

Yüzey Bazlı Analizle Hemisferik Asimetriye Bağlı Epileptik Odak Tayini Epileptic Focus Identification Based on Hemispheric Asymmetry using Surface Based Analysis

Ahmet E. Yetkin¹, Zeynep Fırat², Andaç Hamamcı¹

¹ Biyomedikal Mühendisliği Bölümü
Yeditepe Üniversitesi

ahmetytkn@gmail.com, andac.hamamci@yeditepe.edu.tr

² Radyoloji Anabilim Dalı
Yeditepe Üniversitesi Hastanesi

Özetçe

Semptomatik epilepsi hastalarında serebral korteksteki malformasyonların epileptik odağa işaret ettiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışma, anormal olarak kalınlaşmış bölgelerin lokalizasyonu ile epileptik odağın teşhis edilmesini hedeflemektedir. Beyin korteksindeki herhangi bir bölgenin değerlendirilmesi hemisferik asimetri referans alınarak yapılmıştır. Epileptik odağı başka yöntemlerle 10 hastanın yarım küreler arasında asimetri unsurlarına bakılarak bulunan sonuçlar karşılaştırılmıştır. Hastaların görüntülerinin işlenmesinde yüzey bazlı analiz yapılmış ve açık kaynak kodlu Freesurfer programı kullanılmıştır. Sonuçlar, epileptik odak korteks kalınlaşması ilişkisini doğrular niteliktedir. Anahtar kelimeler: Hemisferik asimetri, epileptik odak, T1 MR, yüzey bazlı analiz

Abstract

In symptomatic epilepsy patients, the correlation between malformations take place in cerebral cortex and epileptic focus has been proven in previous studies. This study, aims to localize the thickened areas in order to identify epileptic focus. An anomaly test of any region on the cortex has been based on the hemispheric asymmetry. Patients, whose epileptic foci were known already are used to detect hemispheric asymmetry. And results were compared to each other. Surface based analysis is performed using Freesurfer which is an open source software. Results verify the correlation between the epileptic focus and thickening in cortical surface. Keywords: Hemispheric asymmetry, epileptic focus, T1 MRI, surface based analysis

1. Giriş

Epilepsi, beyinde nöron aktivitesinin çeşitli sebeplerden dolayı bozulması ve nöronların olağan dışı elektrokimyasal aktivitesi sonucu ortaya çıkan nörolojik bozukluktur. Bu elektrokimyasal boşalmalar klinik olarak saptanabilen epileptik nöbetlere sebep olur. ILAE(International League Against Epilepsy)'nin sınıflamasına göre epileptik nöbetler etiolojiye göre üçe ayrılır; idiyo-patik ve kriptojenik nöbetlerde beyin görüntülemesinde patolojik bir bulguya rastlanmazken semptomatik nöbetlerde epilep-

tik nöbetin sebebi beyinde yer kaplayan bir lezyon, gelişimsel anomali ya da gliyotik bir odak gibi patolojik bir beyin dokusudur [1]. Epileptik odak, enfeksiyon, tümör, travma, gibi çeşitli sebeplerden dolayı serebral korteks malformasyonlarına bağlı oluşabilmektedir[2]. Epileptik nöbetin karakteristiği, epileptik odağın beyin hangi bölgesinde olduğuna göre değişiklik gösterir[3]. Hastaların kullandığı antiepileptik ilaçlar tedavi amacı taşımamaktadır, ancak çoğu hastada epilepsinin belirtileri olan nöbetleri önlemektedir. Bu durum ilaca dirençli epilepsileri olan hastalar için geçerli değildir. Söz konusu hastalar için en uygun tedavi epileptik odağın ameliyat ile alınmasıdır. Ameliyat için ön koşul, epileptik odağın fonksiyonel ve/veya yapısal görüntüleme yöntemleri aracılığıyla lokalizasyonudur. Yapısal malformasyonların tespitinde yüksek uzaysal çözünürlük sağlaması açısından T1 MR görüntüleme uygun bir seçenektir. Fakat epileptik odak her zaman anormal sinyal intensitesi oluşturacak yapısal farklılıklar oluşturmayabilir. Bu tür vakalarda morfolojik yöntemlere başvurmak gerekmektedir.

VBM(Voxel Bazlı Morfometri) en yaygın morfometri yöntemlerinden biridir. İşlem T1 MR görüntüsünün grup şablonuna normalizasyonu ile başlar. Bu işlem lineer bir işlem değildir ve görüntünün sıkıştırılması ve esnetilmesini gerektirir. Sonrasında görüntünün geçirdiği işlemlerle deformasyon atlası oluşturulur. Ve bu atlas şablona register edilir. Sonrasında deforme edilmiş görüntüdeki gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısı kontrast farkına bakılarak bölütlenir. Medyal temporal lob epilepsi hastalarında hipokampal atrofi görüldüğü tezine dayanarak hipokampal atrofi tespiti yapan bir çalışmada VBM kullanılmıştır[4]. YBA(Yüzey Bazlı Analiz), temelde geometrik modelleri kullanarak kortikal yüzeyin morfometrik ölçümlerini yapmaktadır. İlk işlem gri maddenin ve beyaz maddenin bölütlenmesi sonucu elde edilen kortikal yüzeyin izole edilmesidir. İzole edilen yüzey üçgenlerle kaplanır ve her üçgenin köşelerinin koordinatlarının belirlenmesi sonrasında kortikal yüzeyin 3 boyutlu modellenmesi tamamlanır. Bu işlem sonrasında beyin kıvrımları deformasyona uğramadan açılarak görüntülenebilir. Bu çalışmada, kortikal yüzeydeki malformasyonları belirleyebilmek için referans kalınlık olarak yüzeydeki bir yerin diğer hemisferdeki simetriğine bakılmıştır. Bu işlem sırasında

Beyin Görüntüleme

3. Gün / 17 Ekim 2015, Cumartesi

kıvrımları açılmış halde görüntülenen beyin dokusu kontralateral hemisfer ile üst üste çakıştırılarak hemisferler arası asimetri gösteren yapısal anomali ile uyumlu olabilecek dokuların ısı haritası çıkarılarak asimetrisinin şiddeti ile korele olacak şekilde farklı renklerde temsil edilmiştir. Bu ölçümler hastaların T1 MR görüntülerinin yüzey bazlı analiz yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Yüzey bazlı analiz işlemi Freesurfer ortamında gerçekleştirilmiştir.

2. Yöntem

Bu çalışmada açık kaynaklı epilepsi veri tabanı olan "http://eeg.pl/epi" internet sitesinden yararlanılmıştır. Sitede kişisel bilgileri anonimleştirilmiş 23 ilaç dirençli epilepsi hastasının tıbbi durumlarını, ameliyat öncesi EEG verilerini ve MR görüntülerini içermektedir. Bahsi geçen hastaların epileptik odakları MRG, EEG ve ECoG(Electrocorticography) ile tespit edilmiş, uzman klinisyenler tarafından değerlendirilen sonuçlar doğrultusunda odak tayini yapılmıştır[5]. Tümör gibi belirgin hemisferik asimetrisi bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo 1: Hastaların tıbbi bilgileri

KOD ADI	CINSİYET, YAŞ	HASTALIK BİLGİSİ
FRAANN	Kadın,17	Dirençli temporal lob epilepsi
HRADAW	Erkek,12	Dirençli epilepsi
JANPAT	Kadın,10	Dirençli temporal lob epilepsi
JATKAM	Kadın,14	Çoklu patolojik unsura bağlı temporal lob epilepsi
GREOSK	Erkek,13	Temporal lob epilepsi
JERKAT	Kadın,15	İlmlü kognitif bozukluklara bağlı epilepsi
KOTLUK	Erkek,17	Dirençli temporal lob epilepsi
LADJAN	Erkek,10	Frontal bölgede dirençli epilepsi
PAKDAM	Erkek,13	Disemine fokal kortikal displaziye bağlı kognitif bozukluk
SIEGRZ	Erkek,18	Tipik medyal temporal lob epilepsi

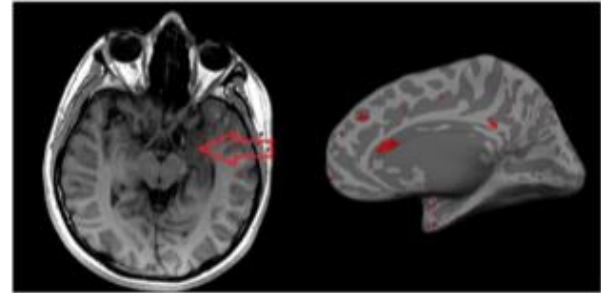
Yüzey Bazlı Analizi Freesurfer ortamında gerçekleştirildi. Freesurfer, Harvard Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Departmanı tarafından insan beyin MRG analizi için geliştirilmiş açık kaynak kodlu ve ücretsiz bir yazılımdır [6]. Freesurfer Unix ve Linux tabanlı işletim sistemlerine geliştirilmiştir. Freesurfer, temel olarak korteksi 3 boyutlu olarak modelleme, morfolojik ve fonksiyonel görüntülemenin gerçekleştirme adına beyaz madde, gri madde, BOS, pial yüzey ayrımı, kafatası ve beyincığın görüntüden çıkartılması gibi işlemleri otomatik olarak gerçekleştirmektedir.

İlk adım hastaların T1 MR görüntülerinin Freesurfer ortamına aktarılması ve nifti formatına dönüştürülmesidir. Görüntüler işlenmeye hazır hale geldikten sonra Freesurfer aracılığıyla kafatası ve beyincığın çıkartılması, ak madde, boz madde bölütlenmesi, kortikal yüzey parselasyonu işlemleri yapılır. Bu işlem dizisinin çıktısı 3 boyutlu modellenmiş kortikal yüzeydir. Sonraki aşama, hastanın modellenmiş kortikal yüzeyinin çakıştırılacağı atlası oluşturmaktır. Kolay bir şekilde hemisferleri çakıştırmak yanılmalara yol açmaktadır. Bu yüzden her hemisfer için şablon oluşturmak gerekmektedir. Bu işlem 2 farklı şekilde yapılabilir: (1)sağ ve sol hemisferlerin ayna görüntüsünü alarak düzleştirme ve yumuşatma işlemleri ile görüntüleri birbirine eşitleyerek şablon oluşturma, (2) hemisferlerin yerlerini değiştirerek atlas olarak kullanılabilir yeni bir nesne oluşturma. İlk yol daha kolay ve daha popüler olmakla beraber görüntünün düzleştirilmesi ve yumuşatılmasını içerdiği için veri kay-

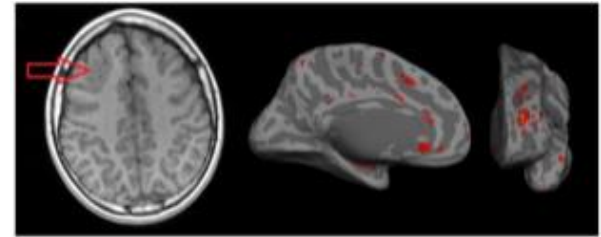
bına yol açmaktadır. İkinci yol ise uygulaması daha zor ama daha net sonuçlar vermektedir. Çalışmaya dahil hastaların görüntülerini kullanıp grup atlası oluşturmak yerine her hastaya kendi MR görüntülerinden şablon oluşturulmuştur. Şablon oluşturma işlemi birkaç adımdan oluşmaktadır. İlk olarak hasta görüntüleri Freesurfer ortamında hazır bulunan "fsaverage-sym" adlı şablona kaydedilerek çakıştırma işlemine uygun hale getirilir. Sonra bu bilgiler yeni oluşturulan bir şablona aktarılır. Yeni şablon oluşturulmasındaki amaç daha hassas sonuçlar elde etmektir. Hasta görüntülerinin şablonlara çakıştırılması sonrası ak ve gri maddedeki farklılıkların saptanmasıyla beraber korteks kalınlıkları ölçülür ve asimetrik unsurlar ısı haritası ile görselleştirilmek üzere, ilgili kortikal yüzeyin üstünde görüntülenebilir için katman olarak ".mgh" uzantılı dosyalara kaydedilir. ".mgh" uzantılı dosyalar Tksurfer adlı programda görüntülenebilir. Freesurfer bünyesinde bulunan Tksurfer, yüzey görüntüleme aracıdır ve bu çalışmada asimetrik unsurları ilgili yüzeyde katman olarak görüntülemeye olanak sağlar.

3. Sonuçlar

Analizleri yapılan 10 hasta içerisinde rastgele seçilen 5 hastanın T1 MR görüntüleri ve elde edilmiş sonuçlar aşağıda yer almaktadır. Freesurfer'dan alınan görüntülerde negatif değerler alakasız olduğu ve çalışmada önem teşkil etmediği için kırpılmıştır.



Şekil 1: Siegrz adlı hastanın epileptik odağı okla gösterilmiş T1 MR görüntüsü(solda), yüzey bazlı analiz sonucu(sağda)



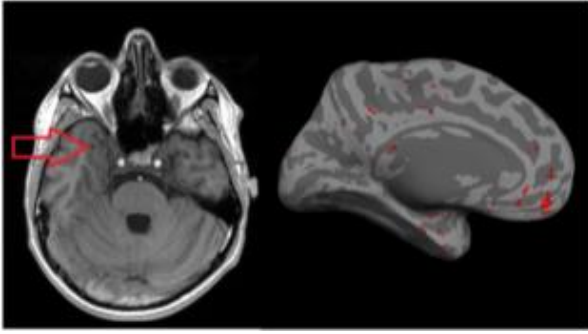
Şekil 2: Hradaw adlı hastanın epileptik odağı okla gösterilmiş T1 MR görüntüsü(solda), yüzey bazlı analiz sonucu(sağda)

4. Tartışma

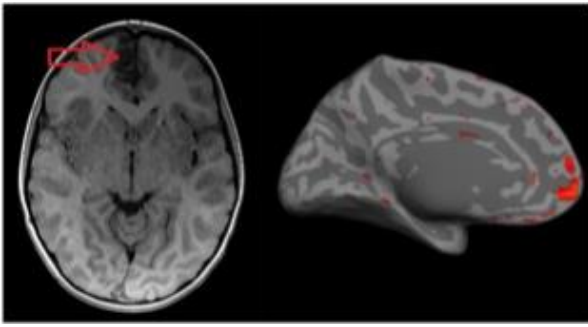
Bu çalışmada, epileptogenezin beyin korteksinde yaptığı yapısal değişimleri göz önünde bulundurarak epileptik odakları bulmayı amaçladık. Bu yapısal değişimler karşımıza çoğunlukla

Beyin Görüntüleme

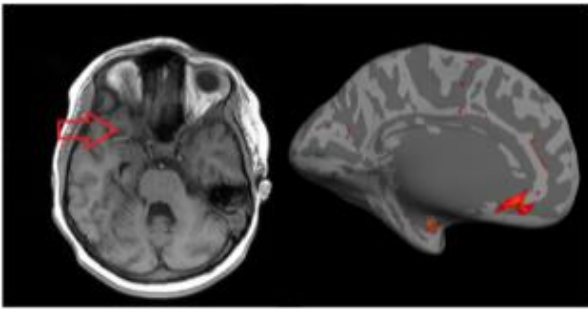
3. Gün / 17 Ekim 2015, Cumartesi



Şekil 3: Kotluk adlı hastanın epileptik odağı okla gösterilmiş T1 MR görüntüsü (solda), yüzey bazlı analiz sonucu (sağda)



Şekil 4: Ladjan adlı hastanın epileptik odağı okla gösterilmiş T1 MR görüntüsü (solda), yüzey bazlı analiz sonucu (sağda)



Şekil 5: Janpat adlı hastanın epileptik odağı okla gösterilmiş T1 MR görüntüsü (solda), yüzey bazlı analiz sonucu (sağda)

korteks kalınlaşması olarak çıkar. Kortekste anormal kalınlaşmaları bulabilmek için hemisferik asimetriyi baz aldık. Fakat serebral kortekste her normal dışı kalınlaşmayı epileptik odak olarak tanımlak yanlış olur. Bölgesel kalınlaşmanın sebebi o bölgenin aşırı kullanımı veya epilepsiyle doğrudan ilişkili olmayan başka bir tıbbi durum olabilir. Hemisferik asimetri unsurlarını tespit edebilmek için yüzey bazlı analiz aracı Freesurfer'ı kullandık. Beyin, oldukça kıvrımlı bir yapıya sahiptir ve yüzey bazlı analiz bize beyin kıvrımlarını açarak işlem yapmamızı sağlamaktadır. Böylece daha detaylı bir analiz mümkün olmaktadır. Çalışmada yer alan tüm hastaların verilerinden ortak bir grup atlası oluşturma yolunu tercih etmedik. Bu yöntem çalışmanın amacına çok uyum göstermemekle birlikte yumuşatma, düzleştirme, normalizasyon, doğrusal olmayan sıkıştırma ve esnetmeler gibi işlemlerin önemli veri kayıplarına yol açması bizi her hastanın sadece kendi verisini kullanarak şablon oluşturmaya yönlendirdi. Bu yöntem daha hassas sonuçlar sağlasa da düzleştirme işleminin asgari seviyede olması gürlü olarak sınıflandırılabilir asimetrisi de filtre edilememesine sebep olmaktadır. Bu yöntemin diğer bir dezavantajı ise her şablon için yeni bir obje oluşturulduğu için çok zaman almıştır. Sonuçları değerlendirecek olursak tüm hastalarda klinik uzmanları tarafından odak olarak işaretlenen bölgede asimetri tespit ettik. Yukarıda yer alan Şekil 2, Şekil 4 ve Şekil 5'de görüldüğü gibi frontal lob epilepsilerinde sonuç beklenen düzeyde olmuştur. Fakat Şekil 1 ve Şekil 3'de olduğu gibi temporal lob epilepsilerinde odanın daha iç kısımlarda yer alması sebebiyle kortekste fazla asimetri oluşturulmaması elde edilen sonuçları da olumsuz etkilemiştir. Bulunan asimetrisi beynin geri kalan kısımlarında yer alan asimetrisilerden belirgin bir şekilde ayrılmadığı için ilk epileptik fokal oldukları ilk bakışta fark edilememektedir. Daha hassas sonuçlar hemisferik asimetrisinin yanı sıra beyin korteksinin farklı yollardan analizi ile mümkün olabilmektedir. Freesurfer'dan alınan çıktı yeterince ayrıntıyı makul hata oranlarıyla sunmaktadır. Epileptik odak tayinin multidisipliner bir çalışma olduğunu göz önünde bulundurursak, klinik bulgular ile eeg, pet gibi görüntüleme yöntemlerine ek olarak klinik uygulamaya katkı sağlayacak bir yöntem olarak hemisferik asimetrisinin freesurfer ortamında otomatize olarak bakılması gelecek vadede bir yöntemdir.

5. Kaynaklar

- [1] W. Henry Smithson ve Matthew C. Walker, *ABC of Epilepsy*, Wiley-Blackwell, 1, 1-3, 2012
- [2] Shorvon, S. D. "The etiologic Classification of Epilepsy" *Epilepsia*, 52, 1052-1057, 2011
- [3] Dua, T., De Boer, H. M., Prilipko, L. L. ve Saxena, S., "Epilepsy Care in the World: Results of an ILAE/IBE/WHO Global Campaign against Epilepsy Survey" *Epilepsia*, 47, 1225-1231, 2006
- [4] Bonilha, L., Halford, J. J., Rorden, C., Roberts, D. R., Rumboldt, Z. ve Eckert, M. A. "Automated MRI analysis for Identification of Hippocampal Atrophy in Temporal Lobe Epilepsy" *Epilepsia*, 50, 228-233, 2009
- [5] Zwołiński, P., Roszkowski, M., Żygierewicz, J., Haufe, S., Nolte, G., ve Durka, P. J. "Open database of epileptic EEG with MRI and postoperational assessment of foci—a real world verification for the EEG inverse solutions" *Neuroinformatics*, 8, 285-299, 2010
- [6] Fischl, B. "Freesurfer" *Neuroimage*, 62, 774-781, 2012