



Yolak Tabanlı Uzaysal İstatistik ile Talamik İnme Sonrası Anatomik Bağlantısallık Değişimlerinin İncelenmesi Investigation of Anatomical Connectivity of Thalamic Stroke Patients using Tract Based Spatial Statistics

Dilek Göksel Duru¹, Sami Yumerhodzha², Adil Deniz Duru⁴, Serra Sencer³, Nerses Bebek²

¹ Biyomedikal Mühendisliği Bölümü,
İstanbul Arel Üniversitesi
dilekgokseldu@arel.edu.tr

² İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD,
İstanbul Üniversitesi
{samiyumerhodzha, nersesb}@yahoo.com

³ İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul Üniversitesi
serrasencer@gmail.com

⁴ Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu,
Sporda Sinirbilim ve Psikoloji Araştırmaları Laboratuvarı
Marmara Üniversitesi
deniz.duru@marmara.edu.tr

Özetçe

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG), insan beyindeki mikroyapısal değişikliklerin gözlemlenmesini sağlayan bir görüntüleme modalitesidir. Yapısal değişikliklerin tespiti ve takibi doku değişikliği ve patolojik bulguların saptanması açısından hayati önem taşımaktadır. Yolak tabanlı uzaysal istatistik (Tract-based spatial statistics (TBSS)) metodu, tüm beyin yolak bilgisinin birim hacim elemanı bazında karşılaştırmalı incelenmesini mümkün kılan bir tekniktir. DTG parametrelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasına olanak tanır ve analizin beyin ak madde yollarının merkezine indirgenmesini sağlar. Bu çalışmada, talamik inme geçirmiş hasta grubu ile kontrol grubu denekler arasında fraksiyonel anizotropi farklılıkları araştırılmış ve farklılık gösteren yollar belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler — DTG; anatomik bağlantısallık; talamik inme; yolak tabanlı uzaysal istatistik.

Abstract

Diffusion tensor imaging (DTI) techniques allow the detection of changes in the microstructure of the human brain. The detection and follow-up of the underlying pathology and disruption of tissues is of vital importance. Tract-based spatial statistics (TBSS) is a whole brain voxel-by-voxel technique that allows the statistical comparison of the DTI indexes,

restricting the analysis to the center of white matter tracts. In the concept of this study, fractional anisotropic differences of the thalamic stroke patients vs control group are investigated and the tracts are reported.

Keywords — DTI; anatomical connectivity; thalamic stroke; TBSS.

1. Giriş

Sinir sistemindeki bağımsız birimler arasındaki bağlantı ilişkisi yapısal ve fonksiyonel olarak tanımlanmaktadır. Birbirinden uzak iki birim eleman (nöron veya nöron toplulukları) arasındaki yapısal bağlantısallık anatomik bağlantısallık olarak isimlendirilmekte ve non-invazif olarak Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) ile ortaya konabilmektedir. Buna karşın, beyinde veri akışı fonksiyonel görüntüleme ile incelenebilmektedir. Fonksiyonel Manyetik Rezonans imgelerinden (fMRG) yola çıkılarak, 3 boyutlu görüntüleri oluşturan birim hacim elemanları arasındaki zamansal istatistiksel bağıntı ile fonksiyonel bağlantı, nedensellik ilişkileri kullanılarak da efektif bağlantısallık incelenebilmektedir [1].

Anatomik bağlantısallığın fonksiyonel beyin aktivitesine olan etkisi, araştırmacıları insan beyindeki anatomik yapıyı incelemeleri yönünde motive edici bir etken olmaktadır. Yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışmada elit cimnastikçiler ile kontrol grubu arasındaki yapısal beyin bağlantısallığı DTG ile

Beyinde Bağlantısallık 2

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

incelenmiş ve DTG parametrelerinden fraksiyonel anizotropinin (FA) kortikospinal traktusta (yolakta) kontrollere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. FA değerlerindeki farkın nedeninin uzun süre gerçekleştirilmiş olan cimmastik eğitimi olabileceği öne sürülmüştür [2].

Klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan DTG ile, çeşitli hastalık gruplarında değişiklik gösteren beyaz madde yollarının, normal beyin anatomisinden hangi bölgelerde farklılaştığı kantitatif olarak araştırılmaktadır [3]. Beyaz maddeki mikro değişiklikler, DTG parametrelerinden FA ile temsil edilebilmektedir [4].

Bu çalışmada, sağlıklı kontroller ile talamik inme geçirmiş bireyler arasındaki yapısal bağlantısallık farklılıklarının belirlenmesi hedeflenmiştir. Çalışma kapsamında talamik inme sonrasında beyin anatomik bağlantısallığında gözlenen değişikliklerin belirlenmesine çalışılmıştır. Bu amaçla, 15 kişilik deney grubu ile yaş ve eğitim düzeyleri eşleştirilmiş 15 kontrol grubu üyesinden DT görüntüleri toplanmıştır.

FA parametresinin iki grup arasındaki farklılaşması birim hacim elemanı (voksel) tabanlı morfometrik analiz teknikleri ile gerçekleştirilebilmektedir (Voksel Tabanlı Morfometri, VTM). VTM, T1 ağırlıklı MR imgelerinin karşılaştırılması için önerilmiştir ve en önemli dezavantajı olası yanlış uzaysal çakıştırılmadan kaynaklanmaktadır [5]. Smith ve diğ. tarafından önerilen, yolak tabanlı uzaysal istatistik (TBSS) yöntemi ile çakıştırılmadan kaynaklanan hataların azaltılabileceği öne sürülmüştür [6]. Bu çalışma kapsamında TBSS yöntemi kullanılarak, hasta ve kontrol grubu arasındaki uzamsal değişiklikler araştırılmıştır.

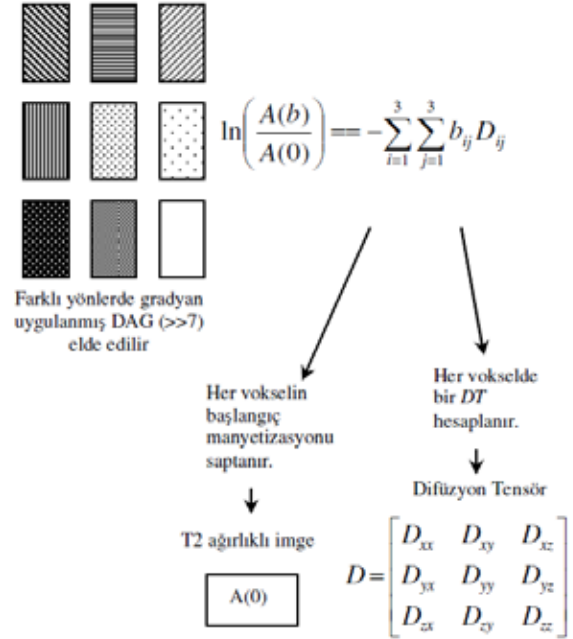
2. TBSS ile DTG Analizi

2.1. Difüzyon Tensör Analizi

DTG niceliksel olarak dokudaki su difüzyonunu saptamaya yarayan bir manyetik rezonans (MR) görüntüleme tekniğidir. İnvasif yolak bilgisini ve mikro düzeydeki yapısal değişiklikleri, non-invasif olarak sağlamasından dolayı avantajlı bir modalitedir.

TBSS metodu kullanıcıdan bağımsız otomatik bir metod olup, birden fazla çoklu denekten alınan FA imgelerini sıralayıp, DTG verilerinin grup karşılaştırmalarının gerçekleştirilebilmesini sağlamaktadır. TBSS yöntemi kullanılarak, FA dışındaki DTG parametrelerinin karşılaştırılmasının gerçekleştirilmesi de mümkündür. Difüzyon görüntüleme ile beyaz madde anizotropik difüzyivitesinin non-invasif olarak saptanabilmesi sayesinde, beyindeki anatomik bağlantısallık hakkında bilgi elde edilebilmektedir. DTG literatüründe kabul görmüş karakteristik bir parametre olarak FA, yolak yön yapısının ne kadar güçlü ve baskın olduğu hakkında bilgi aktarır. Voksel tabanlı istatistik çalışmalarında, FA imgeleri kullanılmaya başlanmıştır. Dejenerasyon, gelişim ve hastalığa dayanan beyin doku değişimleri bu yolla tespit edilebilmektedir. Çoklu deneklerde, FA imgelerinin incelenebilmesi için TBSS yöntemi bağımsız yolak gösterimi imkanı sunmaktadır. TBSS yöntemi ile ortalama FA iskeleti hesaplanıp, imgelerin çakıştırılma seçiminden bağımsız olarak yolak gösterimi gerçekleştirilmektedir [6].

DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME



Şekil 1: Difüzyon tensör görüntüleme mantığını gösteren akış diyagramı [8]

Difüzyon ağırlıklı ham MR görüntülerinden Stejskal-Tanner denklemi aracılığıyla difüzyon tensör bilgisi, Denklem 1 ile hesaplanır. Stejskal-Tanner denklemi ile transvers spin sinyali S_0 ve S_i deki faz uyumu ve gradyan darbesi $g = [g_{ix} \ g_{iy} \ g_{iz}]^T$ ile g_i boyunca görülen aşık difüzyivite $\tilde{g}_i^T D \tilde{g}_i$ ilişkisi ifade edilmektedir [7]. Farklı yönlerde difüzyon gradyanlarının sistematik olarak uygulanması sonucu, dokunun her noktasında saptanabilen difüzyon tensör adı verilen matematiksel ifade D elde edilir (Şekil 1) [7]. Difüzyon tensör D , difüzyon ağırlıklı spin eko çekimlerinde uygulanan sinyal ve gradyan kuvveti verileri ile hesaplanmaktadır. Elde edilen difüzyon tensör D gerçek, simetrik ikinci dereceden tensör olup, 3×3 matris şeklinde ifade edilebilmektedir.

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (1)$$

Diyagonalı incelenen D , $D_{e_i} = \lambda_i e_i$ olmak üzere tensörün özdeğer ve özvektörlerinin oluşturduğu özsystemce tanımlanır.

Beyinde Bağlantısallık 2

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

2.2. Temel Bileşen Analizi

Temel bileşen analizi (principal component analysis) veri analizi için kullanılan, faktörler arası değişim (covariance) analizi sonucu veri çok boyutluluğunun indirgenmesine olanak tanıyan klasik bir istatistiksel yöntemdir. Simetrik olan D' nin ortogonal bazı, özvektör ve özdeğerleri bulunarak hesaplanabilir [7]. D' nin diyagonalizasyonu sonucu elde edilen $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ özdeğerleri ve ilintili e_1, e_2, e_3 özvektörleri Denklem 2' nin çözümüdür. Hesaplanan özvektörlerin önemi e_i ($i = 1, 2, 3$) temel difüviziteyi yansıtmada yatmaktadır.

$$C_x \bar{e}_i = \lambda_i \bar{e}_i \quad (2)$$

S_1, S_2, S_3 sinyal matrisinin temel bileşen analizi sonucu, üç ortogonal doğrusal birleşimi $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ elde edilir. Birinci temel bileşen λ_1 en büyük değişime sahip olup, buna bağlı olarak en büyük temel difüviziteyi yansıtmaktadır. λ_2 ve λ_3 ise sırasıyla orta ve en küçük temel difüviziteyi göstermektedir.

DTG, su moleküllerinin difüzyonuna hassasiyet gösterir. Difüzyon tensör modeli gibi bir matematiksel modelin difüzyon ölçümlerine ve her bir birim voksele uygulanması sonucunda FA, difüzyon tensörün temel difüvizite özdeğerleri gibi anlamlı parametrelerin elde edilmesi mümkündür (özdeğerler: $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) [7]. FA bilgisi, difüzyon doğrultusunu ve difüzyonun 0 (izotropik difüzyon) ile 1 (anizotropik difüzyon) arasında alabileceği değerleri içeren bir parametredir. FA değerlerinin artması, yolak demetlerinin yoğunluğunun veya miyelinlenmenin artmasına işaret edebileceği gibi, difüzyon parametrelerindeki değişim her zaman basit ve açık değildir. Ayrıca yolak geometrisi gibi farklı etmenler de FA'yi etkilemektedir. Özdeğer bilgisi ak madde yolakları hakkında bilgi içermekte ve dokunun mikro boyutta yapılarının karakterizasyonu için önemli indis oluşturmaktadır. Her hacim elemanı için FA değerleri Denklem 3 kullanılarak hesaplanmaktadır (Şekil 2).

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}} \quad (3)$$

2.3. DTG Verilerinin Toplanması

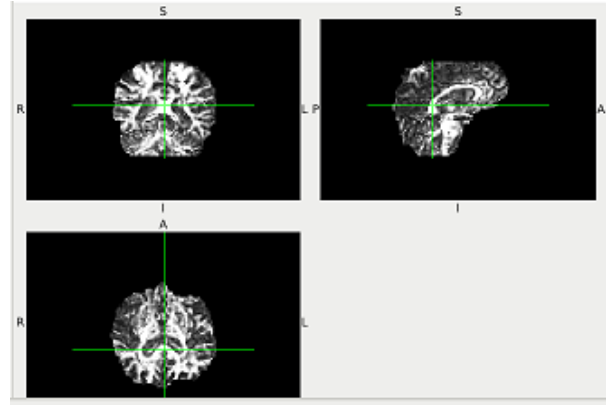
Bu çalışmada kullanılan gerçek imgeler İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı bünyesinde Philips 1.5T MR cihazında çekilmiştir. DTMR imgelerinin voksel boyutu 1.75mm x 1.75mm x 2mm., olup difüzyon yönü sayısı 34' tür ve kesit sayısı 60' tır. b_0 değeri olarak 800 kullanılmıştır. İmge boyut matrisi 128 x 128' dir. Kesit kalınlığı 2mm, kesitler arası boşluk 0.46mm, TE=80.261ms ve TR=9356ms olarak seçilmiştir. Çalışma kapsamında, T1 ağırlıklı MR imgeleri de toplanmış olup, bu imgeler çakıştırma işlemlerinde kullanılmıştır. Bunun yanında, T1 ağırlıklı imgelerde uzman nörologlar tarafından inme bölgeleri görsel olarak ayırt edilmiştir.

Çalışma, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, 2011/1646-735 19.10.2011-1689 tarihli etik kurul kararı ile onaylanmıştır. Ölçümler öncesinde katılımcılardan yazılı onam alınmıştır. Talamik inmeli hastaların, inme bölgelerinin

8 tanesi sağ talamusta, 7 tanesi ise sol talamusta uzman nörologlar tarafından anatomik MR imgelerinde gözlenmiştir.

2.4. Yolak Tabanlı Uzaysal İstatistik (TBSS)

Bu çalışma kapsamında FSL kütüphanesinde yer alan TBSS rutinleri, Linux işletim sisteminin kullanıldığı, 8GB anahafızaya sahip bir kişisel bilgisayar üzerinde koşturulmuştur. FA ve iskelet imgeleri, FSLview adlı yazılım kullanılarak görüntülenmiştir [9].



Şekil 2: FA imgesinin koronal, sagittal ve aksiyal kesitlerdeki görüntüsü

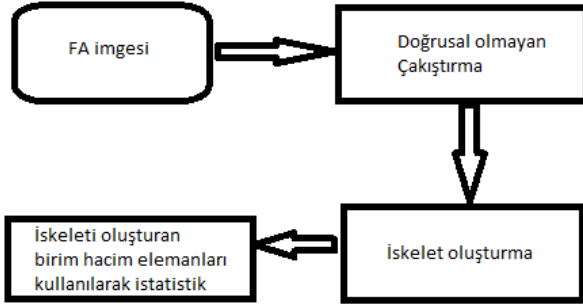
Difüzyon tensör görüntülerine uygulanan gürültülü sinyallerin elenmesinin yanı sıra, kafaderisi, kafatası gibi beyin dışı dokuların, imgelerden ayrılması işlemi için "Brain Extraction" uygulanmıştır [10]. Salt beyin dokusuna ait FA imgeleri oluşturulduktan sonra, TBSS metodolojisi işletilmiştir.

TBSS çalışmalarının ilk aşamasında FA imgelerinin standart bir şablona çakıştırma işlemi gerçekleştirilir. Çakıştırma işlemindeki hedef dosya, standart şablon imgelerinden biri olabileceği gibi, kullanıcı tarafından verilen bir imge de olabilmektedir. Her kişinin MR imgesi için çakıştırma işlemi tek tek yapılmaktadır. TBSS yönteminde çakıştırma işlemi için uygulanabilecek bir diğer yöntem ise, her FA imgesinin birbiri ile çakıştırılması ve hedef imge olarak tüm deneklerin FA imgelerini en iyi şekilde temsil edebilecek yapıyı bulmayı temel almaktadır. Bu işlemi takiben elde edilen hedef imge, MNI152 olarak anılan ortak uzaya çakıştırılır. Çakıştırmayı sağlayan dönüşüm, tüm deneklerin imgelerine tek tek uygulanarak, deneklerin ortak uzaya dönüşümünü sağlar [11]. Tüm deneklerin FA imgeleri oluşturulduktan sonra, bu imgeler 4-boyutlu bir bilgi oluşturacak şekilde saklanmıştır. Elde edilen 4-boyutlu FA imgesinin, denekler üzerinden ortalaması alınarak ortalama FA imgesi oluşturulur. TBSS metodolojisinin özgün adımı olan iskelet oluşturma adımı, bir önceki adımda oluşturulan ortalama imge üzerinde uygulanmaktadır (Şekil 3).

Ortalama FA imgesine uzaysal seyreltme işlemi, yerel bölge yapılarına dik maksimum olmayan baskılama yöntemi ile (Non-maximum suppression) uygulanır. Bu aşama sonrasında ortalama FA görüntüsünün iskelet imgesi elde edilmektedir (Şekil 4).

Beyinde Bağlantısallık 2

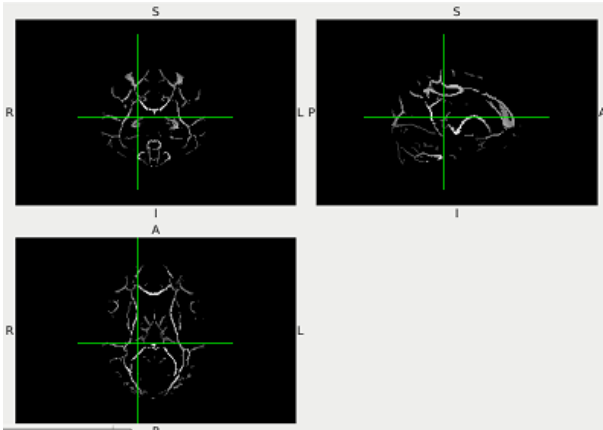
2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma



Şekil 3: TBSS işlem akışı

Elde edilen FA imgesi, tipik olarak 0.2 ve 0.3 arasındaki bir değer ile eşiklenir. Eşikleme işlemi ile denekler arası değişkenliğin azaltıldığı düşünülmektedir. Şekil 4’ te elde edilen FA iskeleti görüntülenmektedir. Ortalama FA iskeleti, her denek için bir şablon kabul edilerek, her deneğin bu iskeletin gösterdiği noktalardaki FA değerlerinin izdüşümü ile temsil edilir. Her deneğin FA imgelerinden elde edilen iskelet izdüşüm verilerini oluşturan birim hacim elemanları değerleri üzerinde çeşitli istatistik testler uygulanabilmektedir.

Bu çalışma kapsamında, permutasyon tabanlı parametrik olmayan istatistik test uygulanarak hasta ve kontrol grubu arasında vksel tabanlı FA değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen p değerleri üzerinde çoklu karşılaştırma düzeltmesi uygulanmıştır (Familywise Error).

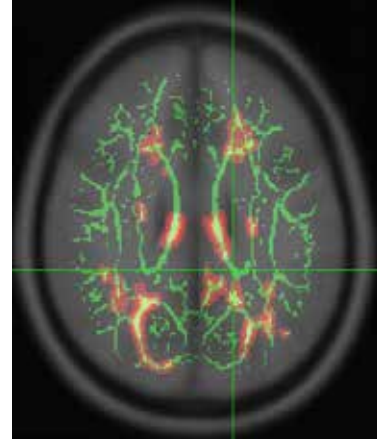


Şekil 4: Örnek bir denek FA görüntüsünden elde TBSS iskelet imgesi (koronal, sagittal ve aksiyal)

3. Sonuç ve Tartışma

Bu çalışma kapsamında talamik inmeli hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş olgu çalışmalarından farklı olarak anatomik bağlantısallık özellikleri araştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubundan hesaplanan FA imgeleri üzerinde TBSS uygulaması gerçekleştirilerek iki grup arasındaki farklılıklar belirlenmiştir (Şekil 5). Talamik inme grubunda, kontrol grubuna göre, FA değerlerinin düşüş gösterdiği anatomik lokasyonlar; Korpus Kalosum, süperiyör korona radiata (sağ, sol), süperiyör longitüdunal fasikül (sağ, sol), singulat grüs, posteriyör korona radiata (sol), splenyum (korpus kalosum), anteriyör korona radiata (sağ, sol), posteryör talamik radiata

(sol), internal kapsülün sol retrolentiküler bölümü, sağ internal kapsülün posteriyör bölümü, sol tapatum ve sol internal kapsülün anteriyör bölümü şeklinde gözlenmiştir ($p<0.05$).



Şekil 5: Ortalama FA iskeleti üzerinde (yeşil), kontrol grubunun hasta grubundan anlamlı derecede ($p<0.05$) yüksek FA değerleri taşıdığı noktalar sarı ve kırmızı renk ile temsil edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu FA değerlerindeki farklılaşma talamik inmenin beyaz madde dağılımı üzerinde etkisinin olduğunu göstermektedir. TBSS metodolojisi kullanılarak, FA imgelerindeki değişikliklerin yanı sıra, difüzyon görüntülerinden elde edilebilen ortalama difüzyivite, radyal difüzyivite ve benzeri parametreleri ifade eden imgeler kullanılabilir. FA imgeleri için kullanılan yöntem, girdi imgesi olarak farklı bir yapısal imge kümesi kullanılarak Şekil 3’ teki akışın izlenmesine olanak vermektedir. Yöntem, vksel tabanlı analizleri, traktografi tabanlı analizlerin kuvvetli yanları ile birleştirmektedir.

4. Kaynakça

- [1] Friston, K.J., “Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis,” *Hum Brain Mapping*, 2, 56-78, 1994.
- [2] Wang, B., Fan, Y., ve diğ., “Brain anatomical networks in world class gymnasts: A DTI tractography study,” *NeuroImage*, 65, s. 476-87, 2013.
- [3] Johansen-Berg, H., Behrens, T.E., “Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience,” *Current Opinion in Neurology*, sayı 19, cilt 4, 379–85, 2006.
- [4] Ciccarelli, O., Werring, D. J., Barker, G. J., Griffin, C. M., ve diğ., “A study of the mechanisms of normal-appearing white matter damage in multiple sclerosis using diffusion tensor imaging—evidence of Wallerian degeneration,” *Journal of Neurology*, sayı 250, cilt 3, 287–92, 2003.
- [5] Ashburner, J., Friston, K. J., “Voxel-based morphometry - the methods,” *NeuroImage*, 11, 805–21, 2000.
- [6] Smith, S. M., ve diğ., “Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data,” *NeuroImage*, sayı 31, cilt 4 1487–505, 2006.
- [7] Basser, P., Mattiello, J., Bihan, D.L., “Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo,” *J. Magn. Reson.*, sayı 103, 247–54, 1994.
- [8] Göksel Duru, D., Özkan, M., “Difüzyon Tensör MR Analizi: Kardiyak Uygulama,” *Biyomedikal Mühendisleri Ulusal Toplantısı Kitapçığı BIYOMUT’07*, s. 225-228, İstanbul, 2007.
- [9] Smith, S. M., ve diğ., “Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL,” *NeuroImage*, sayı 23, s. S208–S219, 2004.
- [10] Smith, S. M., “Fast robust automated brain extraction,” *Human Brain Mapping*, sayı 17, cilt 3, s. 143-55, November 2002.
- [11] Rueckert, D., Sonoda, L.I., Hayes, C., ve diğ., “Non-rigid registration using free-form deformations: Application to breast MR images,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, sayı 18, cilt 8, 712-721, 1999.