



T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT SEREBRAL İNFARKTTA  
MR PERFÜZYON BULGULARI VE PENUMBRA  
DEĞERLENDİRMESİNDE KULLANILAN  
PERFÜZYON PARAMETRELERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ELÇİN PABUÇCU

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. M. CEM ÇALLI

2010

## **DİZİN:**

1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
2. GENEL BİLGİ.....	4
2.1 İnme etiyolojisi	
2.2. Serebral İnfarkt Histopatolojisi	
2.3. İskemik inmenin patofizyolojisi	
2.4. İnfarktın evreleri	
2.5. Serebrovasküler Olaylarda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri ve Bulgular	
2.5.1. Bilgisayarlı Tomografi ( BT )	
2.5.2. Xenon Bilgisayarlı Tomografi	
2.5.3. Perfüzyon Bilgisayarlı Tomografi	
2.5.4. Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme	
2.5.5. Difüzyon MRG	
2.5.6 MR Perfüzyon Görüntüleme	
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	29
3.1. Protokol	
3.2. Bulgular	
4. TARTIŞMA .....	40
5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	55
6. ÖZET.....	56
7. ABSTRACT .....	57
8. KAYNAKLAR .....	59

## **SİMGELER VE KISALTMALAR :**

ASA : Anterior Serebral Arter

MSA : Medial Serebral Arter

PSA : Posterior Serebral Arter

DSK : Dinamik Susebtibilite Kontrast

CBV : Cerebral Blood Volume

CBF : Cerebral Blood Flow

MTT : Mean Transit Time

TTP : Time to Peak

EPI : Echo Planar Görüntüleme

DAG : Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

ADC : Görünüşteki difüzyon katsayısı haritası

TSE : Turbo Spin Eko

TE : Eko zamanı

TR : Yineleme zamanı

SNR : Sinyal gürültü oranı

DPM: Difüzyon – perfüzyon mismatch

NIHSS: The National Institutes of Health Stroke Scale

AKİ: Aterosklerozdan kaynaklanan inme

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

## 1.GİRİŞ:

İnme dünyada kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra en sık görülen nedenidir. İnme olgularının %95'inden serebrovasküler patolojiler sorumludur.

Serebrovasküler patolojilere bağlı inme vakalarının %80 sebebi iskemik nedenlerdir. Serebral iskemi, serebral perfüzyonun azalmasına bağlı gelişen bir patolojidir. Diğer dokulardan farklı olarak nöronların canlılığını koruyabilmeleri için ortamda oksijen ve glikoz yeterli düzeyde olmalıdır. Beyin dokusu iskemiyeye çok hassastır. Serebral perfüzyonun azalma derecesi iskemi sonucunda gelişecek değişiklikler ile koreledir.

İskemide eşik değeri aşıldığında membran pompa yetersizliği, hücre içine sıvı-iyon girişi gibi hücre ölümüne dek uzanan bir zincir başlar. Bu nedenle perfüzyon miktarındaki azalma derecesinin gösterilmesi hastanın tedavisi ve prognozu açısından önem taşımaktadır (1,2).

Son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere paralel olarak akut iskemik inmenin, semptomların ortaya çıkışından sonraki 4 – 6 saat içinde trombolitik tedavi ile tedavi edilebileceği gösterilmiştir (3). Erken görüntüleme ve doğru tanı koymanın tedavinin başarısını arttırması, nöroradyoloğun akut iskemi tanı ve tedavisindeki rolünü daha önemli bir duruma getirmiştir (4).

İskemi hemen tüm serebral kökenli nörolojik semptomların ayırıcı tanısına girmektedir. Bu nedenle erken dönemde tespit edilmesi ya da dışlanması önemlidir. Konvansiyonel bilgisayarlı tomografi ( BT ) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile infarkt alanları olayın başlamasından en az 6 saat sonra görüntülenebilmekteyken, perfüzyon BT, difüzyon ve perfüzyon MRG, Xenon BT, pozitron emisyon tomografi (PET) ile daha erken tanı konur (3).

Akut iskemik inme, serebral kan akımının belli bir süre, belli bir eşik değerin altına inmesi

ve hücrel aktivitenin kaybolması ile ortaya çıkar. Beyin kan akımı tamamen kesildiğinde yaklaşık üç dakika içerisinde hücre ölümü ortaya çıkar (5).

İskemik inmelerin çoğu tam iskemik küçük bir alanı çevreleyen geniş bir inkomplet iskemik alan şeklindedir. Santraldeki infarkt alanını çevreleyen, iskemik ancak infarkta uğramamış alan penumbra olarak adlandırılır (5).

Penumbra dinamiktir, bu alan içindeki nöronlar perfüzyon azalmasına rağmen canlılıklarını koruyabilmektedir. Penumbra alanının doğru olarak saptanması hasta tedavisinin planmasında son derece önemlidir (6).

### **Amaç:**

Bu çalışmanın amacı, akut iskemik inmenin erken tanısında dinamik suseptibilite perfüzyon MRG bulgularını tanımlamak, hasta tanı ve tedavisine katkılarını saptamak; kullanılabilirliği ile birlikte hasta prognozu üzerindeki önemini vurgulamaktır.

Penumbra değerlendirilmesinde, son infarkt alanının öngörlebilmesinde kullanılacak parametreleri tartışmaktır.

## **2.GENEL BİLGİLER:**

Serebrovasküler hastalık tüm dünyada ölümlerin, hastaneye yatışların ve sakatlıkların en önde gelen sebebidir. İnme ayrıca yaşlı popülasyonda kronik bakım gereksinimine yol açan en büyük sağlık problemlerinden biridir (2,7). İnme, klinik olarak akut olarak gelişmiş hemoraji ya da parankimal iskemiye sekonder nörolojik fonksiyon kaybı olarak tanımlanır (8).

### **2.1.İnme Etiyolojisi:**

Nörolojik defisitinin doğasına ve zamanına dayanılarak serebral iskeminin birkaç klinik kategorisi mevcuttur:

**Transient İskemik Atak ( TIA ):** Geçici ve vasküler kökenli, fokal serebral fonksiyon bozukluğuna bağlı ataklardır. Genellikle 15 dakikadan az sürer ve 24 saat içinde tamamen kaybolur.

**Reversibl İskemik Nörolojik Defisit ( RIND ):** 24 saatten fazla süren ve 3 hafta içinde geçen ani nörolojik defisiti tanımlar.

**Komplet İnme ( Serebral İnfarkt ):** 21 günden daha fazla devam eden ani nörolojik defisiti tanımlar (9).

İnme etiopatogenezinde rol oynayan faktörler şunlardır:

1) Vasküler (%95):

⇒ Beyin İnfarktı = İskemik İnme ( %80 )

- Ekstra ve intrakranial arterlerin okluziv ateromatöz hastalıkları ( %45 )
  - Kritik stenoz, tromboz
  - Plak hemorajisi, ülserasyon, emboli
- Penetran arterlerin küçük damar hastalıkları ( %25 ) = Laküner infarkt
- Kardiak kökenli emboli ( %6 – 23 )

⇒ Nonateromatöz hastalık ( %5 )

- Fibromüsküler displazi
- Anevrizma
- Disseksiyon
- Elongasyon, tortiyozite,
- Serebral arterit
- Endarterektomi sonrası tromboz, emboli, restenoz

⇒ Hiperkoagulasyon ( %5 )

⇒ Hemorajik inme ( %20 ) Primer intraserebral hemoraji ( %15 )

- Hipertansif hemoraji ( %40 -60 )
- Amiloid anjiopati ( %15 – 25 )
- Vasküler malformasyonlar ( %10 – 15 )
- İlaçlar ( Antikoagulan vb )
- Kanama bozuklukları ( %1'den az )

⇒ Nontravmatik subaraknoid kanama ( SAK ) bağlı vazospazm ( %4 )

- Rüptüre anevrizma ( %75 – 80 )
- Vasküler malformasyon ( % 10 – 15 )
- Anevrizma dışı SAK

⇒ Venoklüziv hastalık ( %1 ): Sinüs trombozis

2) Nonvasküler ( %5 ): Tümör, hipoksi (10)

## **2.2. Serebral İnfarkt Histopatolojisi:**

Diagnostik yöntemlerde ilerlemeye ve erken terapötik müdahalelere rağmen serebral infarktın temel mikroskobik patolojisine yol açan hücresele olaylar hala netlik kazanmamıştır. Mena ve arkadaşları otopsi ve cerrahiden elde ettikleri materyalleri kullanarak serebral infarktlarda morfolojik kriterleri oluşturmuşlardır (11).

Eskiden belirlenmiş kriterlere ek olarak 3 temel kronolojik faz tanımlanmıştır.

Akut nöronal hasar fazını (başlangıç fazı), organizasyon fazı izler. Organizasyon fazı da kendi içinde inflamatuvar birikimin özelliklerin göre akut veya kronik olarak ikiye ayrılır. Son olarak 26 gün gibi bir zamanda dahi izlenebilen rezolüsyon fazı gelir (1,11).

Eski yayınlarda mikroskobik veriler çoğunlukla tek insan otopsi ve hayvan deneylerinden elde edilmiştir (1,12,13). Bu çalışmalarda serebral infarktın 1.gününde sitoplazmik eozinofili,

vakuolizasyon, hücresel küçülmenin yer aldığı nöronal hasarın maymundaki 16'ncı güne, insanlarda ise 30-60'ncı güne kadar uzayabileceği vurgulanmıştır. Nöronal hasarın bir diğer bulgusu olan sferoidler ilk günden itibaren ortaya çıkmaktadır (7).

İnsan beyininde doku nekrozu birinci günde ortaya çıkmaktadır. Akut inflamasyon ilk gün boyunca sürmekte ve polimorfonükleer lökositler infarkt alanlarında 37 gün boyunca kalabilmektedir. Üç gün sonunda akut inflamatuvar yanıtın yerini kronik inflamasyon ve makrofajlar almaktadır. Kanamanın organizasyon belirtisi olan hemosiderin yüklü makrofajlar üçüncü günde görülmektedir.

Neovaskülarizasyon insan beyininde ilk üç gün içinde gözlenmektedir. İnsan serebral infarktlarında kavite oluşumu genellikle 12'inci günde başlamaktadır (1,6).

Değişik araştırmacılar tarafından serebral infarktın ortaya çıkışını ve yaygınlığını 3 temel faktörün etkilediği rapor edilmiştir (5).

Bu faktörler:

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

### **2.3. İskemik inmenin patofizyolojisi:**

Nöronların canlılığını koruyabilmeleri için ortamda oksijen ve glikoz yeterli düzeyde olmalıdır. Beyin dokusunda, vücudun diğer organlarında varolan yağ ve glikojen gibi diğer enerji kaynakları yoktur. Bu nedenle beyin iskemiye son derece hassastır. İskemide eşik değeri aşıldığında membran pompa yetersizliği, hücre içine sıvı-iyon girişi gibi hücre ölümüne dek uzanan bir zincir başlar (5).

Ortalama serebral kan akımı, 58ml / 100gr beyin dokusu / dakika'dır. Beyin kan akımı değerinin kritik eşik noktası 15-18ml / 100gr beyin dokusu / dakika'dır. Bu değer birkaç

saat devamı inme ile sonlanmaktadır. Eğer 10ml/100gr beyin dokusu /dakika'nın altına inerse, inme dakikalar içerisinde gelişir (14,15,16).

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

Santraldeki infarkt alanını çevreleyen, iskemik ancak infarkta uğramamış alan penumbra olarak adlandırılır (5). Penumbra içindeki nöronlar perfüzyon azalmasına rağmen canlılıklarını koruyabilmektedir. Penumbra dinamiktir ve bu alanda iskeminin geri dönüşümü 36 saate dek uzayabilir (15,16).

İskemik nedenli infarktlar tüm hemisferi, major vasküler kollateral damarların border zonlarını ya da daha küçük uç damarları tutabilir. Border ya da watershed zonlar major arteriyel dalların terminal kapiller yatakları arasındaki alanlardır. Anterior border zon; anterior ve orta serebral arterlerin terminal arteriyel dalları tarafından, posterior border zon ise orta ve posterior serebral arterin terminal dalları tarafından beslenir. Border zonlar serebellumu besleyen major dallar arasında da vardır (17).

Vasküler oklüzyonu takiben Willis poligonu aracılığıyla direkt kollateral akım distal iskemik dokuyu besleyebilir. ( anterior ve posterior kommunikan arter ) Komşu major vasküler dallardan çıkan leptomeningeal kollateraller de bölgesel kan akımını sağlayabilir(18). İskemiye daha dirençli alanlar; border zonlar, subkortikal bölgeler ve insuladır. Bazal ganglion, talamus, sentrum semiovale gibi perforan uç dallarla beslenen alanlar ise kollateral destek olmadığından iskemiden daha az korunurlar (18,19).

İskemi bölgesinde otoregülasyon kaybı yanısıra ATP pompaları ve iyon transportunun disfonksiyonu vardır. Hücre membranındaki bu transport bozukluğu hücre içinde su birikmesine yol açar ve sitotoksik ödem olarak adlandırılır (17).

İskeminin neden olduğu anaerobik metabolizma hücrese laktik asit birikimine yol açar. Kapiller duvardaki yapısal değişiklikler patolojik olarak iskemiye takiben 4 – 12 saat içinde tespit edilir (17).

Kapiller endotelial proliferasyon 5. gün civarında başlar ve infarktın periferindeki iskemik dokuya kan akımı sağlar. Kollaterallerin gelişmesi ile birlikte bu kapiller büyüme ‘ lüks perfüzyon ‘ konseptini açıklar (17).

Beyin iskemisinin prognozu; etkilenen hücre tiplerinin iskemiye duyarlılığına bağlı değişir. Kollateral kan akımının yeterliliği, iskeminin derecesi, genişliği ve süresi prognozu etkileyen önemli fatörlerdir (20).

Değişik hücre tiplerinin iskemiye verdikleri yanıt farklıdır. En duyarlı hücreler nöronlar olup bunları astrositler, oligodendroglialar, mikroglialar ve endotelial hücreler takip eder. Nöronlar arasında bölgesel farklılıklar da vardır. Hipokampal piramidal hücreler, neokorteksin III., V., VI. tabakalarındaki nöronlar, serebellar purkinje hücreleri ve neostriatumdaki küçük ve orta boyutlu nöronlar en duyarlıdır (20).

Serebral arteriyel oklüzyonun prognozu; serebral kan akımındaki değişikliklere, zamana, lokalizasyona ve potansiyel kollateral sirkülasyona bağlı farklılıklar gösterir (20).

Nöropatologlar iskemik hasarın değişik morfolojideki tiplerini tanımlamışlardır. Belirgin serebral infarkt; infarkt bölgesindeki tüm hücre tiplerinde irreversible hasarla karakterizedir. Histolojik bulgular santral iskemik odaktaki koagülasyon nekrozundan lezyonun periferine yakın bölgede astrositik şişme arasında sınırlanır. Çevreleyen iskemik penumbra bölgedeki nöronlar da hasar görebilir. Bu tip beyin hasarı jeneralize ve parsiyel nöronal nekroz olarak isimlendirilir. Selektif nöronal nekroz olarak isimlendirilen durumda ise sadece çok duyarlı nöron popülasyonu etkilenir. Bu tip iskemik hasar tipik olarak kardiyak arreste girip başarılı şekilde resüsite edilen hastalarda ortaya çıkar. (20)

## 2.4. İnfarktın Evreleri:

İnfarktın sonra geçen zamana bağı olarak görüntüleme bulguları değişir. Kesin olmamakla birlikte infarktın evreleri şu şekilde sınıflandırılır.

- Hiperakut iskemik infarkt (< 6 saat)
- Akut iskemik infarkt (6 – 24 saat)
- Erken subakut iskemik infarkt (4 - 7 gün)
- Geç subakut iskemik infarkt ( 1 – 8 hafta)
- Kronik iskemik infarkt ( aylar – yıllar ) (21)

### İnfarkt Evrelerine Göre Bulgular:

Serebrovasküler olayların tanısında ilk kullanılan yöntem bilgisayarlı tomografi ( BT )dir. BT hemoraji ve hematoma ekartasyonu ve infarktın bulgularının gösterilmesinde faydalıdır.

### Serebral İnfarktta BT Bulguları:

- **Hiperakut infarkt ( < 6 saat )** Normal ( %50 – 60 ), hiperdens arter ( % 25 – 50 ) ( en sık MCA ), lentiform nukleus sınırlarında netlik kaybı
- **Akut infarkt (6 – 24 saat):** Bazal ganglionlarda düşük dansite, gri – beyaz cevher ayrımının kaybı, sulkal silinme.
- **1 – 3 Gün:** Artan kitle etkisi, gri ve beyaz cevherin her ikisini de tutan kama şeklinde düşük dansite, hemorajik transformasyon olabilir. ( en sık bazal ganglionlar ve kortekste )
- **4 – 7 Gün:** Giral kontrastlanma, kitle etkisi ve ödem devam eder.
- **1 – 8 Hafta:** Kontrast tutulumunun persistan kalması, kitle etkisinin çözülmesi
- **Aylar – yıllar:** Ensefalomalazik değişiklik, hacim kaybı, nadir kalsifikasyon (20)

‘Lüks perfüzyon’ terimi infarkta uğramış beyin dokusunda artmış kan dolaşımını tanımlar. Lüks perfüzyon anjiografide erken venöz drenaj ve geçici anjiografik boyanma şeklinde görülür. İktustan sonraki birinci ve üçüncü haftalar arasında izlenir. (21)

MRG’de infarkt sonrası ilk birkaç saat içinde bulgular ortaya çıkabilir. T1 Ağırlıklı Görüntüleme (T1AG) ve FLAIR’de sinyal intensitesinde değişiklik olmaksızın kortekste şişme görülebilir. FLAIR görüntülerde hipointens BOS ile çevrelenen, yavaş akım gösteren ya da içerisinde akım olmayan damarlar hiperintens görülebilir. T2AG’de 8 saate kadar yüksek intensite gelişir; 16. saatte T1AG’de hipointensite izlenir (22).

Akut infarktın ilk saatlerinde arteriyel kontrastlanma, T2A görüntülerden daha duyarlı gibi görünmektedir ancak günümüzde difüzyon ağırlıklı görüntülemenin uygulama alanına girmesiyle erken evre infarkt tanısında kontrastlı inceleme nadiren kullanılmaktadır. Normal hızlı arteriyel akım sinyalsizlik ( flow – void ) oluşturduğu için arteriyel kontrastlanma yavaş akımı temsil eder; bu bulgu iskemik lezyonların yaklaşık %50’sinde izlenebilir. Arteriyel oklüzyon varlığı ya da yokluğunda görülebildiği için çok spesifik bir bulgu değildir. Arteriyel kontrastlanmayı oluşturan inkomplet oklüzyondaki yavaş akım ya da komplet oklüzyondaki görece yavaş retrograd kollateral ( leptomeningeal ) akımdır. Damarda sinyalsizliğin tekrar ortaya çıkması, daha hızlı akımın tekrar sağlandığını düşündürür. Arteriyel kontrastlanma 7 – 11 günde sona erer. Bu anlamlı miktarda kollateral akım geliştiğini ya da proksimal embolinin eridiğini gösterir. Arteriyel kontrastlanmanın kaybı belli dereceye kadar parankimal kontrastlanmanın başlangıcı ile ilişkilendirilmektedir, ancak parankimal kontrastlanma genel olarak arteriyel kontrastlanmanın kaybindan daha önce ortaya çıkar (22).

Vasküler kontrastlanma gösteren kortikal alanlarda hem serebral kan hacmi hem de ortalama geçiş süresinin arttığı bildirilmiştir. Akut inme ile ilişkili vasküler kontrastlanmanın serebral hemodinamik bozukluğu gösterdiği varsayılmaktadır (22).

Orta serebral arter oklüzyonu olan hastalarda, orta serebral arter sulama alanının tamamında

kısıtlanmış difüzyon olduğu görülmüştür. Böyle olgularda prognoz kötüdür. Orta serebral arter oklüzyonu olan hastalarda, arteriyel kontrastlanma varlığının iyi kollateral dolaşım göstergesi olduğu bildirilmiştir (22).

Akut fazda parankimal kontrastlanmanın T2AG'de yüksek sinyalin yaygınlığı ile ters orantılıdır. Kollateral beslenmesi az olan infarktlar en şiddetli ve T2 sinyal anormalliği en yaygın olan lezyonlar iken, akut infarktta erken ve yoğun parankimal kontrastlanma iyi kollateral dolaşımı gösterir. Kortikal olmayan infarktlar 4 -7 gün arasında kontrast tutarlarken kortikal infarktlar 6 günden sonra kontrastlanır. Kortikal olmayan infarktlarda erken kontrastlanma vasküler beslenmenin, kontrastın infarkte dokuya erken ulaşmasını mümkün kılan sınır zon paternde olmasına bağlıdır. Ayrıca, kortikal sınır zon infarktlar ve geri dönüşümlü iskemik nörolojik defisitlerde daha da erken ve / veya daha yoğun kontrastlanma izlenebilir; bu bulgu kontrastın dokuya iyi perfüze olduğunu gösterir (22).

İnfarktta paramanyetik kontrast tutulumu 6 – 8 hafta sürebilir. İyotlu kontrastlanmada olduğu gibi, bu süreden sonra kontrastlanma devam ediyorsa ileri araştırma yapılmalı ve infarkt tanısı kuşkuyla karşılanmalıdır (22).

### **Kronik İnfarkt:**

İskeminin uzaması irreversibl beyin hasarına ve destrüktif süreçlerin gelişmesine neden olur. Kronik iskemide iskemik alanda volüm kaybı ve gliozis izlenir.

Etkilenmiş damarın dağılımına uygun olarak fokal, iyi sınırlı, düşük attenüasyonlu ensefalomalazik alanlar izlenir. İskemik alanda volüm kaybına bağlı sulkuslarda belirginleşme ve aynı taraf ventrikülde büyüme saptanır. 8 – 10 hafta sonra kontrastlanma kaybolur.

İki haftadan sonraki olgularda subakut – kronik infarkt ayrımı yapmak zordur çünkü hem subakut hem de kronik infarktta relaksasyon zamanı uzar. Eski infarktlarda (> 8 – 10 hafta ) kitle etkisi ve kontrastlanma yoktur. Aksonların ve myelin kılıflarının wallerian dejenerasyonu ipsilateral beyin sapında atrofi ile sonuçlanabilir. Kortikal hemoraji veya sekonder kalsifikasyon

olmuşsa T1’de giriform sinyal değışiklikleri saptanabilir. Hemorajinin yaşına bağlı olarak bunlar hipointens veya hiperintens olabilir (17).

### **Hemorajik İnfarkt:**

Hemorajik infarkt; arteriyel veya venöz, kortikal veya derin, mikroskopik veya gros olabilir. Çoğu hemorajik infarkt, iskemik infarkta pıhtının lizisi sonrası iskemik hasarlı endotelin ani reperfüzyonu nedeniyle oluşur. İskemik lezyonda hemorajik transformasyon görülür. Hemorajik infarktın diğer tipleri; laminer nekroz ve venöz infarkttır (20).

### **Laküner İnfarkt:**

Tüm inmelerin % 15 – 25’inde görülür. Laküner infarktlar; bazal ganglion ve talamusta lokalize, 1 cm’den küçük derin serebral infarktlardır. Sıklıkla multipldir ve derin serebral gri maddeyi besleyen penetran uç arteriollerin embolik, ateromatöz veya trombotik lezyonlarına bağlıdırlar (23).

### **Hipoksik İskemik Ensefalopati ( HİE ):**

Hipoksik iskemik ensefalopati; global beyin hasarıdır. Etiyolojisinde; ciddi uzamış hipotansiyon, başarılı resüsitasyon ile sonuçlanan kardiyak arrest, neonatal asfiksi ve karbonmonoksit inhalasyonu vardır.

Serebral kan akımı; perfüzyon basıncındaki orta derecedeki düşmeye karşı vazodilatasyon ve serebral vasküler rezistansta azalma ile sabit tutulur. Hipoksik iskemik ensefalopatide genelde perfüzyon normaldir ama eritrosit oksijenizasyonu yetersizdir.

HİE’nin iki ana tipi vardır:

- arteriyel ( ‘border zone’ ) infarkt
- generalize kortikal ( ‘pseudolaminar’ ) nekroz

HİE major serebral ve serebellar arter dağılım alanları arasındaki bölgeleri tutar. En sık etkilenen alan anterior serebral arter ( ASA ), orta serebral arter ( ASM ) ve posterior serebral

arter( PSA ) alanları arasındaki parietooksipital bölgedir (24). HİE'nin sık tuttuğu yerlerden biri de bazal ganglionlardır.

BT'de major damarların sulama alanları arasındaki arayüzde düşük dansiteli band görülür. Bazal ganglionlar ve parasagittal alanlar en sık tutulan bölgelerdir. MRG'de T2'de border zonlarda hiperintensite ve kontrast madde ile kontrastlanma izlenir. Kortikal laminer nekroz sıklıkla hemorajik olduğundan subakut olgularda T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens serpentin, giriform foküsler dikkati çeker. Bazal ganglion hiperintensiteleri de siktir (24).

## **2.5. Serebrovasküler Olaylarda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri ve Bulgular:**

### **2.5.1. Bilgisayarlı Tomografi ( BT ):**

Bilgisayarlı Tomografi ( BT ); kolime edilmiş X ışını kullanılarak, incelenen objenin kesitsel görüntüsünü oluşturmaya yönelik radyolojik görüntüleme yöntemidir. Kolime edilmiş X ışını demetinin objeyi geçen kısmı, X ışını tüpünün karşısına yerleştirilmiş dedektörler tarafından saptanarak görüntüye dönüştürülmektedir. BT'nin yaygın ve ucuz oluşu başta santral sinir sistemi olmak üzere vücudun hemen her bölgesinin incelemesinde kullanılmaktadır.

Serebrovasküler hastalık şüphesi taşıyan hastalara ilk uygulanan yöntemdir (4). Akut serebral infarktta BT kullanımının iki önemli amacı vardır:

- 1) İntraserebral hemoraji tanısını koymak veya hemorajiyi ekarte etmek
- 2) Kafa içi yer kaplayan oluşum ( tümör, vasküler malformasyon vb ) altta yatan ve infarktı taklit eden lezyonları ekarte etmektir (4).

### **2.5.2. Xenon Bilgisayarlı Tomografi:**

Serebral kan akımını ölçmek için kullanılan bir tekniktir. Stabil Xenon ve oksijen içeren gaz karışımının hasta tarafından inhalasyonu esnasında dinamik BT inceleme yapılır. Stabil Xenon gazı diffüze olabilen bir gazdır. Birbirini takip eden kesitlerde parankimal konsantrasyonun artmasıyla oluşan radyoopasite artışıyla kendini gösterir. Xenon gazının yan etkileri; solunum

hızında azalma, başağrısı, bulantı, kusma ve konvülzyondur (25).

### **2.5.3. Perfüzyon Bilgisayarlı Tomografi:**

Üçüncü jenerasyon BT'lere gerekli donanımın eklenmesiyle kontrast madde verilerek beyin perfüzyonunun incelenmesine dayanan bir yöntemdir. Kontrast maddenin bolus enjeksiyonu sonrasında alınan dinamik görüntülerden; pik zamanı ( TTP ), serebral kan volümü ( CBV ), serebral kan akımı ( CBF ) haritaları oluşturularak değerlendirme yapılır. CBF haritalarının serebral infarktın genişlemesinin tahmin edilmesindeki duyarlılığı %93, özgüllüğü %98 olarak belirtilmiştir (26). Normal CBF değeri, kortikal gri cevher için 85 ml/100 gr/dk , beyaz cevher için 55 – 65 ml/100gr/dk olup 'iskemik penumbra'da 10 -20 ml/100gr/dk'dır (27). CBV haritalarının duyarlılığının daha az, TTP haritalarının özgüllüğünün daha az olduğu belirtilmiştir (26).

Perfüzyon BT; doku perfüzyonunun tahmin edilmesinde kullanılmıştır ancak MR perfüzyon görüntülemenin daha yüksek uzaysal rezolusyon ve radyasyon içermemesi, invaziv olmama veya minimal invaziv olma özeliği nedeniyle yerini MR perfüzyona bırakmıştır.

### **2.5.4. Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme:**

MR görüntüleme infarkt tanısında önemli role sahip bir inceleme yöntemidir. Yumusak dokulardaki yüksek çözümleme gücü, beyin-medulla spinalis hakkında daha detaylı bilgi vermesi, multiplanar kesit alınabilmesi, iyonizan radyasyon kullanılmaması, MR anjio, MR diffüzyon çalışmalarının yapılabilmesi avantajlarıdır. Diğer taraftan tetkik süresinin uzunluğu, maliyetin yüksekliği, metalik protez-klips ve kalp pili bulunan hastalardaki kısıtlamalar, klastrofobik hastaların incelenememesi ve hareketsizlik gerektirdiğinden pediatrik ve şuuru bozuk hasta grubunda inceleme yapma güçlüğü dezavantajlarıdır (28).

Akut infarktlar BT'ye göre MRG ile daha sıklıkla saptanıp lokalize edilebilir, evresinin belirlenmesi ve komplikasyonların saptanmasında daha üstündür (28).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme infarktı erken dönemde saptamada kullanılır. Sitotoksik ödem, infarktın başlamasını izleyen dakikalar içerisinde hiperintens olarak saptayabilir. İnfarkta bağlı parankim değişiklikleri standart T2AG'ye göre FLAIR'de daha belirgin olarak ortaya çıkar. FLAIR sekansı ile BOS'dan gelen sinyal baskılandığı için küçük kortikal lezyonlar daha açık olarak görüntülenir ve ayrıca akut subaraknoid kanama olasılığı dışlanabilir. İnfarktın radyolojik görünümü zamanla değişir (29).

Damar içerisindeki trombusun neden olduğu MRG'da normalde patent arterlerde görülen 'flow void' etkisinin kaybolması göze çarpar. İlk 6 saat içinde MRG kesitlerinde ödem bulguları saptanır. Örneğin; orta serebral arter tıkanmalarında insuler korteks ile beyaz cevher sınırı ödem nedeniyle silinir. Proksimal orta serebral arter tıkanmalarında lentiform çekirdekte ödem görülür. Ödem T2AG'de hiperintensdir. İnfarkt alanı T1AG'de hipointens, T2AG'de hiperintensdir. İnfarktın 3.-5. günlerinde ödem ve kitle etkisi görülür. İnfarkta beyindeki intensite değişikliği hem korteksi hem de beyaz cevheri tutar; kama veya dikdörtgen şeklindedir; sınırları keskindir; tıkanan arterin suladığı alanı kapsar (29).

Ödem etkisi 12.-21. günlerde kaybolur. Ödem ve kitle etkisi 1 aydan fazla süren olgularda, altta yatan tümör benzeri bir neden düşünülmelidir.

İnfarkt alanı 4.-5. haftadan başlayarak 2.-3. aya kadar daha da keskin kenarlı olur ve gittikçe su intensitesine eşitlenir. T2AG'de hiperintens atrofik bir alan ortaya çıkar ve buna bağlı olarak komşu BOS alanlarında genişlemeler ve lezyon etrafına doğru çekilmeler görülür. Bazı kortikal infarktlarda sulkal genişleme tek sekel olarak karşımıza çıkar.

Hemisferlerdeki büyük infarktlarda, distalindeki aksonal yıkıma bağlı olarak beyin sapında Walleriyen dejenerasyon ve sonucunda atrofi gelişir (29).

### **İnfarkt bulgularının zamansal değişimi ve MRG'ye yansması:**

- ⇒ Hemen: Normal akım kaybı, perfüzyon değişiklikleri, düşük difüzyon katsayısı
- ⇒ < 12 saat: T1'de anatomik değişiklikler, sulkuslarda silinme, giral ödem, gri-beyaz cevherde

arayüzün kaybı

- ⇒ 12-24 saat: T2'de hiperintensite, infarkta yakın bölgede meningeal kontrastlanma ve kitle etkisi
- ⇒ 24-48 saat: İntravasküler, meningeal kontrastlanma azalmaya başlar, erken parankimal kontrast artışı, T1 ve T2'de sinyal anormallikleri, hemorajik transformasyon belirginleşir.
- ⇒ 4-7 gün: Belirgin parankimal kontrast artışı, hemoraji %25'inde belirgin, kitle etkisi, ödem azalmaya başlar, intravasküler meningeal kontrastlanma kaybolur.
- ⇒ 1-8 hafta: Kontrastlanma sürer, kitle etkisi çözülür, T2'deki anormal sinyalde azalma, hemorajik değişiklikler kronikleşir.
- ⇒ Aylar-yıllar: Etkilenmiş vasküler yayılımında ensefalomalazik değişiklikler (20)

### **2.5.5. Difüzyon MRG:**

MRG ile dokular T1 ve T2 sinyal özelliklerine göre birbirinden ayırılmaktadır. Ancak akut infarktın normal beyinden, eski infarktın yeni infarkttan ayrılması gibi durumlarda yetersiz kalabilir. Difüzyon MRG dokuların mikroskopik düzeyde incelendiği bir yöntemdir. Görüntü kontrastı suyun moleküler hareketine bağlıdır. Klinik uygulamada en büyük yararı inmenin görüntülenmesinde olmuştur (5,30,31).

Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastgele hareketlerine difüzyon denir. Difüzyon kısıtlanmadığı sürece her yöne doğru olur. Bir manyetik gradient uygulandığında moleküler difüzyon spin eko(SE) sinyal amplitüdünde azalmaya yol açar. Ancak difüzyonun bu etkisi standart SE görüntülerde farkedilemeyecek kadar küçüktür. Difüzyon etkisini ölçmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradientler uygulanır (30,32).

Difüzyon ölçümü ilk defa 1965 yılında Stejskal-Tanner'in yöntemi ile mümkün olmuştur (33,34).

Bu yöntemde standart SE sekansını difüzyona hassaslaştırmak için 180 derece RF dalgasından

önce ve sonra güçlü gradyentler uygulanmıştır.

Oluşan sinyal şu şekilde hesaplanır:

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

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

(*S* :sinyal intensitesi, *exp*: eksponensiyel,  $\gamma$ : giromanyetik oran, *G*: uygulanan gradyentin amplitüdü,  $\delta$ : uygulanan gradyentin süresi,  $\Delta$  gradyentler arasındaki süre, *b*=gradyentin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametreler, *D*: difüzyon katsayısı)

Bu denklemden elde edilen sinyalin difüzyon ağırlığını *b* değeri, yani uygulanan ekstra gradyentin gücü ve uygulama süresi belirler. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edilebilmek için uygulanan gradyentler yüksek amplitüdü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır (14).

Difüzyon katsayısı moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rastgeledir (serbest difüzyon). Dokularda ise su moleküllerinin difüzyonu hücre içi ve hücreler arası yapılarca kısıtlanır (kısıtlanmış difüzyon)(14,35).

Difüzyon katsayısı difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile *b* değeri grafiğinin çizilmesiyle hesaplanabilir. Katsayı bu eğrinin eğimidir (14,35).

Görünüşte difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient-ADC) biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine kullanılır. Çünkü *in vivo* ortamda ölçülen sinyal kaybı *in vitro* ortamdaki farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, beyin-omurilik sıvısı (BOS) akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır (14).

Difüzyon gradyentleri konvansiyonel SE T2 yerine ekoplanar (EP) SE T2 sekansa uygulanmaktadır. Bu sayede inceleme zamanı ve artefaktlar belirgin ölçüde azaltılmıştır. EP görüntülemesinde hızla açılıp kapanabilen güçlü gradyentlerin yardımıyla tüm beyin kesitlerini yaklaşık 10 saniyede almak mümkündür.

EP SE T2 sekansa, eşit büyüklükte ancak ters yönde iki ekstra gradyent eklenir:

Birinci gradyent protonlarda faz dağılımına (dephase) neden olur. Ters yöndeki ikinci gradyent hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonlar için T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir çünkü protonların bir kısmı ikinci gradyente maruz kalmadan ortamı terk etmiştir. Bunlarda başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma görülür (14,36,37).

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

DAG'de kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinylidir (13,14,36).

DAG'de kısıtlanmış difüzyon yüksek sinyal, hızlı difüzyon ise düşük sinyal olarak izlenir. Ancak DAG'de kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanı sıra T2 sinylidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması (T2 shine-through) denir (13,14,36).

Görünüşteki difüzyon katsayısı haritası (ADC haritası) T2 parlaması sorununu önlemek için DAG'deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir. ADC haritasında sinyali oluşturan sadece difüzyonun büyüklüğüdür (13,14).

Difüzyonun yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. Ölçülen difüzyon değerinin mutlak değerini gösterir. Kısıtlanmış difüzyon düşük ADC değeri ile düşük sinyal olarak görülürken, hızlı difüzyon yüksek ADC değeri ile yüksek sinyal olarak görülür (14).

Klinik uygulamada DAG'nin EP T2 ve ADC haritası ile birlikte yorumlanması yararlıdır. DAG'de yüksek sinyalli bir lezyon, ADC haritasında düşük sinyalli ise bunun kısıtlanmış difüzyon olduğu anlaşılır(örn. akut infarkt). DAG'de yüksek sinyalli lezyon, ADC haritasında da yüksek sinyalli ise hızlanmış difüzyon (örn.kronik infarkt) düşünülür (14).

DAG görüntülerinde infarkt, geliştikten çok kısa bir süre sonra ( ilk yarım saat içerisinde ) parlamaya başlar ve daima parlak kalır. İlk dönemdeki parlama diffüzyon sınırlamasına, parlamanın devamı ise T2 etkisinin artmasına bağlıdır. ADC görüntülerinde infarkt alanı başlangıçta siyahtır, ilk 7 gün siyah kalır. 7-10. günlerde gri cevherle izointens olur ve daha sonra hiperintens hale geçer. Bu değişim infarkt alanındaki diffüzyon etkisinin zamanla T2 etkisine çevrilmesini gösterir. İnfarkt alanının ADC görüntülerinde izointens olduğu evreden sonraki dönemde, infarkta uyar bir hikaye veya önceki görüntüler olmadan, tek başına DAG-ADC ile infarkt tanısı koymak imkansızdır (29).

Gliozis alanı DAG'da parlar, fakat aynı zamanda ADC görüntülerinde de parlar. Bu görünüm parlama etkisinin difüzyona değil, T2 etkisine bağlı olduğunu gösterir. İnfarktta DAG görüntülerinin duyarlılığı çok yüksek, fakat özgüllüğü düşüktür (29).

#### **2.5.6 MR Perfüzyon Görüntüleme:**

Serebral perfüzyon, belli bir zamanda ( dakika ) 100 gr beyin dokusundan geçen kanın miktarı ( ml ) olarak tanımlanır. Bu tanım cerebral blood flow – beyin kan akımı ( CBF ) olarak da bilinir. Perfüzyon ile kan akım hacmi arasındaki ayırım önemlidir. Perfüzyonda kan ve dokular arasında besin değişimi gerçekleşir halbuki akım hacmi deyince ( MR anjiografide olduğu gibi ) büyük damarlar boyunca olan akım kastedilir. MR anjiografik incelemelerde büyük damarlardaki makroskopik kan akımı görüntülenirken perfüzyon incelemede mikroskopik düzeyde kan akımı görüntülenir ( 30,38,39).

#### **Perfüzyon Teknikleri:**

Perfüzyon MR teknikleri; beyin dokusunda herhangi bir nedenle bozulan arteriyel kan akımındaki değişiklikleri kalitatif ve kantitatif değerlendirmeye imkan sağlar. Perfüzyon incelemeleri temelinde mikrovasküler bozukluk olan birçok patolojide kullanılır. Perfüzyon; kanın dokudaki transportu ile ilişkili olduğundan beyin dokusuna ait perfüzyonun ölçülebilmesi için beyne giden kanın takip edilmesi esasına dayanan vasküler takipçi – ‘vasküler traser’

metodları kullanılmaktadır. Perfüzyon miktarını ölçmek için kan ile birlikte damar içinde transportu mümkün bir takipçiye ihtiyaç vardır. Bu amaçla üç çeşit takipçi ajan mevcuttur:

- 1) yayılabilir ajanlar
- 2) intravasküler kompartmanda kalanlar
- 3) mikrokürecikler

Yayılabılır ajanlar vasküler ağ yoluyla dokuya girerek venler yardımıyla dokuyu terk ederler. SPECT, Xenon BT, Perfüzyon görüntüleme ve bazı Pozitron Emisyon Tomografi cihazlarında kullanılmaktadır. İntravasküler ajanlar ise dokuya girmeyip inceleme boyunca vasküler kompartmanda kalırlar. Bu yöntem MR ve BT perfüzyon incelemede kullanılmaktadır. Mikrokürecikler ise belirli bir zaman içerisinde mikrovasküler ağa hapsolür. Rutinde intravasküler kompartmanda kalan Gadolinium ( Gd ) kullanımı yaygındır. Gadoliniumun perfüzyon inceleme için sahip olduğu başlıca özelliği metabolize veya absorbe olmamasıdır. Bu ajanın dokudan ilk geçişi sırasında yakalanması ve analiz edilmesi bu özelliği sayesinde. Perfüzyon MR incelemesinde iki yöntem kullanılır: Dinamik Suseptibilite Kontrast ( DSK )- Bolus tracking yöntemi ve Arteriyel Spin Labelling ( ASL )(30,38,39).

### **1) Dinamik Suseptibilite Kontrast ( DSK ) / Bolus Tracking yöntemi ile Perfüzyon görüntüleme:**

Doku perfüzyonunun değerlendirilebilmesi için dinamik suseptibilite kontrast ( DSK ) MR görüntüleme metodu ilk kez Villringer tarafından öne sürülmüştür. Genel kural olarak paramanyetik kontrast maddeler dokuların T1 ve T2 relaksasyon sürelerinin kısalmasına neden olur. T1 süresi kısa doku T1A çekimlerde hiperintens, T2 süresi kısa doku T2 ağırlıklı çekimlerde hipointens görülmektedir. Rutin postkontrast incelemelerde T1 ağırlıklı çekimler kullanılır ve patolojik dokuların kontrast madde ile parlaklaşması değerlendirilmektedir. DSK MR tekniği, beyin kapillerinden geçen yüksek doz paramanyetik kontrast maddenin beyin dokusunda oluşturduğu suseptibilite etkilerine bağlı T2 veya T2\* sinyal değişikliklerine dayanır.

Konvansiyonel MRG incelemenin aksine DSK perfüzyon görüntüleme relaksivite etkilerine ( dipol-dipol etkileşimlerine ) değil, manyetik suseptibilite etkilerine bağlıdır. Bu görüntüleme yönteminde kontrast maddenin beyinden geçişi sırasında mümkün olduğunca hızlı ve çok sayıda görüntü alabilmek önemlidir. Böylece, zamana bağımlı T2/T2\* sinyal değişiklikleri ölçülebilir. Bu nedenle hızlı ve iyi zamanlanmış görüntüleme çok önemlidir. Ancak bu şekilde bir 'sinyal intensitesi-zaman eğrisi' elde edilebilir. Buradaki sinyal intensitesinin kan içindeki Gd'un konsantrasyonu ile orantılı olduğu unutulmamalıdır. DSK tekniğinde kullanılan MR sekansları sıklıkla ekoplanar görüntülemedir. SE veya GRE EPI sekanslar kullanılabilir (30,38,39).

Intravenöz enjeksiyondan sonra beyinden geçen Gd suseptibilite etkisi ile T2 veya T2\* sekanslarda sinyal kaybı oluşturur. Bunun sebebi, paramanyetik maddelerin manyetik alan distorsiyon etkilerinin olmasıdır. Beyin kapillerinden geçen kontrast madde, spinlerde dephasing etkisi ile sinyal kaybı yaratır. Kontrast maddenin ilk geçişinin saptanması ve geçiş dinamiği zamana bağımlı olduğundan bu görüntülemede zamansal rezolusyonda büyük önem kazanmaktadır.

T2 ve T2\* relaksasyonunda kısalma  $\Delta R2$  olarak adlandırılır ve manyetik suseptibiliteye yol açan intravoksel sinyal kaybı ile sonuçlanır. Bolus kontrast perfüzyon MR görüntülemenin temeli  $\Delta R2$  etkisine dayanır ve damar lümeni ve çevre doku arasında manyetik alan gradientinin oluşması ile sonuçlanır. Suseptibilite etkisi ( Gd ) taşıyan kan, ana damarların distalinde kapiller alana yayılır bu etki serebral perfüzyonu değerlendirmek için çok uygundur. Gadolinium bolusu kan beyin bariyeri sağlam iken first pass boyunca lümen içinde kalır.

Manyetik suseptibilite yapan kontrast madde otomatik enjektör ile intravenöz yoldan bolus şeklinde verilmesiyle saniyeler süresince hızlı çekimler elde edildiğinde kontrast maddenin beyinen geçişi sırasında transient sinyal intensite değişikliklerini belirlemek ve değişik patolojilerde kan akım volümünü incelemek mümkündür. Bolus geçiş zamanı doku boyunca

birkaç dakika olduğu için yıkanma ( wash out ) boyunca, daha önce de belirtildiği gibi hızlı imaj tekniklerini kullanmak gerekir. Kontrast maddenin bolus pasajının karakterizasyonu, imaj tekniği, incelenen beyin bölgesi, bölgenin kapsamı, zaman rezolusyonu ve teknik donanım gibi birçok özelliklere bağlıdır. Normal koşullarda, yani kan akımının normal olduğu bir ortamda intravenöz yolla verilen paramanyetik kontrast madde sağlam kapiller yatakta ‘damar içinde’ kalmaktadır. Bu durumda çevresel parankimal dokulardan alınan sinyal yoğunluğu düşük olacaktır. Beyin dokusunun herhangi bir bölgesinde arteriyel akım azalırsa, bu sinyal intensitesindeki değişiklikte bir anormallik olarak ortaya çıkar (30,38,39).

Bu teknikte intravenöz paramanyetik kontrast ajan 0.1-0.3 mmol/kg olarak kullanılır. Tüm çekim 1-2 dakika gibi çok kısa bir zaman diliminde gerçekleşir. İlk önce kontrast madde vermeden önce baseline çekimler, 10-15 sn sonra ‘first pass’, daha sonra da resirkülasyon imajları elde edilir. Alınan bu baz görüntülerden daha sonra belli başlı bazı haritalar, karmaşık matematik hesaplamalar ile elde olunur. Bunlar;

**-CBV ( Cerebral Blood Volume )-( Beyin kan volümü ):** Belirli bir bölgedeki kan volümünü ifade eder ve birimi ml/100 gr beyin dokusudur.

**-CBF ( Cerebral Blood Flow )-( Beyin kan akımı ):** Belirli bir bölgeden birim zamanda geçen kan miktarını ifade eder ve birimi ml/100 gr beyin dokusu /dakikadır.

**-MTT ( Mean Transit Time )-( Ortalama geçiş zamanı ):** Gadoliniumun belirli bir beyin bölgesinden ortalama geçiş zamanı olup birimi saniyedir.

**-TTP ( Time to Peak ):** Maksimum konsantrasyon piki için geçen zamandır. İncelenen spesifik alanda gözlenen kontrast ajanın verilmesi ile en yüksek konsantrasyona ulaşması arasında geçen süredir (41).

**CBF=CBV/MTT**

Alınan baz görüntülerde her bir voksel için sinyal – zaman ( $\Delta R2 - \text{zaman}$ ) eğrileri çıkarmak mümkündür. Bu eğrinin altında kalan alan o piksel için CBV değerini vermektedir. Ancak elde

olunan CBV değeri rölatif bir değer olup gerçek kantitatif değerleri yansıtmamaktadır. Çünkü Gd'un o anda kandaki gerçek konsantrasyonu bilinmemektedir. Bu nedenle de elde olunan CBV değerleri rölatif CBV ( rCBV ) olarak vurgulanır. Benzer rölatif değerler CBF için de geçerlidir. Çünkü gerçek CBF değerinin ( kantitatif olarak ) bilinmesi için arterial input function ( AIF )adı verilen diğer bir parametrenin kesin olarak bilinmesi şarttır. Bu parametre kontrast maddenin zamanlaması ile ilgili bir parametredir. Bu parametre kontrast maddenin enjeksiyon süresi / miktarı, hastanın fizyolojik durumu vs gibi birçok diğer parametreden etkilenmektedir ve kesin olarak bilinmesi zordur. Bu nedenle DSC perfüzyon MR görüntülemeye CBF değeri rölatif CBF ( rCBF) olarak adlandırılır (42,43).

### **1) Arteriyel Spin Labelling ( ASL ):**

Bu teknik akan arteriyel kanda bulunan su içindeki hidrojen akımları spinlerinin bir elektromanyetik alan oluşturması esasına dayanır. Yani arteriyel kanın manyetik alan olarak kullanılması esasına dayanan ve endojen kontrast kullanılan bir tekniktir. Bu teknik noninvazivdir ve dışarıdan kontrast verilmesine gerek yoktur. ASL perfüzyon tekniğinde kullanılan kontrast, kan içerisindeki su moleküllerinin, inceleme alanına girmeden önce manyetik olarak ( gönderilen radyofrekans pulsları ile ) işaretlenmesi esasına dayanır. İnceleme alanına girmeden önce daha proksimal bölgede işaretlenen protonlar, distalde vasküler dağılım bölgelerinde tekrar görüntülenerek perfüzyon, diğer bir deyişle CBF hakkında bilgi alınabilir. Bu teknikte su işaretlenmektedir ve sadece intravasküler alanda kalmamaktadır. Manyetik olarak işaretlenmiş protonların kesite girdikten sonra alınan görüntülerin birbirinden çıkarılması sonrasında beyin perfüzyonu konusunda bilgi almak olası hale gelmektedir (44).

ASL tekniğinde kan içerisindeki suyun işaretlenmesi için iki teknik kullanılmaktadır. Birincisi kısa bir RF uyguladıktan sonra belli bir bekleme süresi sonrası distalde incelecek kesitin görüntülenmesine dayanır. ( pulsed ASL veya PASL ) İkinci yöntem ise RF pulsun

proksimaldeki arterler içindeki suya devamlı olarak uygulanması esasına bağlıdır ( continuous ASL veya CASL ). Her iki tekniğin birbirine göre avantajları ve dezavantajları vardır (14,40,45).

Sonuç olarak ASL perfüzyon tekniği software problemleri nedeniyle her MR cihazında mevcut olmaması , uzun çekim süresi gerektirmesi nedeni ile rutin kullanımda değildir. Ancak eksojen kontrast madde ihtiyacı olmaması, hemen tekrarlanabilir özelliği ile geleceğin beyin perfüzyon inceleme yöntemi olmayı hak etmektedir.

### **Akut İskemide Perfüzyon MRG'nin rolü ve İskemide Perfüzyon Bulguları:**

Serebral perfüzyonun belli bir eşik değerden daha fazla bozulması ile serebral iskemi gelişir. Serebral perfüzyondaki azalma derecesiyle korele olarak akut iskemi şiddeti ve hasta prognozu belirlenebilir. Akut iskemi tanısının en erken zamanda konulması ve tedavinin yürütülmesinde MRG perfüzyon tekniği önemli rol oynamaktadır (2,6).

Akut iskemik inme, CBF değerinin belli bir süre, belli bir eşik değer altına inmesi ve hücresel aktivitenin kaybolması ile ortaya çıkar . Besleyici bir arterin akut tıkanması sonucunda o bölgede MTT uzar. Eğer kollateraller açıldıysa ve doku kollateraller ile beslenmeye başladıysa MTT uzaması devam eder. Bu nedenle sadece MTT değerine bakıp doku iskemisi hakkında yorum yapılması hatalıdır (33,34,46).

İlk iskemi anında beynin o bölgesinde otheregülasyon mekanizmaları ile vazodilatasyon gelişir ve bu CBV değerinde artış ile sonuçlanır. Ancak zaman içerisinde otheregülasyonun yetersiz kalması ve bozulmasıyla CBV azalmaya başlar ve infarkt gelişimi o bölge için kaçınılmaz olur (5,44,47).

MRG'de fokal iskemide bir geri dönüşümsüz iskemik alanı ifade eden santral infarkt alanı ve bunun çevresinde de infarkt için risk taşıyan düşük perfüzyonu olan penumbra alanı mevcuttur. Penumbranın infarkta dönüşmesi için saatler geçebilir. Penumbra varlığının gösterilmesi tedavi açısından çok önemli olup perfüzyon MRG bu konuda büyük öneme sahiptir. Bu amaçla genellikle difüzyon MR ve perfüzyon MR teknikleri birlikte

kullanılmaktadır. Difüzyon MR görüntülemesinde izlenen patolojik sinyalin geri dönüşümsüz infarktı ifade ettiği düşünüldüğünde, eğer perfüzyon görüntülemesinde bu alandan daha geniş bir defisit varsa, difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğundan (mismatch) bahsedilir. Çevrede difüzyonu normal ancak perfüzyonu azalmış dokuların infarkt yönünden riskli ve kurtarılabılır olduğuna işaret etmektedir. Yapılacak olan tedavi de bu alana yönelik olacaktır (5,47).

### **3.GEREÇ ve YÖNTEM:**

Hasta grubu, hastanemize başvuran ve çevre sağlık kuruluşlarından sevk edilen akut dönemde serebrovasküler olay geçiren olguların; akut infarkt tanısı rutin kranyal MR ve Difüzyon MR görüntüleme ile konulan hastalardan seçildi. Akut infarkt tanısı konan olgular, Acil Servis ve/veya Nöroloji bölümlerince konsülte edilip gerekli ilk müdahaleler yapıldıktan sonra DSK perfüzyon incelemeler yapıldı.

#### **3.1. PROTOKOL:**

Konvansiyonel ve DSC incelemeleri 1.5 T MR cihazı ( Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Almanya ) ile standart kafa sargısı kullanılarak yapıldı. Konvansiyonel MR incelemelerinde TSE ve IR ( TR/TE:3800/90-11520/60 ) ile FLAIR ( TR/TE:8000/110 ) sekanslarında aksiyel T1A ve T2A, koronal FLAIR görüntüleme yapıldı. Ayrıca ekoplanar görüntüleme sekansı kullanılarak difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edildi.

DSK görüntülemesinde ise; EPI sekansı, TR/TE/FA:2000/63.86/90, kesit kalınlığı:5 mm, kesit sayısı:12, acquisition sayısı:50 parametreleri kullanılarak görüntüler elde edildi. Otomatik enjektörle 0.1 mmol/kg ve 3 ml/sec hızla gadolinium bolus şeklinde verildi. T2\* relaksasyon zamanındaki değişiklikleri gözlemek adına Multishot EPI görüntüleme yapıldı.

Postprosesing aşamasında DSK perfüzyon parametreleri ve fonksiyon haritaları

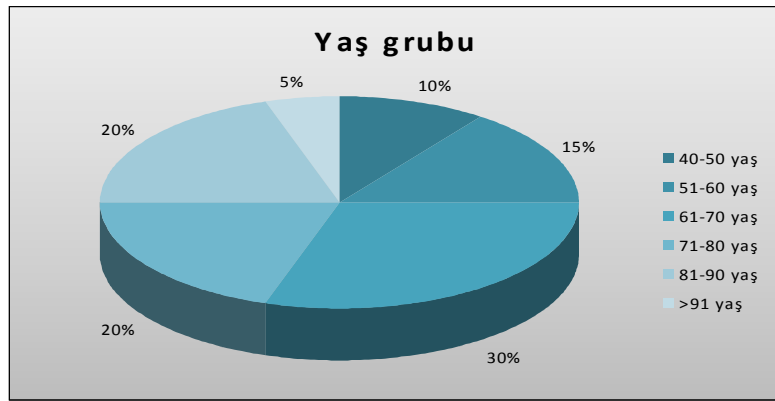
çıkarılarak değerlendirme yapıldı.

### 3.2. BULGULAR:

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın 8'i kadın, 12'si erkekti. Bu hastalara infarkt semptomlarının belirmesinden itibaren ilk 48 saat içinde perfüzyon MRG tetkiki yapıldı. İnfarkt sahasının perfüzyon bulguları görsel olarak değerlendirildi. Alan ölçümü yapılmadı.

Hastaların yaşları 42-91 arasında değişmekte olup dağılımı aşağıdaki grafikte gösterildiği gibidir.

Grafik-1:



Genel durumu düzelen hastalara boyun ana vasküler yapılarının değerlendirilebilmesi amacıyla elektif koşullarda doppler ultrasonografi (USG) uygulandı. Hastaların infarkt alanları, MRG perfüzyon ve doppler USG bulguları tablo-1'de gösterildiği gibidir.

Enfarkt sahası	rCBV	rCBF	MTT	TTP	Doppler
Sağ PSA	↓	↓	↑	↑	Her iki CCA+İCA minör plaklar
Sağ serebellum	↓	↓	↑	↑	N
Sağ ASM	↓	↓	↑	↑	Sağ İCA yüksek dirençli akım
Sol ASA+ASM	N	N	↑	↑	*
Sağ ASA	↓	↓	↑	↑	*
Sol talamik	↓	↓	↑	↑	Her iki CCA kalsifik plaklar
Sağ temporal	↓	↓	↑	↑	Her iki CCA+İCA plaklar
Sol bazal ganglionik	↓	↓	↑	↑	N
Sol ASM	↓	↓	↑	↑	N
Sağ talamik	↓	↓	↑	↑	*
Sağ temporal+bazal ganglionik	↓	↓	↑	↑	İCA kalsifik plak
Sol ASM	↓	↓	↑	↑	Sol İCA %80-90 darlık
Sağ temporal	↓	↓	↑	↑	*
Sol bazal ganglionik+parietal	N	N	N	N	Sol İCA %90 darlık
Sol ASM+PSA	↓	↓	↑	↑	Sol CCA minör plak
Sol ASM	↓	↓	↑	↑	Sol İCA oklüde
Sol serebral hemisfer	↓	↓	↑	↑	N
Sağ koronaradiata+frontoparietal	↓	↓	↑	↑	Her iki CCA plaklar
Sol serebellar+sol talamik	N	N	N	N	N
Sağ ASM	↑	↑	↑	↑	*

Not:Doppler USG yapılamayan hastalar ‘\*’ ile görülmektedir.

Tablo-2:

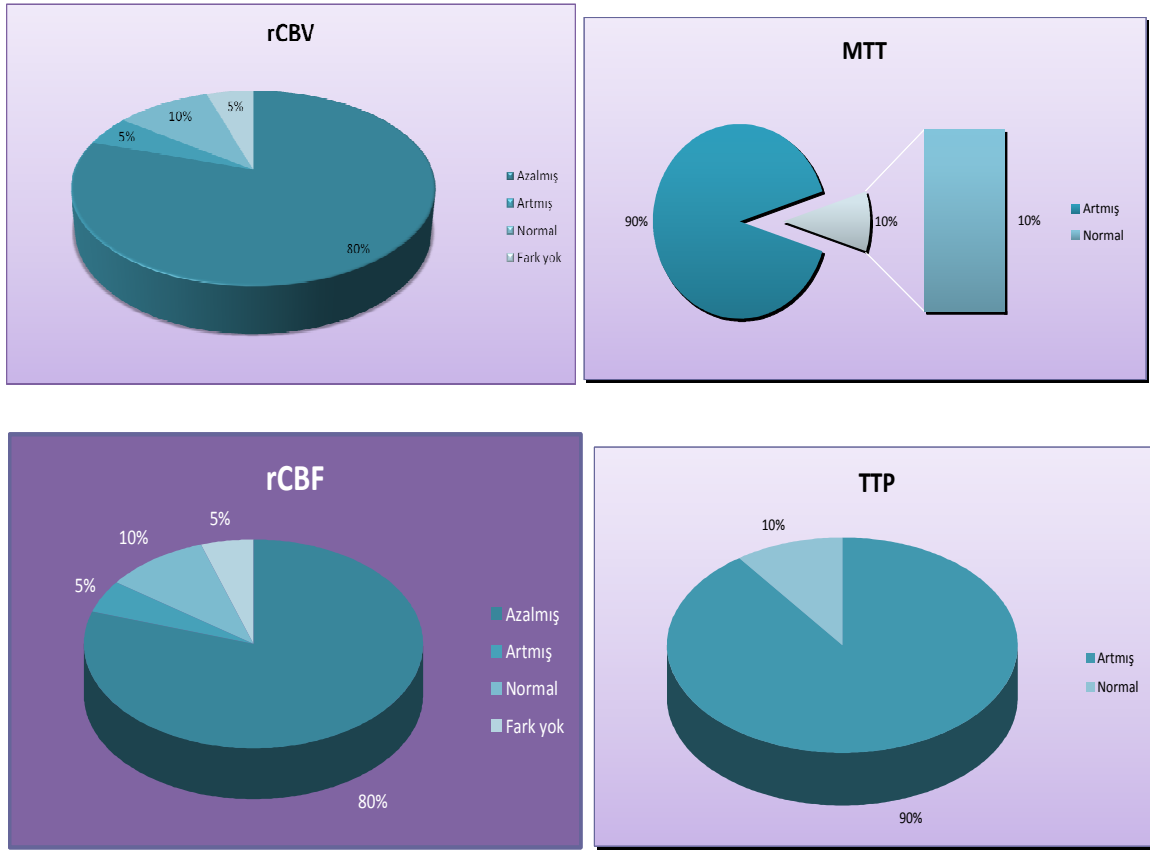
Hasta No	Hasta yaşı	Enfarkt sahası	rCBV	rCBF	rMTT	rTTP	Hemoraji	Doppler
1	62	Sağ PSA	↓	↓	↑	↑	(-)	Her iki CCA+İCA minör plaklar
2	52	Sağ serebellum	↓	↓	↑	↑	(-)	N
3	75	Sağ ASM	↓	↓	↑	↑	(+)	Sağ İCA yüksek dirençli akım
4	57	Sol ASA+ASM	N	N	↑	↑	(-)	*

5	42	Sağ ASA	↓	↓	↑	↑	(-)	*
6	91	Sol talamik	↓	↓	↑	↑	Amiloid Anjiopati	Her iki CCA kalsifik plaklar
7	81	Sağ temporal	↓	↓	↑	↑	(+)	Her iki CCA+ICA plaklar
8	86	Sol bazal ganglionik	↓	↓	↑	↑	(-)	N
9	74	Sol ASM	↓	↓	↑	↑	(-)	N
10	83	Sağ talamik	↓	↓	↑	↑	(-)	*
11	90	Sağ temporal+bazal ganglionik	↓	↓	↑	↑	(-)	İCA kalsifik plak
12	76	Sol ASM	↓	↓	↑	↑	(+)	Sol İCA %80-90 darlık
13	51	Sağ temporal	↓	↓	↑	↑	(+)	*
14	66	Sol bazal ganglionik+parietal	N	N	N	N	(-)	Sol İCA %90 darlık
15	63	Sol ASM+PSA	↓	↓	↑	↑	(-)	Sol CCA minör plak
16	62	Sol ASM	↓	↓	↑	↑	(-)	Sol İCA oklüde
17	61	Sol serebral hemisfer	↓	↓	↑	↑	(+)	N
18	62	Sağ koronaradiata+frontoparyetal	↓	↓	↑	↑	(+)	Her iki CCA plaklar
19	45	Sol serebellar+sol talamik	N	N	N	N	(-)	N
20	73	Sağ ASM	↑	↑	↑	↑	(-)	*

Tablo-2’de hastaların yaşı,infarkt alanı, perfüzyon bulguları, hemorajik transformasyon gelişimi ve doppler USG bulguları görülmektedir..

Not:Doppler USG yapılamayan hastalar ‘\*’ ile görülmektedir.

Grafik-2:



Grafik-2: hastaların perfüzyon haritalarının ( CBV, CBF, MTT ve TTP ) infarkt sahasındaki değişimleri gösterilmektedir. Hastaların %80'inde rCBV ve rCBF azalmakta iken %11'lik kesimde karşı hemisfere göre fark saptanmadı. %5'lik bir kesimde ise kan akımındaki artış dikkat çekici bulundu. Beklenildiği üzere %90'lık bir grupta kontrast geçiş zamanı ve pik zamanında uzama izlendi.

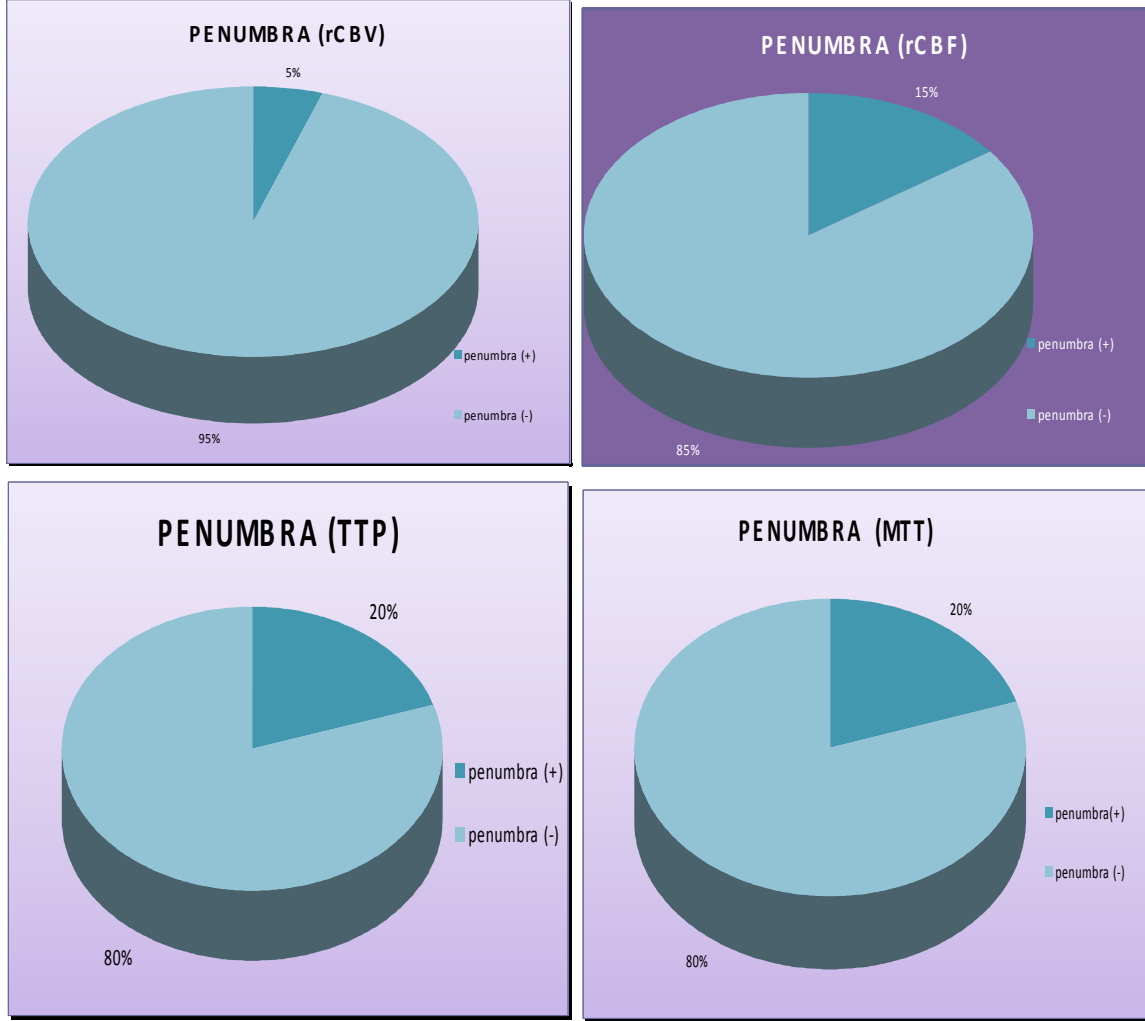
Tablo-3:

<b><u>PENUMBRA</u></b>					
Hasta No	rCBF	rCBV	MTT	TTP	rCBV
1	(-)	(-)	(-)	(-)	↓
2	(+)	(-)	(+)	(+)	↓
3	(-)	(-)	(+)	(+)	↓
4	(-)	(-)	(-)	(-)	N
5	(-)	(-)	(-)	(-)	↓
6	(-)	(-)	(-)	(-)	↓
7	(-)	(-)	(-)	(-)	N
8	(-)	(-)	(-)	(-)	↓
9	(-)	(-)	(-)	(-)	↓
10	(-)	(-)	(-)	(-)	↓
11	(+)	(+)	(+)	(+)	↓
12	(-)	(-)	(-)	(-)	↓
13	(-)	(-)	(-)	(-)	↓
14	(-)	(-)	(-)	(-)	↓
15	(-)	(-)	(-)	(-)	↓
16	(+)	(-)	(+)	(+)	↓
17	(-)	(-)	(-)	(-)	↓
18	(-)	(-)	(-)	(-)	↓
19	(-)	(-)	(-)	(-)	N
20	(-)	(-)	(-)	(-)	↑

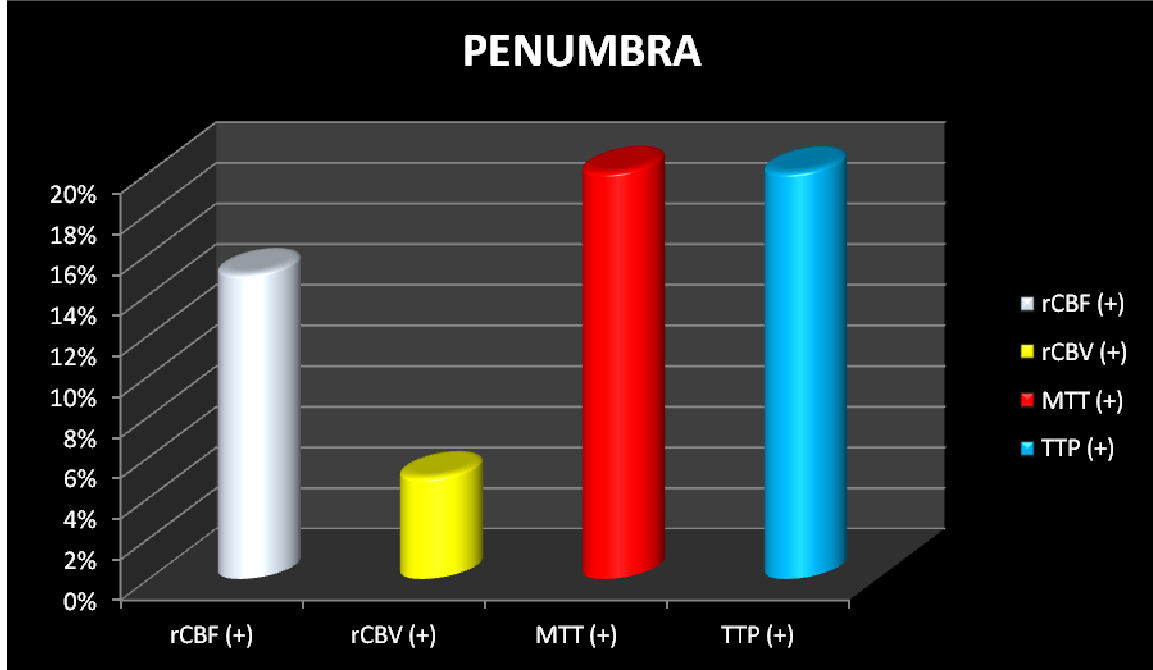
Bu tabloda CBV, CBF, MTT ve TTP perfüzyon haritaları ile difüzyon ağırlıklı görüntülemenin karşılaştırılması sonucu elde edilen uyumsuzluk ve penumbra varlığı yanısıra infarkt alanının kan volümünün değişimi ele alındı. Bir hastada tüm perfüzyon haritalarına göre penumbra pozitif bulundu bu sırada infarkt alanında belirlenen rCBV de düşük saptandı. İki hastada CBF, MTT ve TTP haritalarına göre benzer şekilde penumbra mevcuttu. Bir hastada ise MTT ve TTP haritalarına göre penumbra saptandı. Penumbra pozitifliği gösteren hastalarda rCBV düşük bulunurken, penumbra negatif 3 hastada rCBV karşı hemisfere göre değişiklik göstermedi. Bir hastada rCBV’de infarkt alanında karşı hemisfere göre artış serebral otonöregülasyon açısından anlamlı düşünüldü.

CBV, CBF, MTT ve TTP haritalarına göre diffüzyon – perfüzyon uyumsuzluğu ve penumbra değerlendirilmesinde bulgular Grafik-3 ve Grafik-4’te özetlendiği gibidir.

Grafik-3:

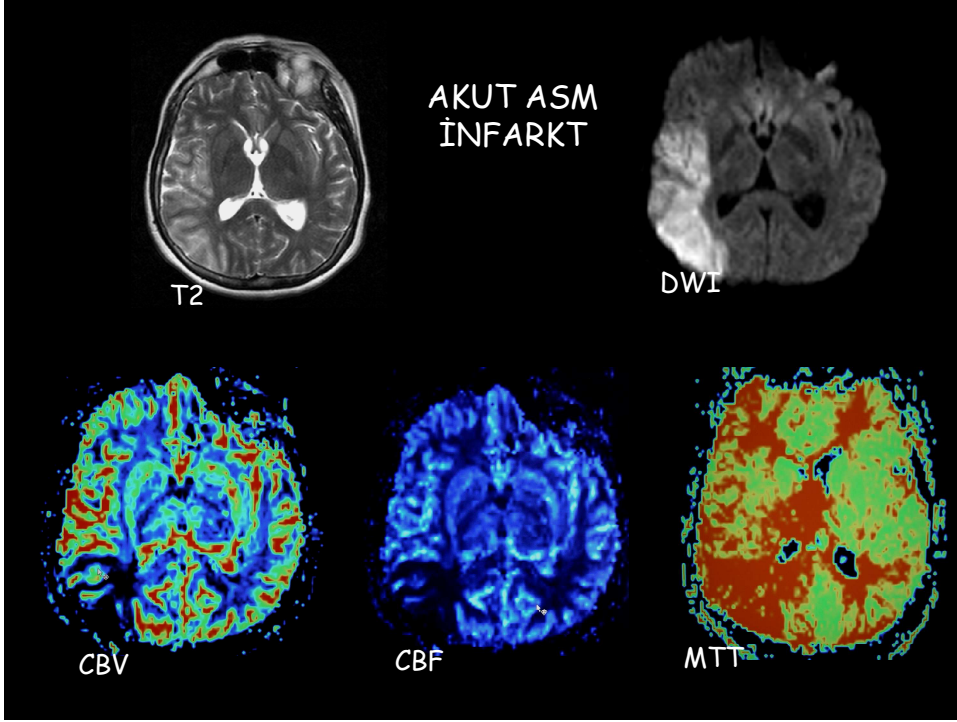


Grafik-4:

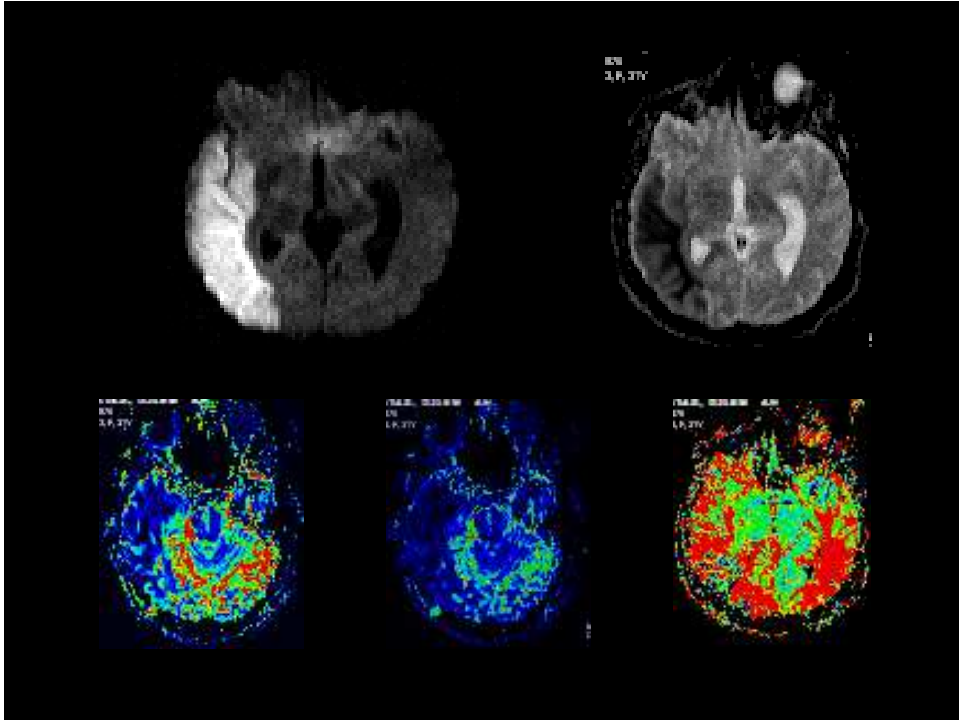
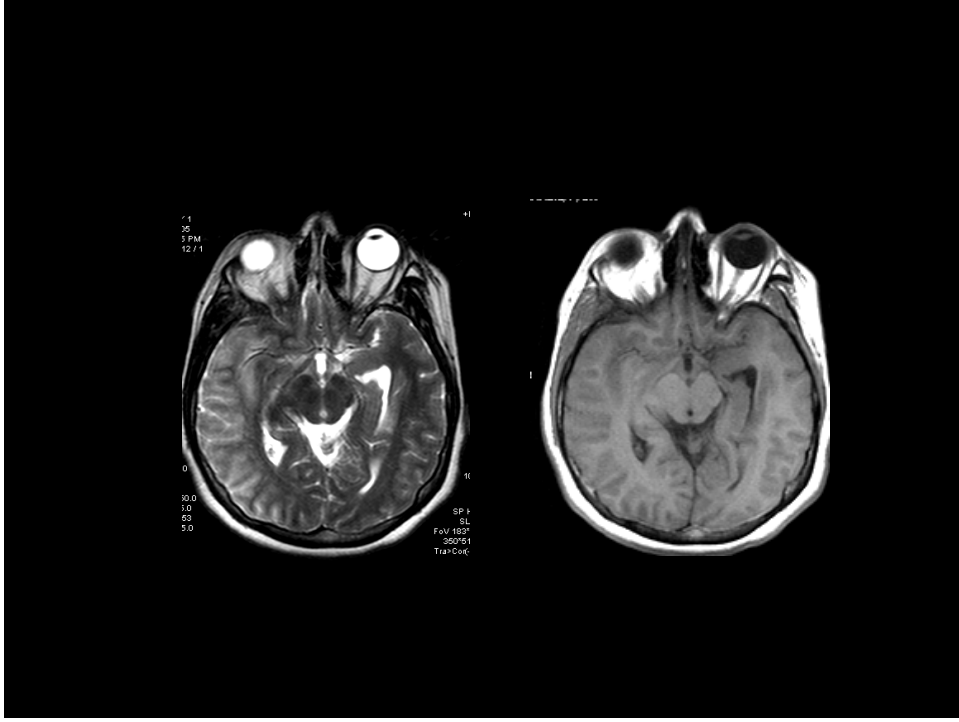


Elde edilen verilere göre 20 hastanın MTT ve TTP haritasına göre 4 ( %20 ), CBF haritasına göre 2 (%10 ) ve CBV haritasına göre 1 ( %5 ) tanesinde diffüzyon ve perfüzyon arasında uyumsuzluk bulunmuş ve penumbra saptandı.

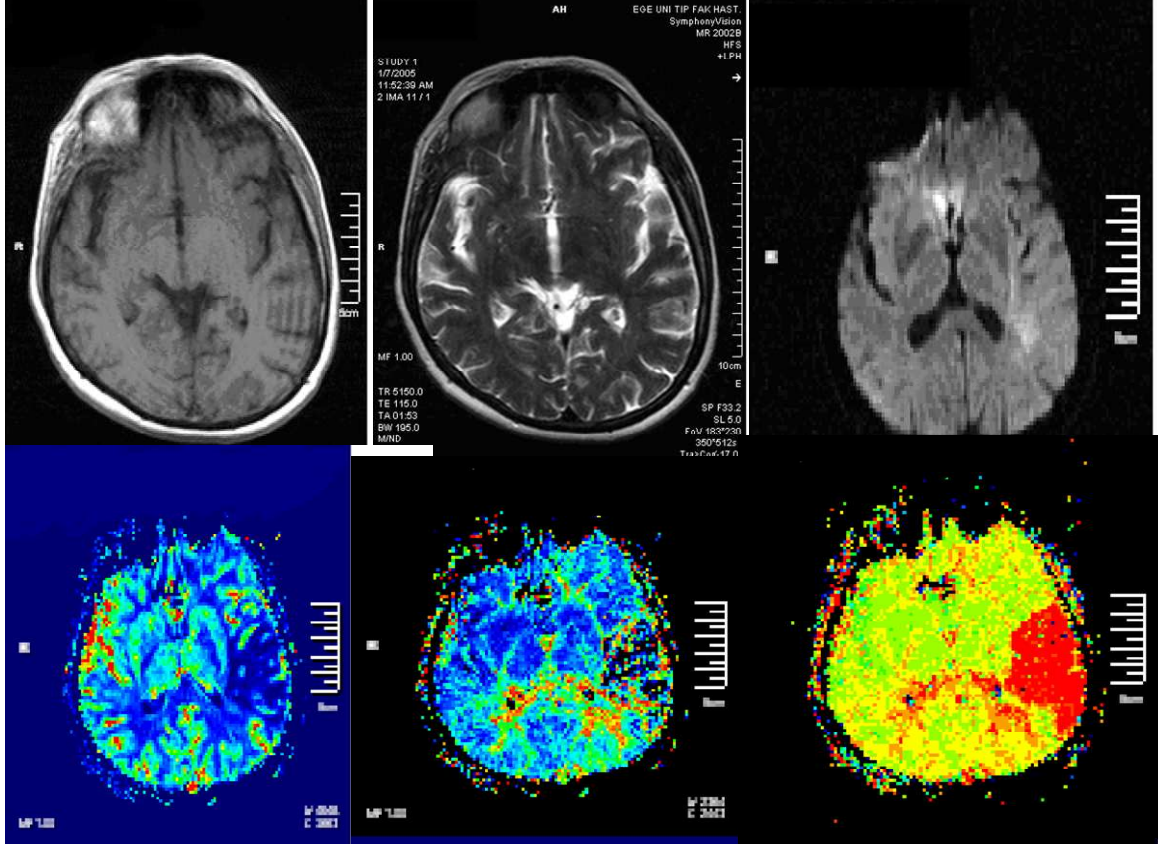
### 3.3.OLGULAR:



Olgu-1: T2A ve DAG'de sağ ASM infarktı ile uyumlu görünüm saptanan hastada DSK perfüzyon incelemesinde daha sınırlı alanda  $CBV\downarrow$ ,  $CBF\downarrow$ ,  $MTT\uparrow$ →OTOREGÜLASYON

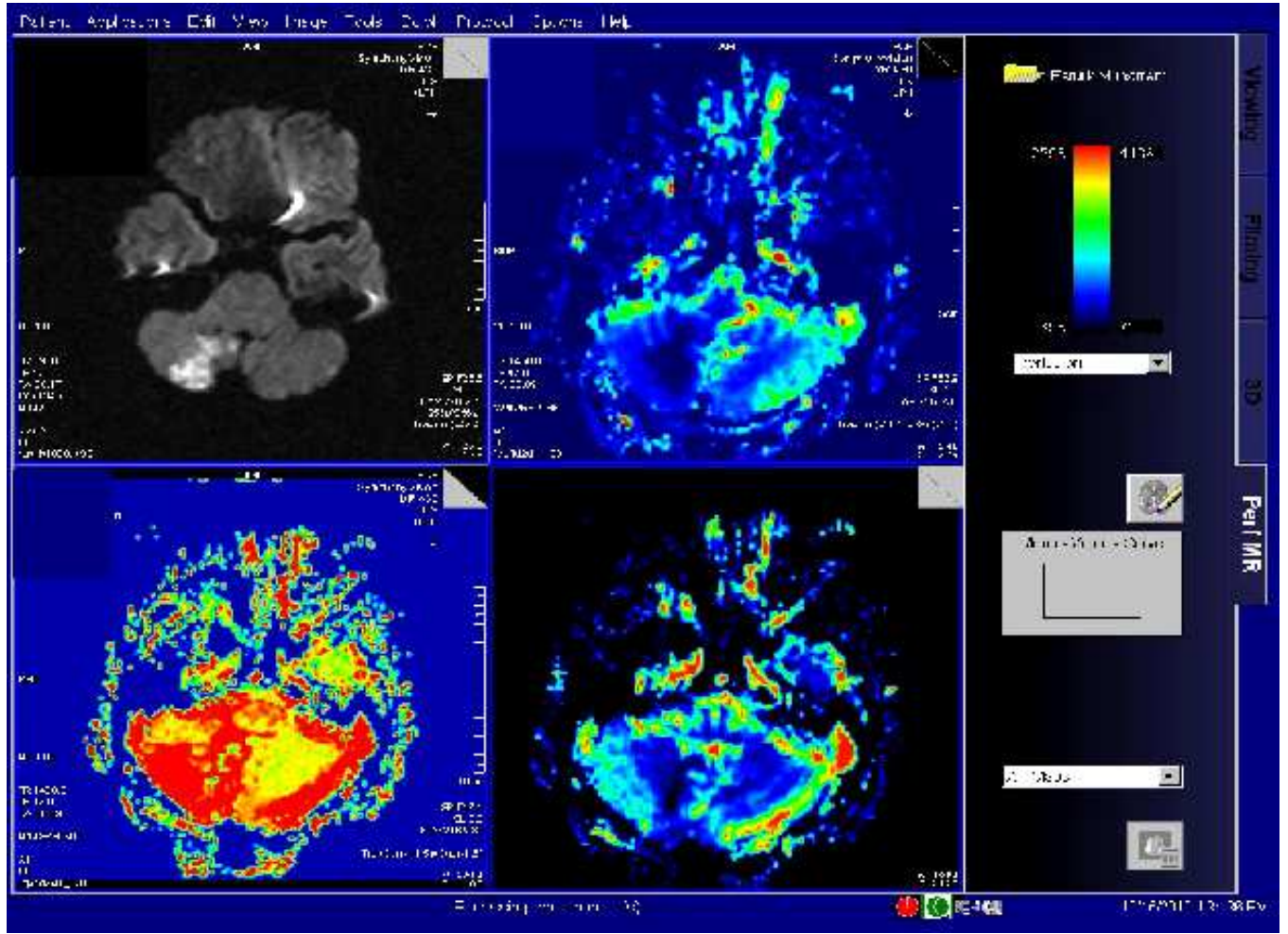


Olgu-2: T2A, T1A ve DAG'de sağ ASM infarktı ile uyumlu gorunm saptanan hastada DSK perfüzyon incelemesinde CBV↓, CBF↓, MTT normal

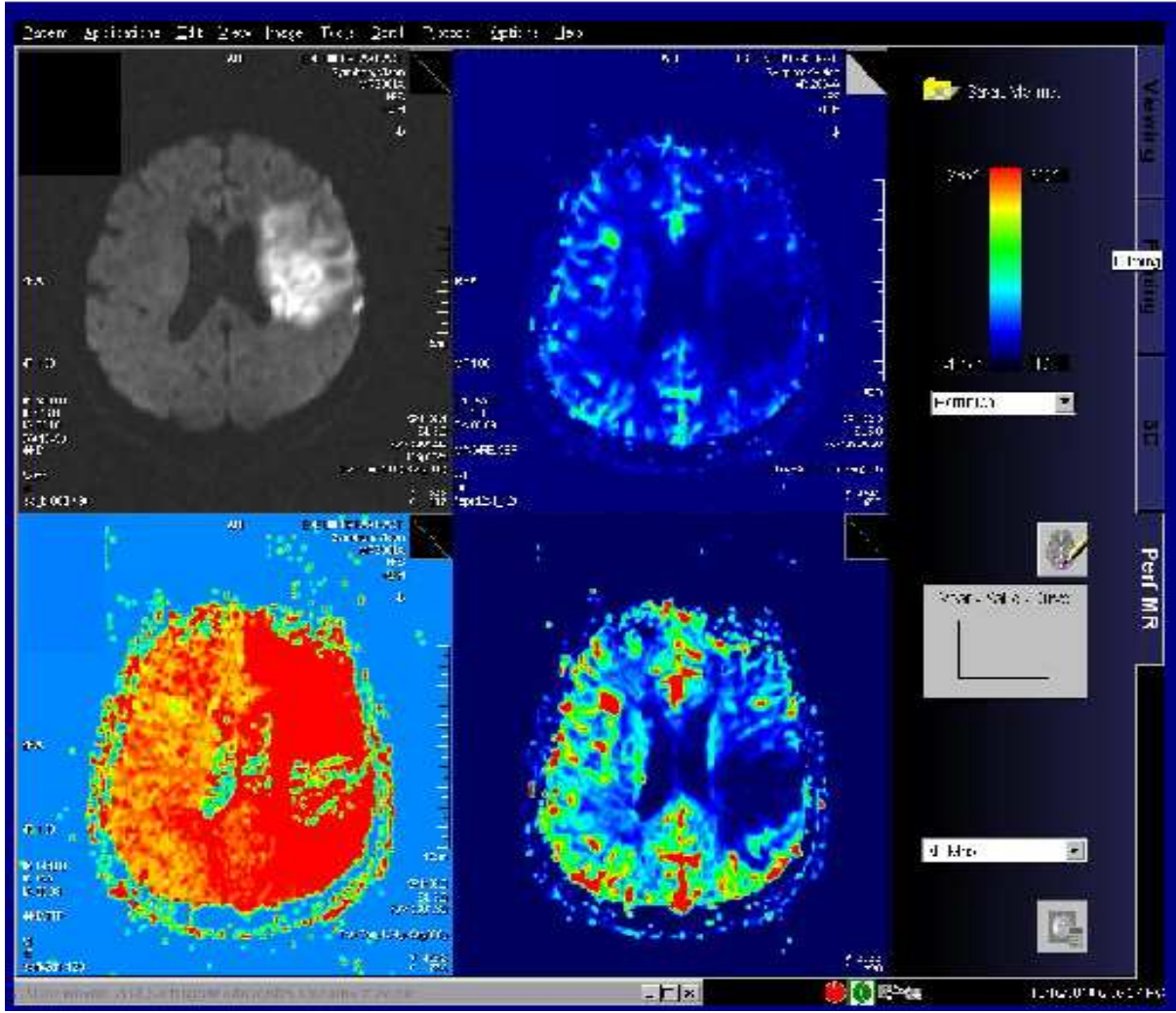


Olgu-3: Sol ASM sulama alanında DAG'de küçük bir alanda izlenen sitotoksik ödem, DSK perfüzyonda daha geniş alanda  $CBV\downarrow$ ,  $CBF\downarrow$ ,  $MTT\uparrow$

→ PENUMBRA = DIFFÜZYON - PERFÜZYON MİSMATCH



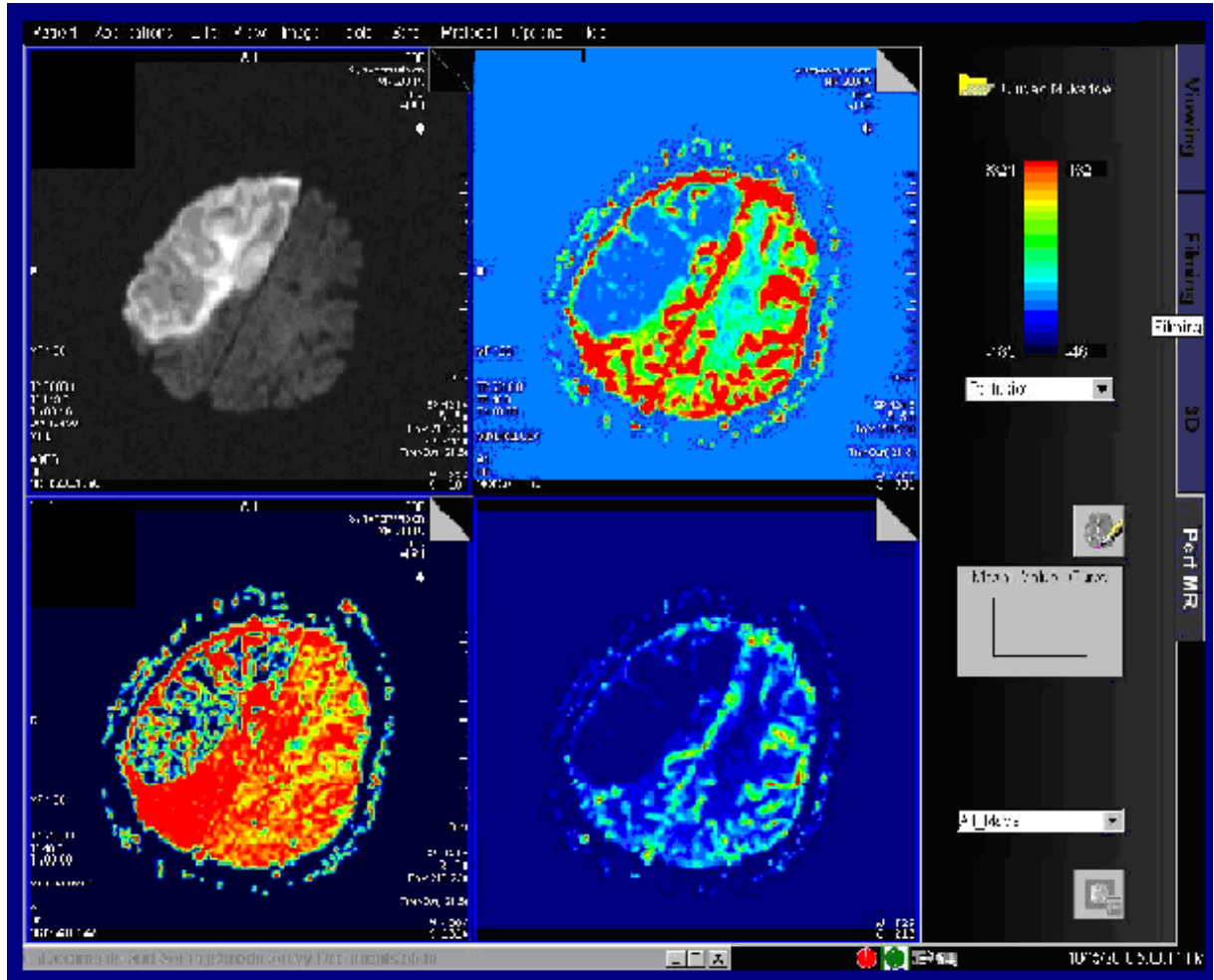
Olgu-4: Sırasıyla DAG, CBF, MTT ve CBV görüntülerinde sağ posterior inferior serebellar arter sulama alanında infarkt;  $CBV\downarrow$ ,  $CBF\downarrow$ ,  $MTT\uparrow$   
 MTT ve CBF haritalarına göre penumbra pozitif



Olgu-5:

Sırasıyla DAG, CBF, TTP ve CBV haritaları izlenmekte  $CBV \downarrow$ ,  $CBF \downarrow$ ,  $TTP \uparrow$

Sol ASM sulama alanında DAG'ye göre TTP ve CBF haritalarında daha geniş alanda infarkta sekonder değişiklikler PENUMBRA = DİFFÜZYON - PERFÜZYON MİSMATCH



Olgu-6:

Diffüzyon, CBV, MTT ve CBF haritaları gösterilen hastada sağ ASA ve ASM sulama alanlarında infarkta bağlı değişiklikler izlenmektedir.  $CBV\downarrow$ ,  $CBF\downarrow$ ,  $MTT\uparrow$

MTT haritası ve difüzyondaki sitotoksik ödem sahası arasında uyumsuzluk mevcuttur.

→ PENUMBRA = DİFFÜZYON - PERFÜZYON MİSMATCH

#### 4. TARTIŞMA :

İnme; vasküler bozukluklardan köken alan ani nörolojik defisit anlamına gelir. Dünyada 3. sıklıkta ölüm nedeni olan inme aynı zamanda ciddi morbidite kaynağıdır. İnme için önemli risk faktörleri; hipertansiyon, sigara içimi, ve hiperlipidemi gibi aterojenik faktörlerdir (48).

İnme tanısı için anahtar kriterlerden biri; anormallik saptanan bölge ile bilinen vasküler sulama alanının uyum göstermesidir. Eğer değişmiş atenuasyon ve kitle etkisi olan bölge ASM, ASA ya da PSA sulama alanına uymuyorsa; venöz obstrüksiyon ya da global iskemi gibi durumlardan şüphelenilmelidir. Global iskemi durumunda ASM ile ASA ya da ASM ile PSA sulama alanları arasında 'watershed' bölgeleri olarak isimlendirilen bölgelerde bilateral ödem ve sonrasında ensefalomalazi alanları görülebilir. Arteriyel oklüzyon gri cevheri de içine alacak beyin yüzeyine kadar uzanan kama şeklinde konfigürasyon oluşturur (48).

İnmeler üç tiptir; trombotik, embolik ve hemorajik. İnmelerin yaklaşık üçte ikisi trombotik, üçte biri emboliktir. İnmeye yol açan embolinin kaynakları internal karotid arter ve sol atriumdur ( özellikle atrial fibrilasyonlu hastalarda görülür. ) (48).

İskemik inmede arteriyel oklüzyonu hücre ölümü takip eder. İskemik dokunun merkezinde hücre ölümü gerçekleşmişken çevresinde irreversibl hasar açısından yüksek riskli alan bulunur. Uygun ve hızlı tedavi başlatılmazsa bu alan da hücre ölümü ile sonuçlanır. İnme sonrası dokuda infarktlı ve infarkt için riskli dokunun saptanması klinik karar vermede, tedavi planında ve uzun dönem sonuçlarda önemli rol oynamaktadır. İnfarkt riski olan fonksiyonu bozuk iskemik alana penumbra denir. Penumbra, tıkanan damarın acilen açılması veya IV plazminojen aktivatörü verilmesi ile gibi tedavilerle özellikle ilk 3 saatte kurtarılabilecek bir alandır. Bu yüzden infarkt alanı ile penumbranın ayrımı önem arz eder (49).

Beyin iskemik lezyonlarının tanısında konvansiyonel MR tanıda önemli bir modalite

olmakla birlikte infarkt alanı ile penumbranın ayrımı gibi konularda yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple başlayan yeni arayışlar difüzyon MR ve dinamik kontrastlı perfüzyon MR görüntülemelerini gündeme getirmiştir. Difüzyon MR ile akut infarkt sonrası dakikalar içinde sitotoksik ödeme ait difüzyon kısıtlılığı gösterilebilir ancak infarkt alanı ile penumbra ayrımı net yapılamamaktadır. Serebral hemodinamik durum dinamik kontrastlı perfüzyon ile ortaya konur. Difüzyon perfüzyon uyumsuzluğu kritik hipoperfüze alanı göstermekte olup tedaviye yanıt verebildiğinden hızlı tedavisi gerekir. Dinamik kontrastlı perfüzyon incelemede bolus tarzında kontrast madde verilmektedir. Zaman konsantrasyon eğrileri, bölgesel CBV haritaları ve ek olarak CBF, MTT, TTP içeren hemodinamik haritalar çıkarılarak ayrıntılı inceleme yapılabilir. Akut arteriyel infarktlarda, infarkt sahasında belirgin perfüzyon azalması, çevredeki penumbra sahasında ise daha ılımlı bir azalma gözlenir (5,50).

Perfüzyon MRG'de en sık kullanılan teknik dinamik suseptibilite kontrast ( DSK ) yani 'bolus tracking ' yöntemidir. Manyetik suseptibilite yapan kontrast maddenin intravenöz yolla bolus enjeksiyon ile, tercihan otomatik enjektör kullanılarak verilmesi ile saniyeler içinde seri ve hızlı çekimler elde edildiğinde kontrastın beyinden geçişi sırasında geçici sinyal intensite değişikliklerini belirlemek ve kan akım volümünü incelemek mümkündür. Kontrast maddenin bolus pasajının karakterizasyonu, imaj tekniği, incelenen beyin bölgesi, mevcut hardware ve software olanakları gibi birçok etkene bağlıdır (39).

Perfüzyon MRG'nin endikasyonlarında iskeminin erken saptanması ve derecelendirilmesi başta gelmektedir. IV paramanyetik kontrast madde verildikten sonra elde edilen görüntülerde normal perfüzyonlu dokularda sinyal düşerken infarkt bölgesi hiperintens kalmaktadır. İskemi derecelendirilmesinde irreversibl parankimal değişiklikler ( en şiddetlisi ), reversibl iskemik ve disfonksiyonel ( penumbra ) ve oligemik ancak fonksiyonel ( en hafifi) olmak üzere birçok farklı alanın belirlenmesinde perfüzyon ve difüzyon MRG tekniklerinin kombine kullanımı

önerilmektedir (39).

Echo Planar Imaging ( EPI ) perfüzyon tekniğinde akut infarkt sahasında, besleyici arterin akut tıkanması sonucunda o bölgede MTT uzar. Eğer kolleteraller açıldıysa ve doku kolleterallerle beslenmeye başladıysa MTT uzaması yine devam eder. Bu nedenle MTT ile tek başına doku iskemisi hakkında yorum yapmak yanlıştır (42,51).

James ve arkadaşları; akut infarktli vakalarda perfüzyondaki lezyon difüzyondakinden fazlaysa yani difüzyon-perfüzyon mismatch varsa ; mismatch hacminin hesaplanmasının infarkt gelişiminden kısa bir süre içinde yapılmasıyla risk altındaki dokunun (yani penumbranın ) trombolitik tedaviyle kurtarılabilceği üzerinde durmuşlardır. Mismatch volümünü ölçmek için kullanılan metodlar genellikle görsel bakı veya manuel hesaplama yoluyla yapılmaktadır. Manuel metod çok zaman alıcı ,tamamıyla kantitatif olmayan ve tetkiki yapana bağlı değişim gösteren bir metoddur. James ve arkadaşları; bu çalışmada DAG ve MTT imajlarından mismatch hesaplayıp manuel tekniğe göre daha kısa süren (15 dk'dan az) ve kantitatif bir yöntem olan semiotomatik teknik kullanmışlardır. Bu teknikte kullanıcı lezyon sınırlarına noktasal işaretler koyduktan sonra software bu noktaları birleştirip alanı hesaplamıştır. Ayrıca araştırmacılar bu çalışmada standart volümdeki kontrast maddenin çift doz şeklinde verilmesiyle MTT imajlarındaki gürültünün azalacağını SNR artacağını düşünmüşler ve buna bağlı olarak perfüzyon imajlarındaki kalite artıp mismatch daha sağlıklı değerlendirilebilmiştir (52).

Bizim çalışmamızda 0,1mmol/kg dan kontrast madde tek doz şeklinde verildi ve bulgular görsel olarak değerlendirildi. Mismatch ise MTT, rCBV, rCBF ve TTP haritalarının tek tek difüzyon ağırlıklı görüntülerle karşılaştırılmasıyla yapıldı. Her bir haritadan penumbra varlığı araştırıldı.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise fare infarkt modelinde gecikmiş perfüzyonu incelemektir. Böylece spontan reperfüzyon ve iskemik penumbra arasındaki ilişki

aydınlatılacaktı. Bu çalışma 8 fareyle ASM'nın fototrombotik oklüzyonu sonrasında 72 saat boyunca 1,5 T MR ile T2A, DAG, perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PAG) imajları ile incelenmesi penumbranın , nörolojik defisit skorunun mikroanjiografinin ve histopatolojik korelasyonun yapılmasıyla elde olunmuştur. Bir kısım farede rCBF, ASM oklüzyonundan yaklaşık 6 saat sonrasında özellikle de ilgili korteks bölümünde artış göstermiştir. Bu model spontan reperfüzyona örnektir. Önceki deneysel çalışmalarda spontan reperfüzyon 3 ila 8 saat arasında izlenmiş olup bu çalışmada ve klinik hasta modellerinde ise 6 saatte gözlenmiştir. Fotokimyasal olarak uyarılmış trombüs başlangıçta proksimal ASM'deki akımı engellemiş zamanla oklüzyon derecesi distal ASM bölümlerine de genişlemiştir. Korteks ve striatumdaki superfisyel kapillerde fibrinden zengin mikrotrombüsler izlenmiştir. rCBF zamanla düşüş göstermiş ve en düşük seviyeye ASM oklüzyonunun 6. saatinde ulaşmıştır. Daha sonra dağınık trombüsün endojen trombolitik mekanizmalarla ( leptomeningeal kollateral sirkülasyon, lökosit infiltrasyonu ) ile iskeminin 6. saatinden itibaren çözülmeye başladığı ve bunun sonucunda rCBF'de önemli artış saptandığı göze çarpmıştır. İnfarkt alanının zamana bağlı olarak artmasına sekonder penumbra zamanla azalır. İskeminin 1-12 saatleri arasında izlenir, özellikle penumbranın 6-12 saatler arasında değişim göstermemesi klinik verilerle de kanıtlanmıştır. Penumbra veya kurtarılabılır alanın 12 saat gibi uzun bir süre boyunca varolması iskemik inme tedavi stratejisini geliştirecektir. Böylece efektif reperfüzyon sağlanıp penumbranın kurtarılması ve infakt alanının genişlemesi önlenir. Bu çalışmada göze çarpan diğer bir bulgu ise gecikmiş perfüzyonun serebral kolleteral dolaşıma bağlı olduğudur. Serebral kolleteral sirkülasyon ; özellikle leptomeningeal damarlarla sekonder kolleteral damarlar arasında olanlar , serebral iskemi hemodinamiğinde esas rolü oynamaktadırlar.

Kolletaral damarların gösterilmesinde konvansiyonel anjiografi gold standart olup noninvaziv teknikler sınırlı rezolüsyonları nedeniyle bu konuda yetersiz kalmaktadır.

Çalışmadaki en önemli bulgulardan biri , gecikmiş perfüzyon bulgularının penumbra ile iyi korelasyon göstermesidir. Gecikmiş perfüzyon bulgusu ,sekonder kolleteral kan akımının bir kanıtı olup bozulmuş hemodinamik dengeyi göstermektedir.Kolleteral sirkülasyonun penumbra bölgesindeki akımı korumak ve parçalanmış trombüslerin temizlenmesini kolaylaştırmak gibi hemodinamik etkileri vardır.

Ancak bütün vakalarda infarkt alanın genişlemesini önlemek için kolleteral akım varlığı gerekli değildir.Chen ve arkadaşlarının çalışmasında erken gelişmiş leptomeningeal kan akımının saptanması veya gecikmiş perfüzyon bulgusunun görülmesi ,oklüde ASM 'de 6 saatte gelişen spontan reperfüzyonla bağlantılı bulunmuştur. Buna bağlı olarak iskemik alanda rCBF artmıştır. Ayrıca tüm bu olaylar penumbra varlığını 12 saate kadar uzatmış ve trombolitik tedaviye olanak sağlamıştır. Bu sayede daha geniş ASM infarktı önlenmiş olup infarkt alanı kortekste sınırlı kalıp striatuma ilerlememiştir.Ancak 4 farede hem korteks hem de striatum etkilenmiş olup bunun nedeni diğer gruba göre daha uzun süren gecikmiş perfüzyon ve gecikmiş reperfüzyon zamanı olarak saptanmıştır. Bu da bize erken gelişmiş efektif kollotal kan akımının ve hızlı reperfüzyonun oklüde ASM da ilk 8 saatte gelişen infarktın genişlemesini önleyeceğini göstermiştir. Tüm bu bilgiler ışığında söz konusu çalışmada elde edilen sonuç kolleteral kan akımı diğer bir adıyla gecikmiş perfüzyon bulgusu ve erken reperfüzyonun; penumbra alanın korunması ve infarkt alanının genişlemesini önleyen 2 kritik faktör olduğudur (53).

Bizim çalışmamızda hastaların hastaneye ilk başvuru döneminde akut infarkt tanısıyla perfüzyon incelemesi yapılmıştır ancak hastaların prognozu ve klinik durumları hastalara tekrar ulaşılamadığı için değerlendirilememiştir.

Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise nöral görüntüleme yöntemlerinin ışığı

altında akut inmede tedavi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 3 ana grup görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Sözü edilen gruplardan ikisinde MR ile difüzyon perfüzyon mismatch saptanan hastalara tedavi olarak Intravenöz desmoteplase infarktın ilk 3-9 saatleri arasında verilmiş ve pozitif doz-yanıt ilişkisi yanı sıra olumlu klinik sonuçlar ve reperfüzyon sağlanmıştır (DIAS ve DEDAS). Üçüncü grupta intravenöz tPA tedavisi uygulanan hastalarda olumlu klinik veriler ve MR ile erken reperfüzyon tespit edilmiştir (DEFUSE). İki büyük grup çalışma ise infarkttan 3 saat sonrasında uygulanan trombolizisin faydalarını gösterme amacıyla yapılmış ancak görüntüleme bazlı çalışma kriterlerine göre başarısız olmuştur (EPITHET ve DIAS-2) (54).

Bizim çalışmamızda hastalar terapötik olarak etkin olabilecek zamandan sonra başvurdukları için inmeye yönelik tedavi verilmemiştir.

Schaefer ve arkadaşlarının derledikleri çalışmalara göre perfüzyon imajlar akut inmenin saptanmasında DAG göre daha az sensitif bulunmuştur. rCBV, rCBF ve MTT'nın inme saptamadaki sensitivitesi %74 - 84 arasında değişmektedir. Perfüzyon imajlarında atlanan lezyonların nedenleri şunlardır: DAG imajlarda saptanan küçük anormal alanlar perfüzyon imajlarının rezolüsyonun az olması nedeniyle saptanamayabilir olması ve erken reperfüze olan lezyonların perfüzyonda izlenememesidir. Perfüzyonun spesifitesi %96-100 arasında değişir. Yanlış pozitif sonuçlar iskemik ama canlı hipoperfüze alan varsa gözlenir. DSK ile uygulanan perfüzyon imajlarında doğru bir değerlendirme yapabilmek için dikkat edilmesi gereken noktalar: hasta hareketi, kontrast bolusunda gecikme, kontrast bolusunun dağılımı ve hava veya metalik objelere bağlı suseptibilite artefaktlarından kaynaklanan hatalardır. İnceleme yapılırken bu tuzaklara dikkat etmek gerekmektedir. İnfarktların büyük çoğunluğunda DAG 'daki infarkt volümü postiktal dönemden 2-3 gün sonrasında artar. Yapılan araştırmaya göre CBV ile DAG haritalarındaki infarkt alanı birbirleriyle benzer özellikte olup bu alan da en son infarkt volümüne eşittir. Bir başka deyişle

DAG; CBVdeki lezyon alanı kadar büyüme gösterir. CBF veya MTT alanları ile son infarkt volümü arasındaki korelasyon daha düşüktür. Küçük damar infarktlarında ( perforatör infarktlar ve distal embolik infarktlarda ) ilk elde edilen perfüzyon ( CBV, CBF, MTT ) ve difüzyon lezyon volümleri genellikle aynı olur ve lezyon volümü ya çok az büyür ya da hiç büyümmez. Difüzyon alanı perfüzyon alanından daha büyük veya difüzyonda kısıtlılık olduğu halde perfüzyonda anormallik saptanmıyorsa bu erken reperfüzyon göstergesidir ve bu durumlarda lezyon volümünde artış beklenmez. Perfüzyon imajlarda lezyon izlenen ama difüzyonda lezyon saptanmayan hastalarda damarlarda proksimalde oklüzyon veya kritik stenoz var demektir, penumbra kolleterallerle perfüze olmaktadır. DAG anormallikler kolleteralizasyona ve reperfüzyon zamanlamasına bağlı olarak gelişir. Reperfüzyon tedavisi için adaydırlar. Perfüzyondaki anormal alan difüzyondakinden fazlaysa ; damarlarda proksimalde oklüzyon veya kritik stenoz mevcuttur. Penumbra kollaterallerle kısmi perfüze olmaktadır. DAG infarkt alanı perfüzyondaki lezyon alanının bir kısmı ya da tamamını kapsayacak şekilde genişleyebilir. Bu durum kolleteralizasyona ve reperfüzyonun zamanlamasına bağlıdır. Reperfüzyon tedavisi uygulanmalıdır. Perfüzyon ve difüzyon alanları birbirine eşitse genellikle lakünleri ya da distal oklüzyonu temsil eder ama proksimalde de oklüzyon olabilir. Tüm bölgede infarkt oturmuştur ve kurtarılacak riskli alan yoktur (55).

Shaefer ve arkadaşlarının derledikleri bir çalışmada ağır hipoperfüze dokusu bulunan (>6 saniye MTT ) infarkt hastalarından intravenöz ( IV ) yolla tPA verilenlerle geleneksel yöntemle tedavi edilenler karşılaştırılmış olup IV tPA ile daha büyük oranda dokunun kurtarıldığı saptanmıştır (55). Diğer bir çalışmada başarılı bir intra arteriyel trombolizise bağlı rekanalizasyona rağmen bazı infarktlarda penumbra alanına doğru büyüme gözlenmiştir.(56) Bir çalışmada başarılı şekilde intra arteriyel rekanalizasyon uygulanan vakalarda, irreversibl infarkte dokunun belirlenmesindeki eşik değer Tmax ( pik konsantrasyona ulaşması için gereken süre )

6-8 sn veya daha uzun olmasıdır. Bir başka çalışmada ise ilk zamanlarda hipoperfüze alan barındıran infarktli olgulara intra arteriyel tromboliz uygulanmış ve CBF artmıştır. Bu hastalar ilk zamanlarda hipoperfüzyon saptanan sonrasında da hiperperfüzyon gelişmeyen hastalarla karşılaştırılmış ve sonuçta daha yüksek infarkt insidansı gözlenmiştir. Ayrıca TTP gecikmesinin düzeyi IV tPA uygulanan akut stroklu vakalardaki rekanalizasyon oranı ile koreledir (57,58). Beyin infarktında hemorajik transformasyon, iskemik doku içine kanamaya bağlı peteşiden parankimal hematoma kadar değişen oranda görülebilir. Serebral infarktın ilk 2 haftasında %15-26 oranında görülürken ilk aya kadar olan sürede bu oran %43'e çıkar. Beyin infarktlarında hemorajik transformasyon görülmesinin altındaki predispozan etmenler; etioloji (hemorajik transformasyon embolik infarktlarda daha sık görülür), reperfüzyon, iyi kollateral sirkülasyon, hipertansiyon, antikoagulan tedavi, trombolitik tedavi, rekanalizasyonun uzun sürmesi, trombosit sayısı düşüklüğü ve yüksek glikoz seviyesidir (59,60). Hemorajik transformasyonun patofizyolojisini açıklayan mekanizma şu şekildedir. Şiddetli iskemi serebral mikrovasküleritenin ve kan - beyin bariyerinin bozulmasına neden olur. Reperfüzyon ise zarar gören kapillerden kan ekstravazasyonuna; peteşial kanamadan serebral hematoma kadar değişen lezyonlara neden olur (59,60). Schaefer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğuna sahip inme hastalarının (proksimal inme), mismatch saptanmayan hastalara göre (distal veya lakuner inme) daha kötü prognoza sahip olduğunu bulmuştur. Difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğu volümü klinik prognozla bağlantılıdır (55).

Bizim çalışmamızda hastalardan ikisinde hemorajik transformasyon izlendi. Hastaların CBV, CBF, MTT, TTP perfüzyon haritalarına göre penumbra belirlendi. Bu haritalara göre CBV'de 1, CBF'de 3, MTT ve TTP'de ise 4 hastada penumbra varlığı belirlendi. Hastalara tetkik sonrası ulaşılamadığı için penumbra varlığının prognoza etkisi ve son infarkt volümünün belirlenmesinde en etkin ve faydalı perfüzyon haritasının varlığı saptanamadı.

Kane ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 82 akut infarktli hastanın ilk klinik verilerinin alınmasından, MR difüzyon ve perfüzyon görüntüleme yapılmasından sonra 3 ay fonksiyonel sonuçları değerlendirilmiştir. Fonksiyonel sonuçlar ile MTT veya CBF haritalarından görsel olarak uyumsuzluk saptanan hastalardaki lezyon volümü arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada uyumsuzluk saptanan hastalarda uyumsuzluk ile fonksiyonel sonuçlar arasında ilişki bulunamamıştır. Uyumsuzluk varlığı tek başına hastaların prognozunda etkili bir faktör olmayıp diğer faktörler, örneğin: reperfüzyon sonucu daha belirgin şekilde etkilemektedir (61).

Bizim çalışmamızda hasta prognozları hastalara ulaşılamadığı için değerlendirilememiştir.

Sanak ve arkadaşları infarktli vakalarda NIHSS'de ( The National Institutes of Health Stroke Scale ) nörolojik defisit derecesi ile DAG'daki infarkt volümü arasındaki mismatch yani Klinik – Difüzyon Uyumsuzluğu ( KDU ) incelemiştir. KDU, NIHSS>8 ve infarkt volümü DAG<25 ml ise mevcuttur. KDU; difüzyon-perfüzyon uyumsuzluk ile karşılaştırılmış ve belirgin benzerlik ve yüksek spesifite dikkati çekmiştir (62).

Sanak ve arkadaşları inme sonrası ilk üç saatte IV trombolitik verilen 79 hastayı retrospektif olarak incelemiş ve trombolizis öncesi KDU saptanan bu hastalarda daha iyi klinik sonuçlar saptanmıştır (62).

Ancak Lansberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inme sonrası 3-6 saat arasında IV trombolitik verilen hastalarda iyileşme difüzyon perfüzyon mismatchle korele iken KDU ile korele bulunmamıştır (63).

Bizim çalışmamızda KDU indeksi kullanılmamış olup hastalara terapötik tedavi uygulanmadı.

Lee ve arkadaşlarının hipotezleri ise TTP haritası baz alınarak elde edilen difüzyon perfüzyon mismatch bulgusu saptanan hastalarda; rCBV oranının hastaların ilerleyen zamanlardaki infarkt alan genişlemesi riskini öngörebilmesidir. Bunu ispatlamak için iskemi

bulguları yaklaşık 24 saat önce başlayan ve yapılan MRG'de akut ASM infarktı saptanan 60 hastanın perfüzyon haritaları çıkarılmıştır. Bu hastaların 41 tanesinde (%68,3) diffüzyon-perfüzyon mismatch saptanmıştır. Takip MR'larda bu 41 hastadan 19 tanesinde (%31,7) iskemik lezyon sahasında genişleme bulunmuştur. Dikkati çeken bulgu iskemi sahası genişleyen hastaların diğer hastalara nazaran rCBV oranının belirgin düşük olduğudur. Bu çalışma ile akut iskemik inmede TTP haritası üzerinde elde edilen diffüzyon-perfüzyon mismatch bulgusu varsa perfüzyonda izlenen düşük rCBV oranı infarkt alanının genişlemesi yönünde anlamlı veri sunmaktadır. Yine bu çalışma diğer çalışmalarla karşılaştırılmış ve bazı veriler sunulmuştur. Özellikle ilk 4 saatte TTP imajları risk altındaki dokuyu en spesifik ve sensitif şekilde gösteren haritadır. Ancak bu eşik değerin ve bulgunun zayıf noktaları vardır. Bunlar şiddetli arteriyel oklüziv değişiklikte iskemik penumbranın benign oligemiye sekonder daha abartılı görünümüdür. Daha önceki çalışmalarda MTT haritası ile bulunan diffüzyon perfüzyon mismatch (DPM) varlığının iskemik lezyonun son volümü tahmin edemeyeceği yönündedir. Bu çalışmada DPM pozitif hastalarda negatif gruba göre ciddi ASM stenoz varlığı belirgin daha yüksek bulunmuştur. Bu durum bu sahaların iskemik penumbradan daha ziyade benign oligemiyi temsil ettiğini düşündürmektedir. Infarkt alanı genişlemesi kollateral sirkülasyonla derecesi ile bağlantılı olup bu da vasküler stenoz derecesini göstermektedir (64). Bir çalışmada hiperakut iskemik inme sonrasında infarkt alanının büyümesinin kollateral sirkülasyon derecesi ile bağlantı bulunmuştur. Yine bu çalışmada anjiyografide belirgin zengin kollateral sirkülasyona ve DPM sahip hastaların takiplerinde kollateral sirkülasyon derecesinin risk altındaki dokunun kaderini belirleyen önemli bir nokta olduğu vurgulanmıştır. Kollateral sirkülasyonu belirlemek için anjiyografi uygulaması güç olduğu için bu çalışmada araştırmacılar rCBV 'yi kollateral sirkülasyon değerlendirmek için kullanmışlardır (65,66,67).

Hiperakut iskemik inmede iskemik penumbranın saptanması ve hızlı şekilde trombolitik

tedaviye başlanması prognoz açısından önemlidir. Ancak DPM bulgusunun sadece TTP veya MTT haritalarına göre yapılması güvenilir değildir. Bu bulgulara rCBV oranının eklenmesi risk altındaki dokuyu daha gerçekçi göstermektedir. Bu çalışmada infarkt sahası genişleyen ve genişlemeyen hastalarda spontan rekanalizasyon bulgusu karşılaştırılmıştır. Spontan rekanalizasyon her 2 grupta da aynı bulunmuştur ve spontan rekanalizasyon varlığının iskemik lezyonun genişlemesinde anlamlı olmadığı saptanmıştır (64).

Beng 'in yazdığı makalede inme gelişen hastalarda bireysel patofizyolojinin anlaşılması ve kişiye özel tedavinin sağlanabilmesi için MR 'ın katkılarında sözedilmiştir. Üç MR stratejisi tartışılmış , ilki ; akut iskemik inmede ; diffüzyon-perfüzyon mismatch ,deoksijenizasyon ( beynin oksijen kullanımı ve oksijen seviyesi) ve rekanalizasyon tedavisi uygulanan hastalarda kan beyin bariyeri geçirgenliğidir. İkincisi multimodal MR kullanımı ile inme mekanizmasını ve inmeye neden olan spesifik faktörlerin ( patent foramen ovale ,infektif endokardit vb) varlığının etkileri ve son olarak da rekürren inmenin önlenmesine yönelik karotid arterlerin hemodinamik göstergeleri ve plak varlığının saptanmasıdır (68).

İnmede terapötik prensip arteriyel rekanalizasyon ve antegrad perfüzyonun sağlanmasıdır. Bu sebepten inme semptomlarının başlamasından itibaren ilk 3 saatte başvuran hastalara tPA tedavisi uygulanmaktadır. Ancak elde edilen verilere göre tPA tedavisi uygulanan her 100 hastadan 32'si daha iyi duruma gelmiş, 3'ü daha tedavi sonucunda kötüleşmiş 1 tanesi ise tPA kullanımına bağlı gelişen intraserebral hemoraji sonucu ölmüştür. Bu sonucun nedenleri ise şu şekilde açıklanmaktadır. Bireysel hemodinamik karakterleri çok değişken olduğu halde uygulanan tedavi bireysel değil standardize edilmiş durumdadır. Diğer bir neden ,uygulanan inme tedavisinin ( intravenöz ya da intraarteriyel fibrinolizis ve endovasküler medikal tedavinin ) gold standart olmayışıdır. tPA tedavisinin semptom başlangıcından itibaren ilk 3 saatte uygulanıyor olması tedavi uygulanan hasta sayısını da

kısıtlamaktadır (69).

Trombolizin hızla gerçekleştirilmesi gerekmektedir, çünkü yararlılığı zamanla düşüp kanama riski ise artmaktadır. Şimdiye kadar zamanlama, klinik semptomların başlaması baz alınarak yapılmıştır. Ancak nöroradyolojideki gelişmelerle birlikte MR tabanlı zamanlama hastaların prognozlarının belirlenmesinde rekanalizasyon tedavisinden yarar görebilecek hasta seçiminde ve tedavi komplikasyonlarının azaltılmasında faydalı olacaktır (68).

MRI görüntüleme ile saptanan diffüzyon –perfüzyon mismatch haritaları bu konuda gold standart kabul edilen PET ile uyumlu bulunmuştur (70).

Mismatch (uyumsuzluk) varlığı 24 saate kadar devam edebilmekte olup penumbra zamanla azalmaktadır. Diffüzyon perfüzyon mismatch varlığı 3 saatten sonra da rekanalizasyon tedavisinin faydalı olabileceğini göstermiş ve faz 2 desmateplase ile yapılan çalışmada 3 saatten sonra trombolizis gerçekleştirilmiş ve işe yaramıştır (71,72).

Diffusion - weighted Imaging Evaluation For Understanding Stroke Evolution (DEFUSE) isimli çalışmada inme başlangıcından 3-6 saat sonra gelen mismatch saptanan hastalara tPA tedavisi verilmiş ; rekanalizasyon ve infarkt büyümesinde azalma saptanmıştır (73).

Iskemik alandaki hemodinamik değişiklikler ve deoksijenizasyon ( Oksijen Extraction Fraktion-OEF ) takip edilerek izlenebilir. PET, BOLD ( blood oxygen level dependent ) ve gradient eko T2\* imajlarında beyin dokusunun canlılığı hakkında bilgi sahibi olunur.

OEF'deki artış deoksihemoglobin miktarındaki artışı yansıtır risk altındaki beyin dokusunun metabolik durumu hakkında endişe yaratır. GRE imajlarında izlenen hipointens beyin alanları serebral sirkülasyonun düzenlenmesi için akut tedavi gereken sahaları işaret eder. GRE doku canlılığını göstermekle birlikte suseptibilite artefaktları yöntemi kısıtlamaktadır (74,75,76,77,78,79).

Son yapılan multisentrik bir çalışmaya göre trombolitik tedavi sonrasında gelişen semptomatik intrakranial hemoraji riski DAG lezyon volümüyle birlikte artış göstermektedir.

DEFUSE çalışmasına göre DAG geniş lezyon volümü ve geniş ciddi hipoperfüzyon bulguları malign profil sergilemektedir (74,75,76,77,78,79).

Diffüzyon ve perfüzyon imajlarla saptanan iskemik bölgede rekanalizasyon tedavisi sonrası hemorojik transformasyon riskini arttıran faktörler: DAG lezyon volümü ,Apparent Diffusion Coefficient (ADC) ve hipoperfüzyon derecesidir. Bu bulgulara ek olarak riski arttıran diğer faktörler: lökoriazis, serebral mikrokanamalar erken parankimal kontrastlanma ve erken BOS hiperintensitesidir (68,80,81,82,83).

Kan beyin bariyerinin bozulması hemorojik transformasyon için predispozan bir faktördür. Normalde Gadolinium (Gd) kan beyin bariyerini geçmez ancak inme veya tümör gibi kan beyin bariyerinde hasarlanma varsa kontrastlanma izlenir. Oh Young Bang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut iskemik inmede kan beyin bariyerinin disfonksiyonu ile permeabilite değişiklikleri ve rekanalizasyon tedavisi sonrası hemorojik transformasyon gelişimi incelenmiştir (68,84,85,86).

Beng ve arkadaşlarının çalışmasına göre tedavi öncesinde MR perfüzyon ile permeabilite değişiklikleri saptanan hastalarda hemorojik transformasyon riski artmıştır. MR ile penumbra saptanan hastalarda ( yani potansiyel olarak rekanalizasyondan yarar görebilecek hasta grubu ) bozulmuş kan beyin bariyeri varsa bu hastalar yüksek hemorojik transformasyon riski nedeniyle uygulanan tedaviden zarar görür. MR bulguları ile inme tedavisi bireyselleştirilip hastaların prognoza katkıda bulunmak olasıdır (85,86,87,88).

Bir diğer konu klinik bulgular ve etkilenen alanın birbiriyle olan ilişkisidir. Etkilenen alan lokalizasyonu etkilenen alan volümünden çok daha önemlidir. Kortikospinal traktusu tutan bir infarkt alanıyla aynı volümde daha az kritik bir alanın tutulumu farklı klinikler gösterecektir. Lev penumbra alanlarının saptanmasında normal volümetrik incelemedense lokalizasyon ağırlıklı skorlamanın daha yerinde olacağı üzerinde durmuştur. Reperfüzyon tedavisi öncesi

mismatch alanının lokalizasyonu tedavinin faydalarını tahmin etmekte yardımcı olacaktır (88,89,90).

DAG izlenen infarkt paterni inme etiyolojisi , tekrar edebilirliği ve prognozu hakkında bilgi verir. Diffüzyon ağırlıklı imajlarda izlenen multipl vasküler odakta küçük akut lezyonlar inme mekanizmasında altta yatan etkenin proksimal bir kaynaktan atan emboliler olduğunu gösterir. ADC harita görüntüleri diffüzyon ağırlıklı imajlarla birlikte değerlendirildiğinde lezyon yaşı hakkında fikir sahibi olunur. Diffüzyonda multipl sayıda ve farklı yaşlardaki lezyonlar rekürrens varlığını ve iskemik olaylar için artmış riski temsil eder (91,92,93,94 ).

T2\* ağırlıklı görüntülerde kortikomeningeal mikrokanamalar enfektif endokardit hastalarında görülür. Bu hastaların uygun tedavisi antimikrobial tedavidir ve hastalara antitrombotik tedavi uygulanırsa sonuç ölümcül olabilir. Patent foramen ovale olguları iskemik inme için potansiyel risk taşırlar ve DAG farklı infarkt paternleri sergiler. Patent foramen ovale hastalarında özellikle posterior sirkülasyona dağılmış multipl embolik infarkt alanlarının varlığı dikkati çeker. Bu hastalarda valsalva manevrasıyla kan akımı posterior sirkülasyonda daha belirgindir. Bu çalışmada proximal ASM lezyonlarının küçük derin yerleşimli infarktlara sebep olduğu ve bu hastalarda (yani ana damarlarında aterosklerotik plak barındıran hastalarda) rekürren inme gelişiminin ve uzun dönemde kötü prognozun varlığı gözlenmiştir (95,96,97,98,99).

Bir çalışmada rekürren intrakranial hemoraji görülen hastalarda laküner infarktlarda ( %62 ) diğer infarkt tiplerine göre ( %21-30 ) daha belirgindir. Bu sonuçlar GRE kullanımı ile agresif antitrombotik tedavi ve multipl mikrokanama görülen vakalarda olabilecek kanama komplikasyonlarının önüne geçilebileceğini göstermektedir (100,101).

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise intrakraniyel büyük arterlerdeki aterosklerozdan kaynaklanan inmenin ( AKİ ) diğer inme subtiplerine göre farklı DPM ve MR Anjiyografi –DAG

mismatch profili gösterdiği hipotezi savunulmuştur.

Bu çalışmada akut ASM inme semptomları başlamasından itibaren 6 saate kadar başvuran 86 hastadan ,19'unda (%22,1) AKİ saptanmıştır.AKİ hastalarında göze çarpan farklar; DPM oranının daha geniş ama daha az hipoperfüzyon olduğu idi. Bu bulgular bu tür hastaların rekanalizasyon tedavisine daha iyi yanıt vereceğinin bir göstergesi kabul edilmiştir.Çalışmada iyi kollateral ağa sahip olan hastalarda kötü kollateralizasyonlulara göre daha geniş hipoperfüze olan alan izlenmektedir. Ancak kollateralizasyon ne kadar iyiye penumbra alanında büyüyen infarkt sahası o kadar sınırlı kalacaktır. Yine bu çalışmaya göre diğer inme subtiplerdeki hastalara göre AKİ hastalarına uygulanan rekanalizasyon tedavisinin daha iyi sonuçlar vereceği söylenmektedir. Bunun nedeni ise AKİ hastalarının diğer subtiplere göre daha iyi kollateralizasyon geliştirmesi ile ilgili bulunmuştur. Akut inmeli vakalarda kollateral akımın durumu ile trombolizis tedavisinden elde edilecek sonuç arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur.

AKİ hastalarında izlenen iyi kollateralizasyon varlığı ise oklüzyonun zaman içinde gelişmesi ile bağlantılıdır. Kardiyoembolik inme veya kriptojenik emboliye bağlı inmede ise olayın ani gelişmesi nedeniyle kollateralizasyon oluşmamaktadır. Bu mekanizmaya göre inme gelişmeden önce damarın tamamen tıkanması zaman almakta ve bu da yeterli kollateralizasyon gelişmesini sağlamaktadır.

Bizim hastalarımızın büyük çoğunluğu büyük damar tıkanıklığına bağlı infarkt gelişen hastalardı. Hastalar tedavi protokolüne alınmadığı için rekanalizasyon açısından yorum yapılamadı.

CBF doku canlılığını gösteren en iyi parametre olup bu da glikoz ve oksijen (O<sub>2</sub>) taşıyan kan akımına bağlıdır. CBF düşmeye başladığında beyin MTT ve CBV'yi arttırarak glikoz ve O<sub>2</sub> miktarını dengelemeye çalışır.

Sorensen ve arkadaşlarının yaptığı incelemede rCBV ve rCBF haritaları infarktın volümünü en iyi tahmin eden haritalar olarak bulunmuştur. Ancak bu haritalarda özellikle beyaz maddede lezyonun sınırlarının belirlenmesi daha zor olmaktadır (102).

Sorensen ve arkadaşlarının yanı sıra Cecil ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalara göre MTT veya TTP haritalarının kullanılması ile risk altındaki alanın görsel olarak analizi yapılabilmekte ve perfüzyon defisiti gösteren risk altındaki doku belirlenebilmiştir. MTT haritasına göre TTP ölçümü daha sağlıklı ve pratik bulunmuş. Çünkü MTT haritasının oluşturulabilmesi için bolusun başlangıç ve sonunun doğru bir şekilde belirtilmesi gerekmektedir. Bu parametreler her voksel için ayrı ayrı yapılmalıdır (102).

Schloug, Rohl ve arkadaşlarının yürüttükleri çalışmalara göre CBF infarkt alanının genişlemesinin öngörülmesinde MTT 'ye göre daha güvenilir olarak saptanmış. Ancak CBF harita ölçümleri açık ve kantitatif bulunmamıştır.

Bazı araştırmacılar ise infarkt genişlemesinin öngörülmesinde TTP veya MTT 'yi kullanır. Cecil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan çıkan sonuç ise konsantrasyon zaman eğrilerinden hesaplanan Peak Height - tepe yüksekliği (akım ile ilgili bir değer) ve TTP infarkt alanının büyümesini hesaplamada en çabuk ve kolay yol olarak bulunmuştur (102).

Biz çalışmamızda kantitatif bir yöntem kullanmayıp perfüzyon haritalarını görsel olarak yorumladık. Görsel analizde MTT ve TTP haritalarının yorumlanması CBV ve CBF haritalarına göre daha kolay ve güvenilir bulundu. Hastalarımızdan MTT ve TTP haritalarına göre 4 tanesinde, CBF haritasına göre 3 tanesinde ve CBV haritasına göre 1 tanesinde penumbra pozitif bulundu. Hastalar takipten çıktığı için prognozları ve son infarkt alanları hakkında bilgi sahibi olunamadı. Bu yüzden perfüzyon haritalarının penumbra belirlenmesindeki güvenilirlikleri karşılaştırılmadı.

## 5.SONUÇ :

Akut iskemik inmenin erken tanısı ve tedavisi hastanın yaşam kalitesini belirgin bir biçimde etkilemektedir. Perfüzyon MRG'nin kullanılması akut infarkt tanısı ve tedavisinde yol gösterici olmaktadır. Penumbra dinamik bir dokudur, varlığının erken dönemde saptanabilmesi ve tedavisi hastanın prognozunu belirlemektedir. Penumbra varlığının saptanmasında en güvenilir perfüzyon haritası hala tartışmalı olup bu konuda daha çok araştırma yapılmalıdır.

## 6.ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı serebral iskemi sonrası erken tanı ve tedavide MR perfüzyonun önemini vurgulamak ve penumbra belirlenmesinde güvenilir perfüzyon haritalarını tartışmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Serebrovasküler olay tanısı ile Radyoloji anabilim dalına gönderilen ve beyin MR incelemesinde akut infarkt saptanan 20 hastaya 1.5 T MR cihazı (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Almanya ) ile standart kafa sargısı ile DSK görüntüleme yapıldı. Kontrastlı perfüzyon incelemesinde 0,1mmol/kg Gadolinium 3ml/sn injeksiyon hızıyla bolus infüzyon şeklinde verildi. T2\* relaksasyon zamanındaki değişiklikleri gözlemlemek adına Multishot EPI görüntüleme yapıldı. Postprosesing aşamasında DSK perfüzyon parametreleri ve fonksiyon haritaları çıkarılarak değerlendirildi. Perfüzyon haritaları ile difüzyon ağırlıklı görüntüleme görsel olarak karşılaştırılarak penumbra varlığı saptandı.

### **Bulgular:**

Hastaların %80'inde infarkt alanında karşı hemisfere göre CBV ve CBF azalmakta iken %10'luk kesimde karşı hemisfere göre fark saptanmadı. %5'lik bir kesimde ise kan

akımındaki artış dikkat çekici bulundu. Bu durum beynin otoregulasyonu açısından anlamlı olarak yorumlandı. Beklenildiği üzere %90'lık bir grupta kontrast geçiş zamanı ve pik zamanında uzama izlendi. Difüzyon ve perfüzyon haritalarının karşılaştırılmasında ise MTT ve TTP haritalarına göre 4, CBF haritasına göre 3 ve CBV haritasına göre ise 1 hastada penumbra saptandı.

### **Sonuç:**

Akut iskemik inmenin erken tanısı ve tedavisi hastanın yaşam kalitesini belirgin bir biçimde etkilemektedir. Perfüzyon MRG'nin kullanılması akut infarkt tanısı ve tedavisinde yol gösterici olmaktadır. Penumbra dinamik bir dokudur, varlığının erken dönemde saptanabilmesi ve tedavisi hastanın prognozunu belirlemektedir. Penumbra varlığının saptanmasında en güvenilir perfüzyon haritası hala tartışmalı olup bu konuda daha çok araştırma yapılmalıdır. Yapılan araştırmalara ve kendi yaptığımız çalışmaya göre TTP ve MTT haritaları kullanılarak saptanan penumbra alanının daha geniş olduğu gözle çarpılmaktadır. Bu durum şiddetli arteriyel oklüzyon değişikliğinde iskemik penumbranın benign oligemiyeye sekonder daha abartılı görünümüne bağlıdır. Son infarkt alanının gösterilmesinde literatüre göre en güvenilir haritalar rCBV ve rCBF haritalarıdır. Bizim bulgularımız da bu yöndedir.

## **7.SUMMARY**

### **Objective :**

In this trial, our objective is to emphasize the importance of the MR perfusion in the early diagnosis and therapy of cerebral ischemia and to discuss the reliable perfusion maps for identifying penumbra.

**Methodology:**

Participants of this trial have been selected among patients who applied Ege University Radiology department with cerebrovascular event and had an acute infarct which was diagnosed by MR. Among 20 of these patients, DSC imaging with 1.5 T MR Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Germany ) was performed with standard head bandage. At contrast perfusion imaging a bolus of 0,1mmol/kg Gadolinium was injected by a speed of 3ml/sec. Multishot EPI imaging was performed for determining the changes at T2\* relaxation time. The DSC perfusion parameters and function maps were obtained and evaluated at the postprocessing stage. The presence of penumbra was diagnosed by comparing the perfusion maps with diffusion images.

**Findings:**

The 80 percent of the patients had a lesser degree of CBV and CBF at the infarcted area than the contrary hemisphere but at 10 percent of the patients there was no difference with the contrary hemisphere. The 5 percent of the patients had a remarkable blood flow increase. This was thought to be caused by the important role of the brain's autoregulation function. There was an expected delay at 90 percent of the patients in contrast passing time and peak time. By comparing the diffusion with perfusion maps, the penumbra was diagnosed at 4 patients by MTT and TTP maps, at 3 patients by CBF map and at 1 patient by CBV map.

**Results:**

The early diagnosis and evaluation of acute ischemic stroke, improves the patient's quality of life. The perfusion MR has a pathfinder role in the diagnosis and therapy of acute infarct. Penumbra is a dynamic tissue and the treatment after the early identifying of the penumbra, defines the patient's prognosis. The most reliable perfusion map for determining the penumbra is controversial and much more trials are needed to be done about this subject. According to recent trials and our investigation, the penumbra area seems to be larger which is determined

by using the TTP and MTT maps. This condition is due to the exaggerated appearance of the ischemic penumbra secondary to the benign oligemia with severe arterial occlusive changes. In the literature the most reliable maps are rCBV and rCBF maps for demonstrating the last infarct area and our findings are also in the same way.

### **8.KAYNAKLAR:**

- 1) Adams RD (1954) Mechanism of apoplexy as determined by clinical and pathologic correlation. J Neuropathol Exp Neuro 113:1-13
- 2) Mena H, Cadavid D, Rushing EJ. Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases. Acta Neuropathol(Berl) 2004;108(6): 524-530
- 3) Koenig M., Klotz E., Luka B., Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L: Perfusion CT of the Brain: Diagnostic Approach for Early Detection of Ischemic Stroke, Radiology, 209:85-93,1998
- 4)Beauchamp NJ, Barker PB, Wang PY, Vanzijl PCM: Imaging of Cerebral Ischemia, Radiology, 212:307-324, 1999
- 5) Abe O,Aoki S, Shirouzu I,et al. MR imaging of ischemic penumbra, Eur JRadiol 2003; 46: 67-78.
- 6) DeGirolami U, Crowell RM, Marcoux FW(1984) Selective necrosis and total necrosis in focal cerebral ischemia, Neuropathologic observations on experimental middle cerebral artery occlusion in the macaque monkey Neuropathol Exp Neurol 43: 57-71
- 7) Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, 9-11, 1993
- 8) Lee KH, Cho SJ, Byun HS, Na DG, Choi NC, Lee SJ, Jin IS, Lee TG, Chung CS: Triphasic perfusion CT in acute MCA stroke: a corelation with angiographic findings, Arch Neurology, 57:990-9, 2000

- 9) Mohr JP, Sacco RL: Classification of ischemic strokes: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yasu FM, Stroke :Pathophysiology, Diagnosis and Management, Second Edition, New York, Churchill Livingstone 1992,0271-84
- 10) Dahnert W:Radiology Review Manual, Fourth Edition, Baltimore, Maryland, William & Wilkins 1999, 181-182, 244-246
- 11) Brain Perfusion Imaging Phillips MD,Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke 2001;1;4
- 12) Tanner SF, Cornette L, Ramenghi LA, Miall LS, Ridgway JP, SmithMA, et al. Cerebral perfusion in infants and neonates: preliminary results obtained using dynamic susceptibility contrast enhanced magnetic resonance imaging. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88(6):F525.
- 13) Yoshiura T, Wu O, Sorensen AG: Diffusion MR imaging, perfusion MR imaging, and spectroscopy. Neuroimag Clin N Am 9:439-453, 1999
- 14) Atlas SW. Magnetic resonance imaging of brain and spine, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2009; 1768-1783.
- 15)Calamante F, Thomas DL, Pell GS, Wiersma J, Turner R. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. J Cereb Blood Flow Metab 1999;19(7):701.
- 16)Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. AJNR Am J Neuroradiol 1999;20(1):
- 17) Lee SH, Rao KCVG, Zimmermann RA: Cranial MRI and CT, Fourth Edition, USA, McGraw-Hill 1999, 557-99

- 18) Lownie S: Cerebral Angiography In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yasu FM (ed), Stroke: Pathophysiology, Diagnosis and Management, 2nd ed, New York Churchill Livingstone 1992, 215-40
- 19) Gamache FW: Comparison of Global and Focal Cerebral Ischemia In; Wood JH(ed), Cerebral blood flow, McGraw-Hill, New York 1987, 518
- 20) Osborn AG; Diagnostic Neuroradiology, St Louis, Mosby-Yearbook, 117-151, 330-398, 1994
- 21) Osborn AG, Tong KA: Handbook of Neuroradiology: Brain and Skull, Second Edition, St Louis, Mosby-Yearbook; 373-385, 1996
- 22) Grossmann I. R., Yousem M. D. : The Requisites in Neuroradiology , Second Edition, Mosby – Yearbook; 183-196, 2009
- 23) Scott W Atlas: Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine, 557-611, 1996
- 24) Okazaki H: Fundamentals of Neuropathology, Second Edition, Igaku-Shoin, Tokyo 27-70, 1989
- 25) Wintermark M, Thiran JP, Maeder P, Schnyder P, Meuli R: Simultaneous Measurement of Regional Cerebral Blood Flow by Perfusion CT and Stable Xenon CT: A Validation Study, AJNR Am J Neuroradiol, 22:905-914, 2001
- 26) Mayer TE, Hamann GF, Baranczyk J, Rosengarten B, Klotz E, Wiesmann M, Missler U, Altedomeburg GS, Brueckmann HJ: Dynamic CT Perfusion Imaging of Acute Stroke, AJNR Am J Neuroradiol, 21: 1441-1449, 2000

- 27) Bruning R, Penzkofer H, Schopf U: Calculation of Absolute Cerebral Blood Volume and Cerebral Blood Flow by Means of Electron-Beam Computed Tomography (EBT) in Acute Cerebral Ischemia, *Radiology*, 38: 1054-1059, 1998
- 28) Bryan R, Levy L, Whitlow W, Killian J, Preziosi T, Rosario J: Diagnosis of Acute Cerebral Infarction: Comparison of CT and MR Imaging, *AJNR Am J Neuroradiology*, 12: 611-620, 1991
- 29) Tuncel E.: *Klinik Radyoloji*, İkinci baskı, Nobel&Güneş; 891-901, 2007
- 30) Ueda T, Maley JE, Yuh William TC, et al, Outcome of acute ischemic lesions evaluated by diffusion and perfusion MR imaging, *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20; 983-989.
- 31) Yoshiura T, Wu O, Sorensen AG: Diffusion MR imaging, perfusion MR imaging, and spectroscopy. *Neuroimag Clin N Am* 9:439-453, 1999
- 32) Atlas SW. *Magnetic resonance imaging of brain and spine*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams& Wilkins, 2009; 1768-1783.
- 33) Kim, S.G., 1995. Quantification of regional cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping. *Magn. Reson. Med.* 34, 293– 301.
- 34) Koziak M, Winter J, Lee Y, Thompson T, St. Lawrence K, Validation study of a pulsed arterial spin labeling technique by comparison to perfusion computed tomography, *Magnetic Resonance Imaging* 26 (2008) 543–553
- 35) Beanchamp NJ, Ulug AM, Passe TJ, et al: MR diffusion imaging in stroke: Review and controversies. *Radiographics* 18:1269-1283, 1998.

- 36) Stejskal EO, Tanner JE: Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 42:228-292, 1965
- 37) Tanner SF, Cornette L, Ramenghi LA, Miall LS, Ridgway JP, Smith MA, et al. Cerebral perfusion in infants and neonates: preliminary results obtained using dynamic susceptibility contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(6):F525.
- 38) Çallı C., Perfüzyon MR görüntüleme, 27. Ulusal Radyoloji Kongresi. Antalya 2005:150-156
- 39) Yünter N., Perfüzyon, Fonksiyonel MRG, MR Spektroskopi, Klinik uygulamalar, 1. Ulusal Manyetik Rezonans Kongresi İzmir. 2000; 43-45
- 40) Thurner MM, Castillo M. Imaging in acute stroke. *Eur Radiol* 2005; 15:408-415.
- 41) Edelman, R.R., Siewert, B., Darby, D.G., Thangaraj, V., Nobre, A.C., Mesulam, M.M., Warach, S. Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency (STAR) sequences: applications to MR angiography. *Radiology* 1994;192,s513– 520.
- 42) 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.
- 43) Calamante F, Thomas DL, Pell GS, Wiersma J, Turner R. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19(7):701.
- 44) Barbier EL, Lamalle L, Decorps M. Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(4):496.

- 45) Wen-Chau Wu and Eric C. Wong, Intravascular effect in velocity-selective arterial spin labeling: The choice of inflow time and cutoff velocity, *NeuroImage* 32 (2006) 122 – 128
- 46) Chen J., Licht D. J., Smith S., Agner S. C., Mason S., Wang S. et al. Arterial spin labeling perfusion MRI in pediatric arterial ischemic stroke: Initial experiences. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 29:282-290 (2009)
- 47) Alsop DC, Detre JA. Reduced transit-time sensitivity in noninvasive magnetic resonance imaging of human cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16(6):1236.
- 48) Gunderman R.B., *Basic Radiology*, M.N. Medical & Nobel; 436-445
- 49) Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007; 369:293-8.
- 50) Latchaw RE. Cerebral perfusion Imaging in acute stroke. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:29-46.
- 51) Jones CE, Wolf RL, Detre JA, et al. Structural MRI of carotid artery atherosclerotic lesion burden and characterization of hemispheric cerebral blood flow before and after carotid endarterectomy. *NMR Biomed* 2006; 19:198-208.
- 52) James JR, Karmen KY, Olaniyi O, Kalnin K, Bruno A, Morris ED; A supervised method for calculating perfusion / diffusion mismatch volume in acute ischemic stroke. *Computers in Biology and Medicine* 2006;1268-1287
- 53) Chen F, Suzuki Y, Nagai N, Sun X, Coudyzer W, Yu J, Marchal G, Ni Y; Delayed perfusion phenomenon in a rat stroke model at 1.5 T MR: An imaging sign parallel to spontaneous reperfusion and ischemic penumbra? *European Journal of Radiology* 61 (2007), 70-78

- 54) Kumar G, Goyal MK, Sahota PK, Jain R; Penumbra, the basis of neuroimaging in acute stroke treatment: Current evidence. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;JNS-11204
- 55) Schaefer PW, Copen WA, Gonzalez RG; Perfusion MRI of Acute Stroke;173-197
- 56) Fiehler J, von Bezold M, Kucinski T, Knab R, Eckert B, Wittkugel O, Zeumer H, Rother J (2002) Cerebral blood flow predicts lesion growth in acute stroke patients. *Stroke* 33:2421–2425
- 57) Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, Starkman S, Vinuela F, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Vespa P, Villablanca JP, Liebeskind DS, Woods RP, Alger JR (2001) Diffusion-perfusion MRI characterization of post-recanalization hyperperfusion in humans. *Neurology* 57:2015–2021
- 58) Derex L, Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Berthezene Y, Philippeau F, Honnorat J, Froment JC, Trouillas P (2004) Influence of pretreatment MRI parameters on clinical outcome, recanalization and infarct size in 49 stroke patients treated by intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Sci* 225:3–9
- 59) Horowitz SH, Zito JL, Donnarumma R, Patel M, Alvir J (1991) Computed tomographic-angiographic findings within the first five hours of cerebral infarction. *Stroke* 22:1245–1253
- 60) Calandre L, Ortega JF, Bermejo F (1984) Anticoagulation and hemorrhagic infarction in cerebral embolism secondary to rheumatic heart disease. *Arch Neurol* 41:1152–1154
- 61) Kane I, Hand PJ, Rivers C, Armitage P, Bastin ME, Lindley R, Dennis M, Wardlaw JM; A practical assessment of magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute stroke: observer variation and outcome. *J Neurol* (2009) 256:1832-1838
- 62) Sanak D, Horak D, Herzig R, Hlustik P, Kanovsky P; The role of Magnetic Resonance

Imaging for Acute Ischemic Stroke , Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech  
Repub 2009; 153(3): 181-187

63) Lansberg MG, Thijs VN, Hamilton S, Schlaug G, Bammer R, Kemp S, et al. Evaluation  
of the clinical–diffusion and perfusion–diffusion mismatch models in DEFUSE. Stroke 2007;  
38: 1826-1830.

64) Lee SY, Cha JK, Kang MJ; Regional Cerebral Blood Volume Ratio on Perfusion MRI on  
the Growth of Infarct Size in Acute Ischemic Stroke, Eur Neurol 2009; 62:281-286

65) Sorensen AG, Copen WA, Ostergaard L, et al: Simultaneous measurement of relative  
cerebral blood volume, relative cerebral blood flow, and tissue mean transit time in patients  
presenting with hyperacute stroke. Radiology 1999; 210: 519–527.

66) Liu Y, Karonen JO, Vanninen RL, Nuutinen J, Koskela A, Soimakallio S, et al: Acute  
Ischemic stroke: predictive value of 2D phasecontrast MR angiography – serial study with  
combined diffusion and perfusion MR imaging. Radiology 2004; 231: 517–527.

67) Bang OY, Saver JL, Buck BH, Alger JR, Starkman S, Ovbiagele B, et al: Impact of  
collateral flow on tissue fate in acute ischemic stroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;  
79: 625–629.

68) Bang OH, Multimodal MRI for Ischemic Stroke: From Acute Therapy to Preventive  
Strategies; J Clin Neurol 2009;107-119

69) Saver JL. Hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: the clinically relevant needed  
to harm. Stroke 2007;38:2279-2283.

70) Lee JM, Vo KD, An H, Celik A, Lee Y, Hsu CY, et al. Magnetic resonance cerebral  
metabolic rate of oxygen utilization in hyperacute stroke patients. Ann Neurol 2003;53:227-  
232.

- 71) Singer OC, Humpich MC, Fiehler J, Albers GW, Lansberg MG, Kastrup A, et al. Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008;63:52-60.
- 72) Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, et al. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume. *Stroke* 2002;33:2047-2052.
- 73) Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006;60:508-517.
- 74) Heiss WD. Ischemic penumbra: evidence from functional imaging in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:1276-1293.
- 75) Tamura H, Hatazawa J, Toyoshima H, Shimosegawa E, Okudera T. Detection of deoxygenation-related signal change in acute ischemic stroke patients by T2\*-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* 2002;33:967-971.
- 76) Baron JC, Boussier MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P. Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with 15O positron emission tomography. *Stroke* 1981;12:454-459.
- 77) Hermier M, Nighoghossian N. Contribution of susceptibility-weighted imaging to acute stroke assessment. *Stroke* 2004;35:1989-1994.

- 78) Lee JM, Vo KD, An H, Celik A, Lee Y, Hsu CY, et al. Magnetic resonance cerebral metabolic rate of oxygen utilization in hyperacute stroke patients. *Ann Neurol* 2003;53:227-232.
- 79) Hermier M, Nighoghossian N, Derex L, Wiart M, Nemoz C, Berthezène Y, et al. Hypointense leptomeningeal vessels at T2\*-weighted MRI in acute ischemic stroke. *Neurology* 2005;65:652-653.
- 80) Heiss WD, Sobesky J, Smekal Uv, Dohmen C, Neveling M, Lackner K. Penumbra and irreversible damage in acute ischemic stroke: comparison of diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Ann Neurol* 2002;52:S24.
- 81) Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, Desmond PM, Yang Q, Parsons M, et al. Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke* 1999;30:2043-2052.
- 82) Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66-73.
- 83) Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, et al. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37:1227-1231.
- 84) Saver JL. Hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: the clinically relevant number needed to harm. *Stroke* 2007;38:2279-2283.
- 85) Fierz W. Challenge of personalized health care: to what extent is medicine already

- individualized and what are the future trends? *Med Sci Monit* 2004;10:RA111-RA123.
- 86) Donnan GA, Davis SM. Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet Neurol* 2002;1:417-425.
- 87) Tanne D, Bates VE, Verro P, Kasner SE, Binder JR, Patel SC, et al. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. The t-PA Stroke Survey Group. *Neurology* 1999;53:424-427.
- 88) Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999;282:2019-2026.
- 89) Lev MH. CT/NIHSS mismatch for detection of salvageable brain in acute stroke triage beyond the 3-hour time window: overrated or undervalued? *Stroke* 2007;38:2028-2029.
- 90) Hillis AE, Gold L, Kannan V, Cloutman L, Kleinman JT, Newhart M, et al. Site of the ischemic penumbra as a predictor of potential for recovery of functions. *Neurology* 2008;71:184-189.
- 91) Bang OY, Lee PH, Heo KG, Joo US, Yoon SR, Kim SY. Specific DWI lesion patterns predict prognosis after acute ischaemic stroke within the MCA territory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1222-1228.
- 92) Fisher M, Albers GW. Applications of diffusion-perfusion magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke. *Neurology* 1999;52:1750-1756.

- 93) Kimura K, Minematsu K, Koga M, Arakawa R, Yasaka M, Yamagami H, et al. Microembolic signals and diffusion-weighted MR imaging abnormalities in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1037-1042.
- 94) Lansberg MG, Thijs VN, O'Brien MW, Ali JO, de Crespigny AJ, Tong DC, et al. Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion-weighted, and T2-weighted signal intensity of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:637-644.
- 95) Sylaja PN, Coutts SB, Subramaniam S, Hill MD, Eliasziw M, Demchuk AM; VISION Study Group. Acute ischemic lesions of varying ages predict risk of ischemic events in stroke/TIA patients. *Neurology* 2007;68:415-419
- 96) Klein I, Iung B, Wolff M, Brochet E, Longuet P, Laissy JP, et al. Silent T2\* cerebral microbleeds: a potential new imaging clue in infective endocarditis. *Neurology* 2007;68:2043.
- 97) Singhal AB, Topcuoglu MA, Buonanno FS. Acute ischemic stroke patterns in infective and nonbacterial thrombotic endocarditis: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2002;33: 1267-1273.
- 98) Jauss M, Wessels T, Trittmacher S, Allendörfer J, Kaps M. Embolic lesion pattern in stroke patients with patent foramen ovale compared with patients lacking an embolic source. *Stroke* 2006;37:2159-2161.
- 99) Hayashida K, Fukuchi K, Inubushi M, Fukushima K, Imakita S, Kimura K. Embolic distribution through patent foramen ovale demonstrated by (99m)Tc-MAA brain SPECT after Valsalva radionuclide venography. *J Nucl Med* 2001;42:859-863.

100) Jackson C, Sudlow C. Comparing risks of death and recurrent vascular events between lacunar and non-lacunar infarction. *Brain* 2005;128:2507-2517.

101) Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2\*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 2002;33:1536-1540.

102) Cecile B G. MD, PhD, Thierry PD, MD, Smith AM, PhD, Oppenheim C, MD, Peeters A, MD, Robert AR, PhD, Cosnard G, MD; Which MR-derived Perfusion Parameters are the Best Predictors of Infarct Growth in Hyperacute Stroke? Comparative Study between Relative and Quantitative Measurements; Radiological Society of North America; May 2002 *Radiology*, 223, 361-370.

