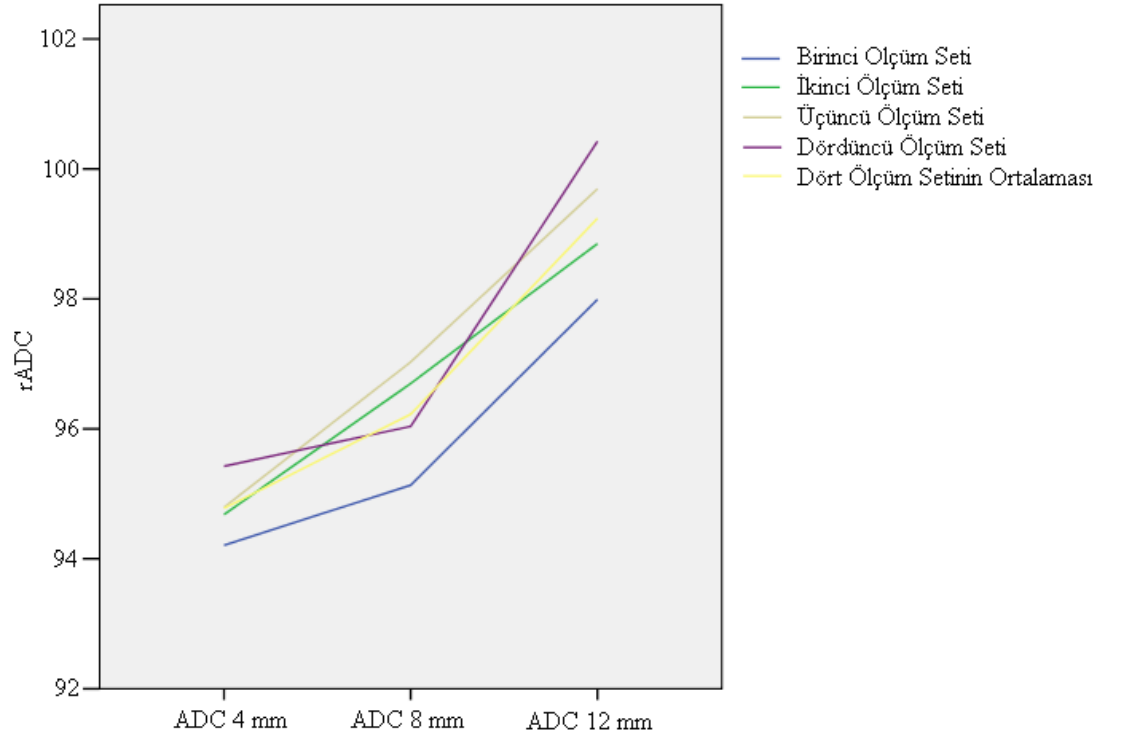
mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri, 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (tüm karşılaştırmalar için $p < 0.010$). 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri ortalamasının 4 mm ve 8 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (iki karşılaştırma için $p < 0.010$) (**Tablo 4.8, Tablo 4.9 ve Şekil 4.3**).

Tablo 4.9. Çalışma grubunda iskemi alanına 4 mm, 8 mm ve 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin ve simetrik ROI'lerin ADC değerleri ve bu dört ölçümün ADC ortalamaları ile hesaplanan rADC değerlerinin karşılaştırılmalarına ait p değerleri.

	İskemik hemisfer		
	rADC 4 mm- rADC 8 mm	rADC 8 mm- rADC 12 mm	rADC 4 mm-rADC 12 mm
1.ölçüm seti	0.514*	0.075*	0.008*
2. ölçüm seti	0.086*	0.134*	0.003*
3. ölçüm seti	0.106*	0.085*	<0.001*
4. ölçüm seti	0.379**	0.007**	<0.001*
Ortalama	0.013*	<0.001*	<0.001*

*Paired Samples t Test

**Wilcoxon Signed Ranks Test



Şekil 4.3. Çalışma grubunda iskemi alanına 4, 8 ve 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin ve simetrik ROI'lerin ADC değerleri ve bu dört ölçümün ADC ortalamaları ile hesaplanan rADC değerlerine ait çizgi grafiği.

TARTIŞMA-SONUÇ

İnme, dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gelişmiş ülke lere inmeye bağlı ölüm oranlarında düşüş bildirilmesine karşın ülkemizde hala büyük oranda ölümle sonuçlanmaktadır. Ayrıca tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yetişkinlerdeki uzun süreli sakatlık sebebi olarak önemini korumaktadır. Neden olduğu sakatlıklara bağlı olarak ciddi finans ve iş gücü kaybına yol açmasının yanında etkilenen bireylerin yaşam kalitesinde ciddi bir düşüşe neden olmaktadır. Bu nedenle tedavi stratejilerinin geliştirilmesi yanında erken tanı önem taşımaktadır.

MRG, değişik planlarda kesitsel görüntüleme yapabilen, mükemmel yumuşak doku kontrastına sahip, noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. MRG klinik kullanıma 1980'li yılların başlarında girmiş olmasına rağmen teknik gelişmelere paralel klinik uygulamalar konusunda hızlı bir ilerleme kaydetmiştir. Ultrafast görüntüleme teknikleri ile MRG'nin kullanım alanı genişlemiş anatomik bilginin yanında fonksiyonel bilgi de verir olmuştur. DAMRG ile hücresele düzeyde su hareketleri, MRP ile doku kanlanması ve MRS ile de dokuların metabolik komponentleri değerlendirilmektedir (123).

DAMRG ağırlıklı olarak mikroskopik su moleküllerinin hareketine bağlı olan, kontrast madde gerektirmeden çok kısa sürelerde görüntüleme imkanı sağlayan yeni sayılabilecek bir tekniktir. İlk defa 1965 yılında Stejkal ve Tanner tarafından tanımlanmıştır. Görüntülemenin temel mekanizması gradientler vasıtasıyla değiştirilebilen güçlü manyetik alan içerisindeki su moleküllerine ait protonların birbirine çarpmasına bağlı olarak ortaya çıkan sinyal kaybının MRG cihazı tarafından görüntülenmesidir (71).

DAMRG kesitleri değerlendirilirken yanlış yorumlamaya neden olabilecek T2 parlama etkisi ve dokuların mikrostriktürel yapısından kaynaklanan anizotropik difüzyon etkisi mevcuttur.

DAMRG kesitlerini oluşturan 2 komponent vardır; dokunun difüzyon sinyali ve T2 sinyali. Bu görüntülerdeki difüzyon sinyali ağırlığını belirleyen ise "b değeri"dir. "b değeri" ne kadar yüksek tutulursa görüntüdeki difüzyon ağırlığı da o kadar artar. Ancak tümüyle ortadan kaldırılamaz. Bu nedenle DAMRG kesitlerinde izlenen bir hiperintensitenin difüzyon sinyaline ya da T2 sinyaline bağlı olduğunun ayırımı yapılamaz. Bu ayırımın yapılabilmesi için izotropik (trace) görüntüler

üzerinden MR cihazı tarafından, görüntüyü oluşturan her bir vokseldeki T2 etkisi ortadan kaldırılarak ADC haritaları hazırlanır. Bu haritalarda difüzyon kısıtlanması gösteren alan düşük sinyalli iken T2 parlama etkisine bağlı alanlar yüksek sinyallidir (71,124,125).

ADC haritaları sadece bu yanlış yorumlamaları önlemekle kalmaz ADC sayısal değerlerinin de ölçümüne imkan tanır. Bu değer moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsü olan “difüzyon katsayısı” değerinin canlı dokularda ölçülebilmesini sağlamaktadır (70,77,125).

DAMRG pek çok klinik alanda kullanılmasına rağmen en sık kullanıldığı alan akut serebral iskeminin erken dönem tanısı olup bu konuda BT ve MR incelemelerine göre belirgin üstündür (126,127). DAMRG bunun dışında genel bilgiler kısmında anlatılan ve değinilen pek çok klinik durumda da kullanılmakta olup pek çok klinik araştırmaya konu olmuştur.

İskemik penumbra iyileşme ve enfarkt gelişme ihtimali olan dokuyu ifade eder. Günümüzde akut iskemi için klinik görüntüleme protokollerinde amaç geri dönüşümsüz zedelene beyin dokusunu ve iskemik penumbrayı gösterebilmektir. Erken tıropatik dönemde doğru ve hızlı bir şekilde bu bölgelerin boyutlarını tahmin edebilmek, en etkili tedavi yöntemini kullanmayı etkileyecek ve tedavi sonrası yararları tahmin etmede yardımcı olacaktır (128).

İskemik penumbra alanını tahmin etmede kullanılan perfüzyon-difüzyon uyumsuzluğu modelinin ciddi sakıncaları olup büyük oranda reddedilmektedir. Perfüzyon-difüzyon uyumsuzluğu modeline göre geri dönüşümsüz enfarkt alanları canlı ve geri dönüşümlü olabilir. Perfüzyon anormal alanlar güvenilir şekilde penumbra dokusunu ve oligemiyi birbirinden ayıramaz. Sonuç olarak bulunan iskemik penumbra alanı kaba bir tahmin olup, abartılı olabilir ve fazladan tromboliz tedavisine neden olabilir (128).

Ma ve arkadaşları 30 akut iskemi hastasıyla yaptıkları çalışmada final enfarkt hacmini tahmin etmede perfüzyon-difüzyon uyumsuzluğu ile ADC kullanımı karşılaştırılmıştır. ADC tabanlı çalışmanın intravenöz kontrast madde kullanmadan ve perfüzyon ağırlıklı çalışma yapmadan, enfarkt merkezini ve kurtarılabılır iskemik dokuyu değerlendirebildiğini göstermişlerdir (128).

Çalışmamızda ölçümlerdeki intraobserver değişkenliği değerlendirmek amacıyla çalışma grubundan seçilen 30 bireyde iskemi alanına uzak beyaz cevherde her iki hemisferdeki simetrik ADC ölçümü yapıldı. Ölçümler bir gün sonra tekrarlandı. Dört ROI ve karşı hemisferdeki simetrik yapılan birinci ölçümler ile tekrar ölçümleri arasında, her bölge için güvenilirlik analizi sonuçları orta-iyi veya mükemmel olarak değerlendirildi

Çalışma grubumuzdan seçilen 30 bireyde sağ hemisfer ile sol hemisfer beyaz cevher ADC değerleri karşılaştırıldığında; birinci gün yapılan ölçüm için sağ hemisfer ile sol hemisfer değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı. İkinci gün yapılan ölçüm için, sağ hemisfer değerleri ile sol hemisfer değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu.

38 hasta üzerinden Engelter ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada frontal ve oksipital lob beyaz cevherinden ve talamustan ADC ölçümü gerçekleştirilmiştir.Çalışma sonunda beyaz cevherde ölçülen ADC değerleri, 60 yaşından büyük hastalarda 60 yaşından küçük hastalara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde talamustan yapılan ölçümlerde de; 60 yaşından büyük bireylerde 60 yaşından küçük bireylere göre bir miktar daha yüksek ADC değerleri izlenmiş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak yaşla birlikte beyaz cevherde su difüzyonunda bir miktar artış olduğu bunun da striktürel değişikliklere sekonder olabileceği kanaatine varılmıştır (129).

Helenius ve arkadaşları ise 20 yaş üzerinde, çeşitli yaş gruplarında 80 sağlıklı bireye ait difüzyon ağırlıklı MR görüntülerinde, beynin 36 farklı lokalizasyonundan ADC ölçümü gerçekleştirmişlerdir. Bilateral talamusa ve lateral ventriküllere ait ADC değerlerinde yaş ile birlikte artış izlenmiş olmakla birlikte diğer lokalizasyonlara ait ADC değerlerinde yaş ile birlikte anlamlı değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir. ADC değerlerinin cinsiyete göre farklılık göstermediği de ortaya konmuştur (130).

Montiel ve arkadaşları ilk 6 saatte DAMRG tetkiki elde olunan 40 akut beyin iskemi hastasında enfarkt alanının hacim artışını tahmin etmede DAMRG-ADC yaklaşımını değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak DAMRG-ADC yöntemi muhtemel enfarkt alanının hacim artışını göstermede anlamlı bulunmuştur (131).

Doku canlılığını karşılaştırmak için 30 akut beyin iskemili hastanın ilk 12 saatte elde olunan DAMRG ve MRP görüntülerini Schaefer ve arkadaşları değerlendirdiler. Ortalama rCBF değerlerinin enfarkta ilerleyen penumbra dokusu ile hipoperfüze dokuyu en iyi ayırt ettiğini, ortalama rCBV, ADC oranı, difüzyon imajı intensite oranı ve fraksiyonel anizotropi oranlarında enfarkta ilerleyen penumbra dokusu ile hipoperfüze doku arasında çakışma olabileceğini gösterdiler. Ayrıca ortalama rCBV değeri 0.53 altında, ADC oranı 0.85 altında, difüzyon imajı intensite oranı 1.23 üzerinde ve fraksiyonel anizotropi oranı 1.10 üzerinde olan penumbra dokularından hiçbirinin takipte normal olmadığı gösterildi (132).

İlk 7 saat içinde DAMRG tetkiki elde olunan 12 hastada enfarkt gelişimini, final enfarkt alanını ve normal dokuyu ROI ve piksel tabanlı ADC ile Na ve arkadaşları değerlendirmişlerdir. ADC ve sinyal intensite değerlerinde enfarkt gelişimi gösteren alanda normal taraf ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. Sinyal intensite oranının enfarkt gelişimi ve final enfarkt alanını daha iyi tahmin ettiği izlendi. Piksel tabanlı analizin enfarkt gelişimini normal dokudan ayırmada iyi olmadığı ve enfarkt gelişimi ya da final enfarkt alanını göstermede ROI tabanlı analizin piksel tabanlı analizden daha doğru olduğunu göstermişlerdir (133).

Oppenheim ve arkadaşları ilk 6 saatte DAMRG ve Perfüzyon MRG elde olunan 48 akut beyin iskemisi hastasında penumbra dokusunu değerlendirdiler. Tüm difüzyon ve perfüzyon parametreleri değerlendirildiğinde enfarkt gelişimi ve oligemik alan ayırımında ADC oranının en doğru olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak ADC tabanlı basit bir yaklaşımın enfarkt gelişimi açısından risk altındaki dokuyu ayırt etmede faydalı olabileceği düşünülmüştür (134).

Serebral küçük damar hastalığı olan olgularda normal görünümlü talamus ve bazal ganglionlarda DAMRG tetkiki ile Oliveria-Filho ve arkadaşları penetran arter enfarktleri saptamışlardır. T2 Aİ ve FLAIR imajlarda gözden kaçan bu lezyonların bir kısmının akut süreçte olduğunu bir kısmının ise küçük boyutları nedeniyle görülmediklerini bildirmişlerdir(135).

Çalışmamızda akut iskemik olgularının, iskemik alanın dış sınırına 4 mm, 8 mm ve 12 mm uzaklıktaki farklı dörder ROI'den yapılan ADC değerleri ile noniskemik hemisferdeki simetrik ROI'lerin ADC değerleri karşılaştırıldı. Her bir olguda iskemik alanın dış sınırından 4 mm ve 8 mm uzaklıktaki dörder ROI'den elde

edilen ADC değerleri ve bu dörder ölümün ortalaması, sırasıyla noniskemik hemisferdeki simetrik ROI'lerin ADC değerlerinden ve bu ölümlerin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde duşuktu. İskemik alanın dış sınırından 12 mm uzaklıktaki dört ROI'den elde edilen ADC değerleri ve bu değerlerin ortalaması ile sırasıyla noniskemik hemisferdeki simetrik ROI'lerin ADC değerleri ve ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışma grubumuzda, iskemik hemisferde yapılan dört ölüm setinde iskemi alanının dış sınırından 4 mm ile 8 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerleri ile 8 mm ile 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu. Birinci ölüm seti dışındaki üç ölüm setinde iskemi alanının dış sınırından 4 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerleri, 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde duşuktu. Dört ölüm setinde iskemi alanına aynı uzaklıktaki ölümlerin ortalamasına göre değerlendirme yapıldığında; 4 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerleri ortalamasının 8 mm ve 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin ADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde duşuk olduğu saptandı

Çalışma grubumuzda, iskemik hemisferde yapılan dört ölüm setinde iskemi alanının dış sınırından 4 mm ile 8 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri arasında ve 8 mm ile 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu. Dört ölüm setinde iskemi alanının dış sınırından 4 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri, 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde duşuktu. 12 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri ortalamasının 4 mm ve 8 mm uzaklıktaki ROI'lerin rADC değerleri ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.

DAMRG ile yapılan bir çalışmada multipl sklerozisli hastalarda MRG ile herhangi bir patolji izlenmediği, normal görünen beyaz cevherde ADC değerlerinin arttığı gösterilmiştir (136,137). Multipl sklerozisli hastalardaki histopatolojik çalışmalar da bu bulgulara benzer olarak makroskopik olarak normal görünen beyaz cevherde anormallikler olduğunu ortaya koymuştur (138). Multipl skleroziste normal görünen beyaz cevherin MRS ile değerlendirilmesinde ise N-Asetil-Aspartat'da değişiklik çok az izlenmiş ya da izlenmemiştir (139).

Erden ve arkadaşlarının çalışmasında T2 Aİ de patoloji saptanmayan, bipolar-1 bozukluğu olan ötimik 30 olguda DAG ile frontal, temporal, oksipital ve korpus kallozumun genusundan belirlenen ölçüm bölgelerinden beyaz cevherde ADC değerleri elde edildi ve 30 sağlıklı kontrolün ADC değerleri ile karşılaştırıldı. Bipolar I bozukluğun ötimik döneminde sağda anlamsız olmakla birlikte frontal lob beyaz cevherinde ADC değerleri azaldığı ve diğer ölçüm bölgelerinde ise, ADC değerleri hasta grubunda kontrollere göre daha yüksek olarak saptandı. Bipolar I bozuklukta frontal, oksipital, temporal loblar ve korpus kallozumun genusunda beyaz cevher anormallikleri olabileceği sonucuna varıldı (140)

Werring ve arkadaşları klinik olarak multipl skleroz tanısı olan, klinik ve radyolojik olarak aktif dönemde olan 5 hastadan bir yıl içerisinde her ay kontrastlı MRG ve DAMRG tetkiki elde olunarak normal görünümlü beyaz cevher değişikliklerini değerlendirmişlerdir. Multipl skleroz plak oluşumu başlatan olay kontrastlanma ile gösterilebilen fokal inflamatuvar beyin kan bariyeri kaçağından önce konvansiyonel MRG çözünürlüğünün ötesinde doku bütünlüğü açısından ince progresif değişiklikler olabileceği düşünülmüştür. Kontralateral normal görünümlü beyaz cevherde patolojik hasar veya beyaz cevher disfonksiyonu düşündürülen ortalama ADC değerlerindeki değişikliklerin lezyonları çaprazlayan liflerin disfonksiyonu veya hasarına bağlı olabileceği ancak doğrudan fokal lezyonlar ile ilgili olmayan diğer faktörlerin de katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (141).

Elde olunan veriler çerçevesinde, görsel olarak herhangi bir difüzyon kısıtlılığı saptanmayan alanlarda bile istatistiksel olarak ADC değerlerinde farklılık saptanmış olmasının, normal görünümlü beyin parankiminin değerlendirmesinde ADC değer ölçümünün değer kazandığı düşündürmektedir. Ayrıca elde olunan veriler enfarkt merkezinden ancak 12 mm uzaklıkta difüzyonun saptanabilir değerlerinin normale döndüğünü düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kloska SP, Nabavi DG, Gaus C, Nam EM, Klotz E., Ringelstein EB, and Heindel W. Acute Stroke Assessment with CT: Do We Need Multimodal Evaluation?. *Radiology* 2004; 233: 79-86.
2. Sudlow CL, Warlow CP. Comparing stroke incidence world wide: what makes studies comparable? *Stroke* 1996; 27(3):550-558.
3. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
4. Oppenheim C, Stanescu R, Dormont D, Crozier S, Marro B, Samson Y, Rancurel G, Marsault C. False-negative Diffusion-weighted MR Findings in Acute Ischemic Stroke. *AJNR Neuroradiol* 2000; 21: 1434-1440.
5. Ralph L. Pathogenesis classification and epidemiology of cerebrovascular disease. Rowland PL. *Merrit's Neurology. Tenth Edition* 2000; 35:217-274.
6. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye'de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri. Türk çok merkezli stroke çalışması. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*.2000; 6(2): 31-35.
7. Kutluk K. Başlarken. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:1-4, Nobel tıp kitabevleri, İzmir.
8. Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. Balkan S (Editor). *Serebrovasküler Hastalıklar*, Güneş Kitapevi, 2005: 39-45.
9. Kumral E , Kumral K : İnme risk faktörleri. *Nöropsikiyatri arşivi*. 1991;28:55-58.
10. Kuller LH: Incidence Rates of Strokes of in the 80 s. The end of the Decline in Stroke (Editorial). *Stroke*. 1989: 20; 841-843.
11. Zuber M, Mas TL: Epidemiologie des Accidents Vasculaires Cerebraux. *Rev Neurol*. 1992: 148; 245-255.
12. Utku U, Çelik Y. İnmede etiyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. In: Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*, 2.Baskı, Antalya: Öncü Basımevi, 2005: 61-67.
13. Çoban O. Serebrovasküler Hastalıklar. In: Öge A E. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ders Kitabı*, 3.Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2004: 195-196.

14. Garaway WM, Whinant JP. The changing pattern of hypertension and the declining incidence of stroke. *JAMA* 1987; 258: 214-217.
15. Sacco RL, Benjamin EJ, Brodrick JP et al. Risk factors, panel. *Stroke* 1998; 28: 1507-1517.
16. Wannamethee SG, Shaper AG, Whncup PH et al. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995; 274:155-160.
17. Ohene F, Weiner SJ, Sleeper LA et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risc factors. *Blood* 1998; 91: 288-294.
18. Buring JE, Hebert P, Romero J, Kittros A, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Arch Neurol* 1995; 52(2):129-134.
19. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiyovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996; 348: 498-505.
20. Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM et al. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Hearth Program. *Am J Epidemiol* 1994; 139:881- 893.
21. Josphira KJ, Aschherio A, Manson JE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282:1233-1239.
22. Biler J, Love BB. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG (Ed.). *Neurology in Clinical Practice*. 14th ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004:1197-251
23. Sacco RL. Pathogenesis, classification, epidemiology of cerebrovascular disease. In: Rowland LP (Ed.). *Merritt's Neurology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:275-90
24. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, Schäbitz WR, Bozzao L, Bluhmki E, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: Asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001;32:1330-35
25. Yemişçi M, Gürer G, Dalkara T. İskemik inmede gelişen fizyopatolojik olaylar. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2004; 2: 22-30
26. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic

penumbra. Stroke 1981; 12:723-25

27. Fisher M, Ratan R. New perspectives on developing acute stroke therapy. Ann Neurol 2003;53:10– 20

28. Ay H, Dalkara T. İskemik penumbra ve terapötik zaman aralığını etkileyen faktörler. Serebrovasküler Hastalıklar. Editör: Balkan S. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi Yayınları, 2009: 29-36

29. Parati G, Valentini M. Prognostic relevance of blood pressure variability. Hypertension 2006;47:137- 8

30. Sacco RL. Lobar intracerebral hemorrhage. N. Engl. J. Med. 2000; 342:276-279.

31. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. N. Engl. Med. 2000; 342:240-245.

32. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, ve ark. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991; 337:1521- 6.

33. Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EEIII. Classification of subtype acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993; 24:35 – 41.

34. Larry B Goldstein, Michael R Jones, David B Matchar, Lloyd J. Edwards, Jennifer Hoft, Vani Chilukuri, S. Beth Armstrong, Ronnie D. Horner. Improving the reliability of stroke subgroup classification using the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Criteria. Stroke 2001; 32: (5) 1091.

35. Broderick JP. Heart disease and stroke (review). Heart Disease and Stroke. 1993; 2: 355-59.

36. Di Pasquale G, Pozzatti A: Heart disease and stroke in prevention of ischemic stroke ed by C Fieschi, M Fisher, Martin Dunitz Ltd. London 2000; 27-50.

37. Toole JF: Cardiac causes for stroke in cerebrovascular disease. 4 th edition Rover Press, New York – 1990: 224-229.

38. Men S. Görüntüleme. Ed. Kutluk K. İskemik inme 2004:95-143, Nobel tıp

kitabevleri, İzmir.

39. Osborn AG. Stroke. In: Diagnostic neuroradiology, pp 330-398, St Louis: Mosby, 1994.
40. Gelal F. İnme. Ed. Erden İ. Kraniospinal Manyetik Rezonans 2003:65-76. Manyetik Rezonans Derneği Sempozyum Kitabı.
41. Saatçi I. İnmede Görüntüleme Yöntemleri. Ed. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar 2005: 217-243. Güneş Kitabevi.
42. Shuaib A, Lee D, Pelz D et al. The impact of magnetic resonance imaging on the management of acute ischemic stroke. *Neurol* 1992; 42:816-818.
43. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, et al. Diagnostic of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *AJNR* 1991;12:611-620.
44. Marks MP. Cerebral ischemia and infarction. In: Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine, ed, Atlas SW, pp 919-979, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002.
45. Elster AD, Moody DM. Early cerebral infarction: gadopentetate dimeglumine enhancement. *Radiol* 1990; 177:627-632.
46. Unger E, Gado MH, Fulling KF, et al. Acute cerebral infarction in monkeys: an experimental study using MR imaging. *Radiology* 1987; 162:798-795.
47. Unger E, Littlefield J, Gado M. Water content and water structure in CT and MR signal changes: possible influence in detection of early stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988;9: 687-691.
48. Naruse S, Horikawa Y, Tanaka C, et al. Proton nuclear magnetic resonance studies on brain edema. *J Neurosurg* 1982;56:747-752.
49. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990;11:423-429.
50. Yuh WTC, Crain MR, Loes DJ, et al. MR imaging of cerebral ischemia: findings in the first 24 hours. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:621-629.
51. Ida M, Mizunuma K, Hata Y, et al. Subcortical low intensity in early cortical ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1387-1393.

52. Crain MR, Yuh WT, Greene GM, et al. Cerebral ischemia: evaluation with contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12:631-639.
53. Grossman RI, Yousem DM; çeviri editörleri Gelal F, Yünter N. *Nöroradyoloji Bilinmesi Gerekenler*. İkinci baskı, İmir Güven Kitapevi; 2009; 13-16
54. Schramm P, Schellinger P, Fiebach JB, Heiland s, Jansen O, Knauth M, Hacke W, Sartor K. Comparison of CT and CT Angiography Source Images With Diffusion-Weighted Imaging in Patients With Acute Stroke Within 6 Hours After Onset. *Stroke*. 2002; 33: 2426-2432
55. Knauth M, von Kummer R, Jansen O, Hähnel S, Dörfler A, Sartor K. Potential of CT angiography in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997; 18: 1001–1010.
56. Yeung I, Lee T, Del Maestro R, Kozak R, Bennet J, Brown T. An absorptiometry method for the determination of arterial blood concentration of injected iodinated contrast agent. *Phys Med Biol* 1992; 37:1741-1758.
57. Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: Technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MRI* 2000; 21:462-477.
58. Nabavi DG, Cenic A, Dool J, et al. Quantitative assessment of cerebral hemodynamics using CT: stability, accuracy, and precision studies in dogs. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23(4):506-515.
59. Cenic A, Nabavi D, Craen R, Gelb A, Lee T. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: A validation study. *Am J Neuroradiol* 1999; 20:63-73.
60. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* 1999; 14:249-265.
61. Fisel CR, Ackerman JL, Buxton RB, et al. MR contrast due to microscopically heterogeneous magnetic susceptibility: numerical simulations and applications to cerebral physiology. *Magn Reson Med* 1991; 17:336-347.
62. Wenz F, Rempp K, Hess T, et al. Effect of radiation on blood volume in low-grade astrocytomas and normal brain tissue: quantification with dynamic susceptibility contrast MR imaging. *Am J Roentgenol* 1996; 166:187-193.
63. Lev MH, Schaefer PW, Barest GD, et al. Radiation necrosis or glioma recurrence?: Magnetic resonance relative cerebral blood volume imaging in proton beam treated patients. In: *Proceedings of the 83rd Scientific Assembly and*

Annual Meeting of the Radiological Society of North America, Chicago, IL, 1997; 108.

64. Lev M, Rosen B. Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging. *Neuro- imaging Clin North Am* 1999; 9(2):309- 331.

65. Edelman RR, Siewert B, Darby DG, et al. Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radiofrequency. *Radiology* 1994; 192:513-520.

66. Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM, et al. MR perfusion studies with T1 weighted echo planar imaging. *Magn Reson Med* 1995; 34:878-887.

67. Powers WJ, Grubb RL, Darriet D, et al. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral functions and viability in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5:600-608.

68. Guyton. *Tıbbi Fizyoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 1986; 135-141.

69. Erden İ. *Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları*. Ankara: Türk Manyetik Rezonans Derneği. 2006; 205-213.

70. Le Bihan D, Turner R, MacFall JR. Effects of intravoxel incoherent motions (IVIM) in steady-state free precession (SSFP) imaging: Application to molecular diffusion imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1989; 10: 324-337.

71. Keyik B, Edgüer T, Çakmakçı E, Bakdık S, Hekimoğlu B. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin konvansiyonel beyin MRG'ye katkısı. *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2002; 8(3):323-329.

72. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighting MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217:331-345.

73. Oyar O, Gülsoy U. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. 2003; 339-341.

74. Harriet C.T, De Keyzer F. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2007; 17: 1385–1393.

75. Provenzale JM, Sorenson AG. Diffusion weighting MR imaging in acute stroke: theoretic considerations and clinical applications., *AJR* 1999; 173:1459-1467.

76. Tuncel E. *Klinik Radyoloji*. Bursa Nobel Güneş Kitapevi. 2008; 140-142

77. El-Koussy M, Lövblad KO, Kiefer C, Zeller O, Arnold M, Wels T, Buerki M,

Oswald H, Schroth G. Apparent diffusion coefficient mapping of infarcted tissue and the ischaemic penumbra in acute stroke. *Neuroradiology* 2002; 44: 812– 818.

78. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990;176:439-445.

79. Sorensen GA, Copen WA, Dawis TL. Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging. *Radiology* 1999;212:785-792.

80. Servick RJ, Kanda F, Mintorvitch J, et al. Cytotoxic brain edema: assesment with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1992;185:687-690.

81. Lutsep HL, Albers GW, de Crespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol* 1997; 41:575-580.

82. Chien D, Kwong KK, Gress DR, Bounanno FS, Buxton RB, Rosen BR. MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans. *AJNR* 1992; 13:1097-1102.

83. Warach S, Boska M, Welch KM. Pitfalls and potential clinical diffusion-weighted MR imaging in acute stroke. *Stroke* 1997; 28:481-482.

84. Warach S, Gaa J, Siewart B, et al. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995;37:231-241.

85. Nagesh V, Welch KM, Windham JP, et al. Time course of ADC changes in ischemic stroke: beyond the human eye! *Stroke* 1998; 29:1778-1882.

86. Colagrande S, Carbone SF, Carusi LM, Cova M, Villari N. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. *Radiol med* 2006;111: 392–419.

87. Baysal T, Bulut T, Gökırmak M, Kalkan S, Dusak A, Dogan M. Diffusion-weighted MR imaging of pleural fluid: differentiation of transudative vs exudative pleural effusions. *Eur Radiol* 2004; 14:890–896

88. Marini C, Iacconi C, Giannelli M, Cilotti A, Moretti M, Bartolozzi C. Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *Eur Radiol* 2007; 17: 2646–2655.

89. Tekşam M, Casey SO, Eduard M, Truwit CL. İskemik olmayan lezyonlarda difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2002; 8:31-37.
90. Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors. AJNR 1990; 11: 925-931.
91. Chen S, Ikawa F, Kurisu K, Aritak K, Takaba J, Kanou Y. Quantitative MR evaluation of intracranial epidermoid tumors by fast fluid-attenuated inversion recovery imaging and echo-planar diffusion-weighted imaging. AJNR Neuroradiol 2001; 22: 1089-1096.
92. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Ucoz T. Combination of Single-Voxel Proton MR Spectroscopy and Apparent Diffusion Coefficient Calculation in the Evaluation of Common Brain Tumors. AJNR Neuroradiol 2003; 23: 225–233.
93. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, Provenzale JM. Lymphomas and High-Grade Astrocytomas: Comparison of Water Diffusibility and Histologic Characteristics. Radiology 2002; 224:177–183.
94. Hatipoğlu H.G., Ergungor M.F., Daglioglu E., Uzum N., Ciliz D., Yuksel E. Primary Central Nervous System Lymphoma: Diffusion Weighted Imaging and Spectroscopy. Journal of Neurological Sciences (Turkish). 2010; 27:098-103.
95. Hagen T, Ahlhelm F, Reiche W. Apparent diffusion coefficient in vasogenic edema and reactive astrogliosis. Neuroradiology 2007; 49:921–926.
96. Kim YJ, Chang KH, Song IC, Kim HD, Seong SO, Kim YH, Han MH. Brain Abscess and Necrotic or Cystic Brain Tumor: Discrimination with SignalIntensityon Diffusion Weighted MR Imaging. AJR 1998; 171:1487-1490.
97. Fertikh D, Krejza J, Cunqueiro A, Danish S, Alokaili R, Mehlem ER. Discrimination of capsular stage brain abscesses from necrotic or cystic neoplasms using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. J Neurosurg 2007; 106:76–81.
98. Hakyemez B, Yıldırım N, Gokalp G, Erdogan C, Parlak M. The contribution of diffusion-weighted MR imaging to distinguishing typical from atypical meningiomas. Neuroradiology 2006; 48: 513–520.

99. Filippi CG, Edgar MA, Ulug AM, Prowda JC, Heier LA, Zimmerman RD. Appearance of Meningiomas on Diffusion-weighted Images: Correlating Diffusion Constants with Histopathologic Findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 65–72.
100. Wong AM, Zimmerman RA, Simon EM, Pollock AN, Bilaniuk LT. Diffusion-Weighted MR Imaging of Subdural Emphyemas in Children. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:1016–1021.
101. Osborn. *Diagnostic Imaging Brain*. Canada Amirsys Friesens. 2004; 1.8.30-33.
102. Kiroğlu Y, Calli C, Yuntun N, Kitis O, Kocaman A, Karabulut N, Isaev H, Yagci B. Diffusion-weighted MR imaging of viral encephalitis. *Neuroradiology* 2006; 48:875–880
103. Tsuchiya K, Katase S, Yoshino A, Hachiya J. Diffusion-weighted MR imaging of encephalitis. *American Journal of Roentgenology* 1999; 173: 1097-1099.
104. Vossough A, Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Schwartz EM. Imaging findings of neonatal herpes simplex virus type 2 encephalitis. *Neuroradiology* 2008; 50:355–366.
105. Rumboldt Z, Moses C, Wiczerzynski U, Saini R. Diffusion Weighted Imaging Apparent Diffusion Coefficients and Fluid Attenuated Inversion Recovery MR Imaging in Endophthalmitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:1869–1872.
106. Inan N, Arslan A, Akansel G, Arslan Z, Elemen L, Demirci A. Diffusion-weighted MRI in the characterization of pleural effusions. *Diagn Interv Radiol* 2009; 15:13–18.
107. Baysal T, Bulut T, Gökirmak M, Kalkan S, Dusak A, Dogan M. Diffusion-weighted MR imaging of pleural fluid: differentiation of transudative vs exudative pleural effusions. *Eur Radiol* 2004; 14:890–896.
108. Thurnher MM, Bammer R. Diffusion-weighted MR imaging (DWI) in spinal cord ischemia. *Neuroradiology* 2006; 48:795–801.
109. Küker W, Weller M, Klose U, Krapf H, Dichgans J, Nagele T. Diffusion-weighted MRI of spinal cord infarction High resolution imaging and time course of

diffusion abnormality. *J Neurol* 2004; 251: 818–824.

110. Tang G, Liu Y, Li W, Yao J, Li B, Li P. Optimization of b value in diffusion-weighted MRI for the differential diagnosis of benign and malignant vertebral fractures. *Skeletal Radiol* 2007; 36:1035–1041.

111. Liu H, Liu Y, Yu T, Ye N. Usefulness of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of pulmonary lesions. *Eur Radiol.* 2009; 20: 807-815.

112. Ren J, Huan Y, Wang H, Zhao HT, Ge YL, Chang YJ, Liu Y. Diffusion-weighted imaging in normal prostate and differential diagnosis of prostate diseases. *Abdom Imaging* 2008; 33:724–728.

113. Dubrulle F, Souillard R, Chechin D, Vaneecloo FM, Desaulty A, Vincent C. Diffusion-weighted MR Imaging Sequence in the Detection of Postoperative Recurrent Cholesteatoma. *Radiology* 2006; 238: 604-610.

114. Aikele P, Kittner T, Offergeld C, Kaftan H, Hüttenbrink KB, Laniado M. Diffusion-Weighted MR Imaging of Cholesteatoma in Pediatric and Adult Patients Who Have Undergone Middle Ear Surgery. *AJR* 2003; 181:261–265.

115. Koh DM., Scurr E, Collins DJ, Pirgon A., Kanber B, Karanjia N, Brown G, Leach MO, Husband JE. Colorectal hepatic metastases: quantitative measurements using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2006; 16: 1898–1905.

116. Bruegel M, Rummeny EJ. Hepatic metastases: use of diffusion-weighted echo-planar imaging. *Abdom Imaging* 2009; DOI: 10.1007/s00261-009-9541-8.

117. Aschenbach R, Basche S, Vogl TJ, Klisch J. Diffusion-Weighted Imaging and ADC Mapping of Head-and-Neck Paragangliomas. *Clin Neuroradiol* 2009; 19:215– 219.

118. Sumi M, Sakihama N, Sumi T, Morikawa M, Uetani M, Kabasawa H, Shigeno K, Hayashi K, Takahashi H, Nakamura T. Discrimination of Metastatic Cervical Lymph Nodes with Diffusion-Weighted MR Imaging in Patients with Head and Neck Cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1627–1634.

119. Vandecaveye V, Keyzer FD, Poorten VV, Dirix P, Verbeken E, Nuyts S, Hermans R. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Value of Diffusion-weighted

MR Imaging for Nodal Staging. *Radiology* 2009; 251:134-146.

120. Sa de Camargo EC, Koroshetz WJ. Neuroimaging of Ischemia and Infarction. *NeuroRx* 2005;2:265-276.

121. Nicoli F, Lefur Y, Denis B, Ranjeva JP, Confort-Gouny S, Cozzone PJ. Metabolic counterpart of decreased apparent diffusion coefficient during hyperacute ischemic stroke: a brain proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Stroke* 34:e82-e87,2003.

122. Fiehler J. Editorial comment-ADC and metabolites in stroke: even more confusion about diffusion? *Stroke* 34:e87-e88,2003.

123. Moser E, Stadlbauer A, Windischberger C, Quick HH, Ladd ME. Magnetic resonance imaging methodology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:30–41.

124. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond *RadioGraphics* 2006; 26: 205–223.

125. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. *AJR* 2007; 188:1622–1635.

126. Gauvrit JY, Leclerc X, Girot M, Cordonnier C, Sotoares G, Henon H, Pertuzon B, Michelin E, Devos D, Pruvo JP, Leys D. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences for the assessment of acute stroke Inter observer and inter technique reproducibility. *J Neurol* 2006; 253: 631–635.

127. Urbach H., Flacke S., Keller E., Textor J., Berlis A., Hartmann A., Reul J., Solymosi L., Schild H.H. Detectability and detection rate of acute cerebral hemisphere infarcts on CT and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2000; 42: 722-727.

128. Ma L, Gao PY, Hu QM, Lin Y, Jing LN, Xue J, Wang XC, Chen ZJ, Wang YL, Liao XL, Liu ML, Chen WJ. Prediction of infarct core and salvageable ischemic tissue volumes by analyzing apparent diffusion coefficient without intravenous contrast material. *Acad Radiol.* 2010 Dec;17(12):1506-17

129. Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR, DeLong DM, MacFall JR. The Effect of Aging on the Apparent Diffusion Coefficient of Normal-Appearing White

Matter. *AJR* 2000;175:425–430.

130. Helenius J, Soenne L, Perkio J, Salonen O, Kangasmaki A, Kaste M, Carano RAD, Aronen HJ, Tatlisumak T. Diffusion-Weighted MR Imaging in Normal Human Brains in Various Age Groups. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 194–199.

131. Montiel NH, Rosso C, Chupin N, Deltour S, Bardinnet E, Dormont D, Samson Y, Baillet S. Automatic prediction of infarct growth in acute ischemic stroke from MR apparent diffusion coefficient maps. *Acad Radiol*. 2008 Jan;15(1):77-83.

132. Schaefer PW, Ozsunar Y, He J, Hamberg LM, Hunter GJ, Sorensen AG, Koroshetz WJ, Gonzalez RG. Assessing tissue viability with MR diffusion and perfusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Mar;24(3):436-43.

133. Na DG, Thijs VN, Albers GW, Moseley ME, Marks MP. Diffusion-weighted MR imaging in acute ischemia: value of apparent diffusion coefficient and signal intensity thresholds in predicting tissue at risk and final infarct size. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Sep;25(8):1331-6.

134. Oppenheim C, Grandin C, Samson Y, Smith A, Duprez T, Marsault C, Cosnard G. Is there an apparent diffusion coefficient threshold in predicting tissue viability in hyperacute stroke? *Stroke*. 2001 Nov;32(11):2486-91.

135. Oliveira-Filho J, Ay H, Schaefer PW, Buonanno FS, Chang Y, Gonzalez RG, Koroshetz WJ. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging identifies the "clinically relevant" small-penetrator infarcts. *Arch Neurol*. 2000 Jul;57(7):1009-14.

136. Christiansen P, Gideon P, Thomsen C, Stubgaard M, Henriksen O, Larsson HB. Increased water self-diffusion in chronic plaques and in apparently normal white matter in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1993 Mar;87(3):195-9.

137. Caramia F, Pantano P, Di Legge S, Piattella MC, Lenzi D, Paolillo A, Nucciarelli W, Lenzi GL, Bozzao L, Pozzilli C. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging*. 2002 Jun;20(5):383-8.

138. Allen IV, McKeown SR. A histological, histochemical and biochemical study of the macroscopically normal white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1979 Mar;41(1):81-91.

139. Tourbah A, Stievenart JL, Abanou A, Iba-Zizen MT, Hamard H, Lyon-Caen

O, Cabanis EA. Normal-appearing white matter in optic neuritis and multiple sclerosis: a comparative proton spectroscopy study. *Neuroradiology*. 1999 Oct;41(10):738-43.

140. Aslihan C. Erden, Nesim Kugu, Ibrahim Oztoprak, Orhan Dogan, Gamze Akyuz. Diffusion-Weighted Imaging Study in Euthymic Patients with Bipolar I Disorder. *Journal of Mood Disorders* 2012;2(3):95-101

141. Werring DJ, Brassat D, Droogan AG, Clark CA, Symms MR, Barker GJ, MacManus DG, Thompson AJ, Miller DH. The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis: a serial diffusion MRI study. *Brain*. 2000 Aug;123 (Pt 8):1667-76.