

## Leptomeningeal Karcinomatosis Hastalarının İyileştirilmiş MR Görüntüleri ile Patoloji Sonuçlarının kıyaslanması Comparison of Leptomeningeal Carcinomatosis Patients' Enhanced MR Images with Pathology Results

Mehmet GÜL<sup>1</sup>, Sadık Kara<sup>2</sup>, Abdurrahman Işıkdogan<sup>3</sup>, Uğur FIRAT<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dicle Üniversitesi Silvan MYO  
[mehmetgul@ymail.com](mailto:mehmetgul@ymail.com)

<sup>2</sup>Fatih Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü  
[skara@fatih.edu.tr](mailto:skara@fatih.edu.tr)

<sup>3</sup>Dicle Üniversitesi Onkoloji Hastanesi  
[drisikdogan@hotmail.com](mailto:drisikdogan@hotmail.com)

<sup>4</sup>Dicle Üniversitesi Patoloji ABD  
[dijlefirat@hotmail.com](mailto:dijlefirat@hotmail.com)

### Özetçe

DNA'sı değişen kanser tümörleri vücutta ilk yerleştikleri yerden vücudun farklı bölgelerine yayılımda bulunabilir. Yayılım sonucu oluşan yeni kanser türü genellikle ilk kanser türüne göre isimlendirilir. Akciğer kanserinin lenf sistemini kullanarak Beyin Omurilik Sıvısını (BOS) barındıran meningeal yüzeye bulaşması yeni bir kanserin habercisidir. Kanser tümörleri üç katmanlı meningeal katmanının leptomeningeal katmanına bulaşır.

Leptomeningeal karcinomatosis (yaygın adıyla leptomeningeal metastaz) olarak adlandırılan yeni kanser türünün tanısı BOS sıvısı incelemesi ya da MR görüntüleme sistemi ile yapılır. BOS sıvısı incelemesinde hücre sayımı yapıldığı için MR görüntüleme sistemine göre daha kesin bir sonuç vermektedir. Çalışmamızda logaritmik dönüşüm metodu ile zengin içerikli MR görüntülerinde saklı bulunan tümörlü alanların ortaya çıkartılması amaçlanmış ve çıkan sonuçlar kesin özelliği bulunan BOS patoloji sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada iyileştirilmiş görüntülerin BOS patoloji sonuçlarına yakın olduğu belirli bir patolog ve radyolog tarafından rapor edilmiştir.

### Abstract

The cancer tumor which DNA is changed can disseminate different parts of body from where they first settled in the body. The new cancer name which is caused by the first cancer is generally related to old cancer. Lung cancer tumor disseminates to cerebrospinal fluid which circulates in the meningeal layer by lymphatic system and is the herald of a new cancer. Cancer tumor contaminated to leptomeningeal layer of three-tier meningeal layer.

Leptomeningeal carcinomatosis as known leptomeningeal metastases is new cancer caused by dissemination of lung cancer and diagnosed with CSF fluid examination or MRI imaging system. The CSF examination is more accurate than MRI imaging system because of counting of the cells in the CSF. In our study, it is aimed that the

logarithmic transformation method is used to reveal the detail of affluent MRI images and obtained results were compared with accurate CSF pathology results. In the study, the results of enhanced MRI images have been reported to be closed to the CSF examination by specific a pathologist and a radiologist.

### 1. Giriş

Akciğer süngerimsi yapıya benzer bir özelliğe sahip ve iki parçadan oluşan göğüs kafesi içinde yer alan bir organdır. Sağ taraftaki akciğer üç lob, sol tarafta iki lob vardır. Ağızdan alınan nefes akciğer içinde yer alan bronşlar gelir. Bronşların uç kısmında alveol adı verilen hava keseleri vardır ve gelen hava ince damarlar içinde gelen kan bu hava keselerinden geçerek oksijeni alıp karbondioksiti verir.

Akciğer kanseri ilk olarak bronşlardan ya da alveol adı verilen hava keselerinden başlar. Akciğer hücrelerinin DNA yapısında gerçekleşen değişiklik ile kanser hücreleri aşırı oranda çoğalır. Mikroskop altında anormal görülen bu hücreler ilk olarak tümör hücresi gibi tanımlanmaz. X-ray ışını altında görülmeyen bu hücrelerin belirgin semptomları da yoktur. Zamanla DNA'sı değişen hücrelerin gen değişimi devam eder ve belli bir süre sonra kanser hücreleri ortaya çıkmış olur. Dönüşen kanser hücreleri yeni kimyasalların üretilmesine sebep olur. Oluşan kimyasallar yeni kan damarlarını oluşturur. Oluşan yeni kan damarları sayesinde kanser hücreleri farklı bölgelere taşınır, büyür ve gelişir. Bu aşamadan sonra x-ray ışınmasında rahatlıkla görülebilir boyuta gelir. Bu aşamadan sonra yeni damarların oluşmasıyla kanser hem akciğerde hem de vücudun farklı bölgelerine yayılım gösterebilir.

Akciğer kanseri küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olmak üzere ikiye ayrılır (small cell (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC)). NSCLC kanserinin akciğer kanserinin yaklaşık 85-90% oranını oluşturur ve üç alt kategoriye ayrılır; Squamous cell (epidermoid) carcinoma, Adenocarcinoma ve Large cell (undifferentiated) carcinoma. SCLC kanseri ise



## Tıbbi Görüntüleme 4

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

akciğer kanserinin yaklaşık 10-15% oranını oluşturur. Akciğer kanserinin en büyük sebebi sigara içmektir.

Akciğer kanserinin vücudun farklı bölgelerine yayılması lenf sistemi sayesinde oluşur. Lenf sistemi diğer adıyla lenfatik sistem lenf sıvısı, lenf damarları ve lenf düğümlerinden oluşan bir sistemdir. Dolaşım sisteminden bağımsız olan bu sistem vücutta ikinci bir dolaşım sistemi olarak ta tanımlanabilir. Temel görevi bağışıklık sistemi içeriğini tüm vücuttaki dolaşımını yerine getirir. Dolaşım sistemi atar ve toplardamarlar olmak üzere iki sistemden oluşurken lenf sistemi sadece tek yönlü yol gibi sadece toplama işlemini görevini görür ve doku ve hücrelerdeki atık maddelerin toplanmasında görevlidir [7, 8].

Lenfatik damarlara bulaşan kanser hücreleri ilk olarak bronşların etrafında bulunan lenf keselerinde ve mediastinum bölgesinde çoğalır. Lenf keselerine bir kez bulaşan kanser hücreleri vücudun farklı bölgelerine buradan yayılım gösterebilir.

Yayılım gösteren akciğer kanseri hücreleri lenf sistemi üzerinden beyin-omurilik sıvısına (BOS) bulaşması yeni bir kanser türünün de habercisidir.

Yayılım gösteren akciğer kanseri hücreleri lenf sistemi üzerinden beyin-omurilik sıvısına (BOS) bulaşması yeni bir kanser türünün de habercisidir. BOS sıvısı subaraknoid aralığını ve beyin ventiküllerini dolduran kaya suyu berraklığında, renksiz ve koroid pleksus takı hücrelerde oluşan bir sıvıdır. BOS sıvısı beyin ve omurilik organları için yastık görevini görür. Beyin ventiküllerinden subaraknoid aralığına doğru dolaşım yapan BOS sıvısının hacmi 120-180 ml civarındadır. BOS sıvısının 4/5'i beyin üzerinde, 1/5'i ise omurilik etrafında bulunur. Temel görevi sinir dokusuna besin desteği sağlamak ve atık maddelerin uzaklaştırılmasıdır.

Lenf sistemini kullanarak BOS sıvısına bulaşan yeni kansere leptomeningeal karkinomatozis (LC) ya da bilinen adıyla leptomeningeal metastaz (LM) olarak adlandırılır. İlk olarak 1870 yıllarında akciğer kanseri bir hastanın otopsi sonucu rapor edilip isimlendirilen LC kanseri, 1980 yıllarında BOS sıvısında bulunan  $\beta$ -glucuronidase adlı antijenin tespiti ile tanısı konulabildi [5, 6].

## 2. Materyal-Metot

Yürütülen çalışmada yer alan hastalar son 10 yıl içinde Dicle Üniversitesi hastanesi patoloji biriminde BOS sıvısı alınan 750 hasta kaydı içerisinde seçildi. Seçilen hastaların ayrıca radyoloji biriminde de kaydı incelendi ve hem patoloji biriminde hem de radyoloji biriminde kaydı olan 33 hasta belirlendi. Bu hastaların BOS sıvısı incelemesi patoloji biriminin arşivinden çıkartılıp belirli bir patolog ile tekrar değerlendirildi. Aynı hastaların radyoloji biriminde çekilen MR görüntüleri de belirli bir radyolog ile tekrar değerlendirilip raporlandı.

Leptomeningeal karkinomatozis kanserine müdahale neredeyse imkansızdır, tedavi için kullanılan metotlar sırasıyla kemoterapi, radyoterapi, intra-CSF terapi ya da bu üç tedavi yönteminin kombinasyonları şeklinde gerçekleşir. Leptomeningeal katmana bulaşan kanser hücrelerinin bazıları BOS sıvısına düşer ve yapılan sitopatoloji incelemesi ile tümör tespit edilir. Leptomeningeal karkinomatozis tümörünün incelenmesi BOS sıvısındaki glikoz miktarı ile doğru orantılıdır.

BOS sıvısında glikoz miktarı, süpüratif menenjitte, tüberküloz menenjitte, lösemik menenjitte,

leptomeningeal tümör metastazlarında ve hipoglisemide azdır.

Glikoz Yüksekliği	Glikoz Düşüklüğü
Artmış glikoz anlamı değildir. Sadece hiperglisemiyi gösterir.	Bakteriyel menenjit
	Hipoglisemi
	SAK
	Sarkoidoz

Tablo 1: BOS sıvısındaki glikoz miktarındaki değişim.

BOS sıvısı incelemesinin diğer metotlardan kesin sonuç vermesinin nedeni sıvı içinde hücre sayımının yapılmasından ötürüdür. BOS sıvısı incelemesinde hücre sayımı ve diferansiyel hücre sayımı olmak üzere bir dizi laboratuvar testi uygulanır. Bu testler merkezi sinir sistemini oluşturan beyin ve omuriliğe bulaşan hastalıkların tanısına yardımcı olmak için yapılır.

BOS sıvısı incelemesi genellikle merkezi sinir sistemine bulaşan LM kanseri gibi kanser vakalarının tespiti için kullanılırken, beyin ve omurilik travması yaşamış hastalar için de istenebilen bir tetkik türüdür. Şiddetli baş ağrısı, boyun sertliği, halüsinasyonlar, konfüzyon veya demans, havaleler, uzun süren veya şiddetlenen grip benzeri belirtiler gibi şikayetleri taşıyan hastaların BOS sıvısı incelemesine gerek duyulur.

BOS sıvısı incelemesi yapılırken alınan sıvının steril tüp içinde uygun besi yerlerine göre ekimi yapılır. Yapılan ekimin temel amacı uygun boyama işlemi yapıldıktan sonra mikroskop altında detaylı inceleme yapılmasıdır. BOS sıvısının sitolojik incelemesi sıvının thoma lamı üzerine alınması ile yapılır. Hastanın yaşına bağlı olarak farklı miktarlarda alınan sıvı detaylı bir şekilde incelenir. Hasta eğer yetişkin ise 0-5/mm<sup>3</sup>, yeni doğan bir birey ise 20/mm<sup>3</sup> sıvı alımı üzerinden inceleme yapılır.

BOS sıvısında hücre sayısı mm<sup>3</sup>'te 10'un üzerinde ise örneklem patolojik özelliكتedir. BOS sıvısında hücre sayısı artışı pleositoz olarak tanımlanır ve meningeal irritasyonunun da işaretidir. BOS sıvısında ölçümü yapılan glikoz değeri aç karınla yapılmalı ve kan glikoz ölçümü ile beraber değerlendirilmelidir. Kan glikoz değeri değiştikçe BOS glikoz düzeyi de 1-3 saat içinde değişir. Normal bir BOS sıvısı ölçümünde elde edilen glikoz değeri kan glikoz değerinin 2/3 kadardır ve 45-80 mg/dl ile 300 mg/dl miktarını aşmaz. Yeni doğan bireylerde alınan BOS sıvısı glikoz değeri ile kandaki glikoz değeri oranı 2/3'ten fazladır. Alınan BOS örneğindeki glikoz örneğinin ölçümü hemen yapılmalıdır. Örneklem santrifüj edilerek ve florid eklenerek 4-20 C'de saklanabilir.

- Glikoz ↓, Lökosit ↑, Nötrofil ↑ = Bakteriyel menenjit göstergesi
- Glikoz ↓, Lökosit ↑, Lenfosit ↑ = Tüberküloz menenjit göstergesi
- Glikoz N, Lenfosit ↑ = Viral menenjit göstergesi

Tablo 2: BOS sıvısı içinde yer alan değerlerin ölçümü ve karşılıkları

Tablo 2'de BOS sıvısı örnekleminde elde edilen 4 değer farklı oranlarda bulunmasının hangi rahatsızlığa karşılık geldiğini gösterir. Glikoz değerinin düşük, Lökosit ve Nötrofil değerlerinin fazla olması Bakteriyel menenjit hastalığı olarak tanımlanır. Glikoz değerinin

düşük, Lökosit ve Lenfosit değerlerinin fazla olması tüberküloz menenjit hastalığı olarak tanımlanır. Glikoz değerinin normal ve Lenfosit değerinin yüksek olması viral menenjit hastalığının göstergesidir.

BOS sıvısı örneklemelerinde kesin tanı konulması örneklem içindeki değerlerin kesin sayımı ile gerçekleşir. Menenjit tanısının kesin konulmasının nedeni yapılan ölçümlerin değerlerinin kesin olmasındandır. Hastalıklara kesin tanı konulmasından ötürü bu ölçüm yürütülen çalışmada referans olarak belirlendi.

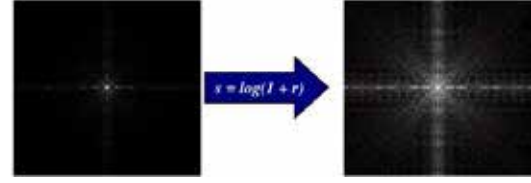
### 2.1. Logaritmik dönüşüm metodu

Logaritmik dönüşüm metodu basit nokta işlemcisi metodlarından biridir. Logaritmik dönüşüm (LD) metodu temelde düşük gri değerleri geniş gri değerleri ile yer değiştirmesi prensibine dayanır [9]. LD metodu ile koyu piksel değerleri sıkıştırılır, parlak piksel değerleri ise genişletilir. Koyu piksellerin genişletildiği ve parlak piksellerin sıkıştırıldığı durumda ise gerçekleşen metoda ters logaritmik dönüşüm metodu denir [9, 10].

LD metodu Gamma dönüşüm metoduna benzemektedir (Gamma <1) [11]. Histogram eşitleme (HE) metodu gibi ele alınan görüntünün parlaklığı üzerinde değişiklik yapar. Histogram eşitleme metodundan farklı olarak resmin tamamı üzerinde aynı etkiyi oluşturmaz, HE metodunun aksine sadece hedeflenen piksel değerleri üzerinde etkisini gösterir. LD metodunun formülü;

$$G=c*\log(1+|r|) \quad (1)$$

dir. Fonksiyonda bulunan "c" değeri sabit bir değer ve 8 bitlik bir görüntü için 0-255 arasında olmalı ve  $r \geq 1$  olmak zorunda. LD metodunun etkisini aşağıdaki şekilde görülmektedir.



Şekil 1: Sol tarafta Fourier Spektrum'da 0 ile  $1.5 \times 10^6$  aralığında elde edilen bir görüntüyü gösterilmekte. LD metodu ile iyileştirilmiş görüntü ise  $c=1$  değeri için elde edilmiştir (0 ile  $6.2$  aralığında).

LD metodunun zengin MR görüntüleri üzerindeki etkisinin doğru yorumlamak için yürüttüğümüz çalışmada referans alınan BOS sıvısı değerleri ile kıyasladık.

### 3. Sonuç-Tartışma

Patoloji biriminde değerlendirilen BOS sıvısı, leptomeningeal metastaz gibi tanı konulması amaçlanan tüm hastalıklarda kesin değer niteliği taşır. BOS sıvısı değerlendirmesinin kesin sonucu referans alınarak hazırlanan bu çalışmada temel amaç konvansiyonel MR görüntüleri sonuçlarının ve iyileştirilmiş MR görüntülerinin ayrı ayrı referans alınan sonuçlarla kıyaslanmasıdır.

Sitopatolojik değerlendirmede patoloji ABD de leptomeningeal tutulum kuşkusunu ile gelecek sitolojik değerlendirmesi yapılan olgular ele alındı; sitolojik incelemede BOS tutulumu açısından "pozitif", "şüpheli" ve "negatif" vakalar patoloji arşivinden çıkarılarak belirli bir patolojik vakadan yeniden değerlendirilerek tanı konfirmasyonları yapıldı. Aynı olgulara ait yakın tarihli leptomeningeal tutulum gösteren MR görüntüleri de belirli bir radyolog tarafından yeniden incelenerek tanı konfirmasyonları yapıldı. Tüm olgulara ait tanı konfirmasyonları aşağıda verilmiştir.

		BOS sitopatoloji sonucu			Toplam	
		n	p	ş		
Ham MR raporlarına göre	n	Sayı	5	10	4	19
		MR %	%26.3	%52.6	%21.1	%100
		Patoloji %	%55.6	%58.8	%57.1	%57.6
	p	Sayı	4	7	3	14
		MR %	%28.6	%50	%21.4	%100
		Patoloji %	%44.4	%41.2	%42.9	%42.4
Toplam	Sayı	9	17	7	33	
	MR %	%27.3	%51.5	%21.2	%100	
	Patoloji %	%100	%100	%100	%100	

Tablo 3: ham MR raporları ile sitopatoloji raporları (n= negatif, p= pozitif, ş= şüpheli)

BOS sıvısı sonuçları ile konvansiyonel MR görüntüleri sonuçları karşılaştırıldığında, BOS sıvısı sonuçlarına göre pozitif olarak tespit edilen 17 hastanın BOS patolojisinde pozitif saptanan olguların %41.2 sini oluşturan 7 hastanın konvansiyonel MR raporunda pozitif tanı verilmişken geri kalan 17 hastanın %58.8 sini oluşturan 10 hastanın patoloji sonuçlarında pozitif tanı konfirmasyonu yapılmasına rağmen konvansiyonel MR değerlendirmesinde negatif tanı konfirmasyonu yapıldı. Patoloji sonuçlarına göre 9 hastaya negatif tanı konfirmasyonu yapılmışken, aynı hastaların sadece 4'ünün konvansiyonel MR görüntüleri üzerinden pozitif tanı konfirmasyonu yapılırken, 5 hastaya ise negatif tanı konfirmasyonu yapıldı. Patoloji sonuçlarından şüpheli tanı konfirmasyonu yapılan 7 hastanın ham MR

görüntüleri incelendiğinde 7 hastanın 3'üne pozitif tanı konfirmasyonu, 4'üne ise negatif tanı konfirmasyonu yapıldı.

Görüntü iyileştirme işleminden sonra elde edilen görüntüler referans alınan BOS sıvısı incelemesine kıyaslandığında çıkan sonuçlar aşağıdaki gibidir. LM kanseri şüphesi ile patoloji birimine gönderilen BOS sıvısı örneklerinin incelemesi sonucu 17 hastaya pozitif tanı konfirmasyonu yapılmıştı. İyileştirilmiş görüntüler tekrar değerlendirildiğinde daha önce patoloji sonucuna göre pozitif tanı konfirmasyonu yapılan aynı hastaların tamamına, pozitif tanı konfirmasyonu yapıldı. BOS sıvısı incelemesine göre negatif tanı konfirmasyonu yapılan 9 hastanın iyileştirilmiş MR görüntüleri incelendiğinde bu hastaların 7'sine pozitif tanı, 1 hastaya negatif, 1 hastaya

**Tıbbi Görüntüleme 4**

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

ise şüpheli tanı konfirmasyonu yapıldı. BOS sıvısı incelemesine göre şüpheli tanı konfirmasyonu yapılan 7 hastanın içinden iyileştirilmiş MR görüntülerine göre

tekrar değerlendirme yapıldığında 4 hastaya pozitif, 2 hastaya şüpheli, 1 hastaya ise negatif tanı konfirmasyonu yapıldı.

		BOS sitopatoloji sonucu			Toplam	
		n	p	ş		
İyileştirilmiş MR raporlarına göre	n	Sayı	1	0	1	2
		MR %	%50	%0	%50	%100
		Patoloji %	%11.1	%0	%14.3	%6.1
	p	Sayı	7	17	4	28
		MR %	%25	%60.7	%14.3	%100
		Patoloji %	%77.8	%100	%57.1	%84.8
	ş	Sayı	1	0	2	3
		MR %	%33.3	%0	%66.7	%100
		Patoloji %	%11.1	%0	%28.6	%9.1
Toplam		Sayı	9	17	7	33
		MR %	%27.3	%51.5	%21.2	%100
		Patoloji %	%100	%100	%100	%100

Tablo 4: iyileştirilmiş MR raporları ile sitopatoloji raporları (n= negatif, p= pozitif, ş= şüpheli)

Bu sonuçlar bize MR detaylı analiz yönteminin konvansiyonel MR incelemesine göre, özellikle de BOS sitolojisi pozitif olan olguların saptanmasında daha hassas bir yöntem olabileceğini göstermektedir. Çünkü çalışmamızda olduğu gibi sitopatoloji sonuçları baz alınarak bir değerlendirme yapıldığında MR detaylı analiz tekniğinin konvansiyonel MR tekniğine göre patoloji sonuçlarına, özellikle de BOS sitopatoloji sonuçlarına daha yakın sonuçlar sunduğu görülmektedir.

İyileştirilmiş MR görüntülerinin analizinde pozitif iken BOS sitolojisinde negatif konfirmasyonu yapılan vakalarla ilgili olarak aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır:

- Leptomeningeal katmanı üzerinde tutulum gerçekleştiren tümör hücreleri ya da dokuları BOS sıvısı içerisine dökülmeyebilir. Bu durumda tutulum olmasına rağmen yeterli miktarda BOS sıvısına dökülmemesi üzerine yapılan incelemede vakalar için pozitif sonucu verilmeyebilir.
- Belirli periyotlarla aynı hastadan alınan BOS sıvılarında farklı sonuçların ortaya çıkması nedeni,

**4. Kaynakça**

1. Pavlidis N. "The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis", Annals of Oncology p285 – iv291, 2004
2. Lee SJ, Lee JI, Nam DH, Ahn YC, Han JH, Sun JM, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: impact on survival and correlated prognostic factors. J Thorac Oncol. 2013 Feb. 8(2):185-91.
3. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. Cancer. 1982 Feb 15. 49(4):759-72.
4. Demopoulos A., Brown P., inventors. Treatment of leptomeningeal metastases (carcinomatous meningitis) 2011 erişim tarihi: www.uptodate.com/contents/treatment-of-leptomeningeal-metastases-carcinomatous-meningitis
5. Schold SC, Wasserstrom WR, Fleisher M, Schwartz MK, Posner JB. (1980) "Cerebrospinal fluid biochemical markers of central nervous system metastases." Ann Neurol; 8:597.

devam eden BOS örnekleme sinin ilk örneklemlerinin dışında ilerleyen örneklemlerinde saptanması ile açıklanır.

- İyileştirilmiş MR görüntülerinde pozitif konfirmasyonu yapılan ancak BOS sitolojisinde negatif olan vakalar için belki leptomeningeal tutulum gerçekten mevcuttur. Bu durumun netlik kazanması ileri tetkiklerle ya da biyopsi sonuçlarının elde edilmesi ile kesinlik kazanabileceğini belirtebiliriz.

Sonuç olarak yapılan çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlardan yola çıkarak iyileştirilmiş MR görüntüleri ile sitoloji sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi, konvansiyonel MR görüntüleri ile sitoloji sonuçlarının birlikte değerlendirilmesinden daha değerli olabileceğini düşünmekteyiz.

6. Eberth KJ. (1870) "Zur entwicklung des epitheliomas (cholesteatomas) der pia und der lung." Virchows Arch.
7. "Definition of lymphatics". Webster's New World Medical Dictionary. MedicineNet.com. Retrieved 2008-07-06.
8. "The Lymphatic System". Human Anatomy (Gray's Anatomy). Retrieved 2012-10-12
9. Solomon C. Breckon T. (2011) "Fundamentals of Digital Image Processing - A Practical Approach with Examples in Matlab" Wiley-Blackwell.
10. Gonzalez RC. (2009) "Digital Image Processing", Second Edition. Prentice Hall
11. Russ JC. (1998) "The Image Processing Handbook". CRC Press.
12. Deisenhammer, F. Bartos, A. Egg, R. Gilhus, N.E. Giovannoni, G. Rauer, S. Sellebjerg, F. Tumani H. "Routine cerebrospinal fluid (CSF) analysis". European Handbook of Neurological Management: Vol. 1, 2011 Blackwell.
13. Tunkel, A.R. Hartman, B.J. Kaplan, et. al. "Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis", Clinical Infectious Diseases, 2004
14. Johanson, C.E. Duncan, J.A. Klinge, P.M. Brinker, T. Stopa, E.G. and Silverberg, G.D. "Cerebrospinal Fluid Research", Cerebrospinal Fluid Research 2008.