

**RADIOLOGISK UTREDNING AV PRIMÆRE HJERNESVULSTER,
NYTTE AV NYERE MR-TEKNIKKER**

Litteraturstudie



UNIVERSITETET I OSLO

Det medisinske fakultet

Vår 2012

Av: Hang Thi Tran

Veileder: Bjørn Tennøe

Overlege ved Avdeling for radiologi og nukleærmedisin

Oslo Universitetssykehus

FORORD

Dette er en obligatorisk prosjektoppgave i profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Oslo. Prosjektoppgaven er blitt veiledet av overlege Bjørn Tennøe ved Avdeling for radiologi og nukleærmedisin, Oslo Universitetssykehus.

Jeg ønsker å benytte anledningen til å rette en stor takk til overlege Bjørn Tennøe for veiledning under arbeidet og retting av denne prosjektoppgaven.

Oslo, mars 2012

Hang Thi Tran

ABSTRACT

Background and purpose: Medical imaging has come a long way from CT was invented in the 70s to today's CT- and MRI-technology. With today's technology we can produce detailed images of the brain tumor's size and location, damage to the blood-brain barrier and relationship to adjacent structures. The aim of the thesis is to present an overview of the modern MRI-techniques and the extent to which they provide additional information about a tumor's malignancy and growth pattern.

Material and methods: The thesis is based on medical textbooks and articles found by systematic and non-systematic search in Pubmed/Medline and UpToDate, as well as articles and illustrations given by supervisor. Medical websites such as www.legehandboka.no (NEL) and www.tidsskriftet.no were also used.

Results/Conclusions: Advanced MRI methods such as diffusion, perfusion and spectroscopy can give us a better understanding of the pathophysiological features of brain tumors. These methods can be seen as a complementary tool to conventional MRI. Thus, it is hoped that they can help to better differentiate and grade brain tumors as well as to distinguish between neoplastic and non-neoplastic lesions.

INNHALDSFORTEGNELSE

| | |
|---|----|
| Forord | 1 |
| Abstract | 2 |
| 1. Innledning | 4 |
| 2. Metode | 4 |
| 3. Generelt om hjernesvulster | |
| 3.1 Intrakraniale svulster | 5 |
| 3.2 Epidemiologi | 5 |
| 3.3 Primære intrakraniale svulster | 5 |
| 3.4 WHO-klassifisering | 6 |
| 3.5 Etiologi | 8 |
| 3.6 Overlevelse | 8 |
| 4. Radiologiske bildediagnostiske metoder | |
| 4.1 Computertomografi, CT | 9 |
| 4.2 Magnetisk resonanstomografi, MR..... | 12 |
| 5. Avanserte MR-teknikker | |
| 5.1 Diffusjon | 18 |
| 5.2 Perfusjon | 22 |
| 5.3 Spektroskopi | 25 |
| 6. Konklusjon | 29 |
| 7. Referanseliste | 30 |

1. INNLEDNING

Radiologisk teknologi har utviklet seg mye fra CT ble oppfunnet på 70-tallet frem til dagens CT- og MR-teknologi. Med dagens teknikk kan man detaljert fremstille hjernesvulsters beliggenhet, størrelse, skade på blodhjernebarriere og relasjon til nabostrukturer. Målet med oppgaven er ved litteraturstudier å belyse i hvilken grad moderne MR-teknikker gir ytterligere om svulsters malignitetsgrad og vekstmønster.

2. METODE

Denne oppgaven er basert på medisinske fagbøker og artikler funnet via søkemotorene Pubmed/Medline og UpToDate, samt artikler og illustrasjoner gitt av veileder. Medisinske nettsider som www.legehandboka.no (NEL) og www.tidsskriftet.no ble også brukt.

Følgende søkeord ble brukt i søkemotoren Pubmed/Medline:

- #1 Brain tumor OR brain neoplasm OR cerebral tumor OR cerebral neoplasm
- #2 Magnetic resonance imaging OR MRI
- #3 Perfusion OR perfusion-weighted imaging
- #4 Spectroscopy OR proton magnetic reconance spectroscopy OR MRS
- #5 Diffusion OR diffusion-weighted imaging

Kombinasjonen #1 AND #2 ble brukt i alle søk. I tillegg ble de kombinert med enten #3, #4 eller #5. Artikkene ble valgt ut på bakgrunn av abstract, og kun engelskspråklige artikler publisert de siste 15 årene ble valgt. I tillegg ble det brukt noen artikler funnet i referanselistene til relevante artikler.

Søkemotoren UpToDate ble brukt for å søke etter WHO-klassifikasjon av hjernesvulster. Følgende søkeord ble brukt: WHO-classification of brain tumors.

3. GENERELT OM HJERNESVULSTER

3.1 Intrakranielle svulster

Hjernesvulster omfatter både primære og sekundære intrakranielle svulster, hvorav sekundære er metastaser. Hjernemetastaser skyldes hematogen spredning, og de fleste har utgangspunkt i lunge, bryst, hud og nyre samt kolorektaltraktus (1). Primære intrakranielle svulster er neoplasmer som utgår fra hjernevev, hjernehirner, hjernenerver og hypofyse i det intrakranielle rommet (2). Primære intrakranielle svulster kan videre inndeles i intraaksiale og ekstraaksiale svulster. Intraaksiale svulster utgår direkte fra hjernesubstansen (intraparenkymal) og ligger innenfor blodhjernebarrieren, mens ekstraaksiale svulster utgår fra hjernehinnene eller intraventrikulært og ligger utenfor blodhjernebarrieren (3).

3.2 Epidemiologi

Hos barn under 15 år er primær intrakraniell svulst den hyppigste solide svulsttypen med årlig aldersjustert insidens på 5 per 100 000, og utgjør ca 35 % av alle krefttilfellene hos denne gruppen (2). Hos voksne utgjør primær intrakraniell svulst ca 3%, og er den tredje hyppigste årsak til kreftdød hos de yngre voksne. Den aldersjusterte insidensen er på ca 20 per 100 000 per år for voksne (2).

3.3 Primære intrakranielle svulster

Forekomst og lokalisering av de primære intrakranielle svulstene er ulikt fordelt for voksne og barn. Hos voksne er glioblastom og meningeom de hyppigste svulsttypene, og oppstår oftest supratentorielt (4). Barn kan bli rammet av de samme primære intrakranielle svulster som voksne, men noen forekommer hyppigst hos barn (5). De hyppigste er lavgradige astrocytomer og medulloblastomer, og fordelingen er ca 50/50 mellom supra- og infratentorielle svulster (5).

De vanligste primære intrakranielle svulster

Gliomer er fellebetegnelsen på astrocytt-, oligodendrocytt- og ependymcellederiverte svulster, og er den største gruppen primære intrakranielle svulster (6). Glioblastoma

multiforme forekommer hyppigst i denne gruppen og er den mest maligne. De fleste av svulstene har en diffus infiltrerende vekst, og malignitetsgraden kan inndeles etter WHO-graderingssystemet I - IV der IV er den mest aggressive malignitetsgraden.

Meningeomer oppstår fra araknoidale celler og er godartet hos 95% (6). Disse utgjør 20 % av primære intrakraniale svulster (6) og er den vanligste ekstraaksiale svulsttypen. De er velavgrenset og har en langsom ekspansiv vekst. Svulstene kan dermed bli ganske store før pasientene utvikler symptomer. Kvinner rammes hyppigere enn menn (ratio 2:1), og insidensen øker med alderen (6).

Vestibularisschwannom (fra 8.hjernenerve) er den hyppigste primære infratentoriale svulst og utgjør 6 % av primære intrakraniale svulster (6). Kvinner rammes oftere enn menn, og den oppstår vanligvis i aldersgruppen 40-50 år (6). Nesten alle er godartede svulster.

Hypofyseadenomer utgår fra adenohipofysen, og inndeles etter hormonproduksjon og størrelse (mikroadenom < 10 mm og makroadenom > 10 mm). Det er stor variasjon i størrelse, veksthastighet, klinisk presentasjon og innvekst i omliggende vev (6).

Hypofyseadenomer er nesten utelukkende benigne.

3.4 WHO - klassifikasjon

WHO-klassifiseringssystemet baserer seg på histopatologisk gradering, gradert fra I - IV. Inndelingen baseres på grad av kjerneatypi, celletetthet, mitoser, mikrovaskulær proliferasjon og nekroser. En heterogen svulsts mest maligne komponent bestemmer graderingen (7).

WHO-klassifisering av primære hjernesvulster i henhold til histologisk gradering (7):

| Svulsttype | WHO-grad |
|---------------------------|-----------------|
| Astrocyttderiverte | |
| Pilocytisk astrocytom | I |
| Astrocytom | II |

| | |
|---|------|
| Anaplastisk astrocytom | III |
| Glioblastoma multiforme | IV |
| Oligodendrocyttderiverte | |
| Oligodendrogliom | II |
| Anaplastisk oligodendrogliom | III |
| Blandet oligodendrogliom/astrocytom | II |
| Blandet anaplastisk oligodendrogliom/anaplastisk astrocytom | III |
| Glioblastoma med oligodendrogliom-komponenter | IV |
| Ependymcellederiverte | |
| Myxopapillært ependymom | I |
| Ependymom | II |
| Anaplastisk | III |
| Choroid plexus svulster | |
| Choroid plexus papillom | I |
| Choroid plexus karsinom | III |
| Nevronale og blandede nevronale-gliale svulster | |
| Gangliogliom | I-II |
| Sentralt nevrocytom | II |
| Dysembryoplastisk neuroepitelial svulst (DNET) | I |
| Pineal parenkymale svulster | |
| Pineocytom | II |
| Pineoblastom | IV |
| Embryonale svulster | |
| Medulloblastom | IV |
| Supratentoriell primitiv neuroektodermal tumor (PNET) | IV |
| Atypisk teratoid/rhabdoid tumor | IV |
| Meningeale svulster | |
| Meningeom | I |

3.5 Etiologi

Ioniserende stråling er eneste risikofaktor som er sikkert assosiert med intrakraniale svulster (6). Risiko for utvikling av meningeom og gliom øker henholdsvis med en faktor på 10 og 3-7, med en latenstid på 10-30 år etter eksponering (6).

Genetiske syndromer som er assosiert med økt risiko for utvikling av primær intrakranial svulst (4):

1. Nevrofibromatose - type 1 → lavgradige gliomer
2. Nevrofibromatose - type 2 → vestibularisschwannom, meningeom og gliom
3. Tuberøs sklerose → astrocytom
4. Von Hippel - Lindaus syndrom → kapillært hemangioblastom
5. Turcots syndrom → glioblastom og medulloblastom
6. Li - Fraumeni → glioblastom

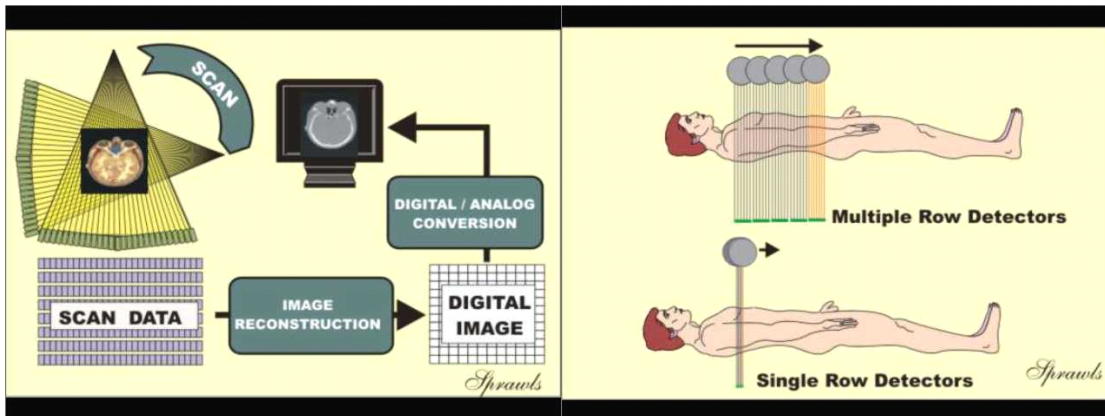
3.6 Overlevelse

Det er stor variasjon i overlevelse avhengig av svulsttype. Glioblastomer har en femårsoverlevelse på < 5 % (4). Femårsoverlevelsen ved astrocytom (voksne) og oligodendrogliom er ca 50 %, men er fallende etter fem år på grunn av svulstprogresjon/residiv (4). For pasienter med meningeom er tiårsoverlevelsen på 96 % (4).

4. RADIOLOGISKE BILDEDIAGNOSTISKE METODER

4.1 Computertomografi, CT

For å kunne sikre korrekt diagnose ved mistanke om hjernesvulst er CT og MR viktige diagnostiske hjelpemidler. MR er det viktigste diagnostiske hjelpemiddelet for å påvise hjernesvulst, men på grunn av begrenset tilgjengelighet blir primærundersøkelsen oftest cerebral-CT (6). CT baseres på bruk av ioniserende røntgenstråler som attenueres (svekkes) når de passerer gjennom kroppens organer og strukturer. Røntgenstrålene genereres av et røntgenrør, og graden av attenuasjon registreres av røntgendetektor(er). Attenuasjonen måles i arbitrære enheter (Hounsfield Units) der vann har en verdi på null og bein maksimalverdi på ca 1000 (8). Luft og fett har negative verdier (8). Ved hjelp av en datamaskin konstrueres et tverrsnittsbilde på basis av målingene. Tverrsnittsbildet er bygget opp av et visst antall kvadratiske bildelementer/piksler (for eksempel 256 x 256 eller 512 x 512). En voksel er volumelement lik en piksel medregnet snitt-tykkelsen. Voksler/vev med lav røntgentetthet (for eksempel fett og vann) fremstilles som mørke/svarte partier, mens vev med høyere røntgentetthet fremstår med lysere gråtoner (9). Bein og kalk er høytett og er hvitt på bildet.

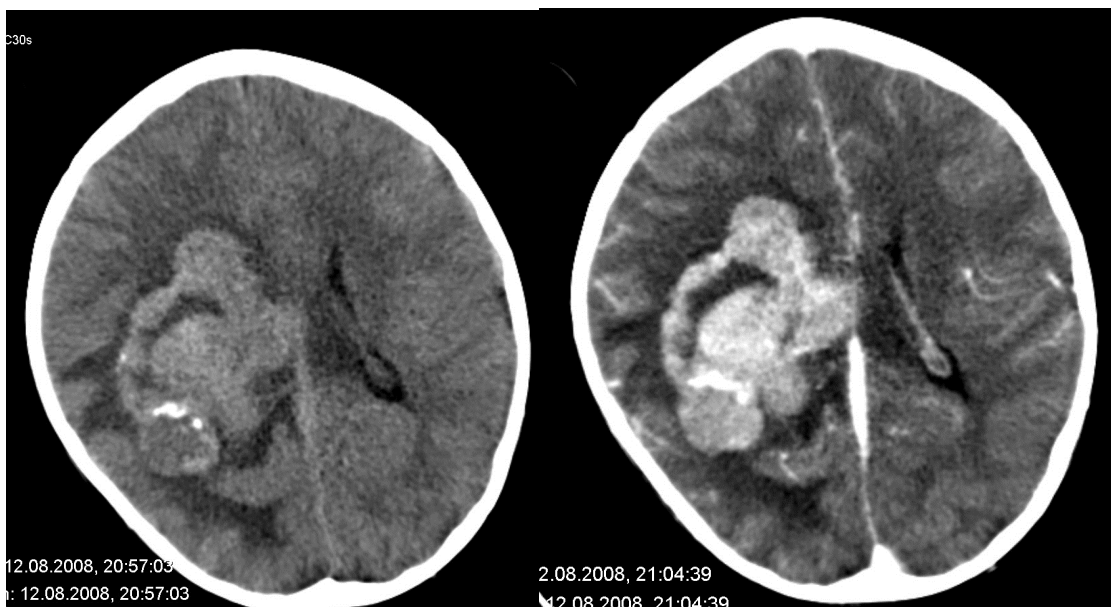


(10) Prinsipper for CT

Mens det tidligere kun var mulig å ta ett tverrsnittsbilde om gangen, har nye moderne tredje generasjonsscannere som spiral-CT og mulitdetektor-CT gjort det mulig å ta flere aksiale snittbilder under kontinuerlig eksponering på kort tid (11). Begge metoder

benytter den såkalte 'slepering'-teknikken der røntgenrøret og røntgendetektor(er) roterer kontinuerlig rundt pasienten, mens bordet beveger seg i en retning (8). Forskjellen på metodene er at multidetektor-CT benytter flere rader med røntgendetektorer slik at det er mulig å ta flere snitt per rotasjon. Dette muliggjør rekonstruksjon av et volum fremfor snitt slik at bildene kan fremstilles tredimensjonalt. Multidetektor-CT kan ta meget tynne snitt (ned til 0,5 mm) og gjøre opptak med såkalte isotrope vokslar. Dette innebærer at vokslenes mål er likt i alle tre retninger (x-, y- og z-plan), for eksempel 1 x 1 x 1 mm. Dette gjør det mulig å rekonstruere bilder i ulike plan uten kvalitetstap. En annen fordel med multidetektor-CT er kort eksponeringstid og reduserte bevegelsesartefakter. Den korte opptakstiden gjør det mulig å utføre CT-angiografi ved å avbilde blodårene i arteriell fase med maksimal kontrastmengde. Metoden er meget godt egnet for detaljert fremstilling av blodårer intrakranialt og på halsen (8).

Intravenøs kontrastvæske blir også brukt til å øke bildekontrasten mellom forskjellige vevstyper. Ved cerebral-CT brukes særlig jodholdige kontrastvæske da den absorberer røntgenstrålene og dermed øker attenuasjonsforskjellen i de ulike vev. Kontrastvæsken penetrerer vanligvis ikke intakt blodhjernebarriere, men patologiske prosesser som svulster, abscesser og inflammasjon i hjernen kan bryte blodhjernebarrieren og gi oppladning. Imidlertid er ikke undersøkelsen alltid sensitiv nok til å kunne differensiere mellom for eksempel hjernesvulst og abscess, noe som kan føre til unødvendige biopsier og gjentatte undersøkelser med kontrast. De fleste pasienter tåler jodholdige kontrastvæske, men forsiktighet bør vises ved behandling av personer med alvorlige nyresykdom, diabetes, allergier, astma eller hjertesykdommer (12).



Figur 1) CT uten og med kontrast

Gutt 4 år, plexuscarcinom grad III. CT uten kontrast viser kalk. Oppladning på kontrastserie.

Til tross for at MR er et mer sensitivt diagnostisk verktøy for å påvise sykdommer i sentralnervesystemet, er CT fortsatt primærvalget ved førstegangsutredning av pasienter med akutte nevrologiske symptomer, nedsatt bevissthet eller ved traume mot hjerne og ryggmarg. Dette skyldes bedre tilgjengelighet, lavere kostnader samt raskere undersøkelse. Sistnevnte er en fordel ved håndtering av urolige og ustabile pasienter, små barn og pasienter med klaustrofobi (11). CT er dessuten bedre enn MR til å påvise frakturer, bendebruksjon og kalk.

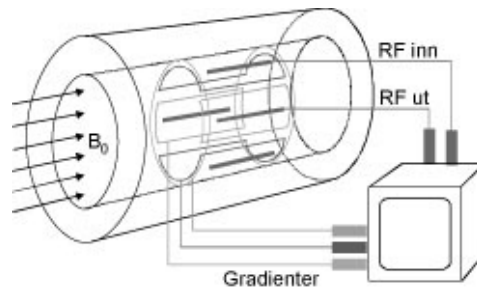
Bestråling av hjernen medfører risiko. Ioniserende stråling er den eneste risikofaktor som er sikkert assosiert med utvikling av intrakraniale svulster (6). Det er derfor viktig å vurdere om nytteverdien av en slik undersøkelse er større enn strålerisikoen. Det tilstrebes å bruke lavest mulig stråledose uten at dette skal gå utover formålet med undersøkelsen. Det bør tas hensyn til situasjoner der det er stor sannsynlighet for gjentatte undersøkelser og spesielt ved undersøkelser av barn (11). Her bør man vurdere å bruke ultralyd eller MR istedet.

4.2 Magnetisk resonanstomografi, MR (*eng: magnetic resonance imaging, MRI*)

Magnettomografen

En magnettomograf består av følgende bestanddeler (13):

1. En kraftig magnet som genererer hovedmagnetfeltet. Styrken måles i tesla (T).
2. En radiobølgesender som påvirker vevsmagnetismen.
3. En mottakerspole som registrerer signalene fra vevet.
4. Magnetiske feltgradienter for å lokalisere signalene fra vevet.
5. Et datasystem som lagrer signalene og omformer dem til bilder.



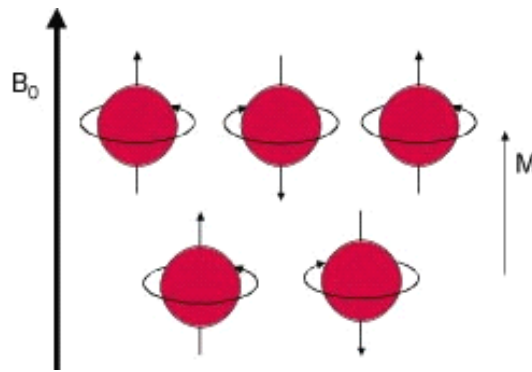
(13) Hovedbestandelene i en magnettomograf

Prinsipper

MR-teknikken er basert på et kjernemagnetisk prinsipp, kalt kjernemagnetisk resonans. Prinsippet går ut på at når visse atomkjerner plassert i et kraftig magnetfelt blir utsatt for elektromagnetisk stråling fra en spesifikk resonansfrekvens, så vil de kunne avgi et signal, NMR-signal (14). Resonansfrekvensen ligger i det såkalte radiofrekvens (Rf)-området, og er gitt ved Larmorlikningen $\omega_0 = \gamma B_0$ (14). B er styrken på magnetfeltet og angitt i tesla (T), γ er proporsjonalitetskonstant for et gitt atom, kalt gyromagnetisk ratio, og ω er resonansfrekvensen (larmorfrekvens). For hydrogen er $\gamma = 42,58 \text{ MHz/T}$ (14).

Ikke alle typer atomkjerner kan brukes til bildedannelse i MR. Kjerner med like antall protoner og nøytroner er magnetisk nøytrale og påvirkes ikke av det ytre magnetfeltet (15). Kun kjerner med et odde antall protoner og/eller nøytroner har magnetiske egenskaper (13, 15). Eksempler er ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , og ^{31}P . Av disse er det særlig hydrogenkjernen, også kalt proton, som er av interesse da den finnes mest av i kroppen.

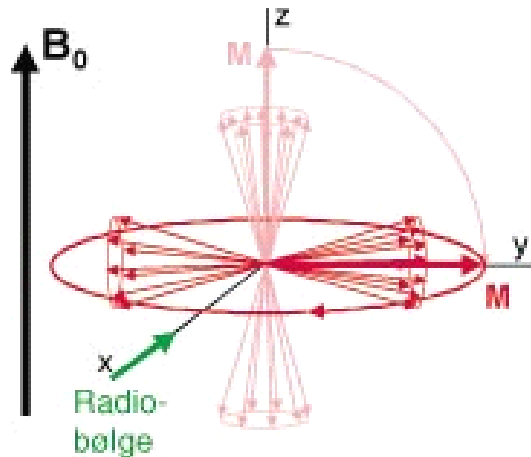
Protonenes magnetiske egenskaper gjør at de har en såkalt magnetisk moment (spinn). I fravær av et ytre magnetisk påvirkning vil protonene spinne rundt sin egen akse i vilkårlige retninger. I et eksternt magnetfelt, B_0 , vil protonenes akse derimot rette seg parallelt (lavt energitilstand) eller antiparallelt (høyt energitilstand) med magnetfeltretningen. Da protoner oftest søker å være i laveste energinivå, vil det være et marginalt overskudd av parallelle protoner som gir en nettomagnetisme i vevet (vevsmagnetismen), M , i magnetfeltets retning. Hvis man ser det hele fra et tredimensjonalt perspektiv, representerer retningen til magnetfeltet (B_0) en z-akse, mens x- og y-aksene står vinkelrett på denne. I tillegg til orientering langs magnetfeltets retning, vil kombinasjon av protonets magnetiske moment og det eksterne magnetfeltet B_0 , føre til at protonet roterer rundt magnetfeltets akse, z-aksen, i en bevegelse kalt presesjon, med en spesifikk resonansfrekvens (14). Resonansfrekvensen tilsvarer larmorfrekvensen gitt fra likningen: $\omega_0 = \gamma B_0$. Larmorfrekvensen er proporsjonalt avhengig av magnetfeltets styrke slik at med en feltstyrke på 1T, vil larmorfrekvensen til protonet være på 42,58 MHz.



(13) Protoner i parallell og antiparallell orientering

Ved tilføring av elektromagnetisk stråling med larmorfrekvens vil nettomagnetismen dreies vekk fra z-planet. Nettomagnetismen preterer hele tiden rundt z-aksen slik at bevegelsen vil se ut som en "nedadgående spiral" mot x-y-planet (14). Denne bevegelsen skaper et variabelt magnetfelt gjennom en mottakerspole plassert i x-y-planet (utenfor pasienten) og induserer da strømsignaler i spolen. En kortvarig Rf-puls som dreier

nettomagnetismen fra z-aksen i en viss vinkel (kalt flippvinkel), for eksempel 90-grader, fra z-planet til x-y-planet kalles for en "90-graders puls" (13,14). Således vil en Rf-puls som dreier nettomagnetismen 180 grader fra z-aksen kalles for en "180-graders puls" (13,14).

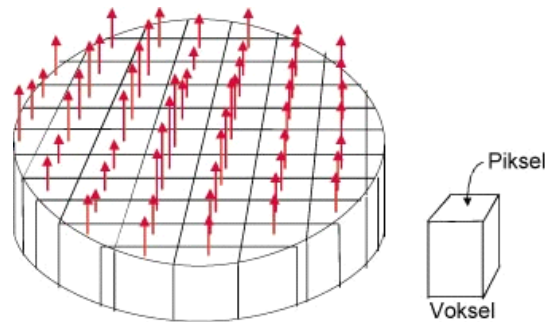


(13) Rf-puls og flippvinkel

For å lage et tverrsnittsbilde av kroppen er det såkalte magnetfeltgradienter som sørger for at kun protoner i en skive av kroppen påvirkes av Rf-pulsen. I tillegg til det konstante magnetfeltet B , kan spesielle strømspoler (gradientspoler) danne svake magnetfeltgradienter med økende styrke i en gitt retning (gradientretning). Protonenes larmorfrekvens endres da med posisjon slik at bare den vevsskiven der larmorfrekvensen stemmer overens med Rf-pulsen blir påvirket (13). Gradienten kan genereres i en hvilken som helst retning (z-, x- eller y-retning) slik at snittplanet kan velges fritt (13). Snittykkelsen bestemmes av Rf-pulsens båndbredde og gradientens styrke (14).

En vevsskive består av mange små volumenheter kalt vokslar (sammenlignbart med CT). Hver voksel har sin egen vevsmagnetisme der signalstyrken bestemmer gråtonen i den motsvarende pikselen i et tverrsnittsbilde (13). Ved å utsette vevsskivens plan for kortvarige gradienter både før og under registreringen av det induerte strømsignalet, får hver voksel en unik kombinasjon av frekvens og fase som angir lokalisasjonen i vevsskiven (13). Sluttproduktet av det induerte strømsignalet inneholder derved en

kombinasjon av multiple frekvenser og faser fra alle vokslene. Ved å bruke en såkalt Fourier transformasjon kan de individuelle frekvenskomponentene hentes ut for å rekonstruere et tverrsnittsbilde (13). Dette er som ved CT bygget opp av et visst antall voksler.



(13) Hver piksel svarer til et volumelement, voxel, i den avbildede vevsskiven

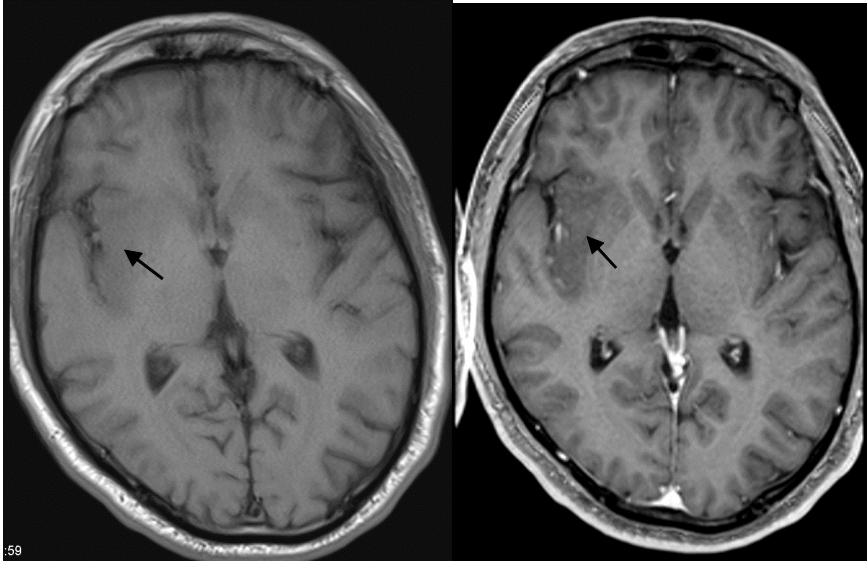
Som tidligere beskrevet vil tilføring av en 90-graders Rf-puls føre til at protonenes nettomagnetisme i z-planet vippes til x-y-planet. Det skjer altså en eksitasjon der protonene går fra en lav til en høy energitilstand. Imidlertid vil protonene søke tilbake til sin opprinnelige tilstand ved opphør av Rf-puls slik at protonene går fra et høyt til et lavere energinivå. Denne prosessen kalles for relaksasjon. Tiden det tar for protonenes nettomagnetisme (M) å returnere (relaksere) til utgangsposisjonen (z-planet) varierer i forskjellige vev, og er definert ved to parametere som måles samtidig og er dermed korrelert med hverandre:

1) **T1-relaksasjonstid** (longitudinal relaksasjonstid): Tiden det tar protonenes nettomagnetisme (M_z) langs z-aksen å gjenvinne 63 % av utgangsverdien (14).

2) **T2-relaksasjonstid** (transversal relaksasjonstid): Tiden det tar protonenes nettomagnetisme (M_{xy}) langs x-y-planet å redusere til 37 % av opprinnelig verdi umiddelbart etter 90-graders pulsen (14).

Ut fra valg av ulike parametere kalles MR-bildet henholdsvis T1-vektet og T2-vektet. Begge relaksasjonstidene påvirker graden av signalintensiteten i hver voxel og dermed gråtonene i MR-bildet. I et T1-vektet bilde vil lang T1-tid gi lav signalintensitet og

dermed mørk gråtone, mens det motsatte skjer i T2-vektet bilde der lang T2-tid gir høy signalintensitet og dermed lys gråtone (13). For eksempel cerebrospinalvæske (CSF) har som vann lang T1- og T2-tid. I T1-vektet bilde vil CSF være mørk, mens i T2-vektet bilde være lys.

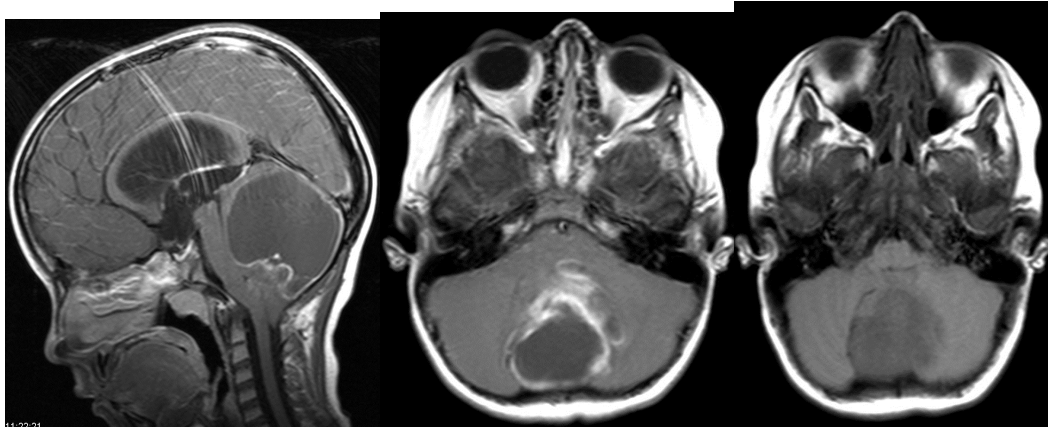


Figur 2) Fibrillært Astrocytom WHO II (mann 54 år), T1-vektet MR uten og med kontrast.

Kontrastmidler og blodhjernebarriere (BBB)

Som ved CT kan man også bruke intravenøs kontrastvæske ved MR-undersøkelser for å fremheve kontrasten i bløtdelsvevene og for lettere å fange opp patologiske forandringer. Kontrastmidlene forkorter T1- og/eller T2-relaksasjonstiden. Effekten av dette blir at T1-vektede bilder får økt signal (positiv kontrast), mens T2-vektede bilder får redusert signal (negativ kontrast). Det mest brukte kontrastmiddelet er paramagnetiske gadoliniumbaserte kontraster som forkorter T1-relaksasjonstid (12). I likhet med røntgenkontrastmidlene passerer ikke MR-kontrastmidlene intakt blodhjernebarriere. Patologiske prosesser som for eksempel svulster, infeksjoner og aktiv demyelinisering kan skade blodhjernebarrieren. Dette medfører i så fall kontrastoppladning i det skadede vev. Dette er en hjelp i bildediagnostikken for å oppdage patologisk vev og karakterisere det. Man kan for eksempel lettere oppdage en svulst og bestemme avgrensningen mot normalt vev. Kontrastoppladningsmønster (eventuelt manglende oppladning) kan gi en

indikasjon på svulsttype og malignitetsgrad.



Figur 3) Pilocytisk astrocytom WHO I (gutt 6 år), T1-vektet MR med (3ab) og uten (3c) kontrast.

Kontraindikasjoner

Da en MR-maskin i praksis er en stor og meget kraftig magnet, vil enkelte implantater medføre absolutt kontraindikasjon mot MR-undersøkelse (13). Eksempler er magnetiske intrakraniale aneurismeklips (brukt frem til 90-tallet), intraokulære metallfragmenter, pacemakere, cochleaimplantater og nevrostimulatorer (13).

5. AVANSERTE MR-TEKNIKKER

5.1 Diffusjon

Diffusjon er definert som tilfeldige termiske bevegelser av molekyler i et system. Denne bevegelsen kalles også for Brownske bevegelser. Diffusjon er en passiv prosess der forflytning av molekyler kan skyldes konsentrasjonsforskjeller i to naboerområder. Molekylene forflyttes da fra området med høy konsentrasjon til området med lav konsentrasjon slik at de blir homogent fordelt. Et kvantitativt mål for diffusjonen er den såkalte diffusjonskoeffisienten D (15). I MR-opptak av vev blir det kvantitative målet for diffusjonen uttrykt av parameteret "apparent diffusion coefficient" (ADC) (15).

Diffusjonsvektet MR (eng: Diffusion-weighted imaging, DWI)

For å måle vannmolekylene diffusjon in vivo brukes hurtig T2-vektet echo-planar sekvens (EPI) der man benytter to ekstra gradientpulser som har samme styrke, men er motsatt rettet (+/-) til enhver tid (16). Dette bygger på tidlig arbeid av Stejskal og Tanner i 1965 og kalles også for Stejskal-Tanner sekvens (16). Ved å påføre to diffusjonsgradienter med motsatt rettede krefter langs en gradientretning, for eksempel x-retning, kan man måle diffusjonen i denne retningen (16). Styrken til diffusjonsgradientene øker langs gradientretningen slik at kun signaler fra protoner i en gitt posisjon med larmorfrekvens som stemmer med Rf-puls registreres. I en voksel med ingen diffusjon vil diffusjonsgradientene kansellere hverandre ut, og defasing og refasing av protoner skjer i samme posisjon (16). Den resulterende signalintensiteten i diffusjonsvektet MR (DWI) vil da være lik den i konvensjonell MR med samme pulssekvens uten gradientpulser. Imidlertid vil protoner som diffunderer under opptaket være utsatt for to gradientpulser med ulik styrke på grunn av posisjonsendring. Dette gir endring i larmorfrekvens slik at refasing ikke skjer og resulterer i et signaltap. I DWI-bilder vil høy diffusjon gi økt signaltap og området fremstå som mørkt. Det motsatte skjer i områder med lav diffusjon.

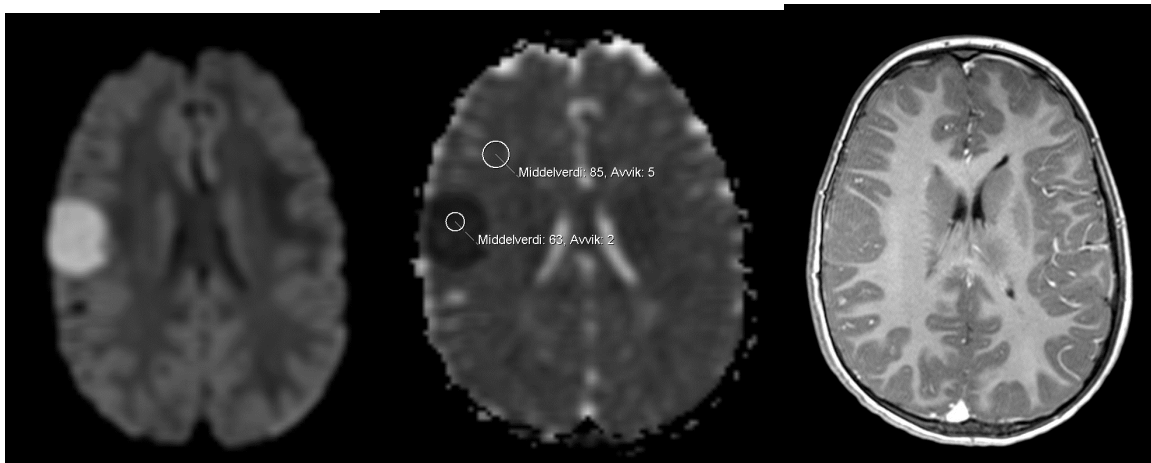
I en voksel beregnes signalintensiteten (SI) med følgende formel:

$SI = SI_0 \times \exp(-b \times D)$ der SI_0 beskriver signalintensiteten i T2-vektede bilder (eller $b = 0 \text{ sec/mm}^2$), D er diffusjonskoeffisienten og b er et parameter for gradientpulserne (16).

Ifølge Fick's lov er det kun konsentrasjonsgradienten som gir den sanne diffusjon av molekyler (16). I vev er det imidlertid andre mekanismer, for eksempel temperatur- og trykkforskjeller, som også gir diffusjon. Med DWI er det ikke mulig å skille mellom disse mekanismene og verdien målt under opptak viser dermed ikke den ekte diffusjonen, men en estimert verdi kalt ADC (apparent diffusion coefficient) (16). Signalintensiteten (SI) i hver voksel kan derfor uttrykkes som $SI = SI_0 \times \exp(-b \times ADC)$ (16).

Akutt cerebral iskemi er den vanligste indikasjon for diffusjonsvektet MR. Dette fordi infarsert vev i meget tidlig fase får vannopphopning i cellene (cytotoksisk ødem) og derav lav diffusjon som er påvisbart få timer etter oppstått karobstruksjon (17).

Tumor er også en viktig indikasjon for diffusjonsvektet MR. Store makromolekyler og cellestrukturer kan hindre eller hemme protonenes bevegelse, og graden av diffusjon er da vevsavhengig. Av den grunn anses ADC som en indikator på celletetthet som er omvendt proporsjonal med diffusjon (18). Høy ADC indikerer lav celletetthet (høy diffusjon) og lav ADC indikerer høy celletetthet (lav diffusjon). I et ADC-kart er signalintensiteten proporsjonal med ADC-verdien, og høy ADC fremstilles som lys og lav ADC som mørk.



A)

B)

C)

Figur 4) PNET supratentoriell (gutt 4 år) A) b1000 – B) ADC – C)T1 kontrast
Illustrasjon av høygradig cellerik tumor med lite oppladning, restriktiv diffusjon.

Analyse av DWI kan foretas ved å beregne ADC-verdier fra manuelt plasserte områder av interesse (*eng: regions of interest, ROI*) på et ADC-kart. Avhengig av hva man ønsker å undersøke, kan ROI plasseres i de oppladende eller solide områdene i selve hjernesvulsten og i områdene rundt (peritumoralt ødem). Solid høygradig tumorvev vil på grunn av høy celletetthet typisk ha lave ADC-verdier og lavgradige svulster forhøyede ADC-verdier sammenlignet med normalt vev (19). Cystiske eller nekrotiske områder i heterogene svulster kan gi forhøyede ADC-verdier og dermed et feilaktig bilde av malignitetsgrad (19).

DWI kan være et bidrag blant andre MR-metoder til å vurdere malignitetsgraden til de forskjellige hjernesvulster og bedre differensiere mot andre typer lesjoner i hjernen. Metoden alene er imidlertid utilstrekkelig for sikkert å skille mellom ulike tumorgraderinger, da det er stor grad av overlapp mellom ADC-funn ved lavgradige og høygradige svulster (19). Et temmelig konstant fenomen er imidlertid lave ADC-verdier i cerebralt lymfom (20). Typisk er også lave ADC-verdier i hjernesvulst hos barn kalt PNET (primitiv nevroektodermal tumor) (21). En godartet svulst som epidermoid kan skilles fra arachnoid cyste idet førstnevnte har lave ADC-verdier mens en cyste har høye ADC-verdier (lik cerebrospinalvæske) (22). Ved funn av ringoppladende væskefylt prosess kan det være vanskelig ut fra standard MR-undersøkelse å diagnostisere nekrotisk svulst versus abscess. Dersom væskeinnholdet viser lav diffusjon, er dette imidlertid en meget sterk indikator på abscessinnhold/puss. Høy tetthet av betennelsesceller er årsaken til dette fenomen (23).

Diffusjonstensor MR (eng: Diffusion tensor imaging, DTI)

Diffusjon er egentlig en tredimensjonal prosess der vannmolekylenes bevegelser ikke alltid er like i alle retninger (16,24). I hjernen er det områder med isotrop diffusjon (for eksempel cerebrospinalvæsken) og områder med anisotrop diffusjon (for eksempel hvit substans). Isotrop diffusjon vil si at vannmolekylenes bevegelser er vilkårlige og diffusjonskoeffisient D er lik i alle retninger (16). Ved anisotropi er diffusjonen retningsspesifikk på grunn av faktorer som begrenser vannmolekylenes bevegelser i visse retninger. For eksempel i hjernens hvite substans er det myelinskjeder og gliaceller som

hindrer vannmolekylernes bevegelser på tvers slik at diffusjonen er høyere i aksonenes fiberretning (18,24). Denne anisotropiske egenskapen brukes til å kartlegge nervebanene i den hvite substans med metoden diffusjonstensor MR (DTI).

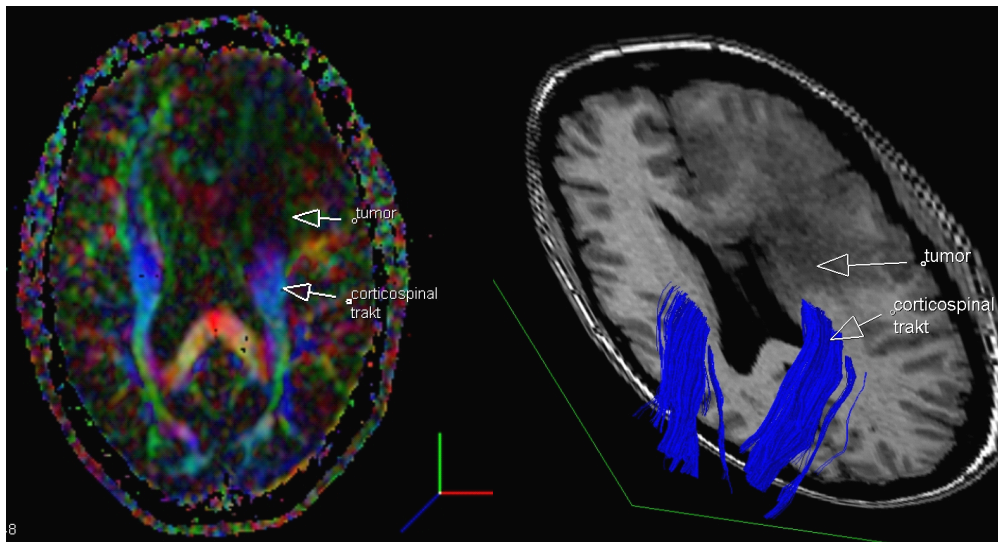
Diffusjonstensor MR (DTI) er basert på samme prinsipper som diffusjonsvektet MR (DWI). Da anisotrop diffusjon er retningsspesifikk vil signalintensiteten i en voksel avhenge av diffusjonsgradientenes retninger. Anisotrop diffusjon kan derfor ikke karakteriseres av kun et parameter ADC, men en tredimensjonal tensor ADC som beskriver protonenes bevegelser i forhold til de ortogonale retningene x, y og z, og samspillet mellom disse retningene (24).

Diffusjonstensor ADC er gitt ved (16):

$$\underline{ADC} = \begin{matrix} ADC_{xx} & ADC_{xy} & ADC_{xz} \\ ADC_{yx} & ADC_{yy} & ADC_{yz} \\ ADC_{zx} & ADC_{zy} & ADC_{zz} \end{matrix}$$

Den vanligste brukte parameteren som angir grad av anisotrop diffusjon i en voksel er fraksjonell anisotrop (FA) (25). I et FA-kart er signalintensiteten proporsjonal med FA-verdien i en voksel, og FA=0 er mørk og FA=1 er lys. Verdien 0 betyr at det er fullstendig isotrop diffusjon, og 1 betyr fullstendig anisotrop diffusjon (25). Et annet alternativ for å beskrive anisotrop diffusjon er relativ anisotropi (RA) som er ratioen mellom anisotropi og isotropi (25).

DTI kan brukes for å visualisere en svulsts beliggenhet i forhold til hvite nervebaner og dens eventuelle påvirkning på disse (for eksempel kortikospinal trakt) (26). Endringer i de hvite nervebanene som følge av påvirkning fra en hjernesvulst kan kategoriseres i fire mønster: 1) dislosering, 2) ødem, 3) infiltrasjon og 4) destruering (26).



A

B

Figur 5) Oligoastrocytom II (kvinne 43 år): A) DTI B) Traktografi

Tumor i venstre frontallapp skyver corticospinal trakt bakover uten å destruere den.

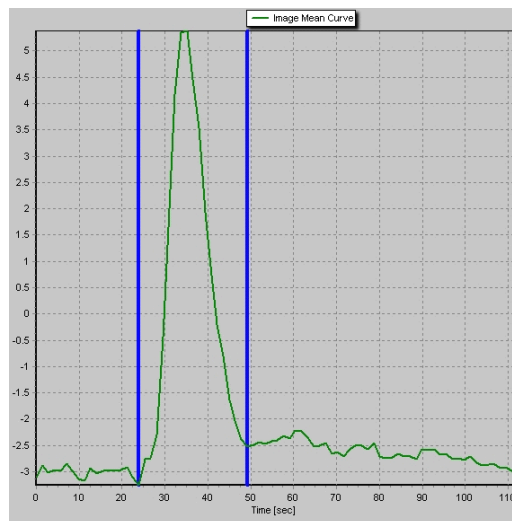
5.2 Perfusjon

Cerebral perfusjon er definert som en "steady-state" levering av næringsstoffer og oksygen via blodet til hjernevevet per enhet volum eller masse, og blodstrøm er vanligvis målt i milliliter blod per 100 g vev per minutt (27). Hjernesvulster trenger blodforsyning for å kunne vokse. Kartlegging av blodforsyningen inklusive karydannelse og kapillær permeabilitet/lekkasje kan derfor gi viktig informasjon om svulstgrad og eventuelt om områder med hypoksi og nekrose (18).

Perfusjons MR (PWI) er en metode som kan brukes for å evaluere de hemodynamiske egenskapene til en svulst. Ved PWI brukes vanligvis paramagnetisk kontrastmiddel og EPI-teknikk. Kontrastmiddelet gis som en hurtig intravenøs bolusinjeksjon etterfulgt av raske bildeopptak, enten T1-vektet eller T2*-vektet. Bildeopptakene følger kontrastmiddelets første passasje gjennom organet (28). En tredje kjent metode er ASL (Arterial Spin Label) som er en perfusjonsundersøkelse uten bruk av kontrast. Den vanligste og mest brukte metoden er kontrastbasert T2*-vektet bildeopptak (DSC MRI, T2*-weighted first-pass dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MRI).

De hemodynamiske parametere som kan brukes til å måle mikrosirkulasjonen i vev er blodstrøm (cerebral blood flow, CBF), blodvolum (cerebral blood volume, CBV), gjennomblødningstid (mean transit time, MTT) og kapillærlekkasje (microvascular leakage, MVL) (30). Ved vurdering av hjernesvulster er CBV det mest aktuelle parameteret (30). CBV er definert som mengden av blod i et gitt område av hjernevevet til enhver tid (30), og gir et mål på grad av angiogenesen som kan brukes for å skille lavgradig gliom (I-II) fra høygradig gliom (III-IV).

Basert på det T2*-vektede bildeopptaket kan en grafisk fremstilling av endringer i signalintensiteten brukes til å beregne og bildefremstille det relative cerebrale blodvolumet (rCBV) i de ulike deler av hjernen (28)



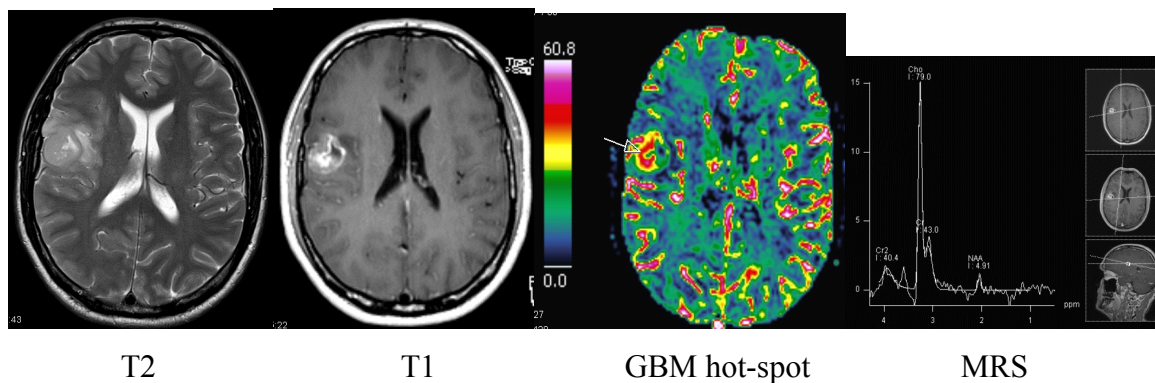
Figur 6) MR-perfusjonsopptak, tid-responskurve fra definert område av hjernen. Kurven mellom de to blå strekene viser signalendring ved første-passasje av kontrast. Arealet under kurven uttrykker CBV, bredden på kurven viser MTT, $CBF = CBV/MTT$.

Selv om kvantitative målinger av CBV er relative og ikke absolutte, har CBV-målinger vist å korrelere med vaskulariteten til de intrakranielle svulstene (29, 31). Det er tidligere blitt vist en statistisk positiv korrelasjon mellom tumor rCBV og astrocytom gradering (32, 33). Forenklet kan man si at lavgradige gliomer (I-II) viser tilnærmet normale blodvolumverdier mens høygradige (III-IV) viser forhøyede verdier. Imidlertid kan andre

typer gliomer, spesielt oligodendrogliomer, ha høy rCBV uavhengig av gradering (18, 31)

For å differensiere mellom høygradige og lavgradige gliomer fremstilles ofte perfusjonen med fargekart eller hot-spot metoden. Denne baserer seg på ratio mellom den høyeste målte rCBV ($rCBV_{max}$) i gliomet og rCBV til uaffisert vev på motsatt side, og kalles ofte for normalisert CBV (34). Imidlertid har hot-spot metoden visse svakheter da den er operatørvhengig og feil valg av rCBV i det friske vevet kan gi enten under- eller overestimering av normalisert CBV (34). En alternativ metode som kan brukes til gliom gradering er histogram-metoden som måler normalisert CBV fra hele svulsten fremfor en $rCBV_{max}$ -verdi fra et område av interesse (ROI), slik at den diagnostiske nøyaktigheten er mindre avhengig av operatøren. I et studie av Emblem *et al* der disse to metodene ble sammenlignet, fant de at histogram metoden hadde høyere sensitivitet og spesifisitet for gliom gradering enn hot-spot metoden (34).

Figur 7) GBM perfusjon og MRS



Mann 43 år, glioblastom frontalt høyre side. Tumor vist på T2-bilde og T1 med kontrast. Perfusjonsbilde er fargekart av CBV (cerebralt blodvolum). I tumor foreligger ”hot spot” med høye blodvolumverdier tydende på høygradig svulst (grad III-IV). Også illustrasjon av spektroskopi som viser høygradig tumormønster.

Diffusjons- og perfusjons-MR er vanlig brukt i forbindelse med akutt iskemi (30). Perfusjonsmetoden har dessuten potensiale til å kunne vurdere graden av karnydannelse i hjernesvulster og dermed bidra til bedre malignitetsgradering samt differensiering mellom primære hjernesvulster og metastaser (29). Påvisning av manglende angiogenese

gjør det også mulig å skille mellom neoplastiske og ikke-neoplastiske lesjoner (eksempler strålingsnekrose, abscess og demyeliniserende plakk) (29). Videre har PWI potensiale til å identifisere progressiv sykdom som kjennetegnes ved økning av rCBV, i motsetning til stabile lesjoner hvor rCBV ikke endrer seg betydelig over tid (35). PWI kan også brukes i differensiering mellom behandlingsindusert strålingsnekrose og residivsvulst (35, 36). Med konvensjonell MR kan disse se like ut, men strålingsnekrose har lav rCBV mens høygradig residivsvulst vanligvis har en økning i rCBV (35, 36).

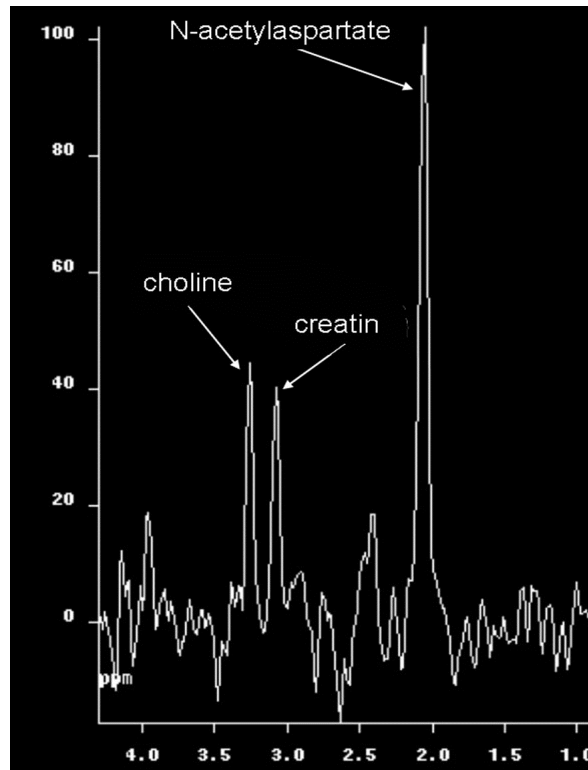
Histologisk undersøkelse er fortsatt den definitive metoden for å fastslå svulsttype og gradering. PWI kan være et nyttig verktøy i den preoperative planleggingen for å sikre biopsi av de mest høymaligne områdene i en heterogen svulst. Perfusjonsundersøkelsen kan også gi nyttig veiledning i forkant av reseksjon eller ablasjon (29).

5.3 Spektroskopi

In vivo magnetisk resonansspektroskopi (MRS) er en ikke-invasiv teknikk som gir biokjemisk informasjon om mengden av metabolitter i et gitt vevsvolum (37). I likhet med konvensjonell MR er MRS vanligvis basert på hydrogenkjernen, også kalt proton MRS (^1H MRS) (38). Ved MRS er det nødvendig å undertrykke signaler fra vann da vannprotoner kan dominere spektrene fullstendig på bekostning av protoner i metabolitter (37). For å lokalisere signalene kan man i dag bruke enten enkeltvolumteknikk der man analyserer ett enkelt volum eller flervolumteknikk (Chemical shift imaging, CSI) der man vurderer en rekke volumer i samme opptak (37, 38).

Det er tidligere blitt beskrevet at resonansfrekvensen til et proton er direkte proporsjonal med den magnetiske feltstyrken ($\omega_0 = \gamma B_0$ der γ er 42,58 MHz/T). I tillegg er det et annet fenomen som går ut på at protoner skjerms mot det magnetiske feltet av sine kjemiske omgivelser, såkalt kjemisk skjerming (15). Denne er proporsjonal med det eksterne magnetfeltet B_0 , og graden av skjerming påvirker protonets resonansfrekvens slik at ulike metabolitter produserer forskjellige resonansfrekvenser (15). For å oppnå en parameter som er uavhengig av magnetfeltstyrken, normaliseres resonansfrekvensen (37). Den kalles da kjemisk skift og oppgis i parts per million (ppm) (37). Den relative

konsentrasjonen av metabolitter kan avleses som topper i et diagram der spektrene har kjemisk skift langs den horisontale aksene og signalamplitude langs den vertikale aksene (37).



Figur 8) Normalt MR-spekter

De vanligste metabolittene i hjernen er N-acetylaspartat (NAA), kolin (Cho), kreatin (Cr), lipid og laktat. Andre metabolitter som myo-inositol (MI), glutamat/glutamin og aminosyrer omtales ikke nærmere her.

N-acetylaspartat (NAA, 2.0 ppm) finnes bare i friske nevroner og kan brukes som en markør for nevrontettheten i de ulike strukturene i hjernen (37, 39). Tilstander som gir nevrontap/skade vil derfor kunne føre til en reduksjon i konsentrasjonen av NAA. I noen tilfeller er reduksjonen forbigående da skaden ikke er permanent (eksempler multippel sklerose og epilepsi), mens ved visse typer lesjoner (eksempler infarkt og hjernesvulst) kan lave eller manglende konsentrasjoner av NAA tyde på et irreversibelt tap av nevroner (25).

Kolin (Cho, 3.2 ppm) er en sammensatt topp bestående av $N(CH_3)_3$ -grupper av glycerofosfokolin (GPC), fosfokolin og fritt kolin (25). Disse er involvert i membransyntese og -nedbrytning, og kan regnes som en markør for cellemembranomsetningen (38, 39). Ved sykdomstilstander som gir økt cellemembranomsetning (for eksempel hjernesvulster) vil det resultere i en økning av kolin (38).

Kreatin (Cr, 3.0 ppm) er et markør for energimetabolismen og består av kreatin og fosfokreatin (38). Denne metabolitten er relativt konstant og kan brukes som en intern referanse for å beregne metabolitt ratioer (38, 39).

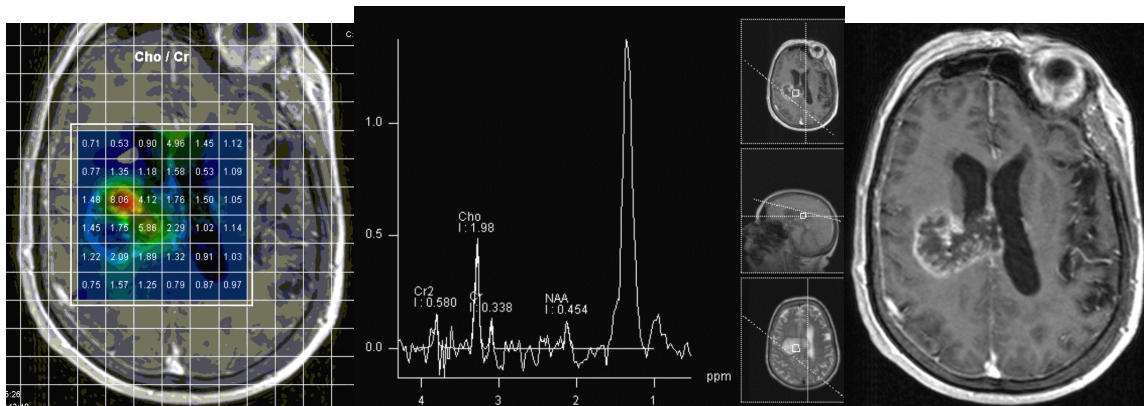
Laktat (1.3 ppm) finnes i minimale mengder i den friske hjernen og er vanligvis ikke påvisbar med MRS (38, 39). Observasjon av laktat indikerer anaerob metabolisme, som for eksempel ved infarkt og enkelte svulster (nekrotiske eller cystiske) (37). Videre kan det påvises ved mitokondriesykdommer (38).

Lipid (0.9 og 1.3 ppm) påvises heller ikke i normalt hjernevev, men unøyaktig volumseleksjon kan gi lipidsignaler fra vev nær skallen (38). Generelt er lipid assosiert med nekrose i for eksempel høygradige svulster eller metastaser (38)

Typisk for hjernesvulster er økt kolin (høyere grad av kolinøkning ved høygradige svulster) og redusert NAA (38). Typisk for høygradige svulster er også påvisning av laktat og lipid (39, 40). Påvisning av de relative konsentrasjonene til disse metabolittene kan bidra til å differensiere ulike typer lesjoner som fremstår likt med konvensjonell MR (for eksempel svulst versus annen type ekspansjon) samt å gi en pekepinn om malignitetsgraden til en svulst. Det finnes flere måter å tolke et spekter på, men standard metoden er å beregne ratioer mellom de ulike toppene (eksempler Cho/Cr og Cho/NAA). For å øke spesifisiteten kan man sammenligne det unormale spekteret med spekteret fra den kontralaterale normale delen av hjernen (39). En hjernesvulst med forhøyet kolinnivå og lav NAA har da en økt Cho/NAA-ratio.

Høygradige gliomer viser som regel større kolinverdi og dermed høyere Cho/NAA-ratio enn lavgradige gliomer (39). De har dessuten ofte innslag av laktat og/eller lipid som tegn på iskemi og nekrose. Analyse av Cho/NAA-ratioen kan også være nyttig ved differensiering av primære hjernesvulster og solitære metastaser. Høygradige gliomer har tendens til infiltrerende vekst i motsetning til metastaser, og høy kolinverdi fra det peritumorale ødemet til en lesjon tyder derfor mer på gliom enn metastase (39, 40). I differensieringen mellom residivsvulster og behandlingsinduserte strålingsnekroser vil tilstedeværelse av en stor kolintopp etter behandling som oftest indikere en residivsvulst, mens fravær av metabolitten tyder på strålingsnekrose (39). En annen viktig ikke-neoplastisk differensialdiagnose er abscess som viser topper av lipid og aminosyrer (39).

Figur 9) Kvinne 70 år, GBM og senere død. MRS viser høy cholin (indikert rødt) og stor lipidtopp, forenlig med høygradig svulst og nekrose.



6. KONKLUSJON

I dagens sykehuspraksis er CT-undersøkelse førstevalget ved primærutredning av pasienter med redusert mental status, mistenkt hjerneslag og intrakranial blødning samt ved hodetraume . CT med kontrast brukes til å diagnostisere hjernesvulster, men har klare begrensninger i forhold til MR siden ikke-kontrastoppladende svulster lett kan bli oversett. MR er mer sensitiv enn CT for å påvise patologiske prosesser i hjernen, spesielt ved undersøkelser av bakre skallebass og strukturer ved skallebasis (*Ø*). Man unngår (i motsetning til CT) bildeartefakter fra benstrukturene. Det er også vesentlig at man med MR ikke utsetter pasienten for ioniserende stråling. Begrenset tilgang til MR-undersøkelser (spesielt på vakttid) medfører at primærundersøkelsen ofte er CT. Dette har imidlertid endret seg de siste årene med stadig økt utbredelse av MR-maskiner til de enkelte helseregioner.

Selv om konvensjonell MR med kontrast er meget sensitiv for å påvise anatomiske og patologiske strukturer i hjernen som for eksempel svulster, gir metoden ikke god nok informasjon om fysiologiske aspekter som celletetthet, hemodynamikk/karndannelse og metabolisme. Med nye avanserte MR-metoder som diffusjon, perfusjon og spektroskopi har vi bedre muligheter for å forstå de patofysiologiske egenskapene til hjernesvulster, og metodene kan ses som et komplementært verktøy til konvensjonell MR. Man håper dermed å kunne bedre differensiere og gradere ulike typer svulster samt skille mellom neoplastiske og ikke-neoplastiske lesjoner. Metodene brukes også for å oppnå bedre planlegging, gjennomføring og oppfølging av aktuelle behandlingsregimer samt prognostisk vurdering av forløpet.

7. REFERANSELISTE

1. Meling TR, Helseth E, Unsgård G et al. Hjernemetastaser hos voksne. Tidsskr Nor Legeforen 2005; 125:2179-82.
2. Helseth E, Wester K, Meling TR et al. Intrakraniale svulster. I: Gjerstad L, Helseth E, Rootwelt, red. Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen. Forlaget Vett og Viten 2010, side 567-588.
3. Grossman RI, Yousem DM. Neoplasms of the Brain. I: Grossman RI, Yousem DM. Neuroradiology. The requisites. Mosby-Year Book Inc, 1994, side 67-103.
4. Hjernesvulster hos voksne. Norsk helseinformatikk versjon 20.09.2010. www.legehandboka.no (07.09.2011)
5. Helseth E, Due-Tønnessen BJ, Lundar T et al. Intrakraniale svulster hos barn. Tidsskr Nor Legeforen 2003; 123:451-5.
6. Helseth E, Meling TR, Lundar T et al. Intrakraniale svulster hos voksne. Tidsskr Nor Legeforen 2003; 123:456-61.
7. Schiff D, Batchelor T. Classification of brain tumors. UpToDate versjon 21.10.2011. www.uptodate.com (01.03.2012)
8. Gjerris P, Wagner A. Strukturelle billeddannende undersøgelser. I: Paulson OB, Gjerris F, Sørensen PS, red. Klinisk neurologi og neurokirurgi. Copenhagen: FADL's Forlag Aktieselskab, 2004, side 255-264.
9. CT av hjernen. Norsk helseinformatikk versjon 17.09.2007. www.legehandboka.no (07.09.2011)
10. <http://www.sprawls.org/resources/CTIMG/module.htm>
11. Nakstad PH, Gjertsen Ø, Aagenæs I. Nevroradiologisk bildediagnostikk. I: Gjerstad L, Helseth E, Rootwelt, red. Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen. Forlaget Vett og Viten 2010, side 99-122.
12. Geitung JT. Kontrastmidler. I: Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2010. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok, 2010, side 1371-1379.
13. Smith H, Gjesdal K, Magnetisk resonans - historikk og teoretisk grunnlag. Tidsskr Nor Legeforen 2000; 120:931-5.

14. Bjørnerud A, Nordlid K. En introduksjon til MRI. I: Myhr G, Nordlid K, Bjørnerud A et al. Fokus på MRI og bruk av kontrastmidler. Oslo: Amersham plc, 2002, side 2-61.
15. Brown MA, Semelka R C. MRI: basic principles and applications (3rd ed). New Jersey: John Wiley and Sons inc 2003.
16. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR Imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217:331-345.
17. Chien D, Kwong KK, Gress DR et al. MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13:1097-1102.
18. Cha S. Update on brain tumor imaging: From anatomy to physiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27:475-87.
19. Bulakbasi N, Guvenc I, Onguru O et al. The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28:735-746.
20. Guo AC, Cummings TJ, Dash RC et al. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology* 2000; 224:177-183.
21. Chawla A, Emmanuel JV, Seow WT et al. Paediatric PNET: presurgical MRI features. *Clin Radiol* 2007; 62:43-52.
22. Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME et al. Diffusion-weighted MR Imaging of the brain: Value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11:925-931.
23. Fertikh D, Krejza J, Cunqueiro A et al. Discrimination of capsular stage brain-abscesses from necrotic or cystic neoplasms using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2007; 106:76-81.
24. Bihan DL, Mangin J-F, Poupon C et al. Diffusion Tensor Imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:534-546.
25. Alonso AS. Advanced neuroimaging in brain tumors: diffusion, spectroscopy, perfusion and permeability MR imaging for the evaluation of tumor characterization and surgical treatment planning. Doktoravhandling. Oslo:

Faculty of Medicine, University of Oslo, 2011.

26. Field AS, Alexander AL, Wu Y-C et al. Diffusion tensor eigenvector directional color imaging patterns in the evaluation of cerebral white matter tracts altered by tumor. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20:555-562.
27. Guyton AC. Cerebral blood flow, the cerebrospinal fluid, and brain metabolism. In: *Basic neuroscience: anatomy and physiology* (2nd ed). Philadelphia, Pa: Saunders, 1991; 285-287.
28. Gjesdal K, Smith H. Magnettomografi - nyere bildeteknikker og fremtidsperspektiver. *Tidsskr Nor Legeforen* 2000; 120:1562-6.
29. Cha S, Knopp EA, Johnson G et al. Intracranial mass lesions: Dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology* 2002; 223:11-29.
30. Calli C, Kitis O, Yuntun N et al. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *European Journal of Radiology* 2006; 58:394-403.
31. Cha S, Tihan T, Crawford F et al. Differentiation of low-grade oligodendrogliomas from low-grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:266-273.
32. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 1994; 191:41-51.
33. Knopp EA, Cha S, Johnson G et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999; 211:791-98.
34. Emblem KE, Nedregard B, Nome T et al. Glioma grading by using histogram analysis of blood volume heterogeneity from MR-derived cerebral blood volume maps. *Radiology* 2008; 247:808-17.
35. Rossi A, Gandolfo C, Morana G et al. New MR sequences (diffusion, perfusion, spectroscopy) in brain tumors. *Pediatr Radiol* 2010; 40:999-1009.
36. Barajas RF, Chang JS, Segal MR et al. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with

dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology* 2009; 253:486-96.

37. Bakken IJ, Skjetne T, Gribbestad IS et al. In vivo magnetisk resonansspektroskopi. *Tidsskrif Nor Legeforen* 2002; 122:1365-8.
38. Van der Graaf M. In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications. *Eur Biophys J* 2010; 39:527-540.
39. Law M. MR spectroscopy of Brain Tumors. *Top Magn Reson Imaging* 2004; 15:291-313.
40. Server A, Josefsen R, Kulle B et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta Radiol* 2010; 51:316-25.

I. Illustrasjonene, figur 1-9, har jeg fått av veileder.