

T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BEYİN PARANKİM PERFÜZYONUNUN
“ARTERİYEL SPİN İŞARETLEME” TEKNİĞİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ VE
“DİNAMİK SUSEBTİBİLİTE KONTRAST” YÖNTEMİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. S. Sanem BULUT

RADYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

2009

T.C
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BEYİN PARANKİM PERFÜZYONUNUN
“ARTERİYEL SPİN İŞARETLEME” TEKNİĞİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ VE
“DİNAMİK SUSEBTİBİLİTE KONTRAST” YÖNTEMİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI
(Prospektif Çalışma)**

Dr. S. Sanem BULUT

RADYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yonca ANIK
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ali DEMİRCİ

2009

İlk Etik Kurul Onay Tarihi: 24.02.2009
İlk Etik Kurul Karar Numarası: İAEK 5/1

1. AMAÇ ve KAPSAM	7
2. GENEL BİLGİ.....	7
2.1 Beyin ana damarları	8
2.2. Serebral İnfarkt Histopatolojisi.....	9
2.3. İskemik inmenin patofizyolojisi.....	10
2.4. Perfüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme	11
2.4.1. Dinamik Susebtibilite Kontrast (DSK) ile perfüzyon görüntüleme	11
2.4.1.1. Serebrovasküler hastalıklarda DSK Perfüzyon MR inceleme	14
2.4.2. Arterial Spin İşaretleme (ASİ)	15
2.4.2.1. Modifiye Bloch Denklemi	15
2.4.2.2. ASİ sinyali ne büyüklükte değişir?.....	16
2.4.2.3. Arterial Spin İşaretleme Yöntemleri.....	16
2.4.2.4. Arterial Spin İşaretleme ile Perfüzyon Ölçümü	18
2.4.2.5. Hareket Artefaktları ve ASİ	21
2.4.2.6. Çok Kesitli ASİ Görüntüleme	22
2.4.2.7. Damar Selektif İşaretleme.....	24
2.5. Difüzyon Ağırlıklı MR Görüntüleme.....	25
2.5.1. Serebrovasküler hastalıklarda difüzyon ağırlıklı MR inceleme.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Olgular	29
3.2. MR Tekniği.....	40
3.3. Bilgilerin Yorumlanması	43
3.4. İstatiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR	45

5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
7. ÖZET.....	53
8. ABSTRACT.....	55
9. KAYNAKLAR.....	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Zaman intensite eğrisi	44
Şekil 2: Multifaz ASİ sekansı.....	45
Şekil 3: Multikesit Multifaz PASİ sekansı planlaması.....	46

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Lezyonların yerleşim yeri.....	30
--	----

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların infarktlarının lokalizasyonu ve yaşı.....	29
Tablo 2: Multifaz PASİ parametreleri.....	42
Tablo 3: Çalışmamızda kullanılan MR sekans parametreleri.....	43
Tablo 4: Olguların DSK MR perfüzyona ait verilerinin ortalama ve standart sapma değerleri ile infarkt boyutuna göre karşılaştırılması.....	48
Tablo 5: PASİ bulgularının karşılaştırılması.....	49
Tablo 6: ASİ ve kontrastlı perfüzyon bulgularının karşılaştırılması.....	50
Tablo 7. ASİ ve kontrastlı perfüzyon bulgularının korelasyon çalışması.....	50

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Sağ MSA akut infarktı DAG ve PASİ görüntüsü.....	32
Resim 2: Sağ MSA akut infarktı DSK MR perfüzyon görüntüsü	33
Resim 3: DSK MR perfüzyon incelemede AIF belirlenmesi.....	34
Resim 4: Beyin parankiminde DSK ölçümü.....	35
Resim5: Watershed infarktında DSK MR perfüzyon.....	36
Resim 6: DSK MR perfüzyonda harekete bağlı değişiklikler.....	37
Resim 7: Akut infarktta PASİ yöntemi ile sinyal ölçümü.....	38
Resim 8: PASİ ve hareket artefaktı.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ASA** : Anterior Serebral Arter
MSA : Medial Serebral Arter
PSA : Posterior Serebral Arter
DSK : Dinamik Susebtibilite Kontrast
PASİ : Pulsed Arteriyal Spin İşaretleme
DASİ : Devamlı Arteriyal Spin İşaretleme
CBV : Cerebral Blood Volume
CBF : Cerebral Blood Flow
MTT : Mean Transit Time
TTP : Time to Peak
TO : Time of arrival
NI : Negatif Integral
EPI : Echo Planar Görüntüleme
DAG : Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
ADC : Görünüşteki difüzyon katsayısı haritası
TSE : Turbo Spin Eko
TE : Eko zamanı
TR : Yineleme zamanı
SNR : Sinyal gürültü oranı

1. AMAÇ ve KAPSAM

Serebrovasküler hastalık tüm dünyada ölümlerin, hastaneye yatışların ve sakatlıkların en önde gelen sebebidir. Serebral iskemi, serebral perfüzyonun azalmasına bağlı gelişen bir patolojidir. Diğer dokulardan farklı olarak nöronların canlılığını koruyabilmeleri için ortamda oksijen ve glikoz yeterli düzeyde olmalıdır (2,36).

Beyin dokusu iskemiyeye çok hassastır. Serebral perfüzyonun azalma derecesi iskemi sonucunda gelişecek değişiklikler ile koreledir. İskemide eşik değeri aşıldığında membran pompa yetersizliği, hücre içine sıvı-iyon girişi gibi hücre ölümüne dek uzanan bir zincir başlar. Bu nedenle perfüzyon miktarındaki azalma derecesinin gösterilmesi hastanın tedavisi ve prognozu açısından önem taşımaktadır (2).

Akut iskemik inme, serebral kan akımının belli bir süre, belli bir eşik değerin altına inmesi ve hücrel aktivitenin kaybolması ile ortaya çıkar. Beyin kan akımı tamamen kesildiğinde yaklaşık üç dakika içerisinde hücre ölümü ortaya çıkar (1).

İskemik inmelerin çoğu tam iskemik küçük bir alanı çevreleyen geniş bir inkomplet iskemik alan şeklindedir. Santraldeki infarkt alanını çevreleyen, iskemik ancak infarkta uğramamış alan penumbra olarak adlandırılır (1).

Penumbra dinamiktir, bu alan içindeki nöronlar perfüzyon azalmasına rağmen canlılıklarını koruyabilmektedir. Penumbra alanının doğru olarak saptanması hasta tedavisinin planmasında son derece önemlidir (16).

Çalışmamızda serebral iskemi sonrası beyin perfüzyonunu multifaz ASİ tekniği ile değerlendirip dinamik kontrastlı MR bulguları ile karşılaştırdık. Bu şekilde multifaz ASİ tekniğinin etkinliğini araştırmayı hedefledik.

Hipotez: Serebrovasküler hastalıklarda iskemiyeye bağlı olarak doku perfüzyonu azalır. Kontrastlı perfüzyon incelemede iskemik alanda perfüzyon kısıtlanır, PASİ tekniğinde perfüzyonun kısıtlanması beklenir ve perfüzyonu azalmış bölgeler düşük sinyal intensitesinde izlenmelidir.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Serebral Arterler Ve Beyin Kanlanması

Beyin iki a. karotis interna ve iki a. vertebralis ile beslenir (38).

A. Karotis İnterna prosesus klinoideus'un iç-yan tarafında dura materi delerek sinus kavernosusdan çıkar. Daha sonra araknoid materi delip subaraknoid boşluğa geçer ve sulkus lateralisin iç yan ucunda substantia perforata anterior bölgesine doğru geriye döner. Burada Anterior Serebral Arter (ASA) ve Medial Serebral Arter (MSA) olarak ikiye ayrılır (38).

A. Vertebralis ise A. Subklavia'nın ilk bölümünün dalıdır. İlk altı servikal vertebra transvers foramenlerinden geçerek yükselir. Foramen magnum'dan kranyuma girer. Medulla oblangata'ya yaslanarak yukarı, öne ve iç -yana doğru geçer. Pons alt tarafında karşı tarafın arteri ile birleşerek a. basilaris'i oluşturur. Ponsun üst kenarında a. basilaris iki Posterir Serebral Arter (PSA) 'e ayrılır (38).

2.1.1. Anterior Serebral Arter (ASA)

Anterior Serebral Arterin ilk segmenti Anterior kominikan arter (AcoA) bileşkesine dek olan A1 (horizontal) segmenttir. A2 (vertikal) segment AcoA bileşkesinden Korpus Kallosum genu'ya kadardır. A3 segmenti ise major kortikal dallar olup orbital, frontal arterler, korpus kallosum genu'da perikallosal dallara ayrılır (38).

Sulama alanı: Bazal gangliyonların inferomediali, frontal lobun ventromediali, hemisferlerin medial 2/3'ü ve beyin konveksitesidir (38).

2.1.2. Medial Serebral Arter (MSA)

MSA başlangıcından bi/trifurkasyona dek M1(horizontal) segment izlenmekte olup M2 (insular) segment insula üzerinde, 6-8 segmental dala ayrılır. M3 (sylvian) segment ise insuladan lateral serebral fissüre uzanır. M4 (kortikal) dallar ise frontal/parietal/temporal loblara dağılmaktadır (38).

Sulama alanı: Bazal gangliyonlar ve serebral hemisferlerin lateral yüzlerinin çoğunu içermektedir (38).

2.1.3. Posterior Serebral Arter (PSA)

PSA'in P1 (horizontal) segmenti Baziler arterden PcoA bileşkesine kadar uzanmaktadır. P2 (ambient) segment orta beyin etrafında döner. P3 segment ise orta beyin arkasından bifurkasyona kadar devam eder. P4 (kortikal) segmenti ise anterior ve posterior temporal loba, kalkarin kortekse ve paryetooksipital bölgeye dallar vermektedir (38).

Sulama alanı: Talamus, orta beyin, medial hemisferin posterior 1/3'ü, oksipital lob, temporal lobun inferolateralidir (38).

2.2. Serebral İnfarkt Histopatolojisi

Serebrovasküler hastalık tüm dünyada ölümlerin, hastaneye yatışların ve sakatlıkların en önde gelen sebebidir (1).

Diagnostik yöntemlerde ilerlemeye ve erken teropatik müdahalelere rağmen serebral infarktın temel mikroskobik patolojisine yol açan hücreyel olaylar hala netlik kazanmamıştır. Mena ve arkadaşları otopsi ve cerrahiden elde ettikleri materyalleri kullanarak serebral infarktlarda morfolojik kriterleri oluşturmuşlardır (36).

Eskiden belirlenmiş kriterlere ek olarak 3 temel kronolojik faz tanımlanmıştır. Akut nöronal hasar fazını(başlangıç fazı) organizasyon fazı izler. Organizasyon fazı da kendi içinde inflamatuvar birikimin özelliklerin göre akut veya kronik olarak ikiye ayrılır. Son olarak 26 gün gibi bir zamanda dahi izlenebilen rezolüsyon fazı gelir (1,6,36).

Eski yayınlarda mikroskobik veriler çoğunlukla tek insan otopsis ve hayvan deneylerinden elde edilmiştir (1,41,55). Bu çalışmalarda serebral infarktın 1.gününde

sitoplazmik eozinofili, vakuolizasyon, hücresel küçülmenin yer aldığı nöronal hasarın maymundaki 16'ncı güne, insanlarda ise 30-60'ncü güne kadar uzayabileceği vurgulanmıştır. Nöronal hasarın bir diğer bulgusu olan sferoidler ilk günden itibaren ortaya çıkmaktadır (36).

İnsan beyininde doku nekrozu birinci günde ortaya çıkmaktadır. Akut inflamasyon ilk gün boyunca sürmekte ve polimorfonükleer lökositler infarkt alanında 37 gün boyunca kalabilmektedir. Üç gün sonunda akut inflamatuvar yanıtın yerini kronik inflamasyon ve makrofajlar almaktadır. Kanamanın organizasyon belirtisi olan hemosiderin yüklü makrofajlar üçüncü günde görülmektedir. Neovaskülarizasyon insan beyininde ilk üç gün içinde gözlenmektedir. İnsan serebral infarktlarında kavite oluşumu genellikle 12'inci günde başlamaktadır (2,16).

Değişik araştırmacılar tarafından serebral infarktın ortaya çıkışını ve yaygınlığını 3 temel faktörün etkilediği rapor edilmiştir (1). Bu faktörler:

1. Arteriyel oklüzyonun yeri,
2. Arteriyel oklüzyonun oluşma hızı,
3. Kollateral sirkülasyonun olup olmamasıdır.

2.3. İskemik inmenin patofizyolojisi

Nöronların canlılığını koruyabilmeleri için ortamda oksijen ve glikoz yeterli düzeyde olmalıdır. Beyin dokusunda, vücudun diğer organlarında varolan yağ ve glikojen gibi diğer enerji kaynakları yoktur. Bu nedenle beyin iskemiye son derece hassastır. İskemide eşik değeri aşıldığında membran pompa yetersizliği, hücre içine sıvı-iyon girişi gibi hücre ölümüne dek uzanan bir zincir başlar (1).

Ortalama serebral kan akımı, 58ml / 100gr beyin dokusu / dakika'dır. Beyin kan akımı değerinin kritik eşik noktası 15-18ml / 100gr beyin dokusu / dakika'dır. Bu değer birkaç saat devamı inme ile sonlanmaktadır. Eğer 10ml/100gr beyin dokusu / dakika'nın altına inerse, inme dakikalar içerisinde gelişir (6,12,13).

Beyin kan akımı tamamen kesildiğinde yaklaşık 3 dakika içerisinde hücre ölümü ortaya çıkar. Hücre ölümünün bu kadar ani olması nedeniyle inmede girişimin mümkün olmayabileceği düşünülebilir. Ancak pratikte iskemik inmelerin çoğu tam iskemik küçük bir alanı çevreleyen geniş bir inkomplet iskemik alan şeklindedir. Santraldeki infarkt alanını çevreleyen, iskemik ancak infarkta uğramamış alan

penumbra olarak adlandırılır (1). Penumbra içindeki nöronlar perfüzyon azalmasına rağmen canlılıklarını koruyabilmektedir. Penumbra dinamiktir ve bu alanda iskeminin geri dönüşümü 36 saate dek uzayabilir (12,13).

2.4. Perfüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme

Perfüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) teknikleri ile beyin dokusunda, herhangi bir nedenle bozulan arteriyel kan akımındaki değişiklikler kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilebilir. Perfüzyon incelemeleri, temelinde mikrovasküler bozukluk olan birçok patolojide kullanılır. Perfüzyon MR incelemelerinde iki yöntem kullanılır (6,7).

1. ‘ Dinamik Suseptibilite Kontrast (DSK) ’ yani Bolus tracking yöntemi ile perfüzyon görüntüleme
2. ‘ Arteriyel Spin İşaretleme (ASİ) ’

2.4.1. Dinamik Suseptibilite Kontrast (DSK) ile perfüzyon görüntüleme

Bu metod ilk kez Villringer tarafından öne sürülmüştür. Genel kural olarak manyetik rezonans (MR) kontrast ajanlar, dokuların T1 ve T2 relaksasyon sürelerinin kısalmasına neden olur. T1 relaksasyon süresi kısalan doku T1 ağırlıklı (T1A) çekimlerde hiperintens, T2 relaksasyon süresi kısa dokular T2 ağırlıklı (T2A) çekimlerde hipointens izlenmektedir. Rutin incelemelerde kontrast sonrası incelemeler T1A çekimler ile yapılır (6,32,34).

DSK MR tekniği, beyin kapillerlerinden geçen yüksek doz paramanyetik kontrast ajanın beyin dokusunda oluşturduğu suseptibilite etkilerine bağlı T2/ T2* sinyal değişikliklerine dayanır. Konvansiyonal MRG ‘de ise görüntüleme relaksivite etkilerine (dipol-dipol etkileşimi) bağlıdır (19,34).

Kontrast maddenin beyinden geçişi sırasında çok sayıda ve hızlı görüntü almak gerekmektedir. Böylece zamana bağlı T2/T2* sinyal değişiklikleri ölçülebilir. Bu şekilde ‘sinyal intensitesi/ zaman’ eğrisi elde edilir (19).

T2 ve T2* relaksasyonundaki kısalma $\Delta R2$ olarak isimlendirilirse DSK perfüzyon görüntülemenin temeli $\Delta R2$ etkisine dayanır. Bu damar lümeni ve çevre doku arasındaki manyetik alan gradiyentinin oluşması ile sonuçlanır (4,7).

Manyetik suseptibilite yapan kontrast ajan, otomatik enjektör ile intravenöz (IV) yolla, bolus şeklinde verilir ve saniyeler içinde, hızlı çekimler elde edilir. Böylece kontrast ajanın beyinden geçişi sırasında transiyent sinyal intensite değişiklikleri belirlenir ve patolojik durumlarda kan akım volümü değerlendirilebilir (7).

Kan akımının normal olduğu durumlarda, IV yoldan verilen kontrast ajan damar içerisinde kalmaktadır. Bu durumda çevre parankimden alınan sinyal düşük olacaktır. Ancak beyin dokusunun herhangi bir yerinde arteriyal akım azalırsa, bu sinyal intensitesi değişikliğinde anormallik oluşacaktır (10,12).

IV paramanyetik kontrast ajan 0,1-0,3 mmol/kg olarak verilir. Tüm çekim 1-2 dakika sürer. Kontrast ajan vermeden önce baz görüntüler elde edilir. 10-15 saniye sonra 'ilk geçiş' daha sonra da resirkülasyon görüntüleri elde edilir. Alınan bu data görüntülerden bazı matematiksel hesaplamalarla belli başlı bazı haritalar elde edilir:

CBV (cerebral blood volume, beyin kan hacmi) belirli bir bölgedeki kan volümünü ifade eder. Birimi ml/ 100gram beyin dokusudur (19).

CBF (cerebral blood flow, beyin kan akımı) belirli bir bölgeden birim zamanda geçen kan miktarını ifade eder. Birimi ml/100 gr beyin dokusu /dakikadır (19).

MTT (mean transit time, ortalama geçiş zamanı) paramanyetik kontrast ajanın belirli bir beyin bölgesinden ortalama geçiş zamanı olup birimi saniye dir (19).

TTP (time to peak) maksimum konsantrasyon piki için geçen zamandır (19).

$CBF = CBV / MTT$ ilişkisi geçerlidir (19).

Alınan baz görüntülerde her bir voksel için sinyal ($\Delta R2$) –zaman eğrileri çıkarmak mümkündür. Bu eğrinin altında kalan alan, o piksel için CBV değerini verir. Ancak CBV değeri rölatif bir değerdir. Çünkü o anda kandaki kontrast ajanın gerçek konsantrasyonu bilinmemektedir. Bu nedenle elde edilen değerler rölatif CBV (rCBV) olarak vurgulanır. Benzer rölatif değerler CBF için de geçerlidir. Çünkü gerçek CBF değerinin bilinmesi için 'arteriyal input function' (AIF) adı verilen

parametrenin kesin olarak bilinmesi gerekmektedir. AIF, kontrast maddenin zamanlaması ile ilgili bir parametredir (10,12).

‘AIF’ kontrast maddenin injeksiyon süresi, miktarı, hastanın fizyolojik durumu gibi birçok parametreden etkilenebilir ve kesin olarak bilinmesi zordur. Bu yüzden DSK perfüzyon MRG’de CBF değeri rölatif CBF (rCBF) olarak ifade edilir (7,10,12).

Akut iskemi oluşan bölgede MTT veya TTP uzaması aslında erken dönemde otoregülasyon mekanizmalarından kaynaklanan sebeplerden dolayı CBV ve CBF’de oluşan değişiklikler nedeniyle daha sensitiftir. Fakat uzamış MTT ve TTP değerleri gösteren alanların, sonuç infarkt sahasından daha geniş olduğu gösterilmiştir. Sonuç infarkt sahasının belirlenmesinde en güvenilir kriter ise CBV’dir. CBV değerinin otoregülasyon sonrası düşük kaldığı alanlar sonuç infarkt sahasına uymaktadır (13,17,34,41,44).

Kronik arteriyel tıkaçıcı hastalığı olan özellikle internal karotid arter stenozu olan kişilerde etkilenen hemisferde MTT ve TTP uzaması gösterilmiştir (25).

Bu olgularda geliştirilen otoregülasyonun derecesine bağlı olarak CBV ve CBF değerleri değişiklikler göstermektedir. Bu tip arter stenozu olan olgularda MTT /TTP uzaması etkilenen serebral parankimin riskte olabileceğini düşündürmektedir (25,34,44).

Perfüzyon MRG’ nin bir diğer kullanım alanı subaraknoid kanama (SAK) sonrası beyin perfüzyonunun değerlendirilmesidir. SAK sonrası birkaç gün içerisinde vazospazma bağlı beyin iskemisi gelişmesi önemli bir komplikasyondur. Bunun anevrizma cerrahisi öncesinde bilinmesi ve vazospazm nedeni ile beyin parankiminin ne kadar etkilendiğini göstermek hayati öneme sahiptir. Vazospazm gelişmesini takiben MTT/TTP uzaması ilk bulgu olması nedeniyle bu hastalar vazospazma yönelik tedaviler açısından dikkatle takip edilmelidir. CBV değeri ancak infarkt gelişimi ile azalmaktadır (22).

2.4.1.1. Serebrovasküler hastalıklarda DSK Perfüzyon MR inceleme

Serebral iskemi, serebral perfüzyonun azalmasına bağlı gelişen bir patolojidir. Serebral perfüzyonun azalma derecesi iskemi sonucunda gelişecek değişiklikler ile koreledir. Bu nedenle perfüzyon miktarındaki azalma derecesinin gösterilmesi hastanın tedavisi ve prognozu açısından önem taşımaktadır (16,36).

Akut iskemik inme, CBF değerinin belli bir süre, belli bir eşik değerinin altına inmesi ve hücresel aktivitenin kaybolması ile ortaya çıkar (1,15). Besleyici bir arterin akut tıkanması sonucunda o bölgede MTT uzar. Eğer kollateraller açıldıysa ve doku kollateraller ile beslenmeye başladıysa MTT uzaması devam eder. Bu nedenle sadece MTT değerine bakıp doku iskemisi hakkında yorum yapılması hatalıdır (15,28,29).

İlk iskemi anında beynin o bölgesinde otoregülasyon mekanizmaları ile vazodilatasyon gelişir ve bu CBV değerinde artış ile sonuçlanır. Ancak zaman içerisinde otoregülasyonun yetersiz kalması ve bozulmasıyla CBV azalmaya başlar ve infarkt gelişimi o bölge için kaçınılmaz olur (1,5,7).

Genel olarak bakıldığında fokal iskemide bir geri dönüşümsüz iskemik alanı ifade eden santral infarkt alanı ve bunun çevresinde de infarkt için risk taşıyan düşük perfüzyonu olan penumbra alanı mevcuttur. Penumbranın infarkta dönüşmesi için saatler geçebilir. Penumbra varlığının gösterilmesi tedavi açısından çok önemli olup MRG bu konuda büyük öneme sahiptir. Bu amaçla genellikle difüzyon MR ve perfüzyon MR teknikleri birlikte kullanılmaktadır. Difüzyon MR görüntülemesinde izlenen patolojik sinyalin geri dönüşümsüz infarktı ifade ettiği düşünüldüğünde, eğer perfüzyon görüntülemesinde bu alandan daha geniş bir defisit varsa, difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğundan (mismatch) bahsedilir. Çevrede difüzyonu normal ancak perfüzyonu azalmış dokuların infarkt yönünden riskli ve kurtarılabılır olduğuna işaret etmektedir. Yapılacak olan tedavi de bu alana yönelik olacaktır (1,5).

Eğer perfüzyon defisiti patolojik difüzyon sahasından küçük ise penumbra varlığından söz edilemez (1,5).

2.4.2. Arteriyal Spin İşaretleme (ASİ)

Bu teknik, akan arteriyal kanda bulunan su içindeki hidrojen atomları spinlerinin bir elektromanyetik alan oluşturması esasına dayanır. Yani arteriyal kanın manyetik alan olarak kullanılması esasına dayanan ve endojen kontrast kullanılan bir tekniktir. Bu teknik non-invazivdir, dışarıdan kontrast ajan verilmesine gerek yoktur. ASL tekniğinde kullanılan kontrast, kan içerisindeki su moleküllerinin, inceleme alanına girmeden önce gönderilen radyofrekans pulsları ile manyetik olarak işaretlenmesi esasına dayanır (7).

İnceleme alanına girmeden önce daha proksimal bölgede işaretlenen protonlar, distalde vasküler dağılım bölgelerinde tekrar görüntülenerek perfüzyon, diğer bir deyişle CBF hakkında bilgi alınabilir (7,8).

Bu teknikte su işaretlenmektedir ve işaretlenen su DSC tekniğinden farklı olarak beyin parankimine de difüzyon göstermektedir. Yani sadece intravasküler alanda kalmamaktadır. Manyetik olarak işaretlenmiş protonların kesite girmesinden önce alınan görüntüler ile işaretli protonların kesite girdikten sonra alınan görüntülerin birbirinden çıkarılması ile beyin perfüzyonu hakkında bilgi edinilir (6,42,46).

2.4.2.1. Modifiye Bloch Denklemi

Akım yokluğunda z-yönündeki manyetizasyon Bloch denklemine uygun davranır.

$$\partial M_z / \partial t = (M_z - M_z^0) / T_1$$

Denklemin sol tarafı M_z nin zamana bağlı değişimini vermektedir. İfade etmek gerekirse; bu eşitlikte, M_z^0 'dan M_z 'e olan herhangi bir değişim T_1 zamanı sabit iken azalmaya meyillidir (6).

Perfüzyon varlığında bu değişim nasıl olmaktadır? Spinler arter yoluyla gelmekte ve voksel içerisine varolan manyetizasyonlarını eklemekte, ardından venler yoluyla uzaklaşmakta ve manyetizasyonlarını bırakmaktadır (6,7).

Modifiye Bloch denklemi ise:

$$\partial M_z / \partial t = (M_z - M_z^0) / T_1 + \rho b f (M_a - M_v)$$

Bu denklemde f kan akımı veya perfüzyon; ρ_b beyin dokusunun dansitesi; M_a gelen kanın manyetizasyonu, M_v giden kanın manyetizasyonudur. Büyük moleküllü manyetik kontrast ajanlardan farklı olarak su kan-beyin bariyerini oldukça kolay geçer. Bununla birlikte bazen hızlı akım değerlerinde, su doku içerisine girmez. İlk yaklaşıma göre dokuya serbest ve komplet difüzyon yaptığı kabul edilir. Kapiller düzeyde $M_v = M_z$ 'e eşittir. $M_v \neq M_z$ den ayrı olarak değişmez (6,7).

2.4.2.2. ASİ sinyali ne büyüklükte değişir?

ASİ, T1 bozulması ve akan yeni spinler arasındaki bir yarıştır. F akış oranı, $1/T1$ bozulma oranı iken ASİ'den dolayı görüntü intensitesindeki küçük bir değişiklik yaklaşık olarak $F \times T1^{-1}$ e eşittir. DSK görüntüleri ile karşılaştırıldığında, ASİ'deki sinyal değişikliği oldukça küçüktür ve sinyal ölçülemez. Bununla birlikte, modern görüntüleme cihazlarının harekete bağlı gürültüyü minimize eden donanımları ile perfüzyona bağımlı sinyal ölçülebilmektedir. Gerçi klinik kullanımdaki MRG'lere oranla uzaysal rezolusyonu düşüktür (6,46).

Gerçekte ölçülmesi imkansız olan küçük boyuttaki ASİ etkisi başlangıçtaki perfüzyondan bağımsız olarak istenmeyen arka plan sinyali baskılanmadan ölçülen ilk subtraksiyon ölçüdür. Tipik olarak akan arteriyal spinler işaretlenmekte (labelled görüntü) ve ikinci görüntü de arteriyal spinler işaretlenmemektedir (kontrol görüntü). Bu iki görüntünün subtraksiyonu ile perfüzyon sensitif görüntü elde edilmektedir. DSK görüntülerde olduğu gibi perfüzyon olmadığı zaman, subtraksiyon görüntülerde de sinyal olmaz. Fakat perfüzyonun ölçülmesi için daha ileri analize gerek duyulmaktadır (19,21).

2.4.2.3. Arteriyal Spin İşaretleme Yöntemleri

ASİ'de spinleri işaretlemenin farklı yöntemleri vardır ve isimlerinin baş harfleri kullanılarak adlandırılırlar (21).

1. Pulsed ASİ veya PASİ: Kısa bir radyofrekans pulsu (RF) uygulandıktan sonra belli bir bekleme süresi sonrası distalde incelenecek kesitin görüntülenmesi esasına dayanır.

2. Devamlı ASİ veya DASİ: RF pulsun proksimaldeki arterler içindeki suya devamlı olarak uygulanması esasına dayanır.

PASİ tekniğinde, RF dalgası görüntülemeye 1 saniye önce uygulanmaktadır. Hemen daima inversiyon RF dalgası kullanılmaktadır. Çünkü arteriyel manyetizasyonda büyük değişime neden olmakta ve IR ile benzer olarak, görüntülemeye önceki zaman TI olarak adlandırılmaktadır. İki görüntü elde edilmektedir; biri uyarılan arteri içeren bölgeden, diğeri ise uyarılmayan bölgeden elde edilmektedir (6,7).

En basit pulsed inversiyon yönteminde, kesit selektif olarak görüntülenecek beyin bölgesinin inferioruna inversiyon pulsu uygulanmaktadır. Kontrol görüntü elde etmek için de kesitin süperioruna inversiyon puls uygulanmaktadır. Süperioradaki inversiyon, iki hazırlık pulsunun manyetizasyon transfer etkilerinden sağlanmaktadır. Bu teknik ilk olarak Edelman ve ark. tarafından öne sürülmüştür. Bu teknik yaygın olarak Echo Planar Imaging and Signal Targeting with Alternating Radiofrequency (eko planar görüntüleme ve alternatif radiofrekans yöntemi ile sinyali hedefleme) EPISTAR olarak bilinmektedir (17,27,29).

En kesin alternatif yöntemde ise, non selektif inversiyon puls kullanarak işaretleme yapılmaktadır. Kontrol için ise tüm alan kesit selektif inversiyon ile işaretlenmektedir. Gerçi kesitin inferiorundaki akan kandaki spinlere etkisi EPISTAR' dakin benzer. Her iki durumda da görüntülen kesitte spinler ters döner. Bu inversiyon tekniği ilk olarak Kwong ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür ve "flow sensitive alternating inversion recovery (FAIR)" olarak adlandırılmıştır (31). Çünkü iki dalga arasındaki flip açısındaki hafif bir farklılık ölçülen sinyalde belirgin etki oluşturmaktadır. Özel RF pulsları ve çok keskin kesit profilleri kullanılmalıdır ve bu RF dalgaları RF amplitud varyasyonlarına daha az hassas olmalıdır (19,27,28,29).

Devamlı ASİ'de genellikle 'flow-driven adiabatic inversion' olarak bilinen özel RF işaretleme yöntemi uygulanır. Bir seri ince saturasyon dalgası ardarda uygulanırken hareketli spinler belli bir düzleme geçerken devamlı doyurulur. Fakat bazı spinler saturasyon kesiti içinde kalır ve birden fazla uyarılır. Devamlı inversiyon tekniğini kullanmak daha tercih edilir. 'Flow-driven adiabatic inversion' basit bir yöntemdir çünkü sabit bir gradient ve RF açılmasını gerektirmektedir (7).

Ancak bu sadece tipik RF dalgasını kullanan MRG teknisyenlerine yabancı bir yöntemdir. Bununla birlikte spinlerin akış yönündeki düzlemi ve düzlemden geçerken invert olmaları zamanı tanımlamak gereklidir (7).

Her iki tekniğin de birbirine göre avantajları ve dezavantajları vardır.

DASİ'de spinler dokuya girmeden önce, spesifik bir lokalizasyondan, sürekli olarak uyarılır. Yani dokuya önce giren spinler önce, sonra girenler ise daha sonra uyarılmaktadır (6).

PASİ tekniğinde ise; kesit dışında spinlere tek bir RF pulse uygulanmakta ve spinler doku içerisine girene dek beklenmektedir. Çünkü doku içerisine daha sonra giren spinler, DASİ tekniğine oranla daha erken uyarılmaktadır. Bu yöntemde ek olarak işaretlemeye T1 bozulma zamanı olmakta ve genel olarak PASİ'de sinyal değişikliği, DASİ'e oranla daha küçük olmaktadır. Bununla birlikte, PASİ tekniği, daha alışılmış RF ve gradient sekansları kullanmakta ve daha başarılı görüntüler elde etmektedir (6,7).

DASİ'nin en büyük başarısı, PASİ'ye oranla 2-3 kat daha büyük sinyal elde edebilmesidir. Bu büyük sinyal değişikliğini elde edebilmek için sol tarafta birkaç saniye içerisinde işaretleme yapılmaktadır. DASİ genelde daha sensitiftir ve uygulamada bazı avantajları vardır (17,21).

Uzun süreli işaretlemeye, yüksek RF kışide enerji birikmesine neden olmaktadır. Bu durum US.FDA tarafından bir limitasyon olarak kabul edilmektedir. Yine de devamlı işaretleme yöntemi, FDA limitleri içerisindeki enerji dozlarında uygulanabilmektedir (7).

2.4.2.4. Arterial Spin İşaretleme ile Perfüzyon Ölçümü

ASİ ile perfüzyon ölçümü, DSK görüntülemeye birkaç açıdan farklıdır. Öncelikle, tracer yani sudaki protonlar doku içerisine difüze olabilmektedir. Bu nedenle ASİ ile venöz kan hacmini ölçmek imkansız olmaktadır. ASİ vasküler permeabiliteden etkilenmez. Diğer önemli bir fark da, tracer hızlı bir şekilde (decaying) bozulmaktadır. Sonuç olarak tracer dokunun arterinin içinde olup intravenöz bolusa gerek olmamaktadır. Tipik olarak arterial input function (AIF) pulsed veya devamlı olsun, işaretlemenin esasıdır (6,7).

Çünkü tracer hızla bozulur ve bozulma zamanını T1 bilmek gerekmektedir. Kanın T1 değeri literatürdeki değerlere bakılıp veya in vivo olarak ölçülebilir. Benzer şekilde dokunun T1 değeri de ölçülebilir. Çünkü kanın T1 değerinden farklı olabilir. Fakat bu farklı değerler karışıklığa neden olabileceğinden, doku ve kanın T1 değerlerinin aynı olduğu varsayılır (6,7).

Puls çalışmaları için inversiyonun etkisi işaretli spinlerden oluşan bir bolus oluşturmaktır ki bu bolus süresidir. Eğer bir bolusun dokuya girişi için yeterli zaman - TI zamanı- beklersek işaretli sinyal T1da perfüzyon zamanı çarpı bolus zamanı için geçen süre çarpı T1 için azalma faktörü TI zamanda T1 decay faktörüdür (6).

$$M_{\text{Label}} = 2\rho_b f M_{\text{blood}} t \exp[-(TI/T1)]$$

Bu denklem perfüzyonu f, elde etmek için şu şekilde düzenlenebilir:

$$F = \frac{M_{\text{Label}} \exp[-(TI/T1)]}{2\rho_b M_{\text{blood}} t}$$

Eğer yeterince beklemezsek, dokuya girmesi beklenen işaretlenmiş protonlar hala besleyici arterde kalacaktır. Pulsed ASİ'de t bolus değeri bilinemez çünkü inversiyon pulse, belli kalınlıktaki doku ve içerisindeki damarları etkilemektedir. Wong ve ark. bu soruna bir çözüm üretmiştir (37). İversiyon sonrası, belli bir zamanda, t sat, bir saturasyon pulsü uygulamakta ve bu sayede invert olmuş kesitte kalan işaretli protonları elimine etmektedirler. t bolus daima TI-T sat olmaktadır (6,49).

Devamlı ASİ'de perfüzyon ölçümü biraz farklıdır. Çünkü protonların hepsi aynı anda işaretlenemez. Bolus süresince T1 bozulma zamanının ortalaması alınır. Pulsed ile karşılaştırıldığında, TI işaretlemenin başladığı zamanı, t bolus, bolus süresini ifade etmektedir (6).

$$M_{\text{Label}} = 2 f \rho_b M_{\text{blood}} \exp(-T_I/T_1) T_1 \left[\exp(t_{\text{bolus}}/T_1) - 1 \right]$$

Fdeğeri için denklem:

$$F = \frac{M_{\text{Label}} \exp(T_I/T_1)}{2 \rho_b M_{\text{blood}} T_1 \left[\exp(t_{\text{bolus}}/T_1) - 1 \right]}$$

Devamlı ASİ’de TI adlandırması kullanılmaz: w değeri, işaretleme sonrası gecikme ise TI= t bolus+w olarak tanımlanır. Pulsed yönteminde olduğu gibi, akım tahmin edilemez. Ancak tüm bolus doku içerisine girene dek beklenir (7,10,12).

Eğer doku ve kanın T1 süresi belirgin farklı olursa, perfüzyon ölçümü belirsiz olacaktır. Genel olarak denkleme göre, doku T1 değeri daha kısa olursa perfüzyon düşük olarak tahmin edilir. Eğer doku T1 değeri daha uzun olursa perfüzyon değeri olduğundan fazla çıkacaktır. Daha uzun bolus sürelerinde, T1 sensitivitesi belirgin fazla olup, özellikle continuous ASL tekniğinde daha kısa boluslar kullanılır (17).

MRG’de dokunun manyetik momenti M, direkt ölçülemez. Bunun yerine sinyal intensite ölçümü yapılmaktadır. Yukarıda sözedilen denkleme göre perfüzyon ölçümü için manyetik momenti tanımlamak gerekmektedir. İki referans değerden biri kullanılmaktadır. Yaklaşımlardan biri her bir voksel içindeki manyetizasyonu referans olarak kullanmaktır. Çünkü PD ağırlıklı görüntülerde sinyal M ile orantılıdır (6).

$$\frac{M_{\text{label}}}{M_{\text{voksel}}} = \frac{\text{ASL Signal}}{\text{PD Signal}}$$

$$\frac{M_{\text{blood}}}{M_{\text{voksel}}} = \frac{2 \rho_b \lambda_{\text{kan / doku}}}{M_{\text{voksel}}}$$

Görüntüleme ünitelerindeki ASİ sinyali ve voksel içindeki proton dansite sinyali kullanılmaktadır. λ kan / doku değeri, literatürde beyaz cevher ve gri cevher için olan kan-beyin bariyeri katsayısıdır (6).

Diğer alternatif yöntem ise kesitteki herhangi bir yeri referans kullanmaktır. Bir seçenek referans olarak, saf su ile aynı manyetik momente sahip ventrikül içerisindeki BOS intensitesini referans kullanmaktır. Bu yöntem için iyi bir kafa sarmalı ile hassas bir profil oluşturulmaktadır. Çünkü BOS için T1 ve T2 değerleri doku ve kandan oldukça farklıdır. Perfüzyon değerlendirmesinde daha kısa TR ve daha uzun TE değerleri kullanılmalıdır (6).

Yukarıdaki denklemde, işaretlenen kanın mükemmel şekilde invert edildiğini varsayıyoruz. Gerçekte bu olanaksızdır (6).

2.4.2.5. Hareket Artefaktları ve ASİ

ASİ görüntüleri hareket artefaktları azaltılınca veya elimine edilince daha iyi olmaktadır. ASİ çalışmalarında ‘snapshot’ görüntüler kullanılmakla birlikte farklı zamanlarda elde edilen subtraksiyon imajlar da kullanılmakta ve bunlarda harekete duyarlı olmaktadır (6,25,46).

Tipik olarak ASİ perfüzyon görüntüleme kabul edilebilir SNR oranı için pek çok ortalama alınması gerekmektedir. Önce ‘kontrol’, sonra ‘işaretleme’, ardından ‘kontrol’ ve yine ‘işaretleme’ görüntüler elde edilmektedir. Bu böyle devam etmekte ve her iki grup arasındaki zaman farkı bir TR değeri olmaktadır. Bu değer bazen dakikalar sürmektedir. ‘İşaretleme’ ve ‘kontrol’ görüntüler arasındaki bu değişim hareket ve gürültünün diğer nedenlerini düzeltme fırsatı sağlamaktadır (6).

Koopere hastalarda iyi kalite görüntü elde etmek için bu subtraksiyon yöntemi yeterli olabilmektedir. Geliştirilmiş post-processing yöntemleri ile hareket artefaktları azaltılmaktadır. Bu yolla akut infarktılı veya demansı olan hastalarda, konuşurken bile kaliteli görüntüler elde edilebilmektedir (6).

Tüm bu yöntemlere rağmen yoğun zemin sinyali ve hareket kullanılan puls sekanslarda görüntüleme engellere neden olmaktadır. Görüntülenecek bölgeye bir saturasyon pulsü uygulanmakta ardından bunu selektif veya non-selektif inversiyon pulsü izlemektedir. Sonrasında TI süresince ardarda nonselektif pulsler uygulanmaktadır. Eğer inversiyon pulslerinin süreleri optimize edilebilirse, zemin

baskılanmakta ve altındaki gri cevher perfüzyonu oluşmaktadır. Çünkü ASİ sinyalinin inversiyonu mükemmel değildir. Her ilave inversiyon pulsu için sinyal %5 oranında zayıflamaktadır (6,7,24,32,46).

2.4.2.6. Çok Kesitli ASİ

Teorik olarak ASİ ile birden fazla kesit almak olası gözüktüğü de pratikte pek çok komplikasyonu olmaktadır. Çünkü ASİ ile tüm beyin görüntüleme oldukça uzun sürede olabilmektedir. Bu yöntem birkaç nedenden dolayı uğraştırıcıdır. Öncelikle ASİ T1 ile azalır. T1 ile kıyaslandığında daha uzun sürede görüntüler elde edilmekte bu da sinyal kaybına neden olmaktadır. İkincisi işaretlenen sature kan, bir imajda damar içerisinde diğerinde ise doku içerisine girmiş şekilde olmaktadır. Üçüncüsü ise kan için önce kalın, daha sonra ince bir dilime girmek uzun sürebilmektedir. Bu uzun geçiş zamanı görüntüleme öncesi uzun süre beklemeyi gerektirebilmektedir. Sonuç olarak kalın bir kesitte, RF'in dokudaki direkt etkisine bağlı değişiklikleri kontrol etmek zordur (24,32,39,46).

İlk problem için mümkün olduğunca hızlı kesitler elde edilir. Çok hızlı görüntüleme yöntemleri ile çözümlenebilse de bu yöntemle tüm beyin görüntüleme için 20 ve daha fazla kesit almak elverişli olmamaktadır. Hazırlık sekans sürelerini azaltmak için 'single shot' sekansların 'multishot' versiyonları kullanılır. Alternatif olarak 3D görüntüleme ile hemen hemen tüm kesitler aynı anda işaretlenebilmektedir. 'Multishot' ve 3D görüntüleme gürültüyü arttırmaktadır. Çünkü hareket bağımlı faz hataları hayalet ve diğer artefaktlara neden olmaktadır. Zemin baskılamasının kullanılması sayesinde daha güzel görüntüler elde edilebilir (39,46).

İşaretli kanın büyük kısmı dokuya girmeden kesit elde edilmez. Her durumda kesin ölçüm için bu zamanlama gereklidir. Satürasyon olmamalıdır. Eğer herhangi bir nedenle çok kısa bekleme süresinden sonra puls sekans uygulanırsa bu etki çok belirgin olmaktadır (46).

Daha kalın bir doku kesitinin görüntülenmesi sonucunda doku içerisinden daha uzun süre geçiş olacaktır. Eğer kalın kesit içerisine olan akım çok yavaşsa daha uzun süre beklemek gerekecek ve SNR dramatik şekilde değer kaybedecektir (52).

Genellikle dokunun geniş bir hacmi daha büyük ve hızlı bir arter ile beslenmekte olup geçiş sırasında akımda gecikme olmamaktadır. Eğer stenotik bir damar varsa büyük damardaki gecikme önem kazanmaktadır (25).

Kesin sonuç için ölçülecek sinyaldeki direkt işaretlemenin neden olduğu etkiler elimine edilmelidir. RF'in direkt etkisinin kontrolü, sadece tek ve ince kesit ile çalışırken kontrol edilebilir. Genellikle RF dokuyu iki şekilde etkilemekte olup bunlar: 'through imperfect slice profiles', manyetizasyon transfer'dir (6,46).

Tüm tartışma dokunun saturasyonunun veya inversiyonunun mükemmel bir şekilde ve kesit sınırlarında yapıldığı varsayılarak yapılmıştır. Oysa pratikte invert olan ve olmayan bölgeler arasında geçiş bölgesi vardır. Kullanılan RF dalgasına bağlı olarak geçiş alanı çok geniş olabilir. Görüntülenmiş kesitin bitişinin yanındaki kesit için, geçiş alanı direkt olarak kesi içerisinde olmakta ve bu nedenle sistematik hatalar olmaktadır. Bu problemi önlemek için çok dikkatli inversiyon dalgaları planlanmaktadır (6).

Manyetizasyon transfer (MT), RF ile doku manyetizasyonunun zayıflamasının fiziksel bir sonucudur. Kesit profili mükemmel olsa da, iki farklı inversiyon dalgasındaki MT etkilerinin eşleştirilmesi gerekmektedir. Çünkü su gibi saf sıvılarda MT olmamaktadır. İşaretleme ve kontrol görüntülerdeki eşleştirilmemiş MT, bu tarz sıvı olan görüntülerde izlenmez. RF uzun süre açık olduğu için adiabatik işaretlemede MT önemlidir. Önemli sistemik hataları önlemek için, RF kontrol imaj öncesindeki hazırlık periyodunda uygulanmalıdır (5,6,7).

Tek kesit çalışmalarda, basitçe kesit üzerindeki işaretlenmiş düzlem, alttaki kesit yerine kesit üzerine hareket eder. Bu durum tek kesitte iyi bir kontrol için yeterlidir. Küçük bir ikinci RF koil işaretleme için kullanılır ve bu da görüntülenen bölgede zayıf bir RF alanına neden olup MT etkisini minimize eder (6).

Özel donanım olmadan, çok kesitli ASİ için pek çok strateji geliştirilmiştir. Kontrol periyodunda, RF dalgasının sinuzoidal modülasyonu labeling sırasındaki MT etkilerini taklit edebilir. Bu sırada da invert olmayan çoğu proton geçişi mümkün olmaktadır. Talaga, kesit santralindeki MT' yi daha iyi kontrol ettiği bir yöntem geliştirmiştir. Bu sayede kesitin santraline yakın daha ince bir alan görüntülenebilmektedir. Son zamanlarda yeni bir yöntem kullanılmaktadır. Kesitlerde geniş aralık ile MT üzerinden gradient kontrolü ve RF puls fazlarındaki

değişiklikleri kontrol eden sekanstır. Bu teknik MR sistemlerinde RF puls sürelerine bağlı kısıtlamaların önüne geçme avantajını sağlar (25,28,46).

Adiabatik RF pulslar kullanıldığında MT, pulsed işaretleme için bir problem olabilmektedir. Bazı gruplar değişik seçenekli çift puls kullanarak MT sistemik hatalarının elimine edilebileceğini savunmaktadır (6).

2.4.2.7. Damar Selektif İşaretleme

ASİ' nin heyecan verici bir özelliği bazı özel damarlardaki akımın selektif olarak işaretlenebilmesidir. Bu intra arteriyal yolla yapılan selektif dijital subtraksiyon anjiyo'ya analog bir yöntem olabilmesi demektir. Damar selektif işaretlemede ilk uygulama, incelenecek artere yakın yerleştirilen küçük RF sarmalların kullanılmasıdır. Daha sonra ek gradientlerin geliştirildiği puls sekanslar uygulanır. Pulse ve devamlı ASİ tekniklerinin ikisi de kullanılır. Bazı başlangıç uygulamalarda beynin vasküler sulama alanı varyasyonları, ortalama perfüzyon ve serebrovasküler hastalıklardaki kollateral akım değerlendirmesi rapor edilmiştir (6).

İskemik inme gibi klinik uygulamada kollateral dolaşım transit gecikme T1 süresi ile karşılatırılacak kadar büyüktür. Bundan dolayı SNR oranı görüntülenemeyecek kadar bozulur (6).

Öte yandan hız selektif ASİ (VS-ASİ), uzaysal dağılımdan ziyade, kanın içindeki su protonlarının longitudinal manyetizasyonunu modüle etmek adına kanın akış hızını temel alır. Belirli limit hızının (V_c) üzerindeki akımlar işaretlenebilir. Teorik olarak VS-ASİ küçük V_c değerleri seçilerek ilgilenilen alana çok yakın işaretleme yapabilir. Böylece transit gecikme (δt) nedeniyle oluşacak hatalar önlenir. Buna ek olarak ASİ sinyali için sinyal-gürültü oranı üretilirken TI belirgin şekilde azaltılabilir (46).

2.5. Difüzyon MR Görüntüleme

MRG ile dokular T1 ve T2 sinyal özelliklerine göre birbirinden ayırılmaktadır. Ancak akut infarktın normal beyinden, eski infarktın yeni infarktın ayrılması gibi durumlarda yetersiz kalabilir. Difüzyon MRG dokuların mikroskopik düzeyde incelendiği bir yöntemdir. Görüntü kontrastı suyun moleküler hareketine bağlıdır. Klinik uygulamada en büyük yararı inmenin görüntülenmesinde olmuştur (1,43,55).

Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastgele hareketlerine difüzyon denir. Difüzyon kısıtlanmadığı sürece her yöne doğru olur. Bir manyetik gradyent uygulandığında moleküler difüzyon spin eko(SE) sinyal amplitüdünde azalmaya yol açar. Ancak difüzyonun bu etkisi standart SE görüntülerde farkedilemeyecek kadar küçüktür. Difüzyon etkisini ölçmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradyentler uygulanır (6,43).

Difüzyon ölçümü ilk defa 1965 yılında Stejskal-Tanner'in yöntemi ile mümkün olmuştur (28-29). Bu yöntemde standart SE sekansını difüzyona hassaslaştırmak için 180 derece RF dalgasından önce ve sonra güçlü gradyentler uygulanmıştır.

Oluşan sinyal şu şekilde hesaplanır:

$$S(G) = S \exp(-bD)$$

$$b = \gamma^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$$

(*S: sinyal intensitesi, exp: eksponensiyel, γ : giromanyetik oran, G: uygulanan gradyentin amplitüdü, δ : uygulanan gradyentin süresi, Δ gradyentler arasındaki süre, b = gradyentin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametreler, D: difüzyon katsayısı*)

Bu denklemde elde edilen sinyalin difüzyon ağırlığını b değeri, yani uygulanan ekstra gradyentin gücü ve uygulama süresi belirler. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edilebilmek için uygulanan gradyentler yüksek amplitüdü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır (6).

Difüzyon katsayısı moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rastgeledir (serbest difüzyon). Dokularda ise su moleküllerinin difüzyonu hücre içi ve hücreler arası yapılarca kısıtlanır (kısıtlanmış difüzyon) (6,8).

Difüzyon katsayısı difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin çizilmesiyle hesaplanabilir. Katsayı bu eğrinin eğimidir (6).

Görünüşte difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient-ADC) biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine kullanılır. Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdaki farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, beyin-omurilik sıvısı (BOS) akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır (6).

Difüzyon gradientlerinin konvansiyonel SE sekansa uygulanmasının dezavantajı uzun inceleme süresidir. Bu yöntemle bir yönde difüzyon ölçümü 6-7 dakika sürer. Bu süreçte hasta hareketi ve fizyolojik hareketlerin neden olduğu artefaktlar görüntüyü bozar. Bugün difüzyon gradientleri konvansiyonel SE T2 yerine ekoplanar (EP) SE T2 sekansa uygulanmaktadır. Bu sayede inceleme zamanı ve artefaktlar belirgin ölçüde azaltılmıştır. EP görüntülemeye hızla açılıp kapanabilen güçlü gradientlerin yardımıyla tüm beyin kesitlerini yaklaşık 10 saniyede almak mümkündür (43,55).

EP SE T2 sekansa, eşit büyüklükte ancak ters yönde iki ekstra gradient eklenir: Birinci gradient protonlarda faz dağılımına (dephase) neden olur. Ters yöndeki ikinci gradient hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonlar için T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir çünkü protonların bir kısmı ikinci gradiente maruz kalmadan ortamı terk etmiştir. Bunlarda başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma görülür (6,40,41).

DAG'de hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek sinyallidir. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradient şiddeti (b değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar (6,40,55).

DAG'de kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalidir.

DAG'de kısıtlanmış difüzyon yüksek sinyal, hızlı difüzyon ise düşük sinyal olarak izlenir. Ancak DAG'de kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanı sıra T2 sinyalidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de

yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması (T2 shine-through) denir (6,40,55).

Görünüşteki difüzyon katsayısı haritası (ADC haritası) T2 parlaması sorununu önlemek için DAG'deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir. ADC haritasında sinyali oluşturan sadece difüzyonun büyüklüğüdür. Difüzyonun yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. Ölçülen difüzyon değerinin mutlak değerini gösterir. Kısıtlanmış difüzyon düşük ADC değeri ile düşük sinyal olarak görülürken, hızlı difüzyon yüksek ADC değeri ile yüksek sinyal olarak görülür (6,55).

Klinik uygulamada DAG'nin EP T2 ve ADC haritası ile birlikte yorumlanması yararlıdır. DAG'de yüksek sinyalli bir lezyon, ADC haritasında düşük sinyalli ise bunun kısıtlanmış difüzyon olduğu anlaşılır(örn. akut infarkt). DAG'de yüksek sinyalli lezyon, ADC haritasında da yüksek sinyalli ise hızlanmış difüzyon (örn. kronik infarkt) düşünülür (6).

2.5.1. Serebrovasküler hastalıklarda difüzyon MR inceleme

İskemi sonrası hücre içerisine masif iyon ve su girişi olur (sitotoksik ödem). İntrasellüler kompartman hacmi artarken ekstrasellüler kompartman hacmi azalır. Ekstrasellüler kompartmandaki bu değişiklik nedeniyle su moleküllerinin hareketi zorlaşır (kısıtlanmış difüzyon). İnfarktın kronik döneminde ise hücre ölümü ve büzüşmesi sonucu ekstrasellüler mesafe genişler, böylece difüzyon hızlanır (6,40).

İskemik hasardan hemen sonra ADC azalmaya başlar. ADC'deki azalma ilk 3-5 günde daha belirgindir. Sonra giderek artar ve genelde 7-11. günlerde normal değere ulaşır (psödonormalizasyon). Daha geç dönemde ise ADC değeri normalden yüksektir. Bir infarktta düşük ADC saptanması, infarkt yaşının 10 günden az olduğu anlamına gelir(%88 duyarlılık, %90 özgüllük) ADC'de tanımlanan değişiklikler tedavi edilmemiş infarktlar için geçerlidir. Trombolitik tedavi alan hastalarda psödonormalizasyon daha erken (1-2 günde) ortaya çıkar (43,55).

Difüzyon MRG, perfüzyon MRG ile birlikte kullanıldığında infarkt evolüsyonu hakkında daha fazla bilgi verir. Difüzyon kısıtlılığı geri dönüşümsüz beyin hasarını temsil eder. Arteriyel oklüzyon sonrası azalmış difüzyon ve perfüzyon gösteren alan infarktın çekirdeğini oluşturur. Burada hücre ölümü gerçekleşmiştir. Büyük damar infarktlarında perfüzyon defekti sıklıkla difüzyon defektinden daha geniştir. Periferde perfüzyonu bozuk, difüzyonu normal alan iskemik penumbrayı temsil eder. Erken dönemde reperfüzyon olmazsa penumbrada genellikle infarkt gelişir ve difüzyon defekti büyür. Maksimum infarkt volümü 2-3 günde ortaya çıkar. Küçük damar infarktlarında ise başlangıçtaki difüzyon ve perfüzyon defektleri genellikle eşittir. Bu olgularda infarkt volümünde artış minimaldir. Difüzyon defekti perfüzyon defektinden büyükse ya da lezyon difüzyon MR 'da görülüyor perfüzyon MR'da görülüyorsa, genellikle erken reperfüzyon düşünülür. Bu olgularda infarkt volümünde belirgin artış olmaz (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 01.04.2009 ve 30.07.2009 tarihleri arasında, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim dalında yapıldı. Çalışmamız hastane etik kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya dahil edilen hasta ve/veya hasta yakınlarından aydınlatılmış onam alındı.

3.1. Olgular

Hasta grubu, hastanemize başvuran ve çevre sağlık kuruluşlarından sevk edilen akut dönemde serebrovasküler olay geçiren olgulardan seçildi. Serebral infarkt tanısı klinik bulgular ve MR inceleme bulguları birlikte değerlendirilerek konulmuştur. Akut infarkt ön tanısı ile bölümümüze gönderilen hastalar rutin kranyal MR ve Difüzyon MR görüntüleme ile değerlendirilip serebrovasküler olay araştırıldı. Akut infarkt tanısı konan olgular, Acil Servis ve/veya Nöroloji bölümlerince konsülte edilip gerekli ilk müdahaleler yapıldıktan sonra multikesit multifaz ASİ ve ardından DSK perfüzyon incelemeler yapıldı.

Semptomların ortaya çıkışından sonraki birinci gün hiperakut dönem iken 1-3 gün arası akut dönem infarkt olarak kabul edildi. 4-10'uncu günler subakut dönem, 11-30 gün arası geç subakut dönem; 30'uncu günün üzeri klinik olarak kronik dönem olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 14'ü (% 46.7) kadın, 16'sı (%53.3) erkekti. Yaş dağılımı 21-84 (ortalama 62.8 ± 12.6) yılı. Hastaların infarktlarının yaşı ve lokalizasyonu Tablo 1. de izlenmektedir.

Birden fazla lezyonu olan olgularda perfüzyon ölçümü en büyük lezyondan yapılmıştır. Akut infarkt tanılı 3 olguda hemorajik komponent mevcuttu. Bir tanesi kronik dönem hemoraji ile uyumlu iken 2 tanesi erken subakut dönem hemoraji ile uyumlu değerlendirilmiştir. Bu hastalarda perfüzyon ölçümü infarktın nonhemorajik kısmından yapılmıştır. Akut lezyonların boyutları ise milimetrik boyutlu emboliden, tek hemisferi tutan geniş infarkta dek değişmekteydi.

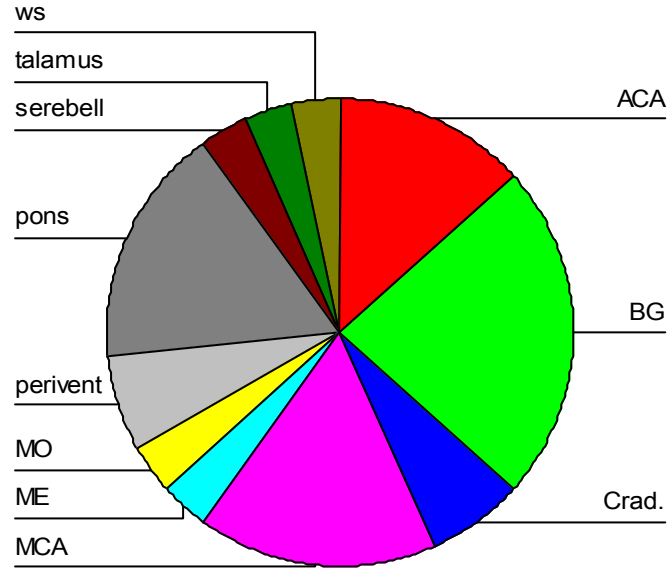
İncelenen infarkt alanları 30 hastanın 16'sında (%53.3) sol taraf, 14'ünde (%46.7) sağ taraf yerleşimliydi.

Lezyonların %80'i (n=24) akut, %20'si kronik (n=6) infarkttı. Lezyon boyutları 2-120 mm olup ortalama 22.83 ± 23.43 mm idi. Lezyonların dağılımı incelendiğinde ilk sırada bazal ganglion yerleşimi (n=7, %23.3) yer almaktaydı. Diğer yerleşimler sırasıyla pons (n=5, %16.7), MCA sulama alanı (n=5, %16.7), ACA sulama alanı (n=4, %13.3), periventriküler beyaz cevher (n=2, %6,7), korona radiata (n=2, %6,7), mezensefalon (n=1, %3.3), medulla oblangata (n=1, %3.3), talamus (n=1, %3.3), serebellum (n=1, %3.3), watershed (n=1, %3.3) (Tablo 1 ve Grafik 1)

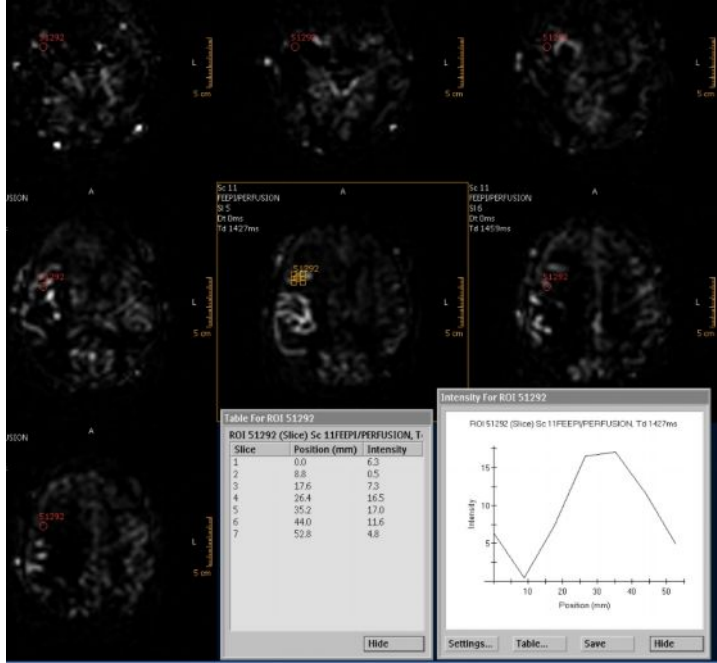
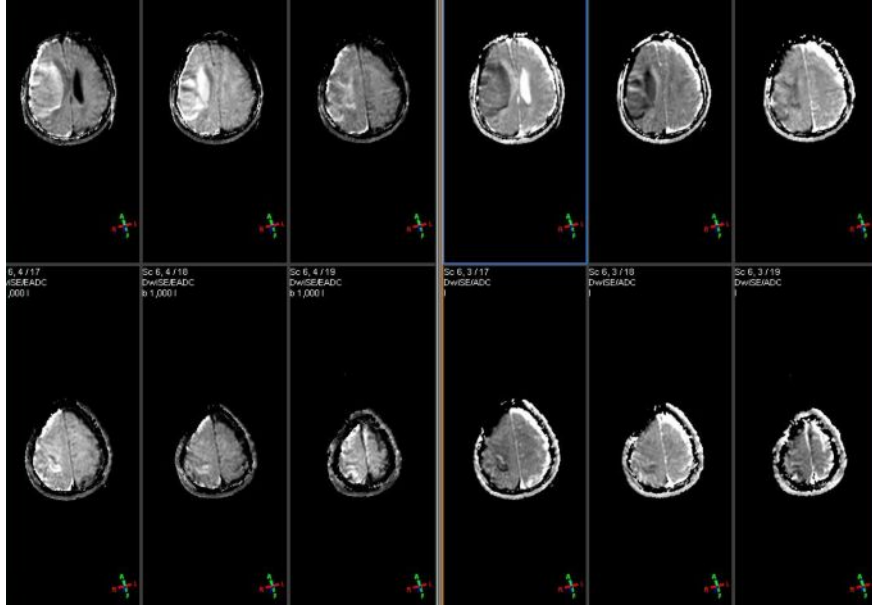
Hasta sayısı	infarkt lokalizasyonu	İnfarkt yaşı
7	Beyin sapı	Akut
4	Temporal lob	Akut
3	Frontal lob	Akut
5	Bazal gangliyonlar	Akut
2	Paryetal lob	Akut
1	Talamus	Akut
1	Serebellar hemisfer	Akut
1	Watershed alanı	Akut
2	Periventriküler derin beyaz cevher	Kronik
2	Temporal lob	Kronik
2	Bazal gangliyonlar	Kronik

Tablo 1. Çalışmamıza dahil edilen hastaların infarktlarının lokalizasyonları ve infarktın yaşı

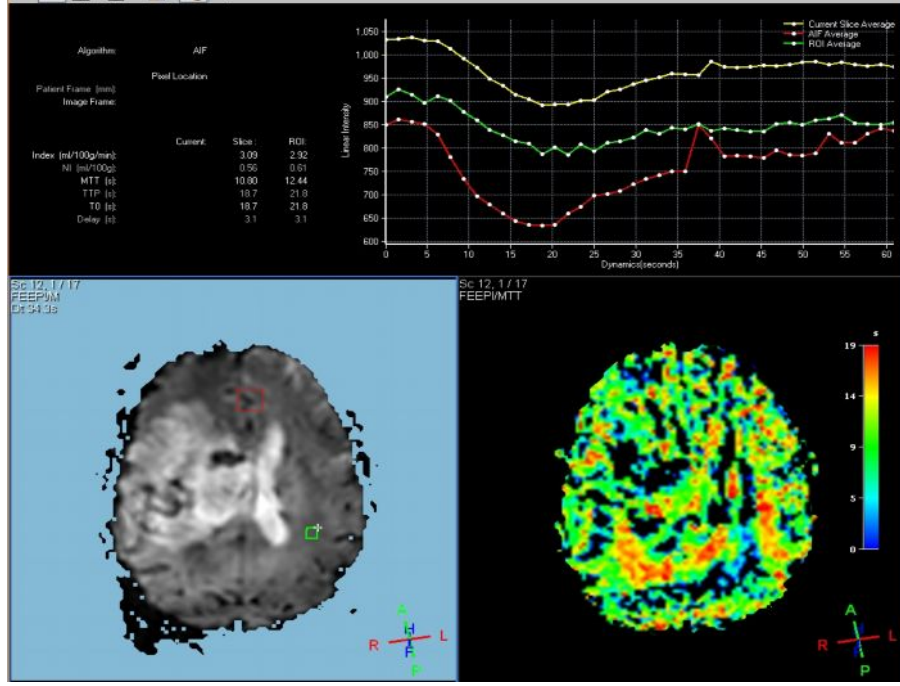
Grafik 1: Lezyonların yerleşim yeri



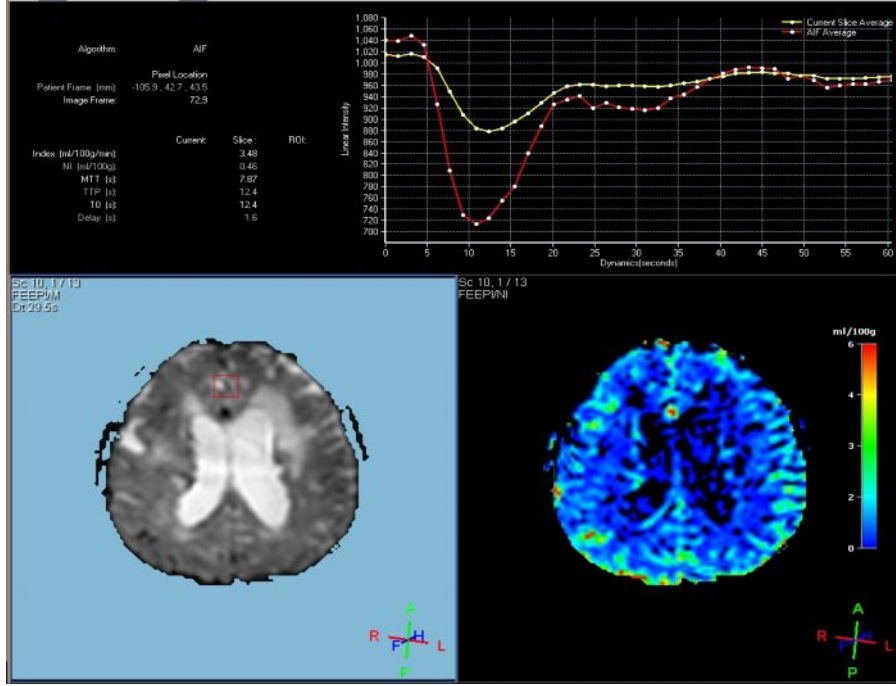
Genel durumu kötü olan, koopere olmayan ve gönüllü olmayan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.



Resim 1: a) DAG ve ADC haritası; Sağ MSA trasesine uyan lokalizasyonda geniş akut infarkt alanı izlenmiş olup sağ lateral ventrikül basılıdır. Orta hat yapıları sola yer değiştirmiştir. **b)** Sağ MSA lokalizasyonunda akut infarktı olan hastanın, bu kesite yönelik yapılmış PASİ görüntüsünde, sağ hemisfer sinyalinin sola kıyasla global azaldığı izleniyor.

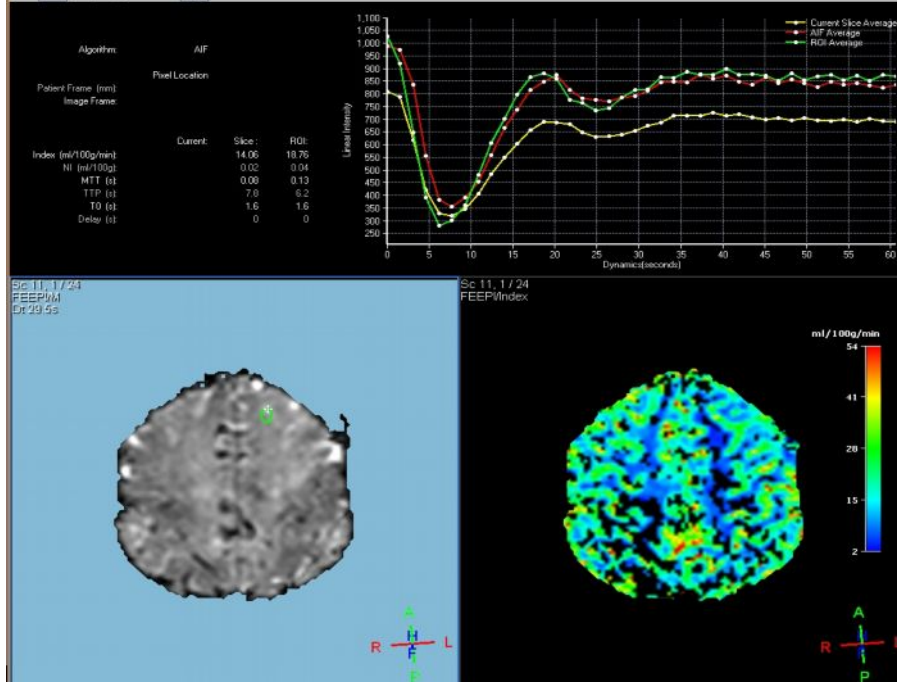


Resim 2: Sağ MSA akut infarktı olan hastanın DSK perfüzyon incelemesi; sol üst köşede intensite zaman eğrisi; sol alt köşede ise MTT haritası izlenmektedir.



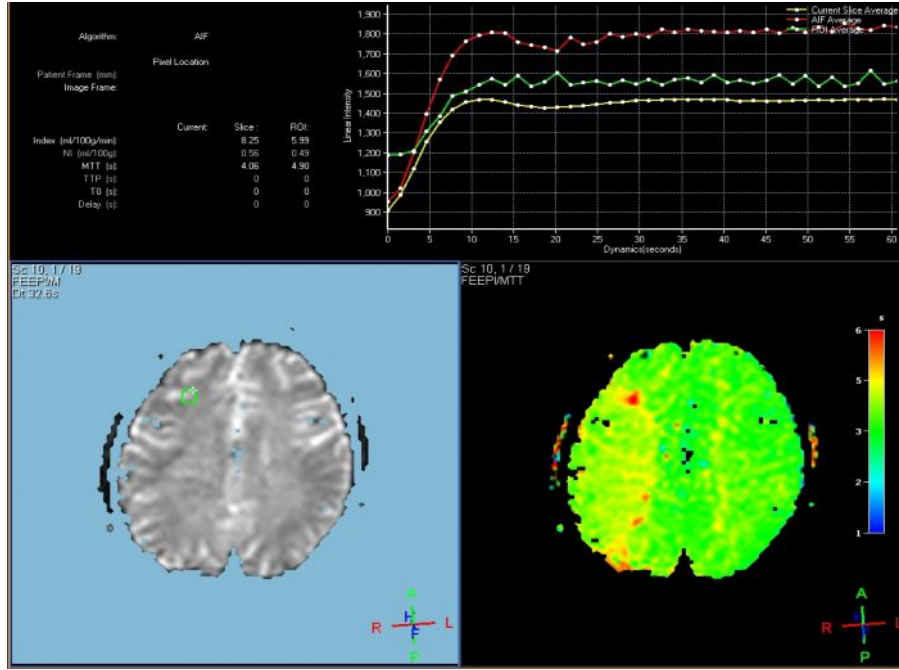
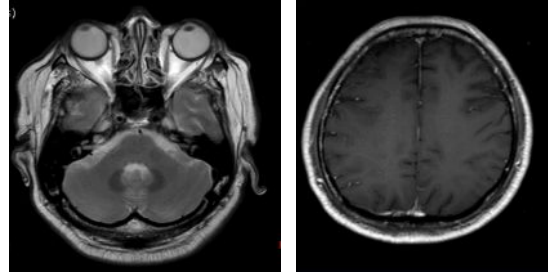
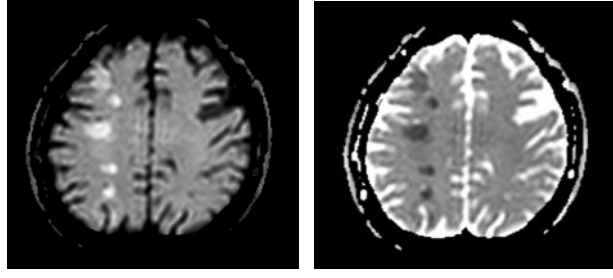
Resim 3: Her iki lateral ventrikül düzeyinden geçen aksiyel kesitte, ASA A3 segmenti referans alınarak yapılmış ‘arterial input function’(AIF) belirlenmesi ve kırmızı renkteki eğrisi görülüyor. İntensite zaman eğrisi ve perfüzyon haritası (NI, negatif integral; ml/100g) görülmektedir.

Her iki periventriküler alanda yer yer birleşme eğilimi gösteren kronik iskemik gliyotik değişiklikler ile uyumlu artmış T2 sinyali izleniyor.



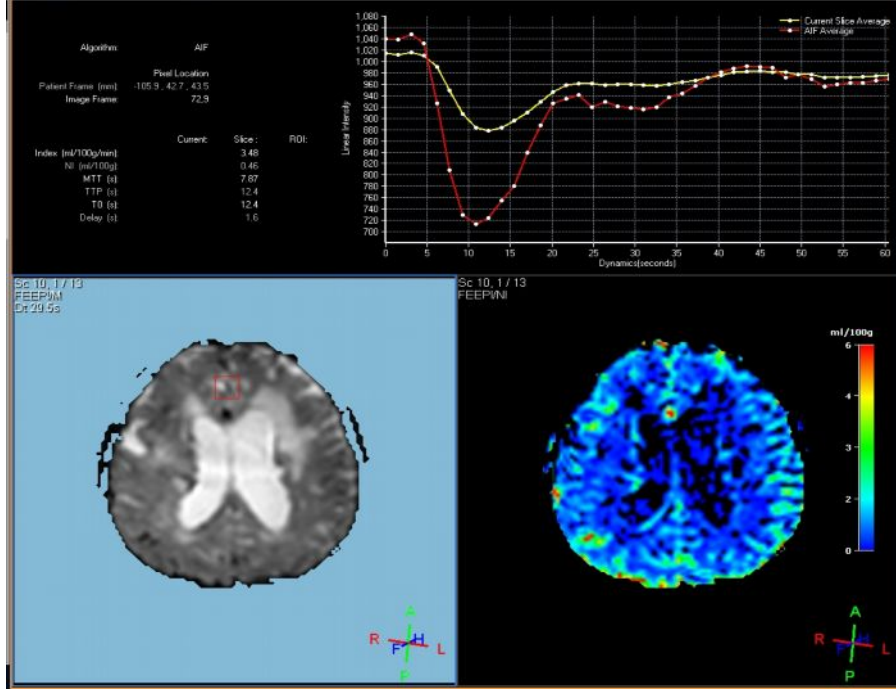
Resim 4: Sentrum semiovale düzeyinden geçen aksiyel kesitte sol frontalde ROI ile işaretlenen alandan yapılan ölçüm; sol üst köşede intensite zaman grafiğinde yeşil eğri işaretlenen alana ait, sol alt köşede ise aynı kesit düzlemindeki perfüzyon haritasında (İndeks; ml/100g/d) görülmektedir

Not: Bilateral izlenen siyah bölgeler ise hareket artefaktı nedeniyle sinyal alınamayan alanları göstermektedir.

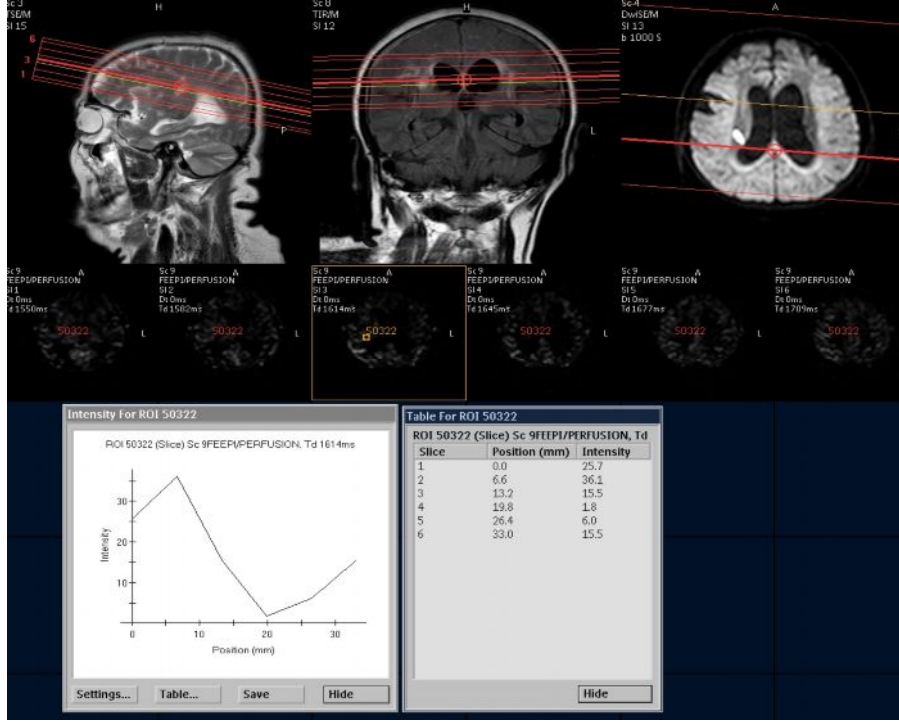


Resim 5: a) üstte DAG- ADC haritası Sağ paryetalde watershed trasesinde multipl akut embolik infarktlara ait difüzyon kısıtlılığı gösteren alanlar, altta ise PD T2 ve kontrast sonrası T1A görüntüler izlenmektedir.

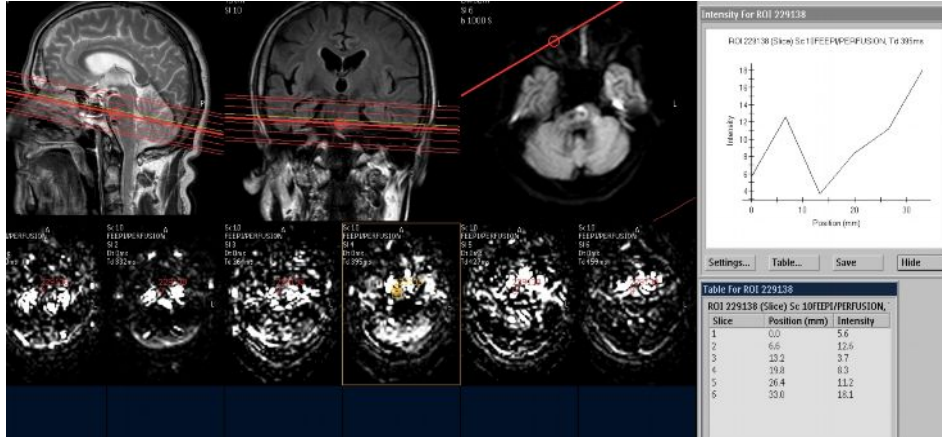
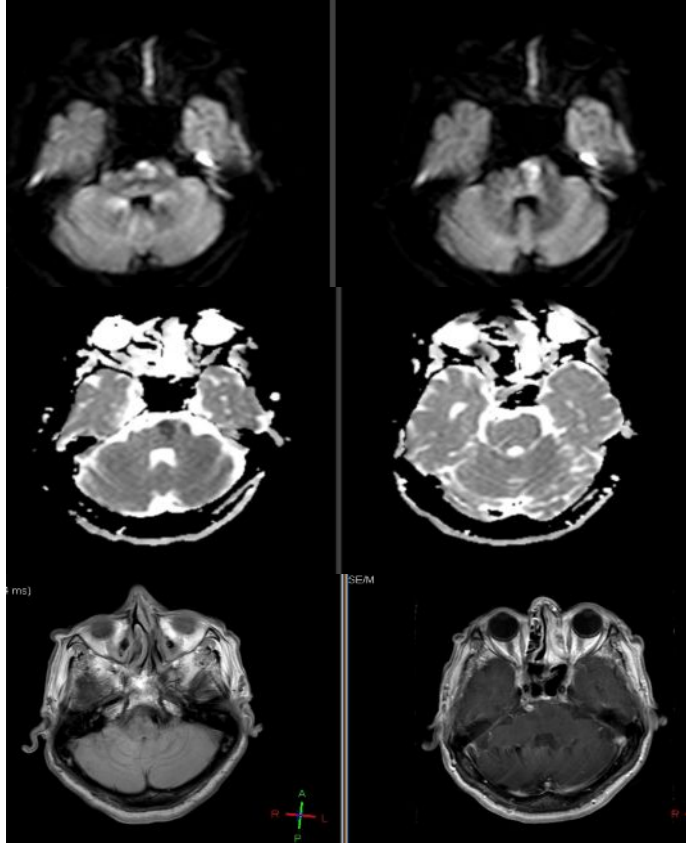
b) Aynı hastanın, perfüzyon haritası (MTT), akut infarkt ile uyumlu odaklarda MTT uzaması çarpıcı olarak izleniyor.



Resim 6: DSK-perfüzyon görüntülemeye her iki lateral ventriküle uyan lokalizasyonda sinyal alınmamıştır. Sağda daha fazla olmak üzere bilateral izlenen siyah bölgeler ise hareket artefaktı nedeniyle sinyal alınamayan alanları göstermektedir.



Resim7: Sağ korono radiatada akut infarkt olan hastanın PASİ görüntüsünde, 4.dilimde sinyal intensite değeri en düşük olup infarkt alanı ile uyumludur. Çevre parankimde ise intensite değeri 36'a dek yükselmiştir.



Resim 8: a) Pons santralde milimetrik boyutlu akut infarkt ile uyumlu lezyon; DAG ve ADC haritası ile aynı düzeyden geçen kesitlerde PD ve T2 ağırlıklı dual turbo spin eko(TSE)aksiyel ve postkontrast T1A görüntüleri izleniyor.

b) Aynı hastada posterior fossaya yönelik P ASİ görüntüsü; zeminden gelen sinyal homojen şekilde baskılanamamış olup tanısız olarak anlamlı bir görüntü elde edilememiştir. Hasta hareketi buna neden olmuştur.

3.2. MR Tekniği

Çalışma 3 Tesla MR ünitesinde (Philips Achievea İntera Release Eindhoven, the Netherlands, MR Systems Achieve 1 2008-07-18 Philips Medical Systems Nederland, software 22), 8 kanallı head coil ile, hasta supin pozisyonunda yatırılarak gerçekleştirilmiştir. Postprocessing iç istasyonunda yapılmıştır(Release 2.5.3.0 2007-12-03 Philips medical Systems Nederland B.V)

Çekimde kullanılan sekans ve parametreleri tablo 2 ve tablo 3’de belirtilmiştir.

Label delay (ms)	300
Label thickness (mm)	130
Label gap (mm)	20
dinamikler	30
Tanımlanmış fazlar	8
Faz interval (ms)	240
Siklus süresi (ms)	4000
Trigger delay time(ms)	300

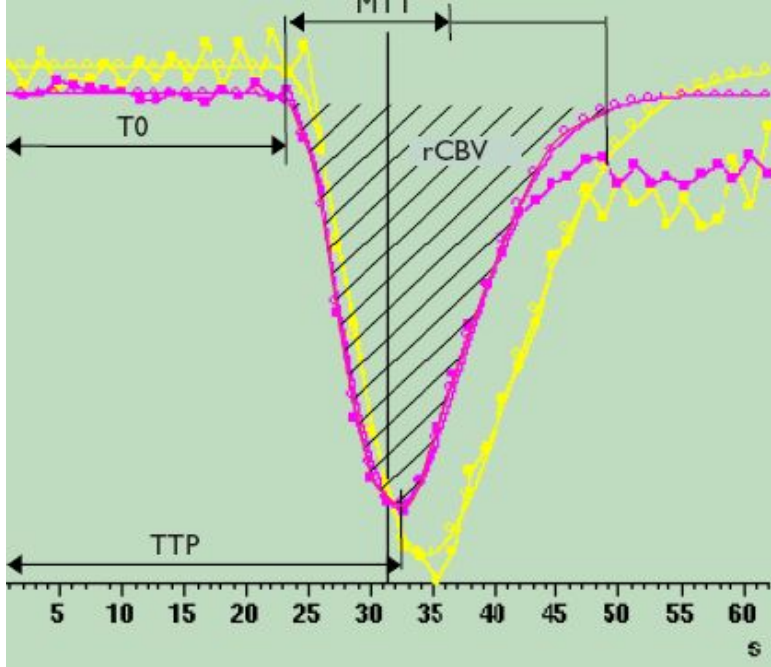
Tablo 2. Multifaz ASİ ile ilgili parametreler

Sekans	TR (ms)	TE (ms)	TI (ms)	matriks	NSA	Kesit kalınlığı (mm)	Kesit aralığı (mm)	FOV (mm)	Süre (dak)
T1 TSE +C	450	10		264x179	1	5	1,5	210	4dk 41s
T2 TSE aksiyel	2000	10/80		364x240	1	5	1,5	210	6dk 32s
b0-b1000 DWI	1930	68		112x89	1	5	1,5	230	25s
ADC	1934	68		112x240	1	6	1	230	25s
FE- EPI	1554	40		96x95	1	4	0	224	1dk 9s
Multislice multifaz ASL	250	16		68x68	1	6	Kapalı	240	4dk 16s
FLAIR	11000	125	2800	252x158	1	5	1,5	190	3dk 40s

Tablo 3. Çalışmada kullanılan 3T MR cihazı çekim sekans ve parametreleri

DSK perfüzyon incelemesinde, olgulara 0,1mmol/kg dozunda ve 5ml/sn injeksiyon hızıyla Gadodiamid (omniscan®) bolus infüzyon şeklinde verilmiştir. T2* relaksasyon zamanındaki değişiklikleri gözlemek adına Multishot FFE-EPI görüntüleme yapılmıştır.

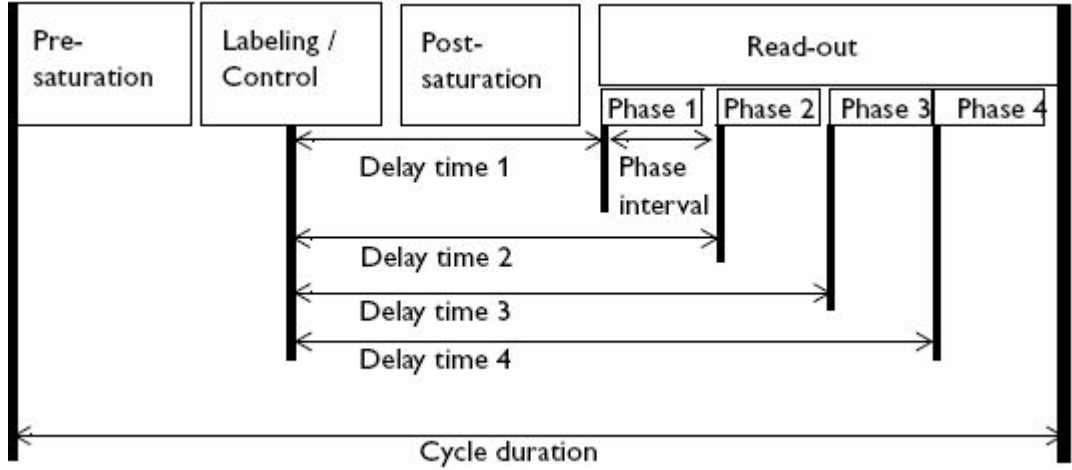
Postprosesing aşamasında DSK perfüzyon parametreleri ve fonksiyon haritaları çıkarılarak değerlendirme yapılmıştır. ‘Arteryal Input Function’ tanımlaması yapılmış ve böylece seçtiğimiz serebral arterin intensite eğimi ile perfüzyon hesaplanmıştır. AIF metodu varsayılan perfüzyon haritasının bir alternatifidir. Tanımlanan bulgular şekil 1.de açıklanmıştır.



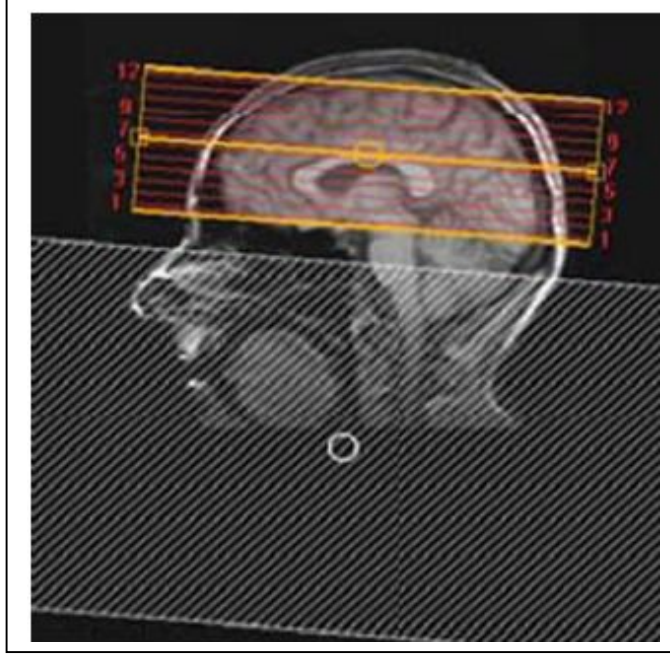
Şekil 1. Zaman intensite eğrisi,(rCBV, TO, TTP, MTT açıklamaları ile birlikte)

PASİ incelememiz multikesit multifaz yapılmıştır. Görüntüleme basamakları Şekil 2. de gösterilmiştir.

Durağan dokulardan gelen sinyali elimine etmek için 4RF puls ile saturasyon sağlanmıştır. İşaretleme için tek bir hiperbolik secant RF puls kullanılarak spinler invert edilmiştir. Kontrol görüntü için de işaretleme için kullanılan RF pulsa eşit güçte 2RF kullanılmıştır. İşaretlenen spinlerin perfüzyonu için geçen 'delay time' süresinden sonra SS EPI ile hızla görüntü alınmıştır. Multifaz görüntüleme yapılmıştır. İlgili parametreler tablo 3.de gösterilmiştir.



Şekil 2. ASİ sekansı



Şekil 3. ASİ sekansının planlaması
Beyaz bant 'işaretleme' alanını gösteriyor.

3.3. Bilgilerin Yorumlanması

İlk olarak Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve rutin MR incelemede akut infarkt tanısı konan olgulara FE-EPI DSK ölçümü yapılmış ve perfüzyon değerleri (MTT, TTP ve TO) her arteriyel sulama alanına, lezyon santral ve periferine; ayrıca normal beyaz cevhere konulan ortalama 1,5mm çaplı elips şekilli ROI (Region of Interest)'ler aracılığıyla ölçülmüş ve haritalar elde edilmiştir. Mevcut PASİ görüntülerinde de aynı lokalizasyonlardan ROI'ler ile intensite ölçümleri yapılmıştır.

3.4. İstatiksel Analiz

İstatistiksel çalışma, SPSS 11.0 desteği ile yapıldı. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı, lezyon dağılımı ve boyutları ile akım değerlerinin ortalama ve standart sapma hesaplamalarında frekans, basit tanımlama testleri kullanıldı. Lezyon boyutu ve kontrastlı perfüzyon değerlerinin karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda t testi, kontrastlı perfüzyon ile ASİ bulgularının karşılaştırılmasında Pearson korelasyon testleri kullanıldı. Genel değerlendirmede bütün olgular dahil edildi. İnfarkt boyutuna göre yapılan alt grup değerlendirmesinde 20mm altındaki olgular (n=19) grup I, 20mm ve üstü olgular (n=11) grup II olarak sınıflandı. İki grup arasında perfüzyon değerlerinde anlamlı farklılık bağımsız t testi ile araştırıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olguların kontrastlı perfüzyon incelemelerine ait verilerin ortalama ve standart sapma değerleri tablo 4’te verilmektedir. İnfarkt alanları iki gruba ayrılarak yapılan değerlendirmede grup 2 de (infarkt çapı 20mm ve üstü olgular) kontrastlı perfüzyona ait tüm değerlerin (MTT, TTP ve TO) grup 1’e kıyasla daha artmış olduğu görülmekle birlikte lezyon santrali ve periferinde, MSA, ASA ve PSA sulama alanlarında sadece MTT değerlerinde anlamlı yüksek bulunmuştur. Anlamlı p değerleri tablo 4’te koyu olarak belirtilmiştir. Normal beyaz cevher ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Lokalizasyon	Tüm hastalar			Grup1		Grup2		pdeğeri
	Perfüzyon	Ort.	SS.	Ort.	SS.	Ort.	SS.	
	MTT	9,33	6,09	7,47	3,89	12,55	7,91	0,025
MSA	TTP	19,9	10,09	19,39	12,2	20,73	5,58	0,73
	TO	16,5	10,85	16,28	13,08	16,91	62,36	0,882
	MTT	9,23	5,99	6,68	3,18	13,64	7,22	0,001
ASA	TTP	20,86	11,17	18,61	11,41	24,55	10,18	0,159
	TO	19,34	11,31	17,28	11,77	22,73	10,14	0,199
	MTT	8,30	4,30	6,53	2,81	11,36	4,82	0,002
PSA	TTP	19,79	8,82	19,61	10,75	20,09	4,63	0,87
	TO	17,38	9,46	16,06	11,29	19,55	5,06	0,266
	MTT	10,45	5,92	8,11	2,69	14,27	7,74	0,004
Lezyon santrali	TTP	23,21	12,63	22,24	12,67	24,73	13,01	0,619
	TO	19,79	13,29	18,29	12,87	22,09	14,22	0,471
	MTT	8,57	5,19	6,63	2,33	11,91	6,99	0,005
Lezyon periferi	TTP	21,14	10,32	21,44	12,03	20,64	7,20	0,823
	TO	18,38	10,29	18,22	11,95	18,64	7,32	0,909
	MTT	8,86	4,91	7,26	3,26	11,90	6,17	0,417
Normal BC	TTP	20,96	9,68	19,83	10,94	23,00	6,92	0,358
	TO	18,07	10,64	17,17	11,4	19,70	8,64	0,521

Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen olguların kontrastlı perfüzyon incelemelerine ait verilerin ortalama ve standart sapma değerleri ile infarkt boyutuna göre yapılan iki alt grup karşılaştırmasına ait p değerleri (MTT: Mean transit time TTP: Time to peak TO: Time of arrival Ort: ortalama SS: standart sapma)

Bağımsız t testi ile yapılan değerlendirmede infarkt boyutuna göre ayrılan iki grubun ASİ bulgularının karşılaştırılmasında da kontrastlı perfüzyon bulguları ile paralel şekilde normal beyaz cevher hariç diğer alanlarda anlamlı fark bulunmuştur. p değerleri tablo 5'te verildi.

Lokalizasyon ASİ	p değeri
MSA	0.041
ASA	0.073
PSA	0.015
Lezyon santrali	0.048
Lezyon periferi	0.040
Normal beyaz cevher	0.444

Tablo 5: ASİ bulgularının karşılaştırmasına ait p değerleri

Beklenildiği gibi normal beyaz cevher ölçümlerinde ne kontrastlı perfüzyon ne de ASİ incelemede hastanın infarktının boyutun etki göstermediği görülmektedir.

Lezyon santrali ve periferinden yapılan ölçümlerde, vasküler sulama alanlarının ölçümlerinde ve normal beyaz cevher ölçümlerinde, kontrastlı perfüzyon ve ASİ bulgularının paralel olduğu anlamlı fark göstermediği saptandı. p değerleri tablo 6'da sunuldu.

Ölçüm lokalizasyonları		Genel grup p değeri	Grup 1 p değeri	Grup 2 p değeri
Lezyon santrali	MTT - ASL	0.890	0.928	0.685
	TTP - ASL	0.363	0.717	0.392
	TO - ASL	0.666	0.887	0.504
Lezyon periferi	MTT - ASL	0.279	0.977	0.625
	TTP - ASL	0.808	0.968	0.354
	TO - ASL	0.475	0.537	0.688
MSA alanı	MTT - ASL	0.079	0.684	0.065
	TTP - ASL	0.985	0.662	0.240
	TO - ASL	0.949	0.550	0.166
ASA alanı	MTT - ASL	0.135	0.390	0.870
	TTP - ASL	0.480	0.360	0.094
	TO - ASL	0.594	0.527	0.183
PSA alanı	MTT - ASL	0.264	0.886	0.730
	TTP - ASL	0.232	0.297	0.983
	TO - ASL	0.095	0.233	0.822
Normal beyaz cevher	MTT - ASL	0.451	0.898	0.595
	TTP - ASL	0.425	0.452	0.945
	TO - ASL	0.554	0.611	0.873

Tablo 6: ASİ ve kontrastlı perfüzyon bulgularının karşılaştırılması

Pearson korelasyon testi ile yapılan karşılaştırmada perfüzyon ve ASİ bulguları arasında anlamlı güçlü korelasyon ($p < 0.01$, $r: 0.720-830$) saptandı. Lokalizasyonlara göre r ve p değerleri tablo 7de verildi.

Lokalizasyon	r değeri	p değeri
MCA	0.805	<0.01
ACA	0.814	<0.01
PCA	0.720	<0.01
Lezyon santrali	0.830	<0.01
Lezyon periferi	0.811	<0.01
Normal beyaz cevher	0.764	<0.001

Tablo 7: ASİ ve kontrastlı perfüzyon bulgularının korelasyon çalışması

5. TARTIŞMA

İnme uzun dönem morbiditesi yüksek bir süreç olup ve üçüncü sıklıkta karşılaşılan önemli ölüm nedenidir. İskemik inmede arteriyel oklüzyonu hücre ölümü takip eder. İskemik dokunun merkezi irreversibl hasarlı iken çevresi ağır iskemiktir. Uygun ve hızlı tedavi başlatılmazsa hücre ölümü ile sonuçlanır. İnme sonrası dokuda infarktli ve infarkt için riskli dokunun saptanması klinik karar vermede, tedavi planında ve uzun dönem sonuçlarda önemli rol oynamaktadır. İnfarkt riski olan fonksiyonu bozuk iskemik alana penumbra denir. Penumbra, tıkanan damarın acilen açılması veya IV plazminojen aktivatörü verilmesi ile gibi tedavilerle özellikle ilk 3 saatte kurtarılabilir bir alandır. Bu yüzden infarkt alanı ile penumbranın ayrımı önem arz eder (14).

Beyin iskemik lezyonlarının tanısında konvansiyonel MR tanıda önemli bir modalite olmakla birlikte akut ile kronik lezyonların ayırımında güçlük olabilmekte, infarkt alanı ile penumbranın ayrımı gibi konularda yetersiz kalmaktadır. İskemide MR anjiografinin rolü oklüde veya stenotik damarı saptamaktan ibarettir. Bu sebeple başlayan yeni arayışlar difüzyon MR ve dinamik kontrastlı perfüzyon MR görüntülemelerini gündeme getirmiştir. Difüzyon MR ile akut infarkt sonrası dakikalar içinde sitotoksik ödeme ait difüzyon kısıtlılığı gösterilebilir ancak infarkt alanı ile penumbra ayrımı net yapılamamaktadır. Serebral hemodinamik durum dinamik kontrastlı perfüzyon ile ortaya konur. Difüzyon perfüzyon uyumsuzluğu kritik hipoperfüze alanı göstermekte olup tedaviye yanıt verebildiğinden hızlı tedavisi gerekir. Dinamik kontrastlı perfüzyon incelemede bolus tarzında kontrast madde verilmektedir. Zaman konsantrasyon eğrileri, bölgesel CBV haritaları ve ek olarak CBF, MTT, TTP içeren hemodinamik haritalar çıkarılarak ayrıntılı inceleme yapılabilir. Akut arteriyel infarktlarda, infarkt sahasında belirgin perfüzyon azalması, çevredeki penumbra sahasında ise daha ılımlı bir azalma gözlenir (1, 32).

FE-EPI perfüzyon tekniğinde akut infarkt sahasında, besleyici arterin akut tıkanması sonucunda o bölgede MTT uzar (32). Eğer kolleteraller açıldıysa ve doku kolleterallerle beslenmeye başladıysa MTT uzaması yine devam eder. Bu nedenle MTT ile tek başına doku iskemisi hakkında yorum yapmak yanlıştır (10,25).

Çalışmamızda MTT değerlerinde, normal parankime oranla anlamlı uzama gözlenmiştir. TTP ve TO değerlerinin de istatistiksel anlamlılığı yakalamasa da

uzadığı gözlenmiştir. Eş zamanlı yapılmış Difüzyon ağırlıklı görüntülerle perfüzyon görüntüler karşılaştırılmıştır. Olgularımızdan sadece bir tanesinde difüzyon kısıtlılığı gösteren alan perfüzyon defisiti alanından büyüktü. Zaten bu hastanın daha önce geçirilmiş MSA infarktına ait tek hemisferi tutmuş yaygın ensefalomalezik alanı da mevcuttu. Bu olguda kurtarılabilecek bir penumbra alanından bahsetmek zordu. Oysa diğer olgularda difüzyon kısıtlılığına oranla daha geniş bir perfüzyon defekti alanı izlenmiş olup penumbra mevcuttu.

Beyin perfüzyonu uzun yıllardır Nükleer Tıp teknikleri (SPECT ve PET) ile değerlendirilse de özellikle akut infarkt tanısında yetersiz kalmaktadırlar (49). Kontrastlı BT perfüzyon, Xenon perfüzyon ve MR perfüzyon/ diffüzyon yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmada (11,50) MR perfüzyon/diffüzyon incelemesinin en etkin görüntüleme yöntemi olduğu görülmüştür. Fonksiyonel çalışmalarda BOLD(20), PET, SPECT ve kontrastlı perfüzyon yöntemleri ile karşılaştırma yapılmış ve birbirine paralel sonuçlar elde edilmiştir. Fonksiyonel çalışmalar continous ASİ yöntemi ile hayvan deneylerinde de yapılmış (51) dinlenme anına göre aktivasyona bağlı artan CBF saptanabilmiştir.

Ancak gerek çekim gerek postprosesing olarak dinamik kontrastlı perfüzyon inceleme nispeten zaman alabilen ve hasta konforu açısından sıkıntılı bir incelemedir. Kontrast madde uygulaması da alerjik reaksiyon, NSF bazı riskleri beraberinde getirir. Arterial spin işaretleme (ASİ) yöntemi non invaziv yolla, su içerisindeki protonları endojen kontrast olarak kullanması ile perfüzyon çalışmalarında en yeni alternatif yöntemdir.

ASİ tekniği, akan arteryal kanda bulunan su içindeki hidrojen atomları spinlerinin bir elektromanyetik alan oluşturması esasına dayanır. Yani arteryal kanın manyetik alan olarak kullanılması esasına dayanan ve endojen kontrast kullanılan bir tekniktir. Teknik, kan içerisindeki su moleküllerinin, inceleme alanına girmeden önce gönderilen radyofrekans pulsları ile manyetik olarak işaretleme esasına dayanır (7). İnceleme alanına girmeden önce daha proksimal bölgede işaretleme protonlar, distalde vasküler dağılım bölgelerinde tekrar görüntülenerek perfüzyon, diğer bir deyişle CBF hakkında bilgi alınabilir (7,8). Bu teknikte su işaretleme ve işaretleme su DSK tekniğinden farklı olarak beyin parankimine de difüzyon göstermektedir. Yani sadece intravasküler alanda kalmamaktadır. Manyetik olarak

işaretlenmiş protonların kesite girmesinden önce alınan görüntüler ile işaretli protonların kesite girdikten sonra alınan görüntülerin birbirinden çıkarılması ile beyin perfüzyonu hakkında bilgi edinilir. Eş zamanlı yapılmış olan PASİ incelemelerde de eğer hasta koopere ise kaliteli görüntüler alınabilmektedir (6,30,34). Çalışmamızda difüzyon kısıtlılığına eş değer lokalizasyonlarda ölçülen intensite değeri oldukça düşük olmuştur. Görüntü rezolüsyonu oldukça kötü olan ASİ’de sadece beyin parankimi ve arteryal oluşumlarda intensite yüksek bulunmuştur. Rölatif olarak normal parankime oranla düşmüş parankim sinyali perfüzyonu azalmış bölge ile uyumlu bulunmuştur.

Hunsche ve ark’ın (23) 12 akut infarktlı 10 sağlıklı gönüllülerde yaptığı DSK perfüzyon ve akım duyarlı ‘alternatif inversion recovery’ bulgularının karşılaştırıldığı çalışmada rCBF ile yüksek, MTT ile zayıf korelasyon saptamışlardır. Biz de çalışmamızda kontrastlı perfüzyon incelemelerinde MTT değerinde istatistiksel anlamlılık saptadık ve bulgular ASİ ile paralel olup güçlü korelasyon göstermekteydi.

Kontrastlı beyin perfüzyonu ile PASİ yöntemi karşılaştırılarak yapılan beyin perfüzyon çalışmasında eksojen kontrast ajan kullanan perfüzyon Bilgisayarlı Tomografi (pBT) ‘de ölçülen CBF perfüzyon değeri özellikle beyin yüzeyinde (büyük damarların varlığına bağlı olarak) olduğundan büyük çıkmıştır (30). Her iki yöntem de intravasküler sinyale duyarlıdır. pBT’de kontrast madde intravasküler sinyalden sorumludur. Çevre dokuda sinyale neden olmaz. ASİ yönteminde endojen kontrast olan suyun ise difüzyonu oldukça yüksektir. Bu sayede arter sulama alanını gösterebilir. PASİ sinyalinin değeri seçilecek TI zamanı ile ilişkilidir. Uzun TI değeri işaretli spinlerin dokuya ulaşabilmesi için yeterli zamanı sağlar (30). TI değeri uzayınca vasküler sinyal nedenli artefakt da azaltılmıştır. Bu sayede yüksek çözünürlük elde edilebilmiştir. Bu bizim çalışmamız için de geçerli bir bulgudur.

Literatürde ASİ yöntemi ile kontrastlı perfüzyon MR yönteminin karşılaştırıldığı birkaç yayın vardır (23,33). Kronik iskemik serebrovasküler hastalığı olan hasta grubu hastalarında normal grupta karşılaştırmalı olarak serebral hemisferlerden perfüzyon değerlendirilmiş ve sonuçlar hasta grupta anlamlı derecede düşük çıkmıştır (23). Aynı çalışmada kronik iskemik serebrovasküler hastalığı olan hastalarda rCBF değeri revaskülarizasyon öncesinde revaskülarizasyon sonrasına

oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda dinamik kontrastlı perfüzyon bulguları ASİ bulguları ile güçlü korelasyon göstermekteydi.

ASİ tekniğinin diğer kullanım alanları incelendiğinde en çarpıcı yayınlardan biri Wu ve ark. in yaptıkları (50) çalışmadır. Çalışmalarında ICA ve MCA stenozu olan 56 hasta değerlendirilmiş, VE-ASİ tekniğinin kollateral akımın varlığını, orijinini ve distal fonksiyonunu non-invaziv olarak gösterebildiği bildirilmiştir.

Literatürde ayrıca Alzheimer Hastalığı için riskli grupta da PASİ ve BOLD görüntüleme yöntemleri karşılaştırılmış ve özellikle erken dönem hafif kognitif yetersizliği olan hasta grubunda PASİ yöntemi daha hassas bir inceleme olarak bulunmuştur. Medial temporal lobda, bozulan metabolizmayı kompanse etmek için artan CBF saptanabilmiştir (20).

ASİ perfüzyon tekniği özellikle nörolojik hastalıkların süreçlerinin değerlendirilmesinde ve pek çok fonksiyonel incelemede yararlı olabilecek etkin bir yöntemdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

ASİ tekniğinin bazı software problemleri nedeniyle her MR cihazında mevcut olmaması, uzun çekim süreleri gerektirmesi ve uyumsuz hastalarda uzaysal çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle rutin kullanımda değildir.

Ancak ekzojen kontrast ajan kullanılmaması, hemen tekrarlanabilir özelliği ile geleceğin beyin perfüzyon inceleme yöntemi olmayı hak etmektedir.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı serebral iskemi sonrası beyin perfüzyonunun değerlendirilmesinde multifaz ASİ tekniğinin etkinliğinin araştırmak ve kontrastlı perfüzyon MR bulguları ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Serebrovasküler olay tanısı ile Radyoloji anabilim dalına gönderilen ve beyin MR incelemede 24'ü akut, 6'sı kronik infarkt saptanan yaşları 21-84 (ortalama 62.8 yaş) olan 14'ü kadın 16'sı erkek 30 hastaya konvansiyonel MR inceleme ve difüzyon MR inceleme sonrası multifaz ASİ ve kontrastlı perfüzyon MR inceleme yapıldı. Tüm hastalar 3T MR cihazında 8 kanallı kafa sargısı ile değerlendirildi. Kontrastlı perfüzyon incelemede 0,1mmol/kg Gadodiamid 5ml/sn injeksiyon hızıyla bolus infüzyon şeklinde verildi. Kontrastlı perfüzyon incelemede her arteriyel sulama alanına, lezyon santral ve periferine; ayrıca normal beyaz cevhere konulan ortalama 1,5mm çaplı ROI ile ölçülüp haritalar çıkartıldı, perfüzyon değerleri (MTT, TTP ve TO) hesaplandı. Mevcut PASİ görüntülerinde de aynı lokalizasyonlardan intensite ölçümleri yapıldı. Hastalar infarkt çaplarına göre iki alt gruba ayrıldı. (20mm altı grup I n=19, 20mm ve üstü grup II n=11). Hem genel grupta hem de infarkt boyutuna göre yapılan alt gruplarda ASİ ve kontrastlı perfüzyon bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup II olgularda kontrastlı perfüzyona ait tüm değerlerin (MTT, TTP ve TO) grup I'e kıyasla daha artmış olduğu görülmekle birlikte lezyon santrali ve periferinde, MSA, ASA ve PSA sulama alanlarında sadece MTT değerlerinde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). ASİ incelemede de kontrastlı perfüzyon bulguları ile paralel şekilde perfüzyon kısıtlılığı görülen alanlarda ASİ değerlerinde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Normal beyaz cevher ölçümleri arasında hem genel hem alt gruplar arasında ASİ ve kontrastlı perfüzyon bulgularında anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki perfüzyon incelemenin bulguları karşılaştırıldığında tüm alanlarda bulguların paralel olduğu, anlamlı fark göstermediği saptandı. Pearson korelasyon testi ile karşılaştırıldığında kontrastlı perfüzyon ve ASİ bulguları anlamlı güçlü korelasyon ($p<0.01$, $r: 0.720-830$) göstermektedir.

Sonuç: İnfarkt tanılı 30 olgunun, multifaz ASİ bulguları difüzyon ve kontrastlı perfüzyon MR bulguları ile korelasyon göstermektedir. Yakın gelecekte noninvaziv multifaz ASL tekniği kontrast madde gerektirmeyişi, tekrarlanabilirliği nedeniyle kontrastlı perfüzyon MR incelemenin alternatifi olabilir.

8. ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to determine the efficacy of ASL technique on brain perfusion following cerebral ischemia and to compare the findings with that of the contrast enhanced perfusion MRI.

Material and methods: Multiphase ASL and contrast enhanced perfusion MRI was performed following conventional and diffusion weighted MRI to 30 patients (14 female, 16 male with age range 21-84 years mean 62.8years) who were referred to radiology department with cerebrovascular attack and diagnosed as acute infarct in 24 and chronic infarction in 6 after cranial imaging. All patients were imaged via 3T MR equipment with 8 channel head coil. Contrast enhanced perfusion imaging was performed by a bolus injection of 0.1mmole/kg Gadodiamide in 5ml/sec. Contrast enhanced perfusion measurements were carried out by ROI replacement of 1.5mm diameter on each vessel territory, center and periphery of the lesion and normal appearing white matter, and perfusion values including MTT, TTP and TO were determined with perfusion maps. Same procedure was also performed on the same locations on PASL images and intensity measurements were determined. Patients were subgrouped according to the infarct diameter as group 1 for infarct diameter less than 20mm (n=19), and as group 2 for infarct diameter 20mm or more (n=11). ASL and DCE perfusion findings were compared among the general and among subgroups.

Results: DCE perfusion values were increased in group 2 patients compared with that of group 1 patients but significance was only reached in MTT values of lesion center, lesion periphery and vascular territory of MCA, ACA and PCA ($p<0.05$). ASL values were also differ significantly ($p<0.05$) at perfusion defect areas as parallel to DCE perfusion findings. Measurements from normal appearing white matter were not significantly different. Both perfusion studies revealed similar results from all regions with no significance. Pearson correlation test demonstrated a strong correlation ($p<0.01$, $r: 0.720-830$) among ASL and contrast enhanced perfusion.

Conclusion: Multiphase ASL findings of 30 patients with infarction revealed correlation with contrast enhanced perfusion MRI findings. In near future noninvasive ASL method may be an alternative technique for evaluating the perfusion of brain since it lacks contrast requirement and it is repeatable.

9. KAYNAKLAR

1. Abe O, Aoki S, Shirouzu I, et al. MR imaging of ischemic penumbra, *Eur J Radiol* 2003; 46: 67-78.
2. Adams RD (1954) Mechanism of apoplexy as determined by clinical and pathologic correlation. *J Neuropathol Exp Neuro* 113:1-13
3. Alison M. Campbell, Christian Beaulieu, Comparison of multislice and single-slice acquisitions for pulsed arterial spin labeling measurements of cerebral perfusion, *Magnetic Resonance Imaging* 24 (2006) 869–876
4. Alsop DC, Detre JA. Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling. *Radiology* 1998; 208:410-416.
5. Alsop DC, Detre JA. Reduced transit-time sensitivity in noninvasive magnetic resonance imaging of human cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16(6):1236.
6. Atlas SW. Magnetic resonance imaging of brain and spine, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 1768-1783.
7. Barbier EL, Lamalle L, Decors M. Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(4):496.
8. Beanchamp NJ, Ulug AM, Passe TJ, et al: MR diffusion imaging in stroke: Review and controversies. *Radiographics* 18:1269-1283, 1998.
9. Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR, et al. MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbation. *Magn Reson Med* 1995; 34: 555-566.
10. Bozzao A, Floris R, Gaudiello F, et al. Hemodynamic modifications in patients with symptomatic unilateral stenosis of the internal carotid artery: evaluation with MR imaging perfusion sequences. *AJNR* 2002; 23:1342-1345.
11. Brain Perfusion Imaging Phillips MD, *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke* 2001;1;4
12. Calamante F, Thomas DL, Pell GS, Wiersma J, Turner R. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19(7):701.

13. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20(1):63.
14. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007; 369:293-8.
15. Chen J., Licht D. J., Smith S., Agner S. C., Mason S., Wang S. et al. Arterial spin labeling perfusion MRI in pediatric arterial ischemic stroke: Initial experiences. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 29:282-290 (2009)
16. DeGirolami U, Crowell RM, Marcoux FW(1984) Selective necrosis and total necrosis in focal cerebral ischemia, Neuropathologic observations on experimental middle cerebral artery occlusion in the macaque monkey *Neuropathol Exp Neurol* 43: 57-71
17. Detre, J.A., Leigh, J.S., Williams, D.S., Koretsky, A.P., 1992. Perfusion imaging. *Magn. Reson. Med.* 23, 37– 45.
18. Edelman RR, Mattle HP, Atkinson DJ, et al. Cerebral blood flow; assessment with dynamic contrast enhanced T2* weighted at 1,5 T. *Radiology* 1990;176(1):211-220
19. Edelman, R.R.Siewert, B., Darby, D.G., Thangaraj, V., Nobre, A.C., Mesulam, M.M., Warach, S. Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency (STAR) sequences: applications to MR angiography. *Radiology* 1994;192,s513– 520.
20. Fleisher AS, Podraza K, et al. Cerebral perfusion and oxygenation differences in Alzheimer's disease risk, *Neurobiology of Aging*, accepted 18 January 2008, NBA-7017; No. of Pages 12
21. Golay X, Hendrikse J, Lim TC. Perfusion imaging using arterial spin labeling. *Top Magn Reson Imaging* 2004; 15: 10-27.
22. Grffiths PD, Wilkinson ID, Mitchell P, et al. Multimodality MR imaging depiction of hemodynamic changes and cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage. *AJNR* 2001; 22:1690-1697.

23. Hunsche S, Sauner D, Schreiber WG, Oelkers P, Stoeter P. FAIR and dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion imaging in healthy subjects and stroke patients. *J Magn Reson Imaging* 2002;16(2):137–46.
24. Jahng GH, Song E, Zhu XP, Matson GB, Weiner MW, Schuff N. Human brain: reliability and reproducibility of pulsed arterial spin-labeling perfusion MR imaging. *Radiology* 2005; 234:909-916.
25. Jones CE, Wolf RL, Detre JA, et al. Structural MRI of carotid artery atherosclerotic lesion burden and characterization of hemispheric cerebral blood flow before and after carotid endarterectomy. *NMR Biomed* 2006; 19:198-208.
26. Junghoon K, Whyte J, Continuous ASL perfusion fMRI investigation of higher cognition: Quantification of tonic CBF changes during sustained attention and working memory tasks. *NeuroImage* 31 (2006) 376 – 385
27. Kim SG, Tsekos NV. Perfusion imaging by a flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional brain imaging. *Magn Reson Med* 1997;37(3):425.
28. Kim, S.G., 1995. Quantification of regional cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping. *Magn. Reson. Med.* 34, 293– 301.
29. Koziak M, Winter J, Lee Y, Thompson T, St. Lawrence K, Validation study of a pulsed arterial spin labeling technique by comparison to perfusion computed tomography, *Magnetic Resonance Imaging* 26 (2008) 543–553
30. Koziaka A, Wintera J, et al, Validation study of a pulsed arterial spin labeling technique by comparison to perfusion computed tomography. *Magnetic Resonance Imaging* 2008;26; 543–553
31. Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM, et al. MR perfusion studies with T1 weighted echo planar imaging. *Magn Reson Med* 1995; 34; 878-887.
32. Latchaw RE. Cerebral perfusion Imaging in acute stroke. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:29-46.
33. Li TQ, Guang CZ, Ostergaard L, Hindmarsh T, Moseley ME. Quantification of cerebral blood flow by bolus tracking and artery spin tagging methods. *Magn Reson Imaging* 2000;18(5):503.

34. Maeda M, Maley JE, Crosby DL, et al. Application of contrast agents in the evaluation of stroke: conventional MR and echoplanar MR imaging, *J Magn Reson Imaging* 1997; 7;23-28.
35. McGraw P. ve Mathews W. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Ischemia, *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke* Vol. 1 No. 4 2001
36. Mena H, Cadavid D, Rushing EJ. Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases. *Acta Neuropathol(Berl)* 2004;108(6): 524-530
37. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, et al. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* 1990; 14: 249-265.
38. Snell RS , *Clinical Anatomy by systems*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2007
39. St Lawrence KS, Frank JA, Bandettini PA, Ye FQ. Noise reduction in multi-slice arterial spin tagging imaging. *Magn Reson Med* 2005;53 (3):735–8.
40. Stejskal EO, Tanner JE: Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 42:228-292, 1965
41. Tanner SF, Cornette L, Ramenghi LA, Miall LS, Ridgway JP, Smith MA, et al. Cerebral perfusion in infants and neonates: preliminary results obtained using dynamic susceptibility contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(6):F525.
42. Thurnber MM, Castillo M. Imaging in acute stroke. *Eur Radiol* 2005; 15:408-415.
43. Ueda T, Maley JE, Yuh William TC, et al, Outcome of acute ischemic lesions evaluated by diffusion and perfusion MR imaging, *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20; 983-989.
44. Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, et al, Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effect. *Magn Reson Med* 1988; 6; 164-174.
45. Weiss KL, Figueroa RE, Allison J: Functional MR imaging in patients with epilepsy. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 6:95-112, 1998

46. Wen-Chau Wu and Eric C. Wong, Intravascular effect in velocity-selective arterial spin labeling: The choice of inflow time and cutoff velocity, *NeuroImage* 32 (2006) 122 – 128
47. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbely K, Dillon WP, Eastwood JD, et al. Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke* 2005;36(9):e83–e99.
48. Wolf R., Detre J. Clinical Neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc. Vol. 4, 346-359, July 2007
49. Wong, E.C., Buxton, L.R., Frank, L.R., 1997. Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labeling. *NMR Biomed.* 10, 237–249.
50. Wu B, Wang X, J. Guo, S. Xie, E.C. Wong, J. Zhang, X. Jiang, Fang J. Collateral Circulation Imaging: MR Perfusion Territory Arterial Spin-Labeling at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008: 29;1855– 60.
51. Xiaodong Z, Tsukasa N, Edward J et al. Quantitative basal CBF and CBF fMRI of rhesus monkeys using three-coil continuous arterial spin labeling. *NeuroImage* 2007; 34; 1074–1083.
52. Ye FQ, Frank JA, Weinberger DR, McLaughlin AC. Noise reduction in 3D perfusion imaging by attenuating the static signal in arterial spin tagging (ASSIST). *Magn Reson Med* 2000;44(1):92.
53. Ye FQ, Mattay VS, Jezzard P, Frank JA, Weinberger DR, McLaughlin AC. Correction for vascular artifacts in cerebral blood flow values measured by using arterial spin tagging techniques. *Magn Reson Med* 1997;37(2):226.
54. Ye, F.Q., Pekar, J.J., Jezzard, P., Duyn, J., Frank, J.A., McLaughlin, A.C., 1996. Perfusion imaging of the human brain at 1.5 T using a single-shot EPI spin tagging approach. *Magn. Reson. Med.* 36, 219– 224.
55. Yoshiura T, Wu O, Sorensen AG: Diffusion MR imaging, perfusion MR imaging, and spectroscopy. *Neuroimag Clin N Am* 9:439-453, 1999

