

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK
ANABİLİMDALI

**SEREBRAL İNFARKT EVOLÜSYONUNDA
MANYETİZASYON TRANSFER
GÖRÜNTÜLEME**

Dr Şebnem Karasu

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Süleyman Men

İZMİR – 2007

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasındaki tüm aŐamalarda yardım ve katkılarından dolayı tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Sileyman Men'e, başta anabilim dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. OĞuz Dicle olmak üzere birlikte geçirdiğimiz süre boyunca bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkısı olan tüm değerli hocalarıma teŐekkür ederim.

Ayrıca, birlikte çalıŐmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan ve teknisyen arkadaşlarıma da teŐekkür ederim.

Bu çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi konusunda büyük katkıları bulunan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilimdalı öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Gazanfer Aksakoğlu ve ekibine de teŐekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitim süreci dahil yaşamın her alanında bana destek olan değerli eŐim Zeki Karasu'ya sonsuz teŐekkürler.

Dr Şebnem KARASU

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TANIM	2
2.2. İNME EPİDEMİYOLOJİSİ	2
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ	2
2.4. SEREBRAL İSKEMİNİN FİZYOPATOLOJİSİ	3
2.5. KLİNİK YAKLAŞIM VE SINIFLAMA	5
2.6. İNME TANISINDA KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	7
2.6.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	7
2.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	8
2.6.3. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)	10
2.6.4. Perfüzyon Görüntüleme	14
2.6.5. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)	15
2.6.6. Manyetizasyon Transfer Görüntüleme (MTG)	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	20
4. BULGULAR	22
5. OLGU ÖRNEKLERİ	28
6. TARTIŞMA	34
7. SONUÇ	40
8. ÖZETLER	41
8.1. TÜRKÇE ÖZET	41
8.2. İNGİLİZCE ÖZET	42
9. KAYNAKLAR	43
10. EK-1	50
11. EK-2	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serebral parenkimi tutan pek çok hastalık manyetik rezonans (MR) görüntülemeye özgün bulgular oluşturur. Ancak hastalıklara ait özgün radyolojik bulgular her zaman izlenmeyeceği gibi özgün bulgular izlendiğinde de tanı her zaman kesin değildir. Bu nedenle pek çok patolojik sürecin radyolojik tanısı ve ayırıcı tanısında yeni yöntemlere ihtiyaç vardır. Manyetizasyon transfer oranı klinik kullanımını nispeten yeni olan bir MR tekniği olup başlıca kullanım alanı demyelinizan süreçler olmuştur (1).

Bu yöntemde MR görüntülemeye doğrudan katkıda bulunmayan makromoleküllere bağlı protonlarla, görüntüleme sinyalini oluşturan protonlar arasındaki enerji alışverişinden yararlanılır. Bağlı protonlar off rezonans bir radyo frekansı ile uyarıldıktan sonra enerji, bağlı olmayan proton havuzuna aktarılır; bu enerji aktarımı ise görüntü sinyaline kaynak olan protonlarda saturasyona ve bu nedenle sinyal kaybına neden olur. Sinyal kaybı miktarının orijinal sinyale oranı ise "manyetizasyon transfer oranı (MTO)" diye anılır. Dokuların MTO'ları içerdikleri bağlı proton miktarına göre değişkenlik gösterir. Santral sinir sistemindeki bağlı protonları içeren başlıca makromolekül myelindir. Sözelimi beyaz cevher gri cevhere göre daha çok bağlı proton (myeline bağlı) içerdiği için beyaz cevherdeki MTO gri cevhere göre yüksektir.

Günümüzde kullanılan difüzyon gibi MR teknikleri sayesinde inmenin radyolojik tanısı son derece kolaylaşmıştır. Ancak inmenin subakut ve kronik fazında ve özellikle küçük lezyonlarda difüzyon sekansının inme tanısına katkısı önemli ölçüde azalmaktadır. Ayrıca her ne kadar territorial bir subakut infarktı tanımak kolaysa da küçük boyutlu bir subakut infarktı bir demyelinizan lezyondan ayırmak güçtür. Bu itibarla subakut ve kronik iskemik lezyonların demyelinizan lezyonlardan ayırımında MTO'nun katkısı önceki kısıtlı sayıda çalışmada araştırılmıştır (2,3).

Bu çalışmada MTO ile serebral arteriyel infarktların evölüsyon paterninin incelenmesi ve tanıya katkısının araştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

İnme beyin damar hastalığına bağlı olarak ortaya çıkan, ani başlangıçlı, sıklıkla fokal nörolojik defisitlere yol açan, 24 saatten uzun süren ya da 24 saatten daha kısa süre içinde ölümcül sonlanabilen bir klinik tablodur (4).

2.2. İNME EPİDEMİYOLOJİSİ

İnme, hastanede tedavi gerektiren nörolojik hastalıkların %50'den fazlasını oluşturmaktadır. İnmenin yaklaşık %85'i iskemik, %15'i hemoraji nedeni ile meydana gelir. İskemik inme kendi içinde büyük damar aterosklerozu, küçük damar hastalığı, kardiyoembolizm gibi patogenezi ve tedavi yaklaşımları farklı olan alttiplere ayrılır. Hemorajik inme, primer intraserebral hematoma ya da subaraknoid kanama şeklinde ortaya çıkar (5). Ülkemizde inme hastalarının genel özellik ve risk faktörlerinin araştırıldığı hastane tabanlı çok merkezli bir çalışmada; iskemik inme %72, hemorajik inme %28 oranında bulunmuştur (6). İki bin hasta üzerinde yapılmış hastane tabanlı bir diğer sistematik çalışmada ise Ege bölgesinde iskemik inme %77, primer intraserebral kanama %19 ve subaraknoid kanama %4 oranında bulunmuştur (7).

İnme; gelişmiş ülkelerde kalp hastalıkları ve kanserlerden sonra üçüncü, dünya genelinde ikinci ölüm nedenidir. Erişkin çağda en önemli morbidite nedenidir. Avrupa ülkelerinde her yıl yüz binde 100-200 yeni olgu bildirilmektedir. İnsidansı erkeklerde yüz binde 174, kadınlarda yüz binde 122 oranlarında bildirilmiştir. İnme insidansı siyah ırkta yüz binde 233, beyaz ırkta yüz binde 93'tür (5). Ülkemizde inme insidansını gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Ateroskleroz, iskemik inmeden sorumlu en önemli süreçtir. Aterosklerotik hastalığın gelişmesinde genetik ve çevresel faktörler gibi pek çok unsur rol alır. İskemik inmenin gelişmesinde yaş, cinsiyet, ırk ve genetik ve coğrafya

değiştirilemeyen risk faktörleridir. Değiştirilebilir risk faktörleri ise; hipertansiyon, kalp hastalığı (atriyal fibrilasyon, infektif endokardit, mitral stenoz, yeni geniş myokard infarktüsü), asemptomatik karotis stenozu, orak hücreli anemi, geçici iskemik atak, diyabet, hiperkolesterolemi, sigara, alkol, obezite, oral kontraseptif kullanımıdır. İnflamasyon, infeksiyon ve hiperhomosisteinemi ise potansiyel risk faktörleri olarak sayılmaktadır (8). Yukarıda sözü edilen çalışmada; iskemik inmeye neden olan en önemli risk faktörü hipertansiyon (%63) olarak gösterilmektedir. Bunu hiperkolesterolemi (%37), diyabet (%35), iskemik kalp hastalığı (%23), atrial fibrilasyon (%20) ve sigara (%17) takip etmektedir (7).

2.4. SEREBRAL İSKEMİNİN FİZYOPATOLOJİSİ

Beynin metabolik ihtiyaçlarının sağlanmasından serebral kan akımı sorumludur. Beyine yeterli miktarda oksijen ve glukozu taşır. Beyin perfüzyonunun kritik bir eşik seviyenin altına inmesi durumunda iskemi gelişir. Bu durum ise nöronal fonksiyon kaybı ve klinik olarak ani bir nörolojik defisit ortaya çıkması ile sonuçlanır. İskeminin uzun süreli ya da şiddetli olduğu durumlarda serebral infarkt ortaya çıkar. İnfarkt ise nöronal ve glial hücre ölümü ile karakterize patolojik değişiklikler içerir (9).

Serebral iskeminin görüntüleme bulgularının anlaşılabilmesi için öncelikle beyin kan akımının kritik seviyenin altına düşmesinin ardından meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin bilinmesi gerekir. Normal serebral kan akımı her 100 gram beyin dokusu için dakikada 50-55 mililitredir. Deneysel çalışmalar arteriyel oklüzyonun hemen ardından saniyeler içerisinde nöronal elektriksel aktivitenin durduğunu göstermektedir (10). Yine deneysel modellerde beyin kan akımının 15-20 ml/100 gr/dk'nın altına düşmesiyle nöronal fonksiyon kaybının ortaya çıktığı gösterilmiştir (11-13). İnsanda ise karotid endarterektomi sırasında elektroensefalogramda düzleşme gözlenmiştir (14,15). İskemiye bağlı nöronal fonksiyon kaybı geri dönebilmektedir. Ancak serebral kan akımının 10 ml/100 gr/dk'nın altına düşmesi dakikalar içerisinde infarkt ile sonuçlanmaktadır (16). Hücrede gelişen hipoksi ile birlikte iskemi başlangıcından sonraki ilk saat içerisinde ATP miktarı azalmakta ve elektriksel aktivitede durmaktadır (17). Bununla birlikte membran potansiyeli sağlanamamakta, hücre depolarize olmakta

ve ekstraselüler mesafeye glutamat salınmaktadır. Ekstraselüler mesafede glutamatın artışı ile birlikte N- metil-D-aspartat, alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4 izoksazol propionik asit ve kainat reseptörleri aktive olmaktadır (18-22). Bu reseptörlerin aktivasyonu sonucunda hücre içerisine sodyum ve kalsiyum iyonları akmakta, sodyum akışı ile birlikte pasif olarak suyun da hücre içerisine girmesi ile sitotoksik ödem gelişmektedir. Sitotoksik ödem nedeni ile dokunun su içeriği %3-5 oranında artmaktadır (17). Hücre içerisinde artan kalsiyum ise, proteolitik enzimleri aktive ederek doku hasarını başlatan serbest radikalleri ortaya çıkarmakta ve mitokondriyel membranlar parçalanmaktadır. Tüm bu nörokimyasal olaylar sonucunda lipoliz, proteoliz, hücre nekrozu, inflamasyon ve apoptoz meydana gelmektedir (23-27).

Serebrovasküler dolaşımında ortaya çıkan bir tromboembolinin ardından etkilenen beyin parankimindeki bölgesel kan akımı her noktada aynı olmamaktadır. Bir infarkt alanında, perfüzyonun ileri derecede azaldığı ve ani hücre ölümünün gerçekleştiği bir merkez bölge ile bunun çevresinde penumbra adı verilen ve hipoperfüzyonun merkezdeki kadar şiddetli olmadığı bir alan bulunmaktadır. Eğer yeterli bir zaman içerisinde kan akımının normalleşirse penumbra infarkt gelişmez; bu nedenle penumbranın kurtarılabilir bir doku olduğu düşünülmektedir (28). Serebral infarktın temporal evölüsyonu ile ilgili patolojik bulgularla radyolojik görüntüleme bulguları birebir örtüşme de, genellikle bir infarkt dokusunda makroskobik olarak 3 evre gözlenmektedir. Akut dönem olarak tanımlanan ilk 2 günde makroskobik bulgu izlenmemektedir. Subakut dönemde ise dokuda şişme ve yumuşama ile birlikte kitle etkisi ortaya çıkmaktadır. Subakut dönem 7 ile 10 gün arasındadır ve maksimum kitle etkisi 3 ile 5. günler arasında ortaya çıkmaktadır. Haftalar sonra kronik dönem başlamakta ve infarkt dokusu zaman içerisinde ensefalomalazik ya da kistik bir alan haline dönüşmektedir (29).

Beyindeki kapiller damarların iç yüzeyini döşeyen endotel, kan- beyin bariyerinin sağlanmasından sorumludur ve iskemik hasara nörondan daha dayanıklıdır. Kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulması iskemi başlangıcından 4-6 saat sonra başlamakta ve bu süreç 3 ile 5 gün boyunca devam etmektedir (30). Kan- beyin bariyerinin yıkılmasıyla hücre içerisindeki proteinler ve su hücre dışına çıkmakta ve vazojenik ödem gelişmektedir. Bu durum doku suyunun daha

da artarak beynin daha da şişmesine neden olmaktadır. Daha sonra suyun ve proteinlerin geri emilimi ile vazojenik ödem ve kitle etkisi ortadan kalkmakta ve dokunun su miktarı azalarak kronik dönemde ensefalomalazi gelişmektedir.

İskemi ile hasarlanmış nativ damarlar ile tamir sürecinde infarkt alanı çevresinde yeni gelişen damarlarda endotel hasarı ve kan- beyin bariyerinin yıkılmış olduğu görülmektedir. Ancak haftalar içerisinde endotel tamiri ile kan-beyin bariyeri yeniden oluşturulmaktadır. Bunun yanı sıra yeni gelişen damarlarda otoregülasyonun bozuk olması nedeni ile lezyon kenarındaki iskemik alanlarda ' lüks perfüzyon' adı verilen artmış kan akımı alanları bulunabilmektedir (31).

2.5. KLİNİK YAKLAŞIM VE SINIFLAMA

İskemik ve hemorajik inme ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra inme alt tiplerinin belirlenmesi gerekmektedir. İskemik inme alt tipini belirlemek için en çok kullanılan sınıflamalardan biri, TOAST (Trial OF Org 10172 in Acute Stroke Treatment) klasifikasyonudur. Bu sınıflama başlıca etiyojolojiye dayanmakta olup klinik özellikler ve yardımcı inceleme bulgularını da göz önüne alarak hastanın hangi gruba gireceğini belirler. TOAST klasifikasyonuna göre iskemik inme alt tiplere; büyük arter ateroskleroza, küçük arter oklüzyonu, kardiyembolizm, belirlenen diğer nedenlere bağlı inme ve nedeni belirlenemeyen inme olmak üzere 5 başlık altında toplanmaktadır (32-34).

Büyük Arter Ateroskleroza

En geniş alt gruptur. İskemik inmelerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Tromboz, hipoperfüzyon ya da arterden artere emboli sonucu ortaya çıkmaktadır. Beyni besleyen ana damarlardan birinde ya da kortikal dalında, ateroskleroz sonucu gelişmiş olduğu düşünülen %50'den fazla darlık ya da tıkanma vardır. Lezyonlar genellikle kortikal, subkortikal, serebellar ya da beyin sapı yerleşimli olup klinik olarak kortikal ya da serebellar bulgular görülmektedir. Lezyon çapı 1.5 cm'nin üzerindedir. Çoğunlukla internal karotid arterde stenoz tabloya eşlik etmektedir.

Küçük Arter Oklüzyonu (Lakün)

'Lakün' sözcüğü, beyinde derinde bulunan küçük irregüler kaviteler için kullanılmaktadır. Bütün iskemik inmelerin yaklaşık %25'ini meydana getirir. İnmeye yol açan ve laküner infarkt adını alan lezyon subkortikal alan, bazal ganglia, korona radiata, internal kapsül ve beyin sapıdır. Bu alanları besleyen bir perforan arterin tıkanması sonucu meydana gelir. Çapı 1.5 cm'den küçük lezyonlardır. Klinik olarak laküner sendromlardan birisi ortaya çıkar.

Kardiyoembolizm

İskemik inmelerin yaklaşık %20'sini oluşturur. Klinik ve lokalizasyon özellikleriyle büyük damar ateroskleroza grubuna benzer ancak ayırt edici olarak kardiyak bir emboli kaynağı mevcuttur. Atriyal fibrilasyon, kapak hastalığı ya da protez kapak bulunması başlıca nedenler arasındadır. Farklı arter sulama alanlarında multipl infarktlar vardır. Hastaların %70'inde hemorajik infarkt saptanır. Hemorajik komponent peteşial kanamadan masif hematoma kadar değişik derecelerde olabilir.

Belirlenen Diğer Nedenlere Bağlı İnme

İlk üç gruba ait tipik özellikler yoktur, ancak iskemik inme nedeni olarak gösterilebilen ve tanı almış hastalıkların bulunduğu bir gruptur. Bu hastalıklar arasında vaskülitler, koagülopatiler, CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), moya-moya, fibromüsküler displazi ve diseksiyon sayılabilir.

Nedeni Belirlenemeyen İnme

Ayrıntılı incelemeye karşın etiyoloji saptanamadığında ya da aynı olayı açıklayabilecek birden fazla nedenin bulunduğu durumlarda hastalar bu gruba dahil edilmelidir. İskemik inmenin nedeninin bulunamadığı durumları tanımlar.

2.6. İNME TANISINDA KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.6.1. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

İnme klinik bir tanı olmasına rağmen, hastaların yaklaşık %13'ünde klinik bulgular ile inme tanısı kesin olarak konulamamaktadır (35). İnme ile başvuran hastalarda acil BT görüntülemesinin başlıca iki nedeni vardır. Bunlar, primer intrakranial kanamanın dışlanması ve tümör, vasküler malformasyon ya da subdural kanama gibi klinik olarak inmeyi taklit edebilecek yapısal bir lezyonun saptanmasıdır (36).

İnfarkt sonrasındaki ilk 12 saatlik süre hiperakut dönem olarak ifade edilmektedir (37). İnfarkt başlangıcından sonraki ilk birkaç saat içerisinde elde edilen BT görüntülerinin %60'ında herhangi bir bulgu izlenmemektedir. Ancak 4- 6 saat sonra erken bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu bulgulardan biri infarktın genellikle orta serebral arter (OSA) sulama alanında izlenmesi nedeni ile 'dens OSA bulgusu' adı ile anılan hiperdens arterdir. Hiperdens OSA bulgusu intraluminal akut tromboz nedeni ile ortaya çıkmaktadır. OSA infarktlarının %35-50'sinde görülür (38).

Diğer erken bulgular ise; lentiform nükleusun silinmesi, lateral insulada gri-beyaz cevher ayrımının kaybolması ('insular ribbon sign') ve korteks boyunca gri-beyaz cevher sınırının silinmesi olarak özetlenebilir. Bu bulgular akut dönem olarak tanımlanan 12- 24. saatler arasında ise oldukça belirgin hale gelmektedir (39,40). Serebral infarktın dinamik bir süreç olması nedeni ile görüntüleme bulguları da zaman içerisinde evölüsyon gösterir. 24- 48 saat sonra teritorial infarktların çoğu kontrastsız BT'de gri ve beyaz cevheri tutan hipodens alanlar şeklinde izlenir. Subakut dönemde başlangıçta kitle etkisi artarken, 7- 10 gün sonra kaybolmaya başlar (37). OSA infarktlarının %15-20'sinde hemorajik transformasyon görülür (41). Subakut dönemde en erken 3-4. günlerde, infarkt dokusunda kan beyin bariyerinin yıkılmış olması nedeni ile sıklıkla yamasal ya da giral tarzda kontrastlanma görülmektedir. Kontrastlanma 8- 10. haftaya kadar devam edebilmektedir (42,43).

Kronik dönemde infarkt alanı, doku kaybı ve gliosis nedeni ile iyi sınırlı, hipodens, ensefalomalazik bir alan şeklinde izlenir. Serebral doku kaybını

yansıtacak şekilde sulkuslar genişler, ipsilateral ventriküllerde genişleme görülür. Distrofik kalsifikasyon oldukça nadirdir (44).

2.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

İskemik inme bir hastanın rutin MRG incelemesi, spineko (SE) ya da fast spin eko (FSE) T1 ve T2 ağırlıklı görüntüleri içermelidir. Bunların yanı sıra özellikle subakut dönemde ortaya çıkan kanamayı görüntüleyebilmek amacı ile gradient eko sekanslar eklenebilir. T1 ağırlıklı görüntüler (TR: 400-600 ms, TE: 20-35 ms) iyi bir anatomik değerlendirme sağlamanın yanı sıra subakut dönemdeki kanamanın intraselüler methemoglobin fazının görüntülenmesi amacı ile kullanılır. T2 ağırlıklı görüntüler (TR >2500 ms, TE: 80-100 ms) ise artmış su içeriği nedeni ile hasarlanmış dokunun değerlendirilmesini sağlar. Beynin özellikle ventriküllere ve sulkuslara yakın olan kısımlarının görüntülenmesi amacı ile FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) sekansı kullanılmaktadır.

Serebral infarktın temporal evölüsyonundaki konvansiyonel MRG bulguları, BT'dekine benzer bir sırayı izlenmektedir. Bulgular temelde iskemik parenkimin su içeriğindeki artışı yansıtmaktadır. Doku suyundaki artış T1 ve T2 relaksasyon zamanının uzamasına neden olmaktadır (45-47).

T2 ağırlıklı görüntülerdeki sinyal değişiklikleri, dokunun su miktarındaki artışa T1'dekinden daha duyarlı olmasına rağmen ilk 8 saat içerisinde infarkt alanında T2 ağırlıklı kesitlerde herhangi bir sinyal anormalliği saptanamamaktadır. Akut dönem boyunca özellikle ilk 24 saat içerisinde infarkt dokusunun T2 sinyali giderek artmakta ve daha hiperintens olarak izlenmektedir (48,49). İlk 24 saat içerisinde infarktların %90'ı T2 'de görülebilirken bu oran T1 ağırlıklı kesitler için yaklaşık olarak %50'dir (39,49).

İlk 24 saatte izlenen sinyal değişiklikleri en belirgin olarak gri cevherde meydana gelir ve kortikal gri cevherin yanı sıra en iyi talamus ve bazal gangliyonlar gibi derin gri cevher yapılarında izlenir. Beyaz cevherde ise genellikle ilk 24 saatte herhangi bir sinyal değişikliği gözlenmez. Ancak nadir olarak T2 ağırlıklı kesitlerde subkortikal beyaz cevherde hipointensite izlenebilir. Bu bulgudan demir, serbest radikaller ya da manyetizasyon transfer etkisinin sorumlu olabileceği düşünülmekle birlikte kesin nedeni bilinmemektedir (50).

Aynı zamanda spin eko görüntülerde Willis poligonu arterlerinde ya da kortikal sulkuslar içerisindeki arterlerde tromboz ya da yavaş akıma bağlı sinyal artışı görülebilmektedir.

24-48 saat arasında infarkt dokusunda vazojenik ödemin artması ve birlikte hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntülerde giruslarda şişme ve sulkal silinme ile karakterize morfolojik değişiklikler meydana gelir. Ödem ve kitle etkisi 3- 4. günlerde maksimuma ulaşır ve eğer büyük bir alan etkilendiyse bu durum herniasyona neden olabilir. Bugün pek çok merkezde konvansiyonel spin eko sekansların yerine kullanılan ve daha hızlı olan fast spin eko sekansların T2* sinyal değişikliklerine yeterince hassas olmamaları nedeni ile manyetik duyarlılık oluşturan akut kanamanın gösterilebilmesi zordur. Bu nedenle infarktın değerlendirilmesinde manyetik duyarlılık değişikliklerine oldukça hassas olan gradient eko sekansların incelemeye eklenmesi önemlidir.

İnfarktın ilk 5-7. günlerinde arterlerde daha sonra ise parankimde kontrastlanma izlenebilir. Subakut infarktın tanısında kontrast kullanımı halen önemini korumaktadır. Tipik olarak birinci haftanın sonuna doğru ödem ve kitle etkisi gerilerken giral parankimal kontrastlanma başlar ve 6-8. haftaya kadar devam eder. Kontrastlanma ile kitle etkisinin bir arada bulunmaması subakut infarktın bir kitle lezyonundan ayırt edilmesinde oldukça yararlı bir bulgudur. Subakut dönemde olguların yaklaşık %20'sinde T1 ağırlıklı kesitlerde kanamayı yansıtan yüksek sinyal alanları görülebilir.

Ödemin çözülmesi, kan beyin bariyerinin yeniden oluşturulması ve nekrotik dokunun büyük bir kısmının rezorbe olması ile kronik dönem başlar. Bu süreç infarkt dokusunun büyüklüğü ile orantılı olarak uzamakla birlikte genellikle 6 haftada tamamlanır. Kronik dönemde daha erken dönemlere kıyasla infarkt alanının boyutları küçülür, sınırları daha da belirginleşir, hücresel kayıpla birlikte fokal atrofi meydana gelir. Komşu sulkuslar ve ventriküller genişler. Kontrastlanma görülmez. Kistik kavitasyon ortaya çıkar. Çok küçük infarktlarda lezyonun kendisi MR ile saptanamayabilir. Böyle durumlarda yalnızca atrofik değişiklikler izlenir. Kronik dönemde sekonder bulgu olarak kortikospinal yolağın Wallerian dejenerasyonu ile ipsilateral serebral pedinkülde atrofi gözlemlenebilir (9).

FLAIR ('Fluid attenuated inversion recovery') sekansı; beyin omurilik sıvısını baskılayarak özellikle periventriküler, kortikal ve beyin sapı yerleşimli küçük

infarktların tanınmasını kolaylaştıran yararlı bir görüntüleme yöntemidir. T2 ağırlıklı görüntüler ile karşılaştırıldığında bu lezyonların saptanmasında duyarlılığının daha yüksek olduğu bilinmektedir (51,52). Ancak özellikle hiperakut lezyonların saptanmasında difüzyon ağırlıklı MRG'ye göre duyarlılığı oldukça düşüktür (53).

2.6.3. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

Fizik Prensipler

Moleküllerin 'brownian hareket' adı ile de bilinen rasgele olan termal hareketine difüzyon adı verilir. Bu mikroskobik bir harekettir. Su molekülleri saniyede milimetrenin onda ya da yüzde biri kadar bir mesafede hareket ederler.

Bir manyetik alan gradienti boyunca olan difüzyon o voksel içerisinde spinlerin defaze olmasına ve dolayısı ile sinyal kaybına neden olur. Bu durum aşağıdaki formül ile açıklanabilir.

$$S/S_0 = \exp(-bD)$$

S/S₀: Difüzyon gradientleri kullanılarak ve kullanılmadan elde edilen iki görüntü arasındaki sinyal intensite oranıdır.

D: Saniyede milimetrekare ya da santimetrekare olarak ifade edilen difüzyon katsayısıdır. Moleküllerin sıcaklığına ve fiziksel özelliklerine bağlıdır. Örneğin su molekülleri gibi küçük moleküller hızlıca hareket edip büyük D değerine sahip iken proteinler gibi büyük moleküller daha yavaş hareketler nedeniyle daha küçük D değerine sahiptir. Biyolojik ortamda difüzyon dışında perfüzyon, su transport'u, kitle hareketi gibi diğer faktörler de sinyal kaybına neden olabileceğinden D yerine 'apparent diffusion coefficient' (ADC) yani görünüşteki difüzyon katsayısı (GDK) terimi kullanılmaktadır.

b: Sinyalin difüzyon ağırlığını belirleyen parametredir. Difüzyon gradientlerinin gücüne ve süresine bağlıdır. Milimetrekare ya da santimetrekarede saniye olarak ifade edilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme için birkaç yüz ile 1000 sn/mm² arasında b değerleri kullanılır. Yüksek b değerleri, sinyal gürültü oranında azalma pahasına da olsa difüzyona olan hassasiyeti artırır.

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

γ^2 : giromanyetik oran

G: uygulanan gradientin amplitüdü

δ : uygulanan gradientin süresi

Δ : gradientler arasındaki süre

Moleküllerin çok küçük olmaları nedeni ile difüzyondan kaynaklanan görülebilir bir sinyal kaybı oluşturabilmek için gradientlerin büyük olması ya da uzun süreli kullanılması gerekmektedir. Moleküler hareket solunum ya da beyin pulsasyonu gibi fizyolojik hareketten etkilenir ve difüzyon hareketinden çok daha büyüktür. Bu nedenle, konvansiyonel MR sekansları ile elde edilen difüzyon ağırlıklı görüntüler çok fazla hareket artefaktı içerir. Bu artefaktlar 'single shot echoplanar imaging' (EPI) sekansı ile oldukça azaltılmıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme de spineko EPI (SE EPI) ya da gradienteko EPI (GRE EPI) sekansları kullanılmaktadır. Gradienteko EPI, SE EPI sekansına oranla daha kısa TE değerlerine izin vermekte, böylelikle T2* etkisi daha az olmakta ve daha yüksek b değerleri elde edilebilmektedir (54).

EPI SE T2 ağırlıklı sekansa, eşit büyüklükte, ancak ters yönde iki ekstra gradient eklenir. Birinci gradient protonlarda faz dağılımına (defaze) neden olurken, ters yöndeki ikinci gradient hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (refaze) sağlar. Hareketli protonların ise bir bölümü kesiti terk etmiş olup ikinci gradiente maruz kalmadığı için, faz odaklanması kısmidir ve başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma gösterir. DAG'de hızlı difüzyon gösteren T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeni ile yüksek sinyallidir (55,56). Normalde beyin omurilik sıvısının difüzyon katsayısı $3.2 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$, beyin parenkiminin ise $0.8 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$ civarındadır. Gri cevherin GDK'si beyaz cevherinkinden yüksektir (57).

Mikroyapıları belli bir düzene göre yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönlere göre daha fazla olabilir; buna anizotropik difüzyon denir. Örneğin beyaz cevherde myelin lifleri boyunca difüzyon hızlıdır; ancak liflere dik doğrultuda su moleküllerinin hareketi engelleneceğinden difüzyon yavaştır. Beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir (54).

DAG'de öncelikle EPI SE T2 ağırlıklı, difüzyon gradienti bulunmayan ($b=0$) görüntüler elde edilir. Daha sonra bu sekans; x, y ve z yönlerinde difüzyon gradientinin ($b= 1000 \text{ s/mm}^2$) eklenmesiyle 3 kez tekrarlanır. X, y ve z yönlerinde elde olunan görüntüler, doku dizilimine bağlı difüzyon hızındaki farklılıkları ortaya koyar ki bunlara anizotropik görüntüler adı verilir. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinylidir (56).

İzotropi; mikroyapısında moleküler harekete engeller bulunmayan dokularda difüzyonun her yöne doğru eşit olmasıdır. Örneğin gri cevherde difüzyon izotropiktir (54).

Her voksel için x, y ve z yönlerinde ölçülen sinyal intensiteleri çarpımının küp kökü alınarak difüzyon vektörünün izdüşümü hesaplanır. Böylece trace (izotropik) difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edilir. Bu görüntülerde yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kalkmıştır. Difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyali, kontrastı oluşturur. b değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar ve T2'ye bağımlılık azalır. Pratikte $800\text{-}1000 \text{ s/mm}^2$ lik b değeri yeterli difüzyon ağırlığı sağlar (58).

T2 parlaması (T2 shine-through)

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanı sıra T2 sinylidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli görünerek kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması adı verilir (59).

Görünüşteki difüzyon katsayısı haritası (GDK haritası)

T2 parlaması sorununu önlemek için her vokseldeki T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve GDK haritası elde edilir (60). GDK haritasını oluşturan yalnızca difüzyonun büyüklüğü olup yön ve T2 etkisinden bağımsızdır. GDK haritası, ölçülen difüzyonun mutlak değerini gösterir. Bu nedenle; kısıtlanmış difüzyon düşük GDK değeri olarak ölçülür ve düşük sinyal olarak görüntülenir. GDK haritası sinyal değerleri DAG'dekinin tam tersidir (61).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Klinik Uygulamaları

Serebral İnfarkt

En yaygın kullanım alanıdır. İnfarkt alanı klinik semptomların başlangıcından itibaren dakikalar içerisinde DAG ile gösterilebilir. Bu nedenle özellikle trombolitik tedavi uygulanacak hastalarda oldukça önemli bir görüntüleme yöntemidir. Serebral kan akımındaki azalma kritik bir seviyeyi aştığında hücrelerde sitotoksik ödem meydana gelmektedir. Pek çok infarkt dokusunda 45 dakika içerisinde sinyal anormalliği gözlenmektedir. İkinci saatin sonunda ise DAG'nin duyarlılığı neredeyse % 100'e ulaşmaktadır. Genel olarak DAG'nin sitotoksik ödemi görüntülemeadaki duyarlılık ve özgüllüğü %95 olup bu durum, yöntemi en güvenilir noninvaziv görüntüleme yöntemlerinden birisi haline getirmektedir (62).

Difüzyon anormalliği inmenin başlangıcından yirmidört saat sonra en yüksek değerine ulaşmakta, 7- 14 gün içerisinde azalmaya başlamaktadır. Ancak, DAG'de yüksek sinyalin kaybolması, normal hücre fonksiyonunun geriye döndüğü anlamını taşımamaktadır. Bu fenomen 'pseudonormalizasyon' adı ile anılır ve hücre nekrozuna bağlı olarak sinyalin azalması nedeni ile meydana gelir (63). Pseudonormalizasyon nedeni ile 1-3 hafta arasındaki infarktlar DAG'de izointens görülebilir. Bu lezyonlar T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens özelliktedir (57).

İnfarkt sonucunda nöronal ve aksonal kayıp ile birlikte reaktif astrositoz (gliosis) ve ensefalomalazi meydana gelir. Ensefalomalazi alanı su içeren, difüzyonu kısıtlanmamış kistik bir alandır. Kronik infarktlar GDK haritalarında tümü ile artmış difüzyon, yani yüksek sinyal alanları şeklinde izlenirler (62).

DAG'nin diğer klinik kullanım alanları

Epidermoid tümör araknoid kist ayrımı, abse, multipl skleroz ve beyin tümörleridir (62). Bunların dışında herpes ensefalitinden Jacobz Creutzfeld hastalığına kadar sitotoksik ödem oluşturan pek çok patolojik süreç DAG' de sinyal intensite artışına neden olabilir (57).

2.6.4. Perfüzyon Görüntüleme

Serebral perfüzyon, belirli bir zamanda (dakika) 100 gram beyin dokusundan geçen kanın miktarı (ml) olarak tanımlanır. Bu tanım ayrıca serebral kan akımı olarak bilinir. MR anjiyografi incelemelerinde büyük damarlardaki kan akımı görüntülenirken perfüzyon incelemede mikroskobik düzeyde kan akımı görüntülenmektedir.

Beynin perfüzyon görüntülemesi başlıca iki farklı yöntem kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bunlardan ilki, intravenöz yol ile bolus şeklinde verilen paramanyetik kontrast maddenin (gadolinium) manyetik duyarlılık etkilerine dayanan dinamik T2 ağırlıklı görüntüme ('bolus tracking yöntemi) dir. Beyin kapillerlerinden geçişi sırasında kontrast madde dokunun T1 ve T2 zamanını kısaltmakta ve T2* ağırlıklı görüntülerde oluşturduğu manyetik duyarlılık nedeni ile sinyal kaybına neden olmaktadır. T2* sinyalindeki değişiklikler ölçülerek her bir voksel için konsantrasyon zaman eğrisi oluşturulmakta ve bu eğri üzerinden serebral kan akımı (cerebral blood flow- CBF), serebral kan hacmi (cerebral blood volume-CBV), kontrast maddenin kapillerlerden ortalama geçiş zamanı (mean transit time- MTT) ve pik konsantrasyona ulaşma süresi (time to peak- TTP) haritaları oluşturulmaktadır. İnceleme sırasında kapillerler içerisindeki gerçek kontrast madde konsantrasyonunun bilinmesi mümkün olmadığından sayılan tüm bu değerler relatif olarak ifade edilmektedir (9,64).

Perfüzyon görüntüleme için kullanılabilecek bir diğer yöntem ise arteriyel spin işaretleme (arterial spin labeling) yöntemidir. Bu teknikte, ekzojen bir kontrast madde kullanılmaz. Akan kandaki hidrojen protonları incelenecek kesite girmeden önce bir radyofrekans pulsu ile uyarılırlar ve kesit içerisine girdiklerinde bu protonlardan sinyal toplanarak beyin perfüzyonu hakkında bilgi edinilir (65). Günümüzde rutin olarak 'bolus tracking' yöntemi kullanılmaktadır.

Besleyici bir arterin akut olarak tıkanmasının ardından beyin dokusunda fokal bir alanda infarkt olarak tanımlanan geri dönüşümsüz iskemik bir alan ve bunun çevresinde perfüzyonu bozulmuş ancak halen kurtarılabilecek 'penumbra' adı verilen daha geniş bir alan bulunur. Erken dönemde otoregülasyon mekanizmalarının devreye girmesi ile MTT ve TTP uzarken CBV ve CBF sabit tutulmaya çalışılır ancak daha sonraki dönemlerde infarkt sahasının belirlenmesinde CBV daha güvenilir bir kriter olarak kullanılmaktadır. Difüzyon

MRG'de merkezdeki infarkt alanı difüzyon kısıtlılığı ile kolayca tanınırken, perfüzyon MRG ile infarkt çevresinde kalan penumbra gösterilebilmekte ve bu bulgu tedavinin planlanmasında yol gösterici olmaktadır (66).

Perfüzyon MRG infarkt tanısı dışında, karotis stenozu bulunan kişilerde serebral hemisferik perfüzyonun değerlendirilmesinde, subaraknoid kanama sonrasında gelişen vazospazma bağlı serebral hipoperfüzyonun saptanmasında, beyin tümörlerinin tanı ve takibinde, glial tümörlerin derecelendirilmesinde, tedavi sonrasında radyasyon nekrozu- rezidü tümör ayırımında, epileptik odakların gösterilmesinde ve demyelinizan hastalıklarda beyindeki aktif ve kronik plakların ayırt edilmesinde kullanılmaktadır (67-71).

2.6.5. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

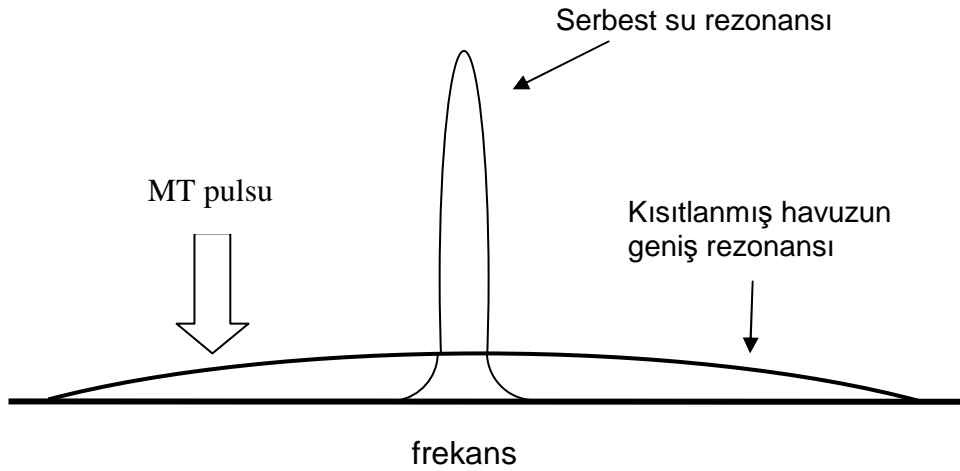
Manyetik rezonans spektroskopi iskemik inmenin de dahil olduğu pek çok hastalıkta beyindeki biyokimyasal metabolitleri değerlendirebilen noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Beyinde anaerobik metabolizma ürünü olan laktat infarkt dokusunun tanınması için güçlü bir belirteçtir. Kronik dönem lezyonlarda bile laktat varlığı izlenebilir. N asetil aspartat ise nöronal bütünlüğü gösteren bir belirteç olup infarktın akut döneminde konsantrasyonu azalır ve bu azalma subakut dönemde de devam eder. Kolin membran lipidlerinin yapısında bulunan bir madde olup hücre proliferasyonunu gösteren bir belirteçtir. İnfarkt alanındaki gliosis sürecini yansıtır. Akut infarktlarda kolin düzeylerinde azalma veya artış olabilir. Yapılan çalışmalarda, akut infarkt dokusunda GDK düşük bulunan alanlarda belirgin metabolik değişkenlik bulunduğu gösterilmiştir. Penumbra dokusunun canlılığı buradaki laktat konsantrasyonu ile değerlendirilebilir. MRS ile ayrıca iskemik inmenin prognozu öngörülebilir (72,73).

2.6.6. Manyetizasyon Transfer Görüntüleme (MTG)

Fizik Prensipler

Konvansiyonel MR sekanslarında sinyal, serbestçe hareket eden ve uzun T2 relaksasyon zamanı bulunan su moleküllerindeki hidrojen protonlarından elde edilir. Makromoleküllere bağlı olan hidrojen protonları ise oldukça kısa T2

relaksasyon zamanları nedeni ile çabucak sinyal kaybına uğrarlar ve konvansiyonel sekanslar ile görüntülenemezler. Buna göre dokudaki protonlar serbest havuz ve kısıtlanmış havuz olmak üzere iki grupta toplanabilir. Kısıtlanmış havuzdaki hareketsiz protonlar 'dipolar coupling' adı verilen bir süreç ile serbest havuzdaki protonlar ile ilişki içerisinde ve manyetizasyonlarını serbest havuza aktarabilirler. Manyetizasyon transfer (MT) ile kısıtlanmış havuzdaki protonlar sature edilerek manyetizasyonları serbest havuza aktarılır ve kısıtlanmış havuzun sinyali baskılanır. Saturasyon oluşturabilmek için o havuzda yer alan protonların presesyon frekansı bandında bir radyofrekans (RF) pulsu kullanmak gerekir. Serbest havuzun dar, kısıtlanmış havuzun ise oldukça geniş bir band aralığı bulunmaktadır. Kısıtlanmış havuzdaki protonları sature ederek baskılamak için kullanılan geniş band aralığındaki RF pulsuna 'off-resonance' puls adı verilmektedir (74). Bu puls genellikle 1.5 kHz merkezli uzun bir 'off-resonance' pulsudur (54). 'Off-resonance' pulsusu ile makromoleküler havuzdaki protonlar uyarılarak baskılanırken sinyal toplanmaz ve bu protonların görüntülemeye katkısı bulunmaz.



Şekil 1: Serbest su havuzunun dar rezonans bandı ile karşılaştırıldığında makromoleküler havuzun geniş bir bandı vardır. Off-rezonans MT pulsunun serbest su rezonansından uzakta bir noktada uygulanması ile kısıtlı (makromoleküler) havuz selektif olarak baskılanır (74).

Beyinde gri cevherin su içeriğinin daha yüksek olması nedeni ile komşu beyaz cevher ile karşılaştırıldığında daha az saturasyon gösterir. Ancak beyaz cevherde myelinin yoğun bir makromolekül içeriği bulunmaktadır ve bu nedenle

doku suyu ile arasındaki manyetizasyon aktarımı daha güçlü olmaktadır. Yani beyaz cevherde manyetizasyon transfer etkisi gri cevhere göre daha fazla olmakta ve sinyali daha fazla azalmaktadır (75).

Beyin omurilik sıvısı (BOS), makromolekül içermemesi ve uzun T1 ve T2 zamanları bulunması nedeni ile manyetizasyon transfer sürecinden etkilenmez. Yağ dokusu ise oldukça az hidrofilik yapı içermesi nedeni ile bu süreçten relatif olarak daha az etkilenir (74).

Manyetizasyon Transfer Oranı (MTO)

MT tekniğinde kontrastı oluşturan yalnızca makromoleküller ile serbest su protonları arasındaki ilişkidir. Bu nedenle, MT tekniği beyindeki normal makromoleküler yapının bozulmasına neden olan pek çok patolojik sürecin kantitatif değerlendirmesinde kullanılabilecek bir pratik ölçüm yöntemi olabilir. Bu amaçla manyetizasyon transfer oranı adı verilen bir ölçüt geliştirilmiştir. MTO, saturasyon pulsusu kullanılmaksızın ve kullanılarak elde edilen iki adet görüntü kümesine ait sinyallerden aşağıdaki formüle göre hesaplanır (74).

$$MTO = (M_o - M_s) / M_o$$

M_o: Saturasyon pulsusu kullanılmaksızın dokudan gelen sinyalin büyüklüğü

M_s: Saturasyon pulsusu kullanılarak elde edilen sinyalin büyüklüğü

MTG'nin Klinik Kullanım Alanları

Demyelinizan Hastalıklar

Myelin, beyinde suyu ve lipidleri eşit miktarda içeren tek dokudur. Vücudun diğer bölgelerindeki lipidler yüksek konsantrasyonlarda hidrofobik trigliseridler içerirken, myelin molekül yüzeyindeki su ile güçlü etkileşim gösteren pek çok hidrofilik kısım içerir. MT, makromoleküllerdeki hidrofilik bölgelerin konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilidir ve bu güçlü etkileşimler nedeni ile myelin manyetizasyon transferinin saturasyon etkilerine oldukça duyarlıdır. Myelin yapısındaki hangi komponentin kontrasttan ve MT etkisine olan duyarlılıktan sorumlu olduğu kesin

olarak bilinmemektedir, ancak kolesterol ve sfingomyelinin bundan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (76-78).

MTG, multipl skleroz (MS) başta olmak üzere demyelinizan hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Demyelinizan plaklarda ödem ya da myelin kaybına bağlı olarak makromolekül sayısında azalma nedeni ile MT etkisi azalmaktadır (79). Multipl sklerozda klasik bulgu T2 ağırlıklı kesitlerde izlenen periventriküler yerleşimli multipl sayıda plakların varlığıdır. Ancak bazı çalışmalarda görülebilir lezyonların boyutları ile klinik bulgular arasında zayıf bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (80-83). Bundan yola çıkarak yapılan çalışmalarda ise MS hastalarında normal görünen beyaz cevherde MTO'nun normal kontrollere oranla anlamlı ölçüde azaldığı ve bu bulgunun mikroskopik demyelinizasyonu yansıttığı gösterilmiştir (82,84). MT kullanılarak zemin parankim sinyali baskılanırken kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülerde MS plaklarının görülebilirliği de artırılmaktadır. Buna benzer şekilde MT ile kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal gürültü oranı artırılmakta ve kontrastlanan lezyonlar daha belirgin olarak izlenmektedir (85).

MTG'nin Diğer Kullanım Alanları

MTG, demyelinizan hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısı dışında, beyin tümörlerinin karakterizasyonu (86), beyinde yaşlanmaya bağlı yapısal beyaz cevher değişikliklerinin gösterilmesi (2,87), kistik enfeksiyonların kistik tümörlerden ayrımı (3), tüberoskleroz (88), Binswanger hastalığı (89), serebral infarktın tanı ve ayırıcı tanısı (90) gibi pek çok patolojik sürecin görüntülenmesinde kullanılmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmada, Nisan 2005- Haziran 2006 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi nöroloji kliniğine başvuran, klinik olarak inme tanısı alan ya da geçirilmiş inme nedeni ile izlemde bulunan 21'i erkek, 13'ü kadın olmak üzere toplam 34 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 68.8 (40-83) idi. Hastaların anamnezleri alınarak inme semptomlarının başlangıç zamanları kaydedildi ve görüntülemenin gerçekleştirildiği zamana kadar geçen süre göz önüne alınarak infarkt lezyonları akut, subakut ve kronik olarak evrelendirildi. Semptom başlangıcından itibaren ilk 3 gün akut, 4-30. günler subakut dönem olarak kabul edildi. 90 gün ve daha eski lezyonlar ise kronik lezyon olarak sınıflandırıldı.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. İnceleme öncesinde hasta ve hasta yakınlarına bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alındı. (EK 1-2)

Radyoloji bölümündeki 1.5 Tesla MRG cihazı (Philips Gyroscan Intera 8.0 Release, Hollanda) ile eş zamanlı olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve manyetizasyon transfer görüntüleme (MTG) yapıldı. Difüzyon ağırlıklı görüntüler aksiyel planda single shot ekoplanar spin eko sekansı ile elde edildi. Görüntülemelerde kullanılan parametreler TR/TE = 4264/95 ms; matriks=128x128; görüntüleme alanı (FOV)= 230 mm; kesit kalınlığı= 5 mm, kesitler arası gap= 1.5 mm idi. Tüm beyin 22- 24 kesitte incelendi. Her bir kesit için b=0 ve b=1000 sn/mm² olmak üzere iki farklı b değeri kullanıldı. Difüzyon gradienti kullanılmaksızın elde edilen görüntülerin ardından, birbirine dik yönde x, y ve z eksenlerinde 3 ayrı gradient uygulanarak 3 adet anizotropik ve 1 adet izotropik (trace) görüntü kümesi oluşturuldu. Böylece her kesit için 5 adet olmak üzere toplam 110 görüntü elde edildi. Görüntülerdeki T2 etkisini ortadan kaldırmak için MRG cihazının yazılımı ile GDK otomatik olarak ölçülerek GDK haritası oluşturuldu. Daha sonra görüntüler bölümümüzde bulunan PACS (Picture archiving and communication system) istasyonlarına gönderildi. Burada bir ROI (region of interest) kullanılarak beyindeki

infarkt alanlarından ve karşı hemisferdeki lezyonsuz parankimden GDK değerleri ölçüldü.

Manyetizasyon transfer görüntüleme ise MTO haritası oluşturabilmek için, aksiyel planda off-rezonans pulsusu kullanılmaksızın ve kullanılarak iki ayrı 3 boyutlu gradient eko T2 ağırlıklı görüntü kümesi elde edildi. Kullanılan parametreler TR/TE=37/4 msn; FA=8 matris=256x256; görüntüleme alanı (FOV)= 230 mm; kesit kalınlığı= 4 mm idi. Tüm beyin 40 kesitte incelendi ve toplam 80 adet görüntü elde edildi. MRG cihazının yazılımı tarafından oluşturulan MTO haritası görüntüleri ayrı bir "postprocessing" ünitesine (Philips Easyvision Release 5.2) gönderildi. Burada görüntüler üzerinde bir ROI (region of interest) kullanılarak beyindeki infarkt alanlarından ve karşı hemisferdeki lezyonsuz parankimden MTO değerleri ölçüldü. Hem GDK hem de MTO haritalarında infarkt alanının büyüklüğüne göre 1 ile 7 arasında ölçüm yapıldı. Ölçümler sırasında infarktların kanama içeren alanları dışlandı.

4.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.0 programı ile yapıldı.

Otuzdört olgunun yedisinde saptanan 8 lezyonun akut, subakut ve kronik dönemlerde olmak üzere ardışık incelemeleri bulunmaktaydı. Geriye kalan 27 olguda saptanan 47 lezyonun ise yalnızca bir döneme ait incelemesi mevcuttu. Bu nedenle takip incelemeleri bulunan ilk 8 lezyonun ortalama MTO ve GDK değerleri her üç dönem için bir arada Friedman çözümlemesi ile, ikili gruplar halinde kendi aralarında ise Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırıldı.

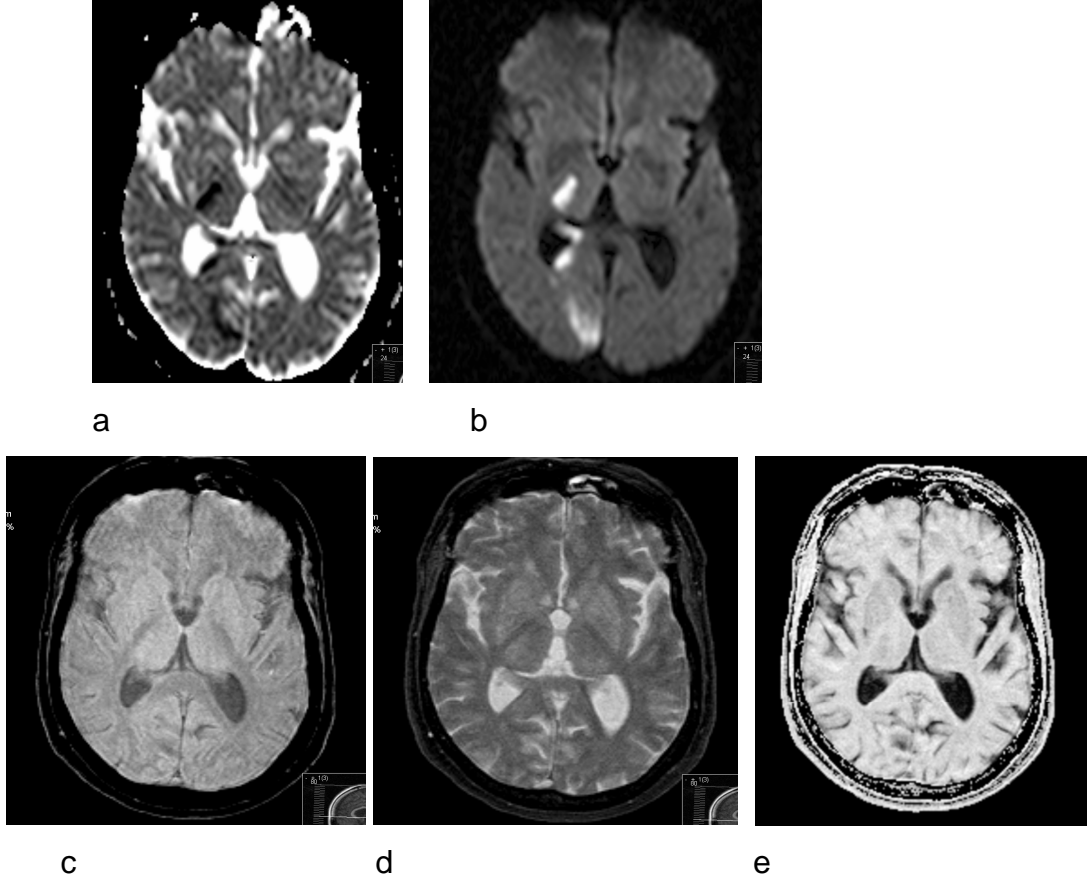
Tüm lezyonlar (n= 55) kapsamında, lezyonlar ile karşı hemisfere ait ortalama MTO ve GDK değerleri kendi aralarında, akut dönemdeki 40 lezyon için T- testi ile, subakut dönemdeki 16 ve kronik dönemdeki 19 lezyon için ise Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırıldı.

Lezyonların ortalama MTO ve GDK değerleri arasında korelasyon bulunup bulunmadığı akut dönem için Pearson, subakut ve kronik dönemler için Spearman korelasyon testleri ile değerlendirildi.

Tüm olguların karşı hemisferlerine ait MTO ve GDK değerleri, genç (40-67) ve yaşlı (71-83) grupta olmak üzere göre iki gruba ayrılarak Wilcoxon işaretli sıralar testi ile birbirleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca yaş ile karşı hemisfere ait MTO ya

da GDK değerleri arasında korelasyon olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

p değerinin 0.05'den daha küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Resim 1

a: GDK haritası görüntüsü

b: Difüzyon ağırlıklı izotropik (trace) görüntü

c: off-rezonans pulsu kullanılmadan elde edilen manyetizasyon transfer görüntüsü

d: off-rezonans pulsu kullanılarak elde edilen manyetizasyon transfer görüntüsü

e: c ve d'deki görüntülerin 'postprocessing' sırasında birbirinden çıkarılması ile elde edilen MTO haritası görüntüsü.

5. BULGULAR

Otuzdört olguda 75 inceleme yapıldı ve toplam 55 lezyon saptandı. Bu incelemelerden 40 tanesi akut, 16 tanesi subakut ve 19 tanesi kronik dönemlerdeydi.

Difüzyon ağırlıklı izotropik görüntülerde akut dönemde infarkt dokusu hiperintens olarak izlenirken, subakut dönemde difüzyon kısıtlılığının devam etmekte birlikte azaldığı ve lezyonun beyin dokusuna yakın intensite değerlerine ulaştığı, kronik dönemde ise difüzyon artışına bağlı olarak hipointens hale geldiği görüldü. GDK haritalarında ise infarkt dokusu, akut dönemde hipointens, subakut dönemde ara intensitede, kronik dönemde ise hiperintens olarak izlendi.

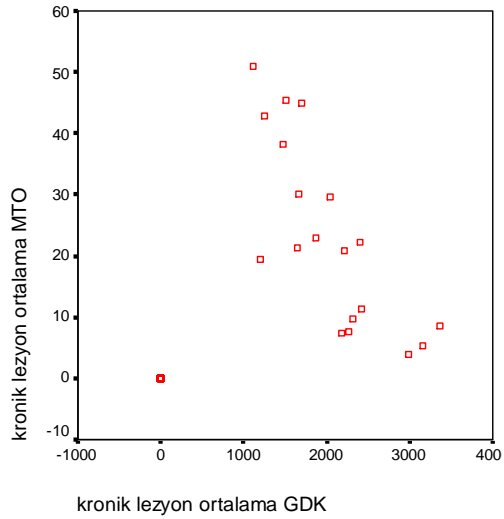
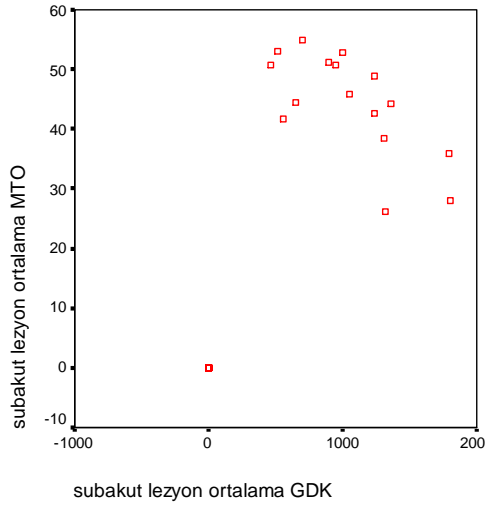
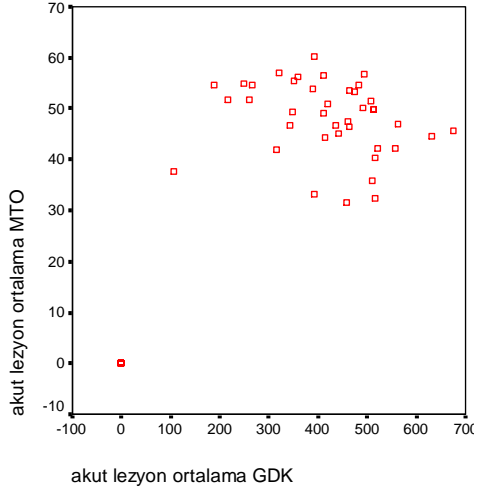
Manyetizasyon transfer görüntülemeye elde olunan MTO haritalarında infarkt dokusunda akut dönemde belirgin bir sinyal değişikliği oluşmazken, subakut ve kronik dönemlerde giderek sinyal intensite atışı kaydedildi.

Tüm lezyonlar bir arada değerlendirildiğinde; akut dönemdeki ortalama MTO değeri lezyonlarda % 48.2±7.2, karşı hemisferde ise % 54.6±7.1 olarak bulundu. Ortalama GDK değeri ise lezyonlarda $0.4±0.1×10^{-5}$ cm²/sn, karşı hemisferde $0.8±0.1×10^{-5}$ cm²/sn idi. p < 0.01 olup her iki parametre için de lezyon ve karşı hemisfer değerleri arasında anlamlı fark vardı. Subakut dönemde ortalama MTO değeri lezyonlarda % 44.4±8.6, karşı hemisferde % 56.3±4.1 idi. Bu dönemde ortalama GDK değeri lezyonlarda $1.0±0.4×10^{-5}$ cm²/sn, karşı hemisferde $0.8±0.1×10^{-5}$ cm²/sn olarak bulundu. Kronik dönemde ise MTO değeri lezyonlarda % 23.3±15.2, karşı hemisferde % 56.0±3.1, ortalama GDK değeri lezyonlarda $2.0±0.6×10^{-5}$ cm²/sn, karşı hemisferde $0.8±0.07 ×10^{-5}$ cm²/sn idi. Hem subakut, hem de kronik dönemler için bu parametreler arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi. (subakut lezyon - karşı hemisfer ortalama MTO p<0.01; ortalama GDK p=0.03; kronik lezyon - karşı hemisfer ortalama MTO p<0.01; ortalama GDK p<0.01).

Tablo 1: Akut, subakut ve kronik dönemlerde lezyonlar ile karşı hemisfere ait ortalama MTO ve GDK değerleri

	Ortalama MTO %			Ortalama GDK $\times 10^{-5}$ cm ² /sn		
	Lezyon	Karşı hemisfer	p	Lezyon	Karşı hemisfer	p
Akut (n=40)	48.2±7.2	54.6±7.1	< 0.01	0.4±0.1	0.8±0.1	< 0.01
Subakut (n=16)	44.4±8.6	56.3±4.1	< 0.01	1.0±0.4	0.8±0.1	=0.03
Kronik (n=19)	23.3±15.2	56.0±3.1	< 0.01	2.0±0.6	0.8±0.07	< 0.01

Lezyonların ortalama MTO ve GDK değerleri arasında akut dönemde korelasyon bulunmazken ($p=0.14$), subakut dönemde negatif yönde ($p=0.03$), kronik dönemde ise yine negatif yönde ve daha güçlü ($p < 0.01$) bir korelasyon vardı.

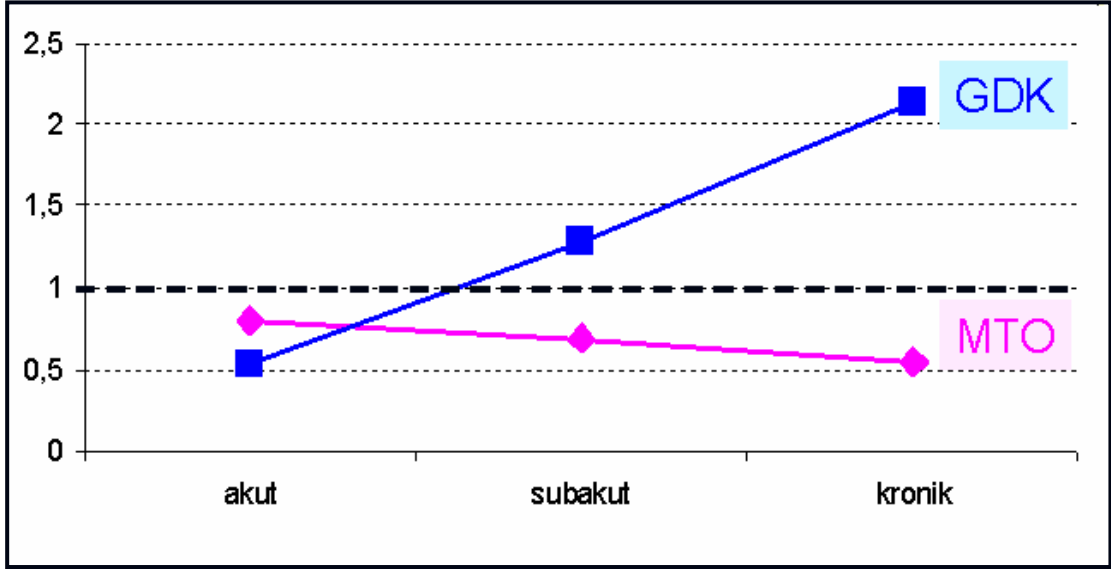


Şekil 2: Lezyon MTO ve GDK değerleri arasında akut dönemde korelasyon bulunmazken, subakut ve kronik dönemlerde negatif yönde korelasyon izlenmekte.

Her 3 dönemde de takip incelemesi bulunan 8 lezyon ayrıca değerlendirildiğinde; ortalama MTO değeri akut dönemde % 50.2±8.7, subakut dönemde % 43.6±8.4, kronik dönemde % 32.1±11.0; ortalama GDK değeri akut dönemde $0.4 \pm 0.1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$, subakut dönemde $1.0 \pm 0.4 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$ ve kronik dönemde $1.7 \pm 0.4 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$ olarak bulundu. Tüm dönemler bir arada değerlendirildiğinde her iki parametre için zaman içerisinde oluşan fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0.011$). Farkın hangi dönemden kaynaklandığını bulmak için dönemler ikili gruplar halinde Wilcoxon işaretli sıralar testi ile değerlendirildiğinde; akut-subakut dönem MTO değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.09$). Subakut-kronik ve akut- kronik dönem MTO değerleri arasında ise fark anlamlı idi ($p=0.01$). Böylece farkın kronik dönemden kaynaklandığı görüldü. Her üç dönemin GDK değerleri kendi aralarında anlamlı farklılık gösteriyordu ($p=0.01$).

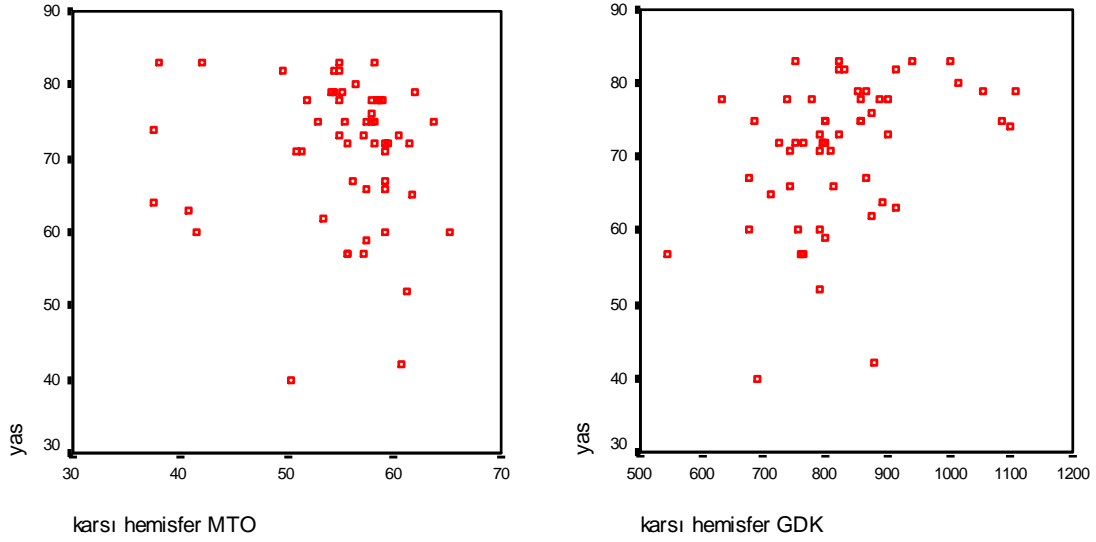
Tablo 2: Takip incelemeleri bulunan 8 lezyonun ortalama MTO ve GDK değerleri

	Ortalama MTO %	Ortalama GDK $\times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$
akut	50.2±8.7	0.4±0.1
subakut	43.6±8.4	1.0±0.4
kronik	32.1±11.0	1.7±0.4



Şekil 3: Karşı hemisfer değerleri 1 kabul edildiğinde takip edilen 8 lezyonda ortalama GDK değeri akut dönemde yaklaşık yarı yarıya azalmakta, zaman içerisinde giderek artmaktadır. Ortalama MTO değeri ise tüm dönemlerde karşı hemisfere göre daha düşük değerlerde kalarak giderek azalmaktadır.

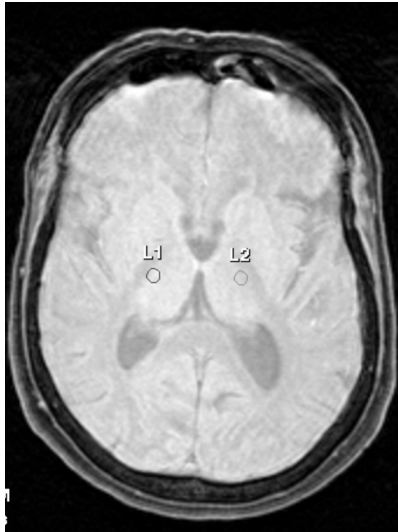
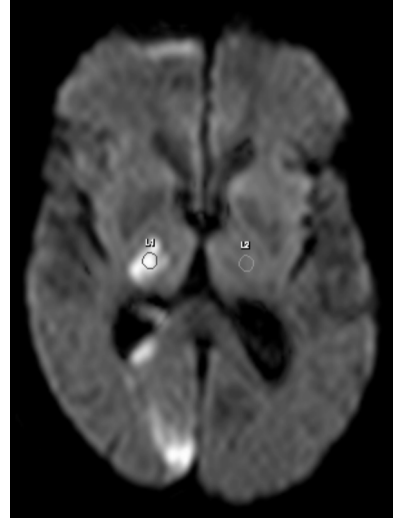
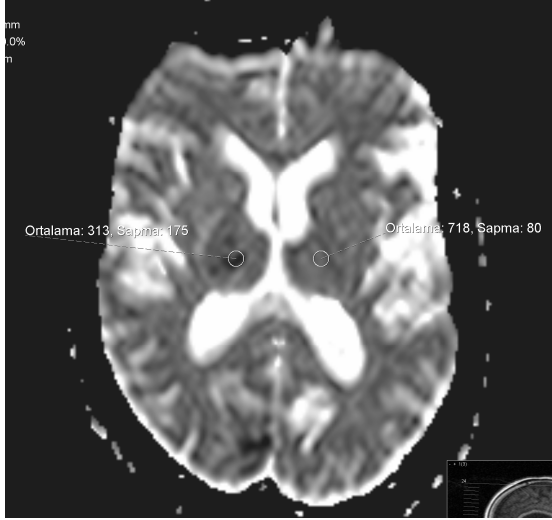
Toplam 55 lezyona karşılık gelen karşı hemisferlere ait MTO ve GDK ölçümlerinin 18'i genç (40-67), 37'si yaşlı (71-83) gruba aitti. Karşı hemisfere ait ortalama MTO değeri genç grupta 54.9 ± 7.7 , yaşlı grupta ise 55.2 ± 5.7 idi. Bu iki değer arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.71$). Yine karşı hemisfere ait ortalama GDK değeri genç grupta $0.7 \pm 0.1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$, yaşlı grupta ise $0.8 \pm 0.1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$ olarak bulundu. Benzer şekilde yine her iki grubun GDK değerleri arasında da anlamlı fark yoktu ($p=0.08$). Yaş ile karşı hemisfere ait MTO ya da GDK değerleri arasında korelasyon izlenmedi.



Şekil 4: Yaş ile karşı hemisfere ait MTO ya da GDK değerleri arasında korelasyon izlenmedi.

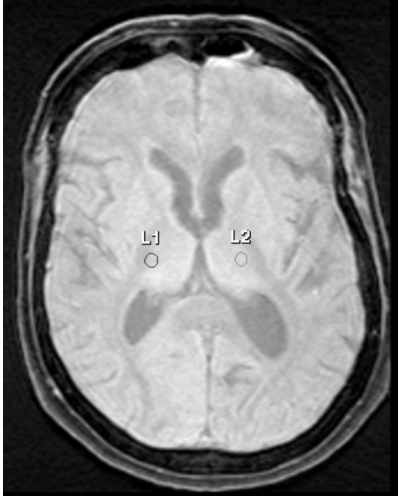
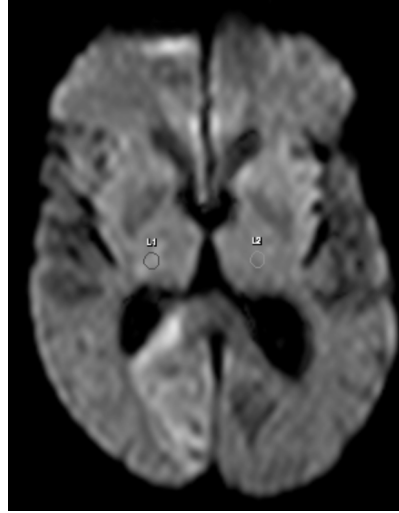
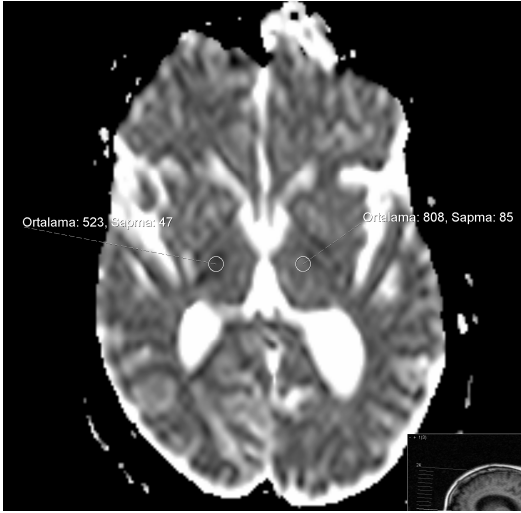
6. OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1



MR QMT			
Slice number: 22.			
L1			
QMT contrast			54.8 %
Region area			20.7 mm ²
Number of pixels			26.0
Nr	Time	Measured	Relative
1	00:00.000	1808.1	0.0 %
2	04:31.490	816.6	-54.8 %
L2			
QMT contrast			58.8 %
Region area			20.7 mm ²
Number of pixels			26.0
Nr	Time	Measured	Relative
1	00:00.000	1662.6	0.0 %
2	04:31.490	684.0	-58.9 %

68 yaşında kadın hastada sağ posterior serebral arter sulama alanında izlenen akut infarkta ait talamik lezyondan yapılan ölçümlerde; GDK değeri infarkt dokusunda $0.3 \pm 0.07 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$, karşı hemisferde $0.7 \pm 0.1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$ olarak ölçülürken, MTO değeri infarkt dokusunda % 54.8, karşı dokuda ise % 58.8 olarak ölçüldü.

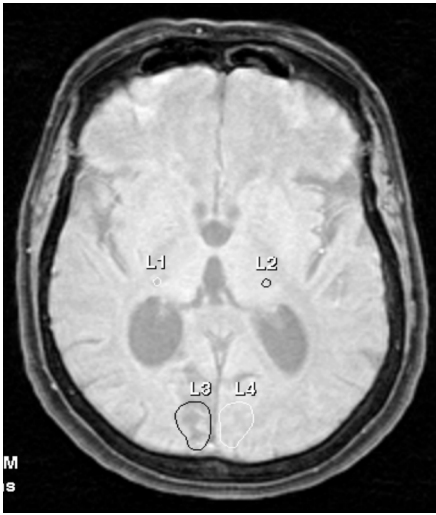
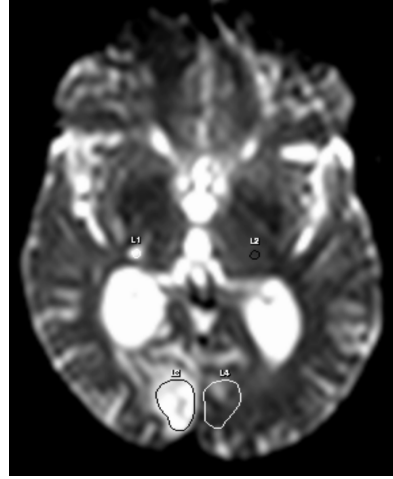
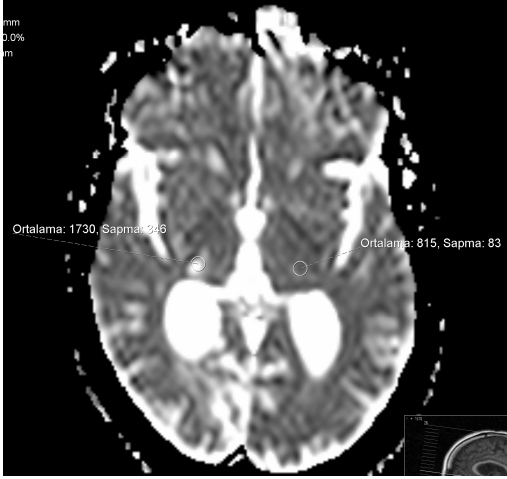


```
MR QMT
Slice number: 20.

L1
QMT contrast 52.0 %
Region area 20.7 mm2
Number of pixels 26.0
Nr Time Measured Relative
1 00:00.000 1657.7 0.0 %
2 03:05.740 794.5 -52.1 %

L2
QMT contrast 52.2 %
Region area 20.7 mm2
Number of pixels 26.0
Nr Time Measured Relative
1 00:00.000 1691.2 0.0 %
2 03:05.740 808.2 -52.2 %
```

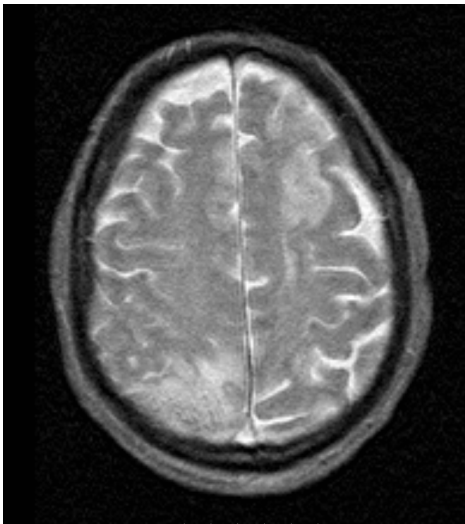
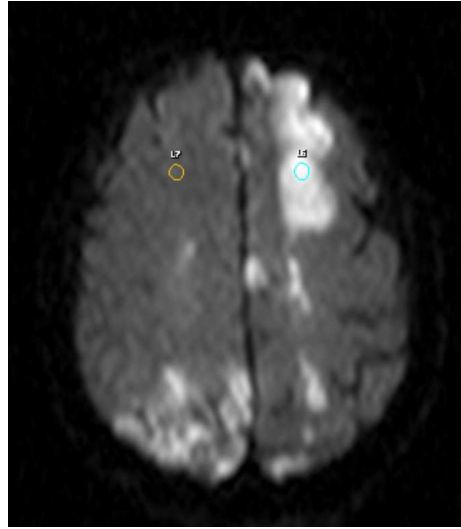
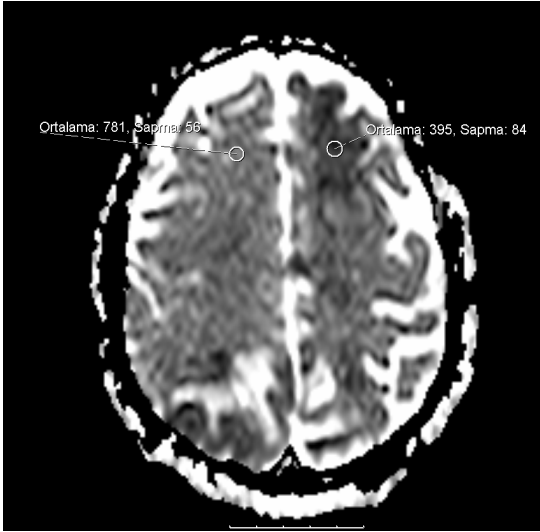
Olgu 1 (devam): Subakut dönemde GDK değeri infarkt dokusunda $0.5 \pm 0.04 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$, karşı dokuda $0.8 \pm 0.1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$ iken MTO değerleri sırası ile % 52.0 ve % 52.2 olarak bulundu.



QMT contrast				29.7 %
Region area				7.6 mm ²
Number of pixels				9.0
Nr	Time	Measured	Relative	
1	00:00.000	1572.5	0.0 %	
2	04:20.560	1104.4	-29.8 %	
L2				
QMT contrast				57.0 %
Region area				7.6 mm ²
Number of pixels				9.0
Nr	Time	Measured	Relative	
1	00:00.000	1782.7	0.0 %	
2	04:20.560	765.2	-57.1 %	

Olgu 1 (devam): Kronik dönemde GDK değerleri infarkt dokusunda $1.7 \pm 0.3 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$, karşı dokuda $0.8 \pm 0.1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$ iken MTO değerleri sırası ile % 29.7 ve % 57.0 idi.

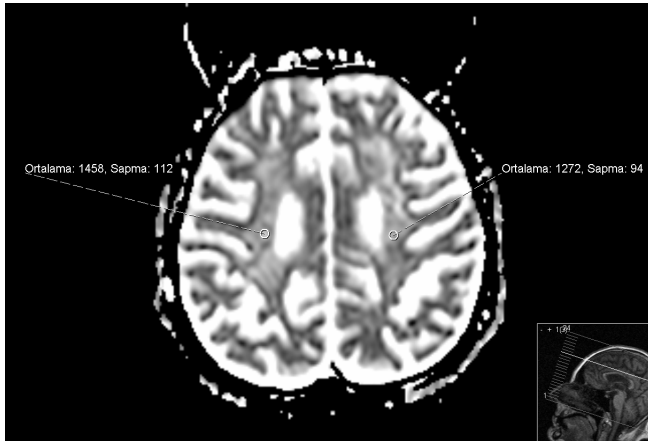
OLGU 2



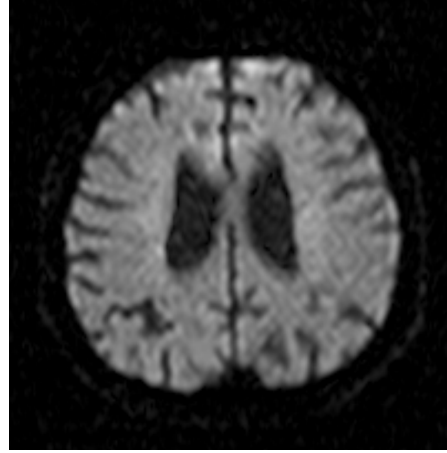
MR QMT			
Slice number: 28.			
L6			
QMT contrast		46.1 %	
Region area		20.5 mm ²	
Number of pixels		25.0	
Nr	Time	Measured	Relative
1	00:00.000	1778.2	0.0 %
2	04:08.620	958.3	-46.1 %
L7			
QMT contrast		53.7 %	
Region area		20.5 mm ²	
Number of pixels		25.0	
Nr	Time	Measured	Relative
1	00:00.000	1705.1	0.0 %
2	04:08.620	788.4	-53.8 %

Kardiak arrest ve resüsitasyon sonrasında gelişen multipl serebral akut infarktını bulunan 47 yaşındaki erkek olguda sol frontal lobtaki lezyondan yapılan ölçümlerde GDK değeri $0.4 \pm 0.1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$, karşı hemisferde $0.8 \pm 0.05 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$ iken MTO değerleri sırası ile % 46.1 ve % 53.7 olarak saptandı.

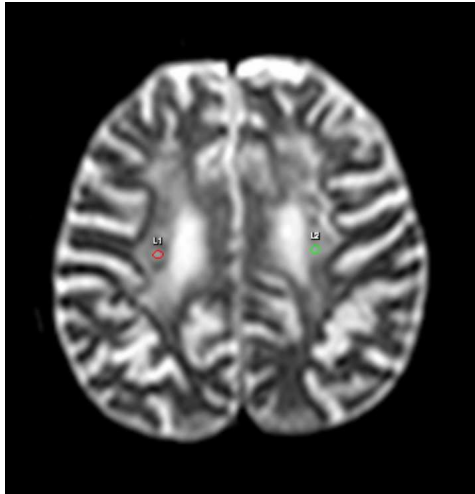
OLGU 3



a



b



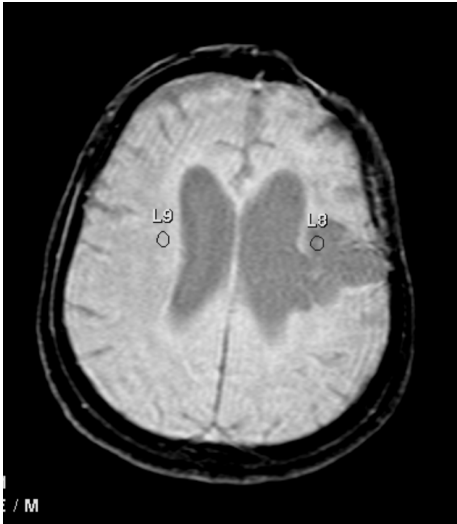
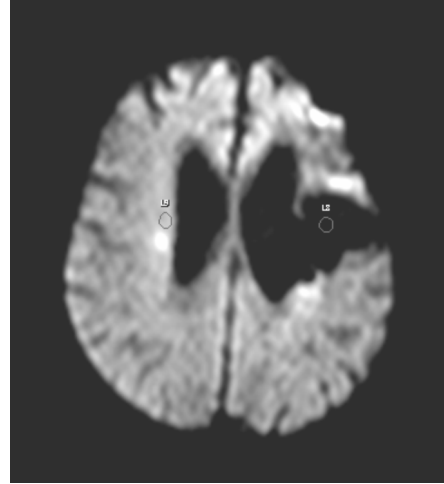
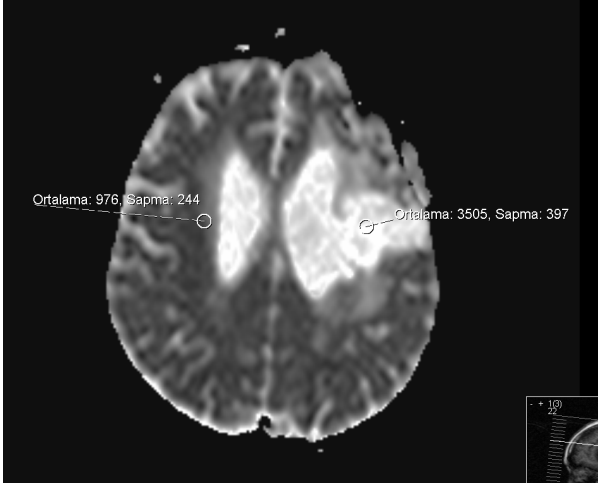
c

MR QMT			
Slice number: 27.			
L1			
QMT contrast			38.1 %
Region area			7.6 mm ²
Number of pixels			9.0
Nr	Time	Measured	Relative
1	00:00.000	1439.1	0.0 %
2	04:31.490	890.3	-38.1 %
L2			
QMT contrast			53.1 %
Region area			7.6 mm ²
Number of pixels			9.0
Nr	Time	Measured	Relative
1	00:00.000	1599.9	0.0 %
2	04:31.490	751.2	-53.0 %

d

75 yaşında erkek olguda sağ posterior frontal periventriküler beyaz cevherde subakut dönemdeki küçük infarkt alanı, difüzyon ağırlıklı izotropik görüntüde (b) pseudonormalizasyon nedeni ile ayırt edilemezken, GDK haritasında (a) GDK değeri $1.4 \pm 0.1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$, karşı hemisferde $1.3 \pm 0.1 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$, MTO değerleri (c,d) ise sırası ile % 38.1 ve % 53.1 olarak bulundu.

OLGU 4



```
MR QMT
Slice number: 21.

L8
QMT contrast 9.7 %
Region area 20.5 mm²
Number of pixels 25.0

Nr Time Measured Relative
1 00:00.000 1441.3 0.0 %
2 02:19.930 1299.6 -9.8 %

L9
QMT contrast 59.7 %
Region area 20.5 mm²
Number of pixels 25.0

Nr Time Measured Relative
1 00:00.000 1757.6 0.0 %
2 02:19.930 708.1 -59.7 %
```

72 yaşında kadın olgunda sol frontal lob yerleşimli kronik infarkta ait ensefalomalazik alandan yapılan ölçümlerde GDK değeri $3.5 \pm 0.4 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$, karşı hemisferde $1.0 \pm 0.2 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{sn}$, MTO değerleri ise sırası ile % 9.7 ve %59.7 idi.

7. TARTIŞMA

İnmeli olgularda infarkt dokusunun MR sinyal intensitesine ait evölasyon paternlerinin bilinmesi ve lezyon yaşının saptanması, tedaviye yönelik karar sürecinde ve özellikle birden çok lezyonu bulunan olgularda akut lezyonun ayırt edilmesinde oldukça önem taşımaktadır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile GDK değerlerinin ölçülmesi infarkt evölasyonunun değerlendirilmesinde ve infarkt yaşının saptanmasında kullanılan güvenilir ve etkili bir yöntemdir (92,93). İnfarkt dokusunun evölasyon sürecinde GDK değerlerinin başlangıçta belirgin azalma gösterdiği, ancak zaman ilerledikçe giderek arttığı pek çok çalışmada kanıtlanmış bir bilgidir. Bu nedenle difüzyon ağırlıklı görüntüleme günümüzde inmeli olguların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan, etkinliği kanıtlanmış, güvenilir bir yöntem haline gelmiştir.

Birçok başka alanda faydalı olduğu gösterilen manyetizasyon transfer görüntülemenin inme yaşını göstermede de faydalı olabileceği düşünülebilir. Literatüre bakıldığında ise bu konuda yapılmış az sayıda çalışmada olduğu ve konuyla ilgili bilgilerin henüz tatmin edecek denli yeterli olmadığı görülmektedir (90,91,94).

Manyetizasyon transfer görüntülemeye off-rezonans pulsusu ile makromoleküllere bağlı ve nispeten daha hareketsiz protonların manyetizasyonu hareketli protonlara aktarılırken sinyalleri baskılanmaktadır. Sinyallerin ne oranda baskılandığının kantitatif ölçütü ise manyetizasyon transfer oranı (MTO) dır. Bu nedenle santral sinir sisteminde düşük MTO değerleri, makromoleküllerin manyetizasyonlarını çevrelerindeki serbest su moleküllerine aktarma yeteneklerinin kaybını göstermektedir. Literatürde anormal MTO değerlerinin demyelinasyonu (95,96) ve aksonal hasarı (97,98) yansıttığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu temele dayanarak manyetizasyon transfer görüntüleme ve MTO ölçümleri, beyaz cevherin tutulduğu pek çok hastalıkta beyaz cevher lezyonlarını ya da lezyonsuz ancak etkilenme olasılığı bulunan beyaz cevheri değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu hastalıklardan en önde geleni multipl skleroz (MS) olmuştur. Ge ve arkadaşları, 27 MS hastasının normal görünümlü beyaz ve

gri cevher MTO histogramlarını inceledikleri bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MS'lu grupta MTO değerlerinin anlamlı ölçüde azaldığını, bu nedenle MTO ölçümlerinin MS'da gizli beyaz cevher hasarının saptanmasında önemli rol oynayabileceğini kaydetmişlerdir (99).

MTO ölçümleri, MS dışında beyaz cevherin tutulduğu pek çok patolojik sürecin tanı ve ayırıcı tanısında kullanılmıştır. İleri yaşta görülen periventriküler hiperintensiteler, Binswagner hastalığı, beyin tümörleri ve enfeksiyonlar bu süreçlerden birkaçını oluşturmaktadır.

Serebral infarktın zaman içerisindeki evölüsyonu sırasında MTO'nun nasıl bir değişim gösterdiğini saptanması ve infarkt yaşını belirlemede MTG'nin sağlayacağı bilginin ortaya konması amacıyla planlanan bu çalışmada MTO ölçümleri sonucu elde edilen bulgular difüzyon verileri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda, difüzyon ağırlıklı görüntüleme literatür verilerine paralel olarak GDK değerlerinin akut dönemde karşı hemisferden ölçülen değerlere göre hemen yarı yarıya azaldığı, zaman içerisinde artış göstererek subakut dönemdeki pseudonormalizasyon sürecinde normal değerleri çaprazladığı ve kronik dönemde belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Bu değerler inme yaşı ile anlamlı korelasyon göstermektedir ($p < 0.0001$).

Bu çalışmada lezyonsuz karşı hemisfere ait ortalama MTO değeri % 55.6 ± 4.7 olarak saptanmıştır. Bu değer çalışma grubunu oluşturan tümü orta ve ileri yaşlardaki (40-83) olguların lezyonsuz karşı hemisferlerine aittir. Bu grup, nispeten daha genç (40-67) ve daha yaşlı (71-83) olmak üzere kendi içerisinde ikiye ayrılarak MTO ve GDK değerleri açısından incelendiğinde bu parametrelerin iki grup arasında anlamlı fark göstermediği (MTO: $p=0.71$; GDK: $p=0.08$) görülmüştür. Ancak bu değer sağlıklı daha genç grup MTO değerleri ile karşılaştırılmamıştır. Daha önceki bir çalışmada yaşları 28 ile 77 arasında değişen sağlıklı bireylerde normal beyaz cevherde ortalama MTO değeri % 41.3 ± 1.8 olarak bildirilmiştir (2). Silver ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, frontal beyaz cevherde MTO değerleri sağlıklı ileri yaştaki popülasyonda (36-55), sağlıklı genç gruba (16-36) göre anlamlı ölçüde ($p < 0.005$) azaldığı belirtilmiştir. Yaş ilerledikçe

normal beyaz cevherde MTO değerleri azalmaktadır (100). Ge ve arkadaşlarının yaptıkları benzer bir diğer çalışmada ise 52 sağlıklı gönüllünün normal görünümü gri ve beyaz cevherleri MTO ölçümleri ile değerlendirilmiş ve ileri yaş olgularda (50-86), daha genç yaştaki (20-49) olgulara göre hem gri hem de beyaz cevherde ortalama MTO değerlerinin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (GC: %30.2/ %29.3, $p<0.0001$; BC: %33.5/ %32.6, $p=0.0003$). Bu bulgunun gri ve beyaz cevher dokusunda konvansiyonel MRG ile saptanamayan yaşa bağlı hücre ölümü, aksonal kayıp, gliosis gibi mikroskobik yapısal değişiklikleri yansıttığı ileri sürülmüştür (87). Literatürde, farklı MRG cihazlarında kullanılan yatış açısı, presaturasyon pulsları arasındaki süre gibi değişkenlik gösteren puls sekans parametreleri ile ölçülen MTO değerlerinin farklı bulunduğu belirtilmektedir. Barker ve ark.'nın 2005 yılında yaptıkları çok merkezli bir çalışmada bu bilgi öne sürülerek, MTO değerinin büyük oranda kullanılan presaturasyon pulsunun yatış açısına bağlı olduğu bildirilmiştir (101). Çalışmamızda, lezyonsuz karşı hemisfere ait ortalama MTO değerinin yukarıda belirtilen diğer literatür verilerinden daha yüksek olmasının kullanılan puls sekans parametrelerinin özellikle de presaturasyon pulsuna yatış açılarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünölmüştür.

İnfarkt lezyonlarının evolüsyon sürecine bakıldığında, manyetizasyon transfer görüntülemeye elde edilen MTO değerlerinin akut dönemde, karşı hemisferden elde edilen değerlere göre anlamlı, ancak GDK kadar çarpıcı bir azalma göstermediği kaydedilmiştir. Takip edilen 8 lezyonda akut ve subakut dönemlerdeki ortalama MTO değerleri arasında anlamlı fark saptanmamış olması ($p=0.09$) akut dönemdeki infarktı saptamada MTO ölçümlerinin GDK ölçümleri kadar tanısal olmayacağını düşündürmektedir. Ayrıca manyetizasyon transfer görüntülerde akut infarkt dokusunda belirgin bir sinyal değişikliği kaydedilmemiş olması da bu düşünceyi desteklemektedir. Akut infarkt dokusunda sitotoksik ödem nedeni ile difüzyon belirgin ölçüde kısıtlanırken, henüz makromolekül bütünlüğünün bozulmamış olması nedeni ile manyetizasyon transfer yeteneği aynı ölçüde azalmamaktadır.

Subakut döneme gelindiğinde GDK değerleri yine karşı hemisfer değerlerine göre anlamlı olarak azalmaktadır ($p=0.03$). Ancak bu dönemde

pseudonormalizasyon nedeni ile GDK değerlerinin lezyonsuz beyin parenkiminden elde edilen değerlere yaklaşması, infarkt dokusunun daha izointens olarak görülmesi zaman zaman tanıda güçlükler yol açabilmektedir. Oysa bu dönemde giderek azalmaya devam eden ve normal dokuya göre anlamlı olarak değişen ($p < 0.001$) MTO değerleri subakut infarktı ayırt etmede daha yararlı olabilir. Subakut infarktlarda MTO ölçümlerinin infarkt yaşını belirlemede bir rolü olabileceğini ve bu çalışmada değerlendirilmemiş olmakla birlikte belki de subakut infarkt lezyonlarının, diğer benzer beyaz cevher lezyonlarından ayırımında MTO ölçümlerinin katkısı olabileceğini düşünmekteyiz. Nitekim daha önce yapılmış iki ayrı çalışmada bu konuda yararlı bilgiler sunulmuştur. Reidel ve ark. MS plakları, subakut infarktlar, fokal vazojenik ödem ve subakut arteriosklerotik ensefalopati gibi bazen birbirinden ayırt edilmesi güç olabilen lezyonların ayırıcı tanısında MTO ölçümlerinin rolünü araştırmışlar ve subakut infarkt ve peritümöral vazojenik ödemin birbirinden bu yöntemle ayırt edilemediğini, çünkü her iki lezyonda da temel mekanizmanın doku destrüksiyonundan çok vazojenik ödem olduğunu kaydetmişlerdir. Ancak diğer lezyonları subakut infarktlardan ayırt edebilmişlerdir. (102). Pediatrik yaş grubunda yapılan bir diğer çalışmada hamartomların MTO değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olması ile, subakut ve kronik infarktlardan, enfeksiyon ve beyin tümörlerinden, akut infarktın ise düşük MTO değerlerine sahip enfeksiyondan ayırt edilebileceği belirtilmektedir (103). Aynı çalışmada bulgularımıza benzer şekilde infarkt yaşı ilerledikçe GDK değerlerinin artarken, MTO değerlerinin azaldığı saptanmıştır.

Kronik dönemde, likefaksiyon nekrozu ile birlikte tümü ile harap olan ve makrofajlar tarafından temizlenen dokuda, kısmen likefaksiyon kısmen de lezyon alanının dolduran beyin omurilik sıvısı nedeni ile dokudaki serbest su miktarı belirgin derecede artmakta, bu nedenle GDK değerleri ileri derecede artış göstermektedir. Aynı mekanizmalarla makromolekül bütünlüğü tamamen bozulan dokunun manyetizasyon transfer yeteneği hemen tümü ile kaybolmakta ve MTO değerleri belirgin şekilde azalmaktadır. Kronik dönemde, akut ve subakut dönemler ile karşılaştırıldığında MTO değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.001$).

İnfarkt lezyonlarının zaman içerisindeki evolüsyonunun MTO ve GDK ölçümleri ile değerlendirildiği bir çalışmada infarktın hiperakut döneminde ve akut ile kronik lezyonların ayırt edilmesinde difüzyon ağırlıklı görüntülerin diğer sekanslara göre belirgin derecede üstün olduğu, MTO ölçümlerinin ise akut dönemde anlamlı değişikliğe uğramadığı ancak subakut ve kronik dönemlerde anlamlı ölçüde değiştiği kaydedilmiştir. Subakut infarktın difüzyon ağırlıklı görüntülerde pseudonormalizasyon nedeni ile izointens olarak izlendiği ve bu nedenle bu dönemde lezyon lokalizasyonunda MTG'nin DAG'ye göre daha üstün olduğu belirtilmiştir (90). Araştırmamızda varılan sonuçlar, sözü edilen çalışma ile paralellik göstermektedir.

Prager ve arkadaşları, 20 hastanın kortikal ve subkortikal infarkt lezyonlarında 0.1 T MR cihazı ile görüntülemenin ardından MTO ölçümleri yapmışlar ve lezyon yaşı ilerledikçe MTO'nun giderek azaldığını, böylelikle MTO ölçümlerinin infarkt yaşını belirlemede potansiyel rolü olduğunu raporlamışlardır. Ancak bu çalışmada magnet gücünün az olması, MTO ölçüm verilerinin herhangi başka bir yöntem ile karşılaştırılmamış olması gibi kısıtlılıklar bulunmaktadır (91).

Ratlarda orta serebral arter oklüzyonu ile oluşturulan deneysel beyin infarkt modellerinde, infarkt dokusunda zaman içerisinde gelişen değişikliklerin manyetizasyon transfer kontrast (MTC) ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile değerlendirildiği bir çalışmada; difüzyon haritalamanın infarktını 3. saat ile 5. günler arasında, MTC görüntülemenin ise 7. günden sonra tanıdığı belirtilmiştir (94). Oysa çalışmamızda ilk 3 gün olarak belirtilen akut dönemde manyetizasyon transfer görüntülerde belirgin sinyal intensite farkı saptanamamakla birlikte, MTO değerlerinde karşı hemisfer dokusuna göre anlamlı bir farklılık kaydedilmiştir ($p < 0.001$). Sözü edilen çalışmada MTO ölçümüne yönelik herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bulgular, MTC görüntüler üzerinde sinyal intensite ölçümlerine dayanmaktadır. Bu nedenle 7. günden önce MTC görüntülerde sinyal farklılığı saptanamamış olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde yalnızca infarktlarda değil, beynin diğer bazı iskemik süreçlerinde de magnetizasyon transfer görüntülemenin kullanımına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Kado ve ark. tek taraflı ileri dereceli karotid arter

stenozu bulunan ancak serebral infarkt izlenmeyen olguların MTO haritaları ve pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleri üzerinde yaptıkları ölçümlerde, serebral metabolik oksijen miktarındaki (mg/100 g/dk) azalmanın MTO'daki azalma ile korelasyon gösterdiğini, MTO değerlerinin % 45.77 den daha düşük olduğu alanlarda relatif serebral kan akımı ve serebral metabolik oksijen miktarının da belirgin derecede azaldığını ve bu alanlardaki hasarın irreversibl olduğunu saptamışlardır. Bu itibarla MTO ölçümlerinin iskemik hasarın derecesini belirlemede kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (104). Bir başka çalışmada CADASIL olgularının lezyonlar dışında normal görünen gri ve beyaz cevher alanlarında MTO'nun kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı, klinik durumu belirlemede beynin etkilenme miktar ve derecesinin belirlenmesinin önem taşıdığı ve MTO ölçümlerinin bu parametreleri değerlendirmede kantitatif bir ölçüt olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (105).

Başlangıçta amaçlandığından farklı olarak lezyonların takip incelemeleri pek çok faktör nedeni ile gerçekleştirilememiştir. Bu nedenle her üç dönemde de takip edilebilen lezyon sayısının azlığı bize göre bu çalışmanın en önemli kısıtlılığını oluşturmaktadır. Takip edilebilen 8 lezyonun hem MTO hem de GDK ölçümleri için karşı hemisfer dokusuna göre her üç dönemde de anlamlı farklılık kaydedilmiş olsa da bu konuda daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Kısıtlılık olarak değerlendirilebilecek bir diğer nokta ise, iskemik lezyonların kimi zaman ayırt edilmesi güç olabilecek MS plakları gibi diğer beyaz cevher lezyonları ile karşılaştırılmamış olmasıdır. Ancak bu çalışmada yalnızca iskemik lezyonların evolüsyonunda MTO'nun nasıl bir değişim gösterdiği ve bu değişimin GDK'nın oldukça iyi bilinen değişimine göre ne ölçüde olduğunun saptanması amaçlanmış, sözü edilen konu amaç dışı bırakılmıştır. İleriki dönemlerde bu düşüncenin yeni çalışmalara konu olabileceğini, benzer görünüm özelliklerine sahip olabilen ve ayırt edilmesinde güçlükler yaşanan beyaz cevher lezyonlarının MTO değerlerinin karşılaştırılarak ayırıcı tanıya katkı sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

8. SONUÇ

Bulgularımıza göre infarktın yaşı ilerledikçe MTO azalmaktadır. Azalma erken dönemde hafif derecede iken subakut ve kronik dönemlerde daha çarpıcı düzeydedir. Akut dönemdeki azalmanın diğer dönemlere göre daha az olması henüz makromolekül bütünlüğünün bozulmamış olması ile açıklanabilir. Zaman içerisinde gelişen ensefalomalazi ile makromolekül bütünlüğü kaybedilmekte ve MTO değerleri daha belirgin olarak azalmaktadır. Bu çalışmada infarkt dokusunda zaman içerisinde MTO değişimi gösterilerek infarkt evölüsyonu konusundaki bilgilere katkıda bulunulmuştur. MTG infarkt yaşını belirlemede ve ayırıcı tanısında kullanılabilecek yararlı bir yöntemdir.

9. ÖZETLER

9.1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Manyetizasyon transfer görüntüleme (MTG)'nin serebral arteriyel infarkt evolüsyonunu göstermede tanıya olan katkısının araştırılması.

Gereç ve yöntem: Nisan 2005- Haziran 2006 tarihleri arasında inme tanısı ya da izlemi nedeni ile nöroloji kliniğine başvuran, yaş ortalaması 68.8 (40-83) olan, toplam 34 (21 erkek, 13 kadın) olguya 1.5 T manyetik rezonans (MR) cihazı ile eş zamanlı olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve MTG yapıldı. Daha sonra ayrı bir bilgisayarda bir ROI (region of interest) kullanılarak infarkt alanlarından ve karşı hemisferdeki lezyonsuz beyin parankiminden görünüşteki difüzyon katsayıları (GDK) ve manyetizasyon transfer oranları (MTO) ölçüldü. Ortalama MTO ve GDK değerleri tüm lezyonlar genelinde lezyon-karşı hemisfer arasında, her üç dönemde de takip incelemeleri bulunan 8 lezyon için ise kendi aralarında karşılaştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Otuzdört olguda toplam 55 lezyon saptandı ve 40'ı akut, 16'sı subakut, 19'u kronik dönemde olmak üzere 75 inceleme yapıldı. Lezyonların ortalama MTO değerleri akut, subakut ve kronik dönemlerde sırasıyla 48.2 ± 7.2 , 44.4 ± 8.6 , 23.3 ± 15.2 , ortalama GDK değerleri yine aynı sırayla $0.4 \pm 0.1 \times 10^{-5}$, $1.0 \pm 0.4 \times 10^{-5}$ ve $2.0 \pm 0.6 \times 10^{-5}$ cm^2/sn olarak saptandı. Karşı hemisfer için ortalama MTO 55.6 ± 4.7 , ortalama GDK $0.8 \pm 0.1 \times 10^{-5}$ cm^2/sn idi. Her üç dönemde lezyon- karşı hemisfer değerleri karşılaştırıldığında fark istatistiksel açıdan anlamlı idi. Ortalama MTO değerleri ile GDK değerleri arasında akut dönemde korelasyon bulunmazken, subakut ve kronik dönemlerde negatif yönde korelasyon vardı. Her üç dönemde de ardışık takip incelemeleri bulunan 8 lezyonda ortalama MTO değerleri açısından akut ve subakut dönemler arasında anlamlı fark bulunmazken, subakut- kronik, akut ve kronik dönemler arasında anlamlı fark vardı. İnfarkt yaşı ilerledikçe MTO değeri giderek azalmakta, buna karşın GDK değeri giderek artmaktaydı.

Sonuç: Akut dönemde MTO değerlerinde belirgin azalma saptanmazken infarktın yaşı ilerledikçe gelişen ensefalomalazi ile makromolekül bütünlüğü kaybedilmekte ve MTO değerleri daha belirgin olarak azalmaktadır. MTG infarkt yaşını belirlemede kullanılabilecek yararlı bir yöntemdir.

9.2. SUMMARY

Purpose: To determine whether magnetization transfer imaging (MTI) can play a role in screening the evolution of cerebral arterial infarction.

Material and method: Between April 2005 and June 2006, 34 (21 men, 13 women) patients with stroke, with a mean age of 68.8 (40-83), underwent MTI and diffusion weighted imaging (DWI) studies in a 1.5 T magnetic resonance (MR) unit. After the imaging, by using a region of interest (ROI), on a separate workstation, magnetization transfer ratios (MTR) and apparent diffusion coefficients (ADC) were measured from both the infarct lesions and the opposite cerebral hemisphere. The mean MTR and ADC values of all the lesions and the opposite cerebral paranchyme were compared. Images of 8 lesions have been obtained at all 3 stages (acute, subacute and chronic) of infarction. The mean MTR and ADC values of these 8 lesions were compared with respect to their stages. $p < 0.05$ was accepted to be significant.

Results: Fifty-five lesions were found and total 75 scans have been done. Fourty of them were at the acute stage, 16 at the subacute and 19 were at the chronic stages. The mean MTR values for the lesions in the acute, subacute and chronic stages were $48.2 \pm 7.2\%$, $44.4 \pm 8.6\%$, $23.3 \pm 15.2\%$, and the mean ADC values were $0.4 \pm 0.1 \times 10^{-5}$, $1.0 \pm 0.4 \times 10^{-5}$ ve $2.0 \pm 0.6 \times 10^{-5}$ cm^2/sn , respectively. The mean MTR and ADC values for the opposite hemisphere were $55.6 \pm 4.7\%$ and $0.8 \pm 0.1 \times 10^{-5}$ cm^2/sn . The difference between the mean MTR and the mean ADC values of the lesions for each stage was statistically significant. There was no correlation between the mean MTR and mean ADC values for the acute stage while there was a negative correlation in the subacute and chronic stages. For the mean MTR values of the 8 lesions which have scans in all stages, there was no significant difference between acute-subacute stages, but significant differences were found between subacute-chronic and acute-chronic stages. The mean MTR values were decreasing against the increase in the ADC values

Conclusion: The MTR values decrease minimally in the acute stage of the infarction while there is much decrease in the subacute and chronic stages. The macromolecular structure is destroyed with encephalomalasia by time. We think that MTI is a useful method for determining the age of cerebral infarcts.

10. KAYNAKLAR

1. Rovaris M, Rocca MA, Filippi M. Magnetic resonance-based techniques for the study and management of multiple sclerosis. *British Medical Bulletin* 2003; 65: 133–144.
2. Wong KT, Grossman RI, Boorstein JM, Lexa FJ, McGowan JC. Magnetization Transfer Imaging of Periventricular Hyperintense White Matter in the Elderly. *AJNR Am J Neuroradiol* 16:253–258, 1995.
3. Pui MH. Magnetization Transfer Analysis of Brain Tumor, Infection, and Infarction. *Journal of magnetic resonance imaging* 12:395–399 (2000).
4. Özeren A. Klinik yaklaşım ve sınıflama. Kutluk K (ed): İskemik inme. Nobel tıp kitabevleri. 2004;61.
5. Kutluk K. Başlarken. Kutluk K (ed): İskemik inme. Nobel tıp kitabevleri. 2004;1-2.
6. Ugur C, Gucuyener D, Uzuner N, Ozkan S, Ozdemir G. Characteristics of falling in patients with stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Nov;69(5): 649-51.
7. Kumral E, Ozkaya B, Sirin A, Vardarlı E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 1998 Sep-Oct;8(5):278-88. Review.
8. Kutluk K. Risk faktörleri ve korunma. Kutluk K (ed): İskemik inme. Nobel tıp kitabevleri. 2004;37-48.
9. Marks MP. Cerebral ischemia and infarction; in Atlas SW. (ed) *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. Philadelphia, 2002:919-79.
10. Garcia JH, Mitchem HL, Briggs L. et al. Transient focal ischemia in subhuman primates: neuronal injury as a function of local cerebral blood flow. *J Neuropathol Exp Neurol* 1983;42:44-60.
11. Bell BA, Symon L, Branston NM. CBF and time thresholds for the formation of ischemic cerebral edema, and effect of reperfusion in baboons. *J Neurosurg* 1985;62:31-41.
12. Hossmann KA, Schuier FJ. Experimental brain infarcts in cats. I. Pathophysiological observations. *Stroke* 1980; 11:583-592.
13. Schuier FJ, Hossmann KA. Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema. *Stroke* 1980; 11:593-601.
14. Trojabor W, Boysen G. Relation between EEG, regional cerebral blood flow and internal carotid artery pressure during carotid endarterectomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973;34:61-69.
15. Sharbrough FW, J.M. JM, T. M. JS. Correlation of continuous electroencephalograms with cerebral blood flow measurements during carotid endarterectomy. *Stroke* 1973;4:674-683.

16. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Ann Neurol* 1983; 14:294-301.
17. Raichle ME. The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol* 1983; 13:2-10.
18. Choi DW. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci* 1988; 11:465-469.
19. Choi DW. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. *Trends Neurosci* 1995;18: 58-60.
20. Miller S, Kessler JP, Romano C, et al. Roles of metabotropic glutamate receptors in brain plasticity and pathology. *Ann NY Acad Sci* 1995;757:460-474.
21. Hollmann M, Hartley M, Heinemann S. Ca^{2+} permeability of KAAMPA-gated glutamate receptor channels depends on subunit composition. *Science* 1991 ;252:851-853.
22. Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci* 1994;17:31-108.
23. Kondo T, Reaume AG, Huang TT, et al. Reduction of CuZn-superoxide dismutase activity exacerbates neuronal cell injury and edema formation after transient focal cerebral ischemia. *J Neurosci*; 1997; 17:4180-4189.
24. Murakami K, Kondo T, Kawase M, et al. Mitochondrial susceptibility to oxidative stress exacerbates cerebral infarction that follows permanent focal cerebral ischemia in mutant mice with manganese superoxide dismutase deficiency. *J Neurosci* 1998; 18:205-213.
25. Iadecola C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci* 1997;20: 132-139.
26. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996;271(5 pt1):C1424-C1437.
27. Kristian T, Siesjö BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998;29:705-718.
28. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723- 725.
29. Adams JR, Duchon LV. Greenfield's neuropathology. New York: Oxford University Press, 1992:198-200.
30. Gotoh O, Asano T, Koide T, et al. Ischemic brain edema following occlusion of the middle cerebral artery in the rat. I. The time courses of the brain, water, sodium and potassium contents and blood-brain barrier permeability to 125I-albumin. *Stroke* 1985;16:101- 109.
31. Klatzo I. Pathophysiologic aspects of cerebral ischemia. In: Tower DB, ed. The nervous system. Vol.1. The basic neurosciences. New York: Raven Press, 1975:313- 322.
32. Kutluk K. Altıtip özellikleri. Kutluk K (ed): İskemik inme. Nobel tıp kitabevleri. 2004;75-84.

33. Adams H, Bendixen BH, Jaap K, Biler J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993; 24: 35-41.
34. Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (ed). *Serebrovasküler hastalıklar*. Güneş Kitabevi yayınları, Ankara, 2002, 49- 61.
35. Shuaib A, Lee D, Pelz D, Fox A, Hachinski VC. The impact of magnetic resonance imaging on the management of acute ischemic stroke. *Neurology*. 1992 Apr;42(4):816- 8.
36. Hankey GJ, Warlow CP. The role of imaging in the management of cerebral and ocular ischaemia. *Neuroradiology*. 1991;33(5):381- 90. Review.
37. Osborn AG. Stroke. In *Diagnostic neuroradiology*. Mosby- Year Book;1994:330- 398.
38. Leys D, Pruvo JP, Godefroy O, Rondepierre P, Leclerc X. Prevalence and significance of hyperdense middle cerebral artery in acute stroke. *Stroke*. 1992 Mar;23(3):317-24.
39. Bryan RN, Levy LM, Whitlow WD, Killian JM, Preziosi TJ, Rosario JA. Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 Jul-Aug;12(4):611-20.
40. Tomura N, Uemura K, Inugami A, Fujita H, Higano S, Shishido F. Early CT finding in cerebral infarction: obscuration of the lentiform nucleus. *Radiology*. 1988 Aug;168(2):463-7.
41. Bozzao L, Angeloni U, Bastianello S, Fantozzi LM, Pierallini A, Fieschi C. Early angiographic and CT findings in patients with hemorrhagic infarction in the distribution of the middle cerebral artery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 Nov-Dec;12(6):1115- 21.
42. Osborn AG. *Handbook of Neuroradiology*, St. Louis, Mosby yearbook, 1991: 92-101.
43. Elster AD. Enhancement patterns in cerebral infarction, *MRI Decisions* Sept- OCT 1992: 30- 33.
44. Parisi J, Place C, Nag S. Classification in a recent cerebral infarct: radiologic and pathologic correlation. *Can J Neurol Sci*. 1998;15:192-195.
45. Unger E, Gado MH, Fulling KI", et al. Acute cerebral infarction in monkeys: an experimental study using MR imaging. *Radiology* 1987;162:798-795.
46. 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.
47. Naruse S, Horikawa Y, Tanaka C, et al. Proton nuclear magnetic resonance studies on brain edema. *J Neurosurg* 1982;56:747-752.
48. 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.
49. 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.
 50. Ida M, Mizunuma K, Hata Y, et al. Subcortical low intensity in early cortical ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15: 1387-1393.
 51. Brant-Zawadzki M, Atkinson D, Detrick M, et al. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) for assessment of cerebral infarction: initial clinical experience in 50 patients. *Stroke* 1996;27: 1187-1191.
 52. Noguchi K, Ogawa T, Inugami A, et al. MRI of acute cerebral infarction: a comparison of FLAIR and T2-weighted fast spin-echo imaging. *Neuroradiology* 1997;39:406-410.
 53. Beaulieu C, deCrespigny A, Tong D, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke: evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. *Ann Neurol* 1999;46:568-578.
 54. Buxton RB, Frank LR, Prasad PV. Principles of diffusion and perfusion MRI. Edelman RR, Zlatkin MB, Hesselink JR. (ed) *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. I, WB Saunders, Philadelphia;1996: 233-270.
 55. Turner R, Le Bihan D, Marier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J. Echo-planar imaging of intravoxel motion. *Radiology* 1990; 17:407-414.
 56. Grant PE. Diffusion imaging in clinical practice. In: *Diagnostic radiology postgraduate course*. UCSF, San Francisco 1998.
 57. Men S, Difüzyon ağırlıklı görüntüleme: Kutluk K, İskemik inme. Nobel Tıp Kitabevleri 2004.
 58. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201:637-648.
 59. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995:231-241.
 60. Patel MR, Siewert B, Warach S, Edelman RR. Diffusion and perfusion imaging techniques. *MRI Clin North Am* 1995; 3:425-438.
 61. Fazıl G, Difüzyon MR görüntüleme: Erden İ. Nöroradyoloji manyetik rezonans uygulamaları. Ankara 2006.
 62. Mukherji SK, Chenevert TL, Castillo M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neuro-ophthalmol*. 2002; 2:118-122.
 63. Provenzale JG, Sorensen AG. Diffusion weighted imaging in acute stroke: theoretical considerations and clinical applications. *AJR* 1999;173:1459-67.
 64. Çallı C. Perfüzyon MR görüntüleme. Erden İ. (ed.) *Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları*. Ankara. Mayıs 2006: 222-227.
 65. Golay X, Hendrikse J, Lim TC. Perfusion imaging using arterial spin labeling. *Top Magn Reson Imaging* 2004;15:10-27.

66. Abe O, Aoki S, Shirouzu I, et al. MR imaging of ischemic penumbra. *Eur J Radiol* 2003;46:67-78.
67. 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.
68. Griffiths 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.
69. Calli C, Kitis O, Yuntun N, Yurtseven T, Islekel S, Akalin T. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol* 2006; Jun;58(3):394-403.
70. Calistri V, Caramina F, Bianco F, et al. Visualization of evolving status epilepticus with diffusion and perfusion MR imaging. *AJNR* 2003;24:671-673.
71. Ge Y, Law M, Johnson G et al. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. *AJNR* 2005; 26:1539-1547.
72. 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 magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Stroke*:e82-87, 2003.
73. Fiehler J. Editorial comment- ADC and metabolites in stroke: even more confusion about diffusion ? *Stroke* 34:e87-88, 2003.
74. Ulmer JL, Mathews VP, Hamilton CA, Elster AD. Magnetization transfer imaging of the brain. Stark DD, Bradley WG. (ed) *Magnetic resonance imaging*. Vol 3. Mosby, Missouri. 1999:1539-1553.
75. Elster AD, et al: Cranial tissues: appearance at gadolinium-enhanced and nonenhanced MRI with magnetization transfer contrast, *Radiology* 190:541, 1994.
76. Balaban RS, and Ceckler TL: Magnetization transfer contrast in magnetic resonance imaging, *Magn Reson Q* 8: 116, 1992.
77. Fralix TA, et al: Lipid bilayer and water proton magnetization transfer effect of cholesterol, *Magn Reson Med* 18:214, 1991.
78. Koenig SH, et al: Relaxometry of brain: why white matter is white in MRI, *Magn Reson Med* 14:482, 1990.
79. DH Miller, RI Grossman, SC Reingold, HF McFarland. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain*. 1998 Jan;121 (Pt 1):3-24.
80. Kermode AG, et al: Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis: pathogenetic and clinical implications, *Brain* 113:1447, 1990.

81. Koopmans RA, et al: Benign versus chronic progressive multiple sclerosis: magnetic resonance imaging features, *Ann Neurol* 25:74, 1989.
82. McDonald WI, Miller DH, and Barnes D: The pathological evolution of multiple sclerosis, *Neuropathol Appl Neurobiol* 18:319, 1992.
83. Thompson AJ, et al: Patterns of disease activity in multiple sclerosis: a clinical and magnetic resonance imaging study, *Br Med J* 300:631, 1990.
84. Damadian R: Tumor detection by nuclear magnetic resonance, *Science* 171: 1151, 1971.
85. Mehta RC, Pike GB, Enzmann DR. Improved detection of enhancing and nonenhancing lesions of multiple sclerosis with magnetization transfer. *AJNR Am J Neuroradiol* Oct 1995; 16:1771-1778.
86. Kurki T, et al: MR classification of brain gliomas: value of magnetization transfer and conventional imaging, *Magn Reson Imaging* 13:501, 1995.
87. Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part II: quantitative magnetization transfer ratio histogram analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Sep;23(8):1334-41.
88. Girard N, Zimmerman RA, Schnur RE, Haselgrove J, Christensen K. Magnetization transfer in the investigation of patients with tuberous sclerosis. *Neuroradiology*. 1997 Jul;39(7):523-8.
89. Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, Abe K. Magnetization transfer ratio in cerebral white matter lesions of Binswanger's disease. *J Neurol Sci*. 1999 Jul 1;166(2):85-90.
90. Hanyu H, Imon Y, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, Abe K. Diffusion-weighted magnetic resonance and magnetization transfer imaging in the assessment of ischemic human stroke. *Intern Med*. 1998 Apr;37(4):360-5.
91. Prager JM, Rosenblum JD, Huddle DC, Diamond CK, Metz CE. The magnetization transfer effect in cerebral infarction. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 Sep;15(8):1497-1500.
92. Lansberg MG, Thijs VN, O'Brien MW et al. Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion-weighted, and T2 weighted signal intensity of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(4):637-44.
93. Yin D, Deng LM, Wang XY. Evolution rules and clinical value of apparent diffusion coefficient in cerebral infarction. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2006 Apr;31(2):263-7, 295.
94. Kovacs Z, Ikezaki K, Takahashi M, Kawai J, Fukui M. A chronological evaluation of experimental brain infarct by diffusion-mapping and magnetization transfer contrast imaging. *Acta Neurochir* 1997;70:43-45.
95. Dousst V, Gayou A, Brochet B, et al. Early structural changes in acute nascent MS lesions suggesting demyelination and remyelination assessed by in vivo serial quantitative magnetization transfer studies. *Neurology* 1998;51:1150-5.

96. Loevner LA, Grossman RI, McGowan JC, et al. Characterization of multiple sclerosis plaques with T1-weighted MR and quantitative magnetization transfer. *AJNR* 1995;16:1473-9.
97. Kasner SE, Galeta SL, McGowan JC, et al. Magnetization transfer imaging in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1997;48:534-6.
98. McGowan JC, McCormack TM, Grossman RI, et al. Diffuse axonal pathology detected with magnetization transfer imaging following brain injury in the pig. *Magn Res Med* 1999;41:727-33.
99. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Mannon LJ, McGowan JC. Magnetization transfer ratio histogram analysis of normal-appearing gray matter and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *J Comp Assist Tomogr* 2002;26(1):62-8.
100. Silver NC, Barker GJ, MacManus DG, Tofts PS, Miller DH. Magnetization transfer ratio of normal brain white matter: a normative database spanning four decades of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(3):223-8.
101. Barker GJ, Schreiber WG, Gass A, et al. A standardised method for measuring magnetisation transfer ratio on MR imagers from different manufacturers- the EuroMT sequence. *MAGMA* 2005;18:76-80.
102. Reidel MA, Stippich C, Heiland S, Storch-Hagenlocher B, Jansen O, Hahnel S. Differentiation of multiple sclerosis plaques, subacute cerebral ischaemic infarcts, focal vasogenic oedema and lesions of subcortical arterosclerotic encephalopathy using magnetization transfer measurements. *Neuroradiol* 2003;45:289-294.
103. Pui M, Wang Y. Diffusion and magnetization transfer MRI of brain infarct, infection, and tumor in children. *J Clin Imaging* 2005;29:162-171.
104. Kado H, Kimura H, Tsuchida T, Yonekura Y, Tokime T, Tokuriki Y, Itoh H. Abnormal magnetization transfer ratios in normal-appearing white matter on conventional MR images of patients with occlusive cerebrovascular disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:922-927.
105. Iannucci G, Dichgans M, Rovaris M, Brüning R, Gasser T, Giancomotti L, Yousry TA, Filippi M. Correlations between clinical findings and magnetization transfer imaging metrics of tissue damage in individuals with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke* 2001;32:643-648.



**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
Tarih ve Sayı: 03.05.2005/111**

Etik Kurul Üyeleri

Prof. Dr. Mehmet ALAKAVUKLAR
Doç. Dr. Cem Şeref BEDİZ
Doç. Dr. Uğur MUNGAN
Doç. Dr. Hüray İŞLEKEL
Doç. Dr. Arzu SAYINER
Doç. Dr. Özgül SAĞOL
Doç. Dr. Görsev YENER
Yard. Doç. Dr. Cenk ERDAL
Doç. Dr. Kamer UYSAL
Doç. Dr. Mustafa SEÇİL
Yard. Doç. Dr. Ayşe KARCI

Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Mehmet ALAKAVUKLAR

Etik Kurul Sekreteri
Yonca YILDIRIM

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Etik Kurulumuzun **03 Mayıs 2005** tarih ve **04/09/05** no.lu toplantısında, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Süleyman MEN'in sorumlu olduğu **75** protokol no.lu "**Serebral İnfarkt Evolüsyonunda Manyetizasyon Transfer Oranı (MTR) Değişimi**" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

**Prof. Dr. Mehmet ALAKAVUKLAR
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları
Etik Kurul Başkanı**

EK-2

SEREBRAL İNFARKT EVOLÜSYONUNDA MANYETİZASYON TRANSFER ORANI DEĞİŞİMİ ÇALIŞMASI AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

İnmeli olgularda pek çok hastada kullanılan tanı yöntemlerinden birisi MRG'dir. Bu çalışmada, inmeli olgularda manyetizasyon transfer oranı ölçümlerinin erken tanıya ya da hastanın izlemine herhangi bir katkısı bulunun bulunmayacağıının saptanması amaçlanmaktadır. İnme geçiren hastalarda beyinde etkilenen doku, manyetizasyon transfer oranı adı verilen bir ölçüm yöntemi ile değerlendirilecektir. Bu işlem manyetik rezonans görüntüleme (MRG) cihazı ile yapılacaktır. Yani inmeli hastalarda tanı amacı ile halihazırda yapılmakta olan MRG sırasında bu çalışmada ek olarak manyetizasyon transfer oranı ölçülecektir. Bu ölçüm inceleme süresini 9 dakika uzatacaktır. İnceleme sırasında hastaya ek medikasyon (ilaç uygulaması, enjeksiyon vs.) verilmeyecektir.

Tanı amacı ile kullanılan MRG'nin insan sağlığı üzerine bugün için bilinen bir zararlı etkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle hasta için inceleme nedeni ile doğacak bir risk öngörülmemektedir. Ancak yine de olguların bu incelemeyi reddetme hakkı vardır.

Bu incelemeler, hastanın ilk tanısı sırasında (akut dönem), sonraki ilk 1 ay içinde (subakut dönem) ve 6 ay sonra (kronik dönem) yapılacaktır. Hasta isterse bu süre içerisinde araştırmadan ayrılabilir.

Araştırma ile ilgili harcamalar, hastanın kendisinden ya da bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kuruluşundan talep edilmeyecektir.

Yukarıda hastaya araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

HASTA ADI SOYADI:
ADRES:

İMZA:

TEL NO:

VELİ/VASİ ADI SOYADI:
ADRES:

İMZA:

TEL NO:

DOÇ DR SÜLEYMAN MEN

DR ŞEBNEM KARASU