



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MR GÖRÜNTÜLERİNDE ALZHEİMER HASTALIĞININ ÖZNİTELİKLERİNİN BELİRLENMESİ

Muhammet Üsame ÖZİÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Eylül-2013
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MR GÖRÜNTÜLERİNDE ALZHEİMER HASTALIĞININ ÖZNİTELİKLERİNİN BELİRLENMESİ

Muhammet Üsame ÖZİÇ

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Elektrik-Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Yüksel ÖZBAY

2013, 107 Sayfa

Jüri
Prof. Dr. Bekir KARLIK
Doç. Dr. Yüksel ÖZBAY
Yrd. Doç. Dr. Nihat YILMAZ

Alzheimer Hastalığı (AH) yaşlılıkla beraber ortaya çıkan ve beyinde ciddi hasarlar meydana getiren nörodejeneretif bir hastalıktır. Masum unutkanlıklarla başlayan AH, zaman ilerledikçe unutkanlık derecesi artarak ciddi bir hafıza kaybına neden olur. Hastalığın ileri evrelerinde hastalar aile fertlerini, yakın ve uzak geçmişi hatırlayamazlar. Son evre AH' de hasta günlük sıradan işlerini bile yapamadığı için birinin yardımıyla hayatını sürdürür. AH' nin nedeni bilinmediği gibi kesin bir tedaviside yoktur. Ancak hastalığın erken teşhisinde hastalığı geciktirebilecek tedaviler mevcuttur. Son zamanlarda AH' nin erken tanısına ve beyinde oluşan doku kayıplarını tespit eden çalışmalar hızla artmıştır.

Bu tez çalışmasında, AH' nin beyin manyetik rezonans (MR) görüntüleri kullanarak beyinde oluşan doku kayıpları görüntü işleme ve atlas tabanlı bölütleme tekniği ile incelenmiştir. Tez çalışmasında kullanmak için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinden 17 AH ve13 sağlıklı kişinin herbiri 22 kesitten oluşan MR görüntüsü alınmıştır. Alınan MR görüntülerine öncelikle bazı önişlemeler yapılmıştır. MR cihazından kaynaklanan bazı gürültü kaynakları görüntüye eklendiği için ilk olarak gürültü giderme yapılmıştır. Gürültü Rician Dağılımı ile modellenerek nonlocal means (NLM) filtre ile giderilmiştir. Filte performansı Peak Signal to Noise Ratio (PSNR) metriği ile ölçülmüştür. İkinci aşamada her görüntünün aynı uzayda analizinin yapılabilmesi için görüntülere affine dönüşümü uygulanarak referans uzaya normalizasyon yapılmıştır. Daha sonra Gaussian Mixture Model (GMM) ile Gri Madde (GM), Beyaz Madde (BM), Beyin Omirilik Sıvısı (BOS) ve atlas tabanlı bölütleme ile beyindeki hipokampus, amigdala bölgeleri bölütlenmiştir. Normalizasyon ve bölütleme aşamalarında Statistical Parametric Mapping (SPM) programı araçlarından faydalanılmıştır. Lateral ventrikküller (LV) bir önceki aşamada oluşturulan BOS görüntülerinden elde edilmiştir. Belirtilen basamaklar bir arayüzde toplanarak AH için bir karar destek sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem ile 30 denek MR görüntüsü üzerinde ilgilenilen bölgelerin hacimsel hesapları yapılmış ve çevreleri çizilmiştir. Tüm hesaplamalar yapıldıktan sonra AH için öznitelik anlamı taşıyan hipokampus, amigdala ve lateral ventriküllerin hacimsel değişimleri yüzdesel olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Amigdala, AH, Atlas Tabanlı Bölütleme, Görüntü Bölütleme, Hipokampus, Lateral Ventrikül, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Statistical Parametric Mapping

ABSTRACT

MS THESİS

DETERMINATION OF FEATURES OF ALZHEİMER DISEASE ON MR IMAGES

Muhammet Üsame ÖZİÇ

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE OF ELEKTRICAL & ELECTRONICS ENGINEERING

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Yüksel ÖZBAY

2013, 107 Pages

Jury
Prof. Dr. Bekir KARLIK
Assoc. Prof. Dr. Yüksel ÖZBAY
Assist. Prof. Dr. Nihat YILMAZ

Alzheimer Disease (AD) is a neuro-degenerative disease which appears at elderly people and causes serious brain damage. It starts with simple forgetfulness but by and by it causes serious amnesia. In advanced stages of the disease, patients aren't able to recognize family members and aren't able to remember recent and distant past . In the last stage of the AD patients maintains their daily life with the help of someone since they aren't able to do it by themselves. The reasons of the AD are unkown as there is no certain treatment. If AD is diagnosed earlier, there are some treatment methods to delay it. Recently, researches have increased rapidly for early diagnosis of the AD and detection of brain tissue loss.

In this thesis, brain tissue losses which are occured in AD have been analyzed using image processing and atlas based segmentation tecniques from brain's Magnetic Resonance Images (MRI). 17 AD and 13 healthy subject's MR images which each of them consists of 22 cross-sectional have been taken from Selcuk University's Medical Faculty by using in our thesis. Firstly, obtained MR images are pre-processed. Because of MR device's noise addition to the image, noise filtered is done initially. Noise is removed by nonlocal means (NLM) filter with modelling with Rician Distribution. Filter Performance is measured by Peak Signal to Noise Ratio (PSNR) metric. In the second stage, in order to analyze each image in the same space, the images have been normalized to reference space by applying with affine transformation. Then, brain's hippocampus, amigdala parts are segmented using atlas based segmentation, Grey Matter (GM), White Matter (WM) and Cerebrospinal fluid (CSF) parts are segmented by using Gaussian Mixture Model (GMM). Statistical Parametric Mapping (SPM) tools have been used for normalization and segmentation stages. Lateral Ventricels are obtained from formely created CSF images. Those stages are collected on an interface and a decision support system is developed for AD. Proposed system, interested brain part's volumes are calculated and their contours are drawn using 30 subjects MR images . After doing these calculations, AD's features such as hippocampus, amigdala and lateral ventricel's (LV) volumetric variations are analyzed in percentile.

Keywords: Amigdala, AD, Atlas Based Segmentation, Image Segmentation, Hippocampus, Lateral Ventricel, Magnetic Resonance Imaging, Statistical Parametric Mapping

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans çalışmalarımda teze yön veren başta danışmanım Doç. Dr. Yüksel ÖZBAY' a, verilerin elde edilmesinde yardımcı olan Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hakan EKMEKÇİ ve Radyoloji Anabilimdalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Ali Sami KIVRAK hocalarıma ve desteklerini hiçbir zaman bırakmayan aileme teşekkürü borç bilirim.

Muhammet Üsame ÖZİÇ

KONYA-2013

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

ÖNSÖZ ..... **vi**

İÇİNDEKİLER ..... **vii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **ix**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Tez Çalışmasının Amacı ve Önemi 2
1.2. Tez Konusunun Kapsamı 2
1.3. Tez Konusu ile İlgili Kaynak Bilgisi 3

2. ALZHEİMER HASTALIĞI **8**

2.1. Demans ve Alzheimer Hastalığı 8
2.2. Alzheimer Hastalığının Seyri 9
2.2.1. Klinik Öncesi 10
2.2.2. Hafif Bilişsel Bozulma 10
2.2.3. Erken Evre Alzheimer 11
2.2.4. Orta Evre Alzheimer 11
2.2.5. Ağır Evre Alzheimer 11
2.3. AH Tanı Kriterleri 12
2.3.1. Hasta Öyküsü 12
2.3.2. Fiziksel ve Nörolojik Muayene 13
2.3.3. Nöropsikolojik Testler 13
2.3.4. Laboratuar İncelemeleri 15
2.3.5. Görüntüleme Yöntemleri 15
2.3.6. AH Standart Klinik Tanı 16
2.4. Nöropatoloji ve Atrofi 18
2.4.1. Beyin Lobları 19
2.4.2. Beynin İç Yapısı 20
2.4.3. AH' de Atrofi 22

3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME **25**

3.1. MRG'de Temel Fiziksel Prensipler 25
3.2. MRG'de Temel Darbe Sekansları 30
3.2.1.Spin eko 30
3.2.2.Inversion recovery 31
3.2.3. Gradiyent eko 31
3.3. MRG'de Görüntü Oluşturma 31
3.4. MRG'de Gürültü Kaynakları 34
3.5. MRG Görüntü Analiz Programları 35
3.6. DICOM ve Nifti Görüntü formatları 36

4. MR GÖRÜNTÜLERİNİN BÖLÜTLENMESİ 38

4.1. Eşikleme Tabanlı Bölütleme 38
4.2. Kenar Temelli Bölütleme 40
4.3. Bölge Tabanlı Bölütleme 41
4.4. Kümeleme Temelli Bölütleme 42
4.5. Atlas Tabanlı Bölütleme 45

5. MR GÖRÜNTÜLERİNDE ÖNİŞLEME.....47

5.1. Gürültü Giderme.....47
5.1.1. Rician Dağılımı.....47
5.1.2. Nonlocal Means Filtre (NLM).....48
5.1.3. PSNR (Peak Signal to Noise Ratio).....51
5.2. Normalizasyon.....52
5.3.1. Affine Dönüşümü.....52
5.3.2. Nonlineer Çakıştırma 54

6. ALZHEİMER HASTALIĞI BEYİN ANALİZ PROGRAMI 55

6.1. MR Datalarının Elde Edilmesi 57
6.2. DICOM Görüntülerin Nifti Formatına Dönüştürülmesi.....58
6.3. Gürültü Giderme.....60
6.4. Normalizasyon.....64
6.5. Bölütleme 67
6.6. Tüm Beyin Çevre Çizimi ve Hacim Hesabı.....72
6.7. Hipokampus-Amigdala Çevre Çizimi ve Hacim Hesabı 74
6.8. Lateral Ventrikul Çevre Çizimi ve Hacim Hesabı.....81

7. ALZHEİMER VE NORMAL MR GÖRÜNTÜLERİNİN ANALİZİ 83

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 93

8.1. Sonuçlar 93
8.2. Öneriler 95

KAYNAKLAR 97

EKLER 104

ÖZGEÇMİŞ.....107

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

ω	:	Presesyon frekansı
γ	:	Jiromanyetik oran
B0	:	Manyetik Alan Şiddeti
dB	:	Decibell
H	:	Hidrojen
mm	:	Milimetre
cm	:	Santimetre

Kısaltmalar

AAL	:	Automated Anotomical Labelling
AH	:	Alzheimer Hastalığı
ADNI	:	Alzheimer' s Disase Neuroimaging Initative
BIC	:	Brain Imaging Center
BOMC	:	Blessed Oryantasyon Bellek Konsantrasyon Testi
DVM	:	Destek Vektör Makinaları
DICOM	:	Digital Imaging and Communications in Medicine
DSM-IV	:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	:	Elektroensefalografi
FA	:	Flip angle
FSL	:	The FMRIB Software Library
GA	:	Genetik Algoritma
GLCM	:	Gray Level Cooccurance Matrix
GMM	:	Gaussian mixture model

GRE	:	Gradiyent eko
IBASPM	:	Individual Brain Atlases using Statistical Parametric Mapping Software
ICBM	:	The International Consortium for Brain Mapping
IR	:	Invertion recovery
ITK	:	Insight Segmentation and Registration Toolkit
JPEG	:	Joint Photographic Experts Group
MATLAB	:	Matrix Laboratory
MCI	:	Mild Cognitive Impairment
MEG	:	Magnetoensefalografi
MMSE	:	Mini Mental Durum Muayenesi
MNI	:	Montreal Neurological Institue
MR	:	Manyetik Rezonans
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NINCDS-ADRDA	:	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
Nifti	:	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
OASIS	:	The Open Access Series of Imaging Studies
PCA	:	Principal Component Analysis
PD	:	Proton Density
PET	:	Pozitron Emisyon Tomografi
PSO	:	Partical Swarm Optimization
RF	:	Radyo Frekans
ROI	:	Region of Interest
SE	:	Spin eko

SNR	:	Signal Noise Ratio
SPECT	:	Single-photon emission computed tomography
SPM	:	Statistical Parametric Mapping
STMS	:	Kısa Mental Durum Testi
TE	:	Time to eko
TIFF	:	Tagged Image File Format
TR	:	Time to repetition
UCL	:	University College London
VBM	:	Voxel Based Morphometry

1. GİRİŞ

MR görüntülerinden sayısal veya bölgesel olarak özellik çıkartma son zamanlarda popülerliği artan güncel bir konudur. Bu amaçla ortaya konulan bilgisayar destekli karar destek sistemleri MR analizinde radyologlara yardımcı olmayı amaçlamakta, manuel bölütlemeden kaynaklanan süre kaybı, tecrübe eksikliği, analistin gün içindeki yorgunluğu gibi analizi etkileyecek olumsuz etkileri minumuma indirmeyi hedeflemektedir. Görüntü işleme araçlarının güçlü algoritmalarla desteklenmesi ile MR görüntülerinden ölçülen özellikler, analizi kısa bir sürede tamamlama, kontrast farklarından oluşan sınırları güvenilir bir şekilde bulma, gürültü giderme, inhomojeniteyi giderme gibi otomasyonu kolaylaştıran işlemlerle güvenilir bir hale gelmektedir. MR görüntülerinden özellik çıkartma literatürde tüm beyin analizi ve Region of Interest (ROI) olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır (Mahanand ve ark. 2012). Tüm beyin analizinde özellikler wavelet katsayıları (Chaplot ve ark., 2006), gabor dalgacıkları (Bağci ve ark., 2007) gibi tüm beyni kapsayan öznitelikler olarak karşımıza çıkmaktadır. ROI' de ise tümor (Taheri ve ark., 2010), MS lezyonları (Elizabeth, 2013), beyne ait hacim, beyin yüzey alanı, sulkus ve girus derinlikleri, lateral ventrikül (LV) hacmi, kesit alanları, beynin özelleşmiş tüm dokuları, Beyaz Madde (BM), Gri Madde (GM), Beyin Omirilik Sıvısı (BOS) (Gür, 2008), Broadman alanları (Özdemir, 2010) vb. gibi tek bir altbeyin yapısı üzerinde ile analiz yapmaktır.

AH, ilerledikçe beyindeki yıkımı artan nörolojik bir hastalıktır. Yıkıcı etkiler küçük unutkanlıklarla başladığı için beyindeki doku kayıpları hafıza ile ilgili bölgelerde başlamaktadır. Unutkanlıkla başlayan tüm hastalıklara demans denilmekte ve klinikte yüz demans nedeninden yalnız biri AH olarak karşılaşılmaktadır. Hastalık ilerledikçe beynin diğer bölgelerine ilerleyerek, hastanın sıradan günlük işlerini yapamaz hale getirmektedir. Hastayı etkilediği gibi hasta yakınlarını da derinden etkileyen bir tablo ortaya çıkar. AH' nin literatürde kabul görmüş klinik öncesi (normal), Hafif Bilişsel Bozulma (HBB), hafif evre alzheimer, orta evre alzheimer, ağır evre alzheimer olmak üzere beş evresi bulunmaktadır (Patrella ve ark., 2003). Hafif veya ağır unutkanlık şikayeti ile gelen hasta öncelikle dünyada geçerliliği ispat edilmiş ve ülkemizde sıklıkla kullanılan zihinsel ve fonksiyonel bir dizi becerileri test eden Mini Mental Durum Testi (MMSE) ile değerlendirilerek, buradan çıkan sonuca göre bir skor verilir. Bu skor ile hastanın unukanlık derecesi belirlenerek bir dizi tedavi başlatılır.

Alzheimer Hastalığının (AH)' nin tam nedeni bilinmemekle beraber kesin bir tedaviside yoktur. Ancak erken teşhis durumunda hastalığı yavaşlatan bir dizi tedavi uygulanmaktadır. Hastalığın ilk belirtilerinin görülmeye başlandığı HBB evresinden, son evre AH' ye kadar yaklaşık 10 yıllık bir süreç olduğu Patrella ve ark. (2003)' nın çalışmalarında belirtilmiştir. İşte çalışmalar bu HBB evresinde yoğunlaşarak gerek klinik gerek görüntüleme sonuçlarından yola çıkarak AH' ye bir erken teşhis koymada yoğunlaşmıştır. Görüntüleme metodlarından beyinde hastalığın ilk belirtisi olan doku kayıpları aranmakta , laboratuar ve MMSE değerleri ile ilişkilendirmeye çalışılmaktadır. Bu aşamada görüntü işleme ve bölütleme konularına literatürde sıklıkla karşılaşılmaktadır. Ancak bu konuda çok fazla çalışma olmasına rağmen halen ilk sebebi tahminlerden öteye gidememektedir.

1.1. Tez Çalışmasının Amacı ve Önemi

Bu tez çalışmasının hedefi AH' de öznitelik olarak belirlenen hipokampus, amigdala ve lateral ventrikül bölgelerinin hacimsel ölçüm ve şekilsel gösterimini tek bir programda özetleme hedeflenmektedir. Gerçeklenecek olan karar destek sistemi ile 13 sağlıklı ve 17 AH MR görüntülerinin tüm analizleri yapılacak, beyinde oluşan kayıplar sağlıklı ve AH grup arasında yüzdesel olarak karşılaştırılacaktır.

MR analistinin manuel olarak çizerek yapmış olduğu bölütlemeye karşılık, görüntü işleme algoritmaları ve beyin atlası tabanlı bölütleme ile daha hızlı ve güvenilir bir bölütleme yapan AH' ye özel bir sistem amaçlanmaktadır. Aynı zamanda MR cihazının çekim sırasında görüntüye eklemiş olduğu gürültü bir algoritma ile giderilecek, filtre performansı bir kalite ölçüm metriği ile test edilecektir.

1.2. Tez Konusunun Kapsamı

Tez çalışması 7 ana bölümden oluşmaktadır.

Birinci bölümde konunun kısa bir girişi yapılmış, tezin amacı ve önemi ile beraber literatürde yapılan çalışmalardan örnekler verilmiştir.

İkinci bölümde demans ve AH tanıtılmış, hastalığın evreleri, tanı kriterleri ve hastalığın beyinde oluşturduğu kayıplar hakkında beyin bölgeleri tanıtılarak geniş bilgiye yer verimiştir.

Üçüncü bölümde manyetik rezonas görüntüleme fiziksel prensipleri, puls sekansları, görüntü oluşturma, gürültü kaynakları, MR analiz programları, görüntü formatları alt başlıkları altında incelenmiştir.

Dördüncü bölümde görüntü bölütleme ve MR görüntü analizinde kullanılan bölütleme tekniklerinden kısaca bahsedilerek, atlas tabanlı bölütleme hakkında bilgi verilmiştir.

Beşinci bölümde MR görüntü analizinden önce yapılması gereken önişleme metodları gürültü giderme ve normalizasyon anlatılmıştır.

Altıncı bölümde analiz için geliştirilen Alzheimer Hastalığı Beyin Analiz Programı (AHBAP) isimli karar destek sistemi tanıtılmıştır.

Yedinci bölümde 13 sağlıklı, 17 AH MR görüntülerinin tüm analizleri yapılmış, sonuçlar tartışılmıştır.

1.3. Tez Konusu ile İlgili Kaynak Bilgisi

Mesrob ve ark. (2008); AH' yi tam otomatik tanıyan bir sistem önermişlerdir. 16 AH ve 15 normal denek Manyetik Rezonans (MR) görüntüleri anatomik bölgelere ayrılmış, bu bölgelerden Gri Madde (GM) karakteristiğini çıkararak atrofi örüntülerini tanımlamak istemişlerdir. Automated Anotomical Labelling (AAL) ve Statistical Parametric Mapping (SPM) ile yapısal MR görüntüleri 90 anatomik bölgeye ayrılmıştır. Erken safhada zarar gören hipokampus ve medial temporal bölgeleri incelenerek özellikler çıkartılmıştır. Lokal doku parametreleri Gaussian mixture model (GMM) ile elde edilmiştir. Daha sonra Destek Vektör Makinası-Recursive Feature Elimination (DVM-RFE) özellik seçme uygulanarak, veriler Destek Vektör Makinası (DVM) ile görüntüler sınıflandırılmıştır.

Oliveria ve ark. (2011); Hafif AH, Hafif Bilişsel Bozulma (HBB) ve normal deneklerin MR görüntülerindeki Corpus Callosum ve Thalamus bölgelerinin doku özelliklerinden yola çıkarak aralarındaki farkı ortaya koymaya çalışmışlardır. Deney için T1 ağırlıklı sagittal ve aksiyal düzlemde MR görüntüleri 17 HBB, 16 AH ve 16 normal kişi üzerinden alınmıştır. Bu görüntüler kişilerin klinik ve patolojik sonuçlarına göre etiketlenmiştir. Region of Interest (ROI) olarak adlandırılan Corpus Callosum ve thalamus bölgeleri uzman bir doktor tarafından manuel olarak bölütlenmiştir. Bu bölgelere MaZDA adlı paket bir programı ile Gray Level Cooccurance Matrix (GLCM) metodu uygulanarak herbir bölgeden 44 adet doku parametresi çıkartılmıştır.

Bu veriler dikkate alınarak SYSTAT istatistiksel programı ile HBB-normal, HBB-AH, AH-normal olarak Mann-Whitney U testi ile bu bölgelerin farklılıkları istatistiksel olarak incelenmiştir.

Yang ve ark. (2010); Alzheimer' s Disase Neuroimaging Initative (ADNI) veritabanından aldıkları görüntülere farklı bir özellik çıkarma metodu uygulamışlardır. Gerekli önişleme metodları Statistical Parametric Mapping (SPM) pogramı ile yapılmış, daha sonra tüm beyin görüntüleri BM, GM, BOS olarak üç bölüme ayrılmıştır. MR görüntülerinden özellik çıkartma için Independent Component Analysis uygulanmış, daha sonra veriler DVM girişine verilmiştir. BM referans alınarak yapılan sınıflamada AH ile normal denekler %88.9 , HBB ile normaller %81.3 olarak sınıflandırılmıştır.

Patil ve Yardi (2011); Yapılan çalışmada AH, Mild Cognitive Impairment (MCI) ve normal MR görüntülerini sınıflandırmada özellik çıkarma ve sınıflama metodu sunulmaktadır. ADNI veritabanından alınan 3 farklı görüntü grubu SPM ile Voxel Based Morphometry (VBM) analizinden geçirilerek 3D görüntüler 2D olarak normalize edilmiştir. Daha sonra özellik çıkarma için daub4 ve haar wavelet dalgacıkları ile MR görüntülerinden özellik çıkartılarak sınıflama performansları incelenmiştir.

Seixas ve ark. (2010); AH' de hipokampusta oluşan hacimsel değişimleri Individual Brain Atlases using Statistical Parametric Mapping Software (IBASPM), Freesurfer, FSL (The FMRIB Software Library) adlı üç programın performansını 19 MR görüntüsünde denemiştir. Manuel bölütleme yapanın iyi bir anatomik bilgisinin olması, önceki tecrübelere dayanması ve zaman almasına alternatif olarak sistemlerin güvenilirliği araştırılmıştır. Bölütleme sırasında elektronik bir atlas kullanılmış sistemlerin güvenilir olduğu ifade edilmiştir.

Sivapriya (2011); MR görüntülerinin hafif ve ciddi demans olarak sınıflandırılması için otomatik akıllı sınıflama sistemi önermiştir. The Open Access Series of Imaging Studies (OASIS) veri tabanından yaşları 18 ile 96 arasında değişen farklı evrelerdeki AH ve normal deneklerin T1 ağırlıklı görüntüleri çekilmiştir. Görüntülere önişleme olarak gabor filtreleri uygulanmıştır. Özellik çıkarma için wavelet tabanlı Haralick özellikleri kullanmıştır. Haralick tarafından önerilen özellikler angular second moment, correlation, inertia, entropy, absolute value, inverse difference bileşenlerinden oluşmaktadır. Özellik azaltma için PCA (Principal Component Analysis) ve wavelet kullanılarak veriler Genetik Algoritma (GA) ve Partical Swarm Optimization (PSO) ile optimize edilmiştir. Daha sonra optimize yapılan veriler DVM sınıflayıcı girişine verilerek sistem performansı karşılaştırılmaktadır. Sonuç olarak

özellik azaltma için Wavelet' in PCA' dan , optimizasyon içinde PSO' nun GA' dan daha iyi olduğu anlaşılmıştır.

Bozzalli ve ark. (2006); HBB evresindeki 22 hastayı 28 ay boyunca izlemişler, HBB evresinden AH demansa geçen hastalarda beynin bilhassa temporal, frontal, and parietal lobe ve insula bölgelerinde gri madde yoğunluk kayıpları gözlemlemişlerdir. Hastaların beyin MR görüntülerinin aralıklarla analizi Voxel Based Morphometry (VBM) metodu ile yapılmıştır

Bağci ve Bai (2007); MR görüntülerinin ikili sınıflandırılması için farklı ölçek ve yönelimlerde Gabor Dalgacık (GD) özniteliklerinin kullanılmasını özgün bir yöntem olarak sunmuştur. AH ve normal bireylere ait beyin MR görüntülerinin sınıflandırılması DVM ile sağlanmaktadır. Deneysel sonuçlar GD dönüşümüne dayalı özniteliklerin, mevcut popüler özniteliklerden daha iyi sonuç verdiğini göstermektedir. DVM sınıflandırıcısının kullanımında Sigmoid çekirdeğinin Gabor öznitelikleriyle uyumu aranmış, 3 ölçekli ve 8 yönelimli Gabor özniteliklerinin kombinasyonu %100 sınıflandırma performansı sağlamıştır. Sağlanan gelişmeler literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırmalı olarak deneysel sonuçlarla desteklenmiştir

Sun ve ark. (2007); yapmış oldukları çalışmada HBB teşhisi için MR görüntüleri ile beraber klinik ve bilişsel değişiklikleri de ele alarak Alzheimer Hastalığına Bayesian Network ile erken teşhis koymaya çalışmışlardır. Çalışmadaki ölçütler insan beyin yapısı, fonksiyon değişkenleri ve ilgili ölçülen diğer değişkenler ile nonliner çok değişkenli ilişkileri tanımlar. 25 HBB MR görüntüsü üzerinde yapılan çalışma önişlemelerden geçirildikten sonra Montreal Neurological Institue (MNI) yapısı ile otomatik olarak bölütleme yapılmış, gerekli bölgelerin hacimleri hesaplanmıştır. Bu hacimler ile birlikte davranışsal değişkenler, yaş, nöropsikolojik ve davranışsal testlere bir skor verilerek network analizi gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak AH ile ilgili beyin bölgeleri hippocampus, thalamus, entorhinal korteks olarak bulunmuştur.

Chen ve ark. (2006); beyin yapılarının hacimlerinde meydana gelen değişikliklerle klinik değerler arasındaki etkileşimleri Bayesian Network ile değerlendirirek HBB için akıllı bir karar destek sistemi oluşturmaya çalışmışlardır. Yapılan önişlemeden sonra beyin bölgelerinin hacimleri otomatik olarak hesaplanır. Bu hacimler ile patolojik ve klinik değişiklikler Bayesian Network analizine verilmektedir. Bayesian Network' ün en önemli özelliklerinden biri liner ve nonliner değişkenler arasında ilişki kurabilmesidir. Sonuç olarak komleks değişiklikler sağ thalamus ve sol hipokampusta görülmüştür.

Jack ve ark. (1999); AH MR görüntülerinden yola çıkarak sağlıklı ve hastalıklı görüntüler üzereinde hipokampus bölgesine yoğunlaşmışlar, HBB evresinden AH' ye dönüşümündeki hipokampal değişimleri incelemişlerdir. Yaklaşık 32 ay sonra 80 hastadan 27' sinin demansa dönüştüğünü gözlemlemişler, hipokampusta oluşan değişimleri çalışmalarında belitmişlerdir.

Matsuda (2013); yapmış olduğu çalışmada AH ve normal MR görüntülerinde SPM programını kullarak görüntüleri voxel tabanlı morfometri ile incelemiştir. Gerekli ön işlemeler görüntüler üzerinde yapıldıktan sonra görüntülerin Z-skor haritaları çıkarılmıştır. Gri Madde (GM), Beyaz Madde (BM), Beyin Omirilik Sıvısı (BOS) ve limbik sistem üzerinde kayıplar gözlenmiş, tek bir görüntü üzerinde atrofinin derecesine göre renk haritaları çıkarılmıştır.

Shen ve ark. (2012); Atlas tabanlı bölütleme ile oluşturduğu yeni bir şablon ile karşılaştırarak hipocampus ve amigdala hacimlerini AH' de ölçmüşlerdir. AH' de oluşan doku kayıpları incelenmiş atlas tabanlı bölütlemenin güvenilir ve hızlı olduğu belirtilmiştir.

Coupe ve ark. (2011); AH' de beyin MR' ında etkilenen hipokampus ve lateral ventrikul bölgelerini uzman radyoloğun çizdiği öncüllerle yama tabanlı bölütleme kullanarak otomatik olarak ayırmıştır. 80 sağlıklı ve 80 hastalıklı MR görüntülerinde yapmış olduğu denemelerde kappa indeksini kullanarak performans ölçümü yapmıştır. AH' de hipokampus bölgesi bölütlemesinde 0.884, lateral ventrikul bölütlemesinde 0.959 kappa indeksleri ile yama tabanlı bölütlemede yüksek performans elde etmiştir.

Demirel (2012); AH' yi beyin MR' ında otomatik tanmlamak için bir sistem geliştirmiştir. 31 sağlıklı ve 31 AH MR görüntüsünde Wake Forest University (WFU) tarafından geliştirilen WFU Pick Atlas ile hipokampus bölgesi, SPM programı ile de gri madde bölütlemesi yapmıştır. Temel bileşen analizi ile bu bölgelerin özellikleri çıkartılmış, DVM ile sınıflandırılmıştır. Sınıflandırma duyarlılığı tüm beyin göze alındığında %74, analiz hippocampus bölgesi ile sınırlandırıldığında ise %79 olarak bulunmuştur. DVM ile yapılan sınıflandırmanın AH tanı açısından umut verici olduğunu belirtmiştir.

Gür (2008); yaptığı çalışmada 36 AH 18 Normal grup arasında MR görüntülerinde beyinde oluşan farklılıkları incelemişitr. Java Imaging Surface programı ile MR görüntülerini BM, GM, BOS olarak bölütlemiştir. Her hasta için piksel eni, boyu ve derinliği, BOS/Beyin eşik oranı, BOS intensitesi, gri madde intensitesi, beyaz madde intensitesi, BOS hacmi, gri madde hacmi, beyaz madde hacmi, beyin hacmi, beyin +

BOS hacmi ve beyin doku hacmi / beyin yüzey sınırları içinde olan toplam hacim oranı hesaplanmıştır. Çıkan sonuçlar normal ve hasta grup arasında karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analiz ticari olarak hazırlanmış SPSS paket programı kullanılarak yapılmıştır. Bağımsız gruplarda T Test, Ki-kare test, Mann- Whitney U Testi ve Spearman korelasyon analiz testleri ile veriler değerlendirilmiştir. Her iki grup arasında BM, GM, BOS arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulmuştur.

2. ALZHEİMER HASTALIĞI

Alzheimer Hastalığı (AH) yaşlılıkla beraber ortaya çıkan, ilk başta bellek bozuklukları ile başlayan, zaman ilerledikçe çeşitli zihinsel, davranışsal, bedensel bozukluklara yol açan ve geri dönüşü olmayan bir beyin hastalığıdır (Özbakır ve Aydın, 1999). Hastalığın da ismini aldığı Alois Alzheimer adlı Alman bir nöropatolog tarafından farklı bir akıl hastalığından öldüğü düşünülen bir kadının otopsi sonucu, beyin dokusundaki değişikliklerin incelenmesi ile ilk defa 1906 yılında tanımlanmıştır (Selekler, 2010).

Yapılan araştırmalar ile AH' nin 65 yaşı üzerindeki her 15 kişiden birinde ortaya çıktığı saptanmıştır. 80-85 yaşı üzerinde her iki kişiden birinde AH görülmektedir. Erkeklere göre kadınlarda daha fazla görüldüğü çalışmalarla ortaya konmuştur. Sıklıkla 65 yaş üzerinde görülen AH, kırk ve ellili yaşlarda da ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde yaklaşık 300 bin kişide olan bu hastalığın dünyadaki sayısı 20 milyondan fazladır. Dünya da insan ömrünün artmasına bağlı olarak, yaşlı insan sayısının artması ile bu sayının artacağı tahmin edilmektedir (Engin, 2013).

AH masum unutkanlıklarla başlayan ve sürekli ilerleyen ölümcül bir beyin hastalığıdır. AH' nin kesin nedeni bilinmemekle beraber, hastalığı durduran veya geri çeviren bir tedavi yoktur. Ancak AH erken evrede teşhis edilebilirse, hastalığın ilerleyişini yavaşlatan tedaviler yapılmaktadır. Hastalık ilerledikçe AH' li hastalar eşini, çocuklarını, akrabalarını tanıyamaz hale gelir. Hastalar günlük rutin işlerini yapamazlar ve devamlı bakıma muhtaç hale gelirler (Selekler, 2012).

2.1. Demans ve Alzheimer Hastalığı

Demans unutkanlığın görüldüğü bir çok hastalığın genel adıdır. Türkçe de hoş olmayan anlamına rağmen bunama kelimesinin karşılığıdır. Demans beyinde oluşan hasarlara bağlı olarak, zihinsel (bilişsel) görevlerde aksamayı tanımlar. Demans birden çok zihinsel fonksiyondaki bozulmadır. Tamamen bellek bozukluğu anlamına gelmez. Demans daha önceden kazanılmış olan duygusal ve zihinsel görevleri etkiler, sosyal günlük yaşam işlerinin bağımsız yürümesini engeller. Unutkanlığın önde gittiği, demansa neden olabilecek 100' den fazla sebep sayılabilir. AH bir demans tipidir ve demansa sebep olabilecek 100 nedenden sadece birisidir. Bu demans çeşitlerinin %15' i tedavi edilebilirken, demansların % 85' i tedavi edilememektedir. Tedavi edilebilir

demansa neden olan hastalıklar, bazı iç hastalıklarının veya nörolojik hastalıkların seyri esnasında ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıklar rutin laboratuar kontrolleri, fiziksel ve nörolojik muayeneler, görüntüleme yöntemleri ile teşhis edilebilirse tedavi edilebilmektedir. Tedavi edilebilir demanslar Çizelge 2.1' de verilmiştir (Selekler, 2012).

Çizelge 2.1. Tedavi edilebilir demans nedenleri (Selekler, 2012)

1.	Metabolik bozukluklar: Tiroid hastalıkları, Cushing hastalığı, tedavi edilebilir karaciğer ve böbrek bozuklukları, ağır anemi, hipoglisemi, paratiroid hastalıkları
2.	Beslenme bozuklukları: Vitamin B12, folik asit yetmezliği
3.	Kronik alkolizm, karbonmonoksit, kurşun,civa arsenik, mangenez zehirlenmeleri gibi toksit nedenler
4.	Kafa içinde yer kaplayan oluşumlar: Subdural hematon, abse, selim beyin tümörleri
5.	Enfeksiyonlar: frengi, ensefalitler, menenjitler, lyme hastalığı ve vb.
6.	Normal basınçlı hidrosefali, kronik enflamatuar ve demiyelinizan hastalıklar, multiple skleroz, behçet hastaalığı, sistematik lupus eritematosis, Depresyon

Tedavi edilemeyen demans çeşitleri içerisinde AH en sık rastlanan demans sebebidir. En sık görüldüğünden dolayı en çok bilinen demans çeşididir. Alzheimer hastalığı dışında klinikte sıklıkla görülen demans nedenleri, vasküler (beyin damar hastalıklarına bağlı) demans, fronto-temporal demans, Lewy cisimcikli demanstır. AH ile beraber bu üç demans tipi poliklinikte karşılaşılan hastaların yaklaşık %90' ını oluşturmaktadır (Selekler, 2012).

2.2. Alzheimer Hastalığının Seyri

AH' de beyinde tüm etkiler bir anda görülmemekte, ilk olarak belli beyin yapılarında başlamaktadır. Etkilenen ilk yapılar hafıza ile ilgili yapılar olduğu için hastalığın ilk evreleri basit unutkanlıklarla başlayarak hafıza ile ilgili aksamalardan oluşur. İlerleyen süreçlerde diğer beyin yapıları da etkilenerek hastalık belirtileri ağırlaşarak sosyal hayatı olumsuz bir şekilde etkilemektedir. Alzheimer Hastalığı klinik öncesi (normal), hafif bilişsel bozulma (HBB), erken evre AH, orta evre AH, ağır evre AH olmak üzere 5 evreye ayrılmaktadır (Selekler, 2012).

2.2.1. Klinik Öncesi

Orta yaşların başlarında, hastalığın beyinde karakteristik patolojik bulgularının başladığı düşünülen bu evre, kişinin fiziksel ve zihinsel işlevlerinde normal görüldüğü, klinik ve nöropsikolojik testler açısından sessiz olan evredir. Klinik belirtilerin 65 yaşından sonra başladığı AH' de, beyinde oluşan patolojik değişiklikler 15-20 hatta 40 yıl önce başlamakta ve belirtiler ortaya çıkıp teşhis konana kadar sessiz kalabilmektedir. Beyin rezervi hipotezi olarak tarif edilen beynin hastalık yüküyle baş etme direnci, belirtileri bir süre gizleyebilmektedir (Selekler, 2012).

2.2.2. Hafif Bilişsel Bozulma

Literatürde Mild Cognitive Impairment (MCI) olarak adlandırılan hafif bilişsel bozukluk (HBB) sağlıklı ile demans arasında bir geçiş evresi olup, demans geliştirme riskinin artmış olduğu bir durumdur. Bilişsel bozuklukların başladığı bu evrede, sıklıkla bellek başta olmak üzere diğer bilişsel fonksiyonlarda da ancak nöropsikolojik testler ile ortaya konulabilen, klinik olarak gözden kaçabilecek ve günlük aktivitelerde belirgin aksamalara neden olmayan bozulma olur. Hafif ama sürekli olarak hafıza problemleri ve olaylara ait detayları hatırlamada zorlanma izlenir. Yönelim korunmakla beraber zamanın takibi, yargılama, problem çözme, toplumsal ilişkiler, hobiler ve ev yaşamının sürdürülmesi gibi konularda basit problemler yaşanabilir. Bu evre demansa geçiş evresi olduğu için ilerleyen süreçlerde demans sebebi sayılan 100 nedenden biri olabilir. Bu evreden sonra Alzheimer Hastalığına dönüşebileceği gibi, bir kısmı durağan kalır ve düzelebilir. AH' ye dönüşme oranı yıllık %10-25 arasındadır. Yapılan çalışmalar HBB, belirtilerin ortaya çıkmasından ortalama yedi yıl önce başladığını göstermektedir. Bu süre içerisinde HBB' nin AH' ye dönüşme oranı %80' dir (Bingöl, 2010; Gımzal ve ark., 2004) .

HBB' nin önemi, hastalığın erken tanısına yardım etmesidir. HBB evresindeki kişiler yakından izlenir ve klinik tablonun AH' ye dönüştüğü anlaşılabilirse, erken tedavi olanağı sağlar. Son zamanlarda çalışmalar bu evrede yoğunlaşmıştır. Gerek beyinde oluşan patolojik değişiklikler, gerekse laboratuar sonuçlarının izlenmesiyle uzun bir süreç sonucunda ortaya çıkan sonuçlar hastalığın erken teşhisinde ne kadar yararlı olacağı halen araştırma konusudur (Selekler, 2012).

2.2.3. Erken Evre Alzheimer

Erken Evre AH' de eski zamanda yaşanan olaylar hatırlanırken, yakın geçmişte yaşanan olaylar, konuşulanlar hatırlanmaz. Kelime hatırlayamama, kendini ifade edememe, duraklayarak konuşma gibi lisan bozuklukları baş gösterir. Alet kullanma, eşyaların yerini bulma, mali konular, ev bakımı, karmaşık ev işleri gibi günlük yaşam aktivitelerinde aksamalar meydana gelir. İçe kapanma, duygusal cevapsızlık, hasta olmadığını inkar etme gibi davranış bozuklukları ortaya çıkmaya başlar (Selekler, 2012).

2.2.4. Orta Evre Alzheimer

Orta dönemde hastalarda ileri derecede hafıza bozuklukları ortaya çıkar. Yakın ve uzak bellekte de bozukluklar meydana gelir. Karar verme ve hesap yapma yetileri daha fazla bozulur. Yer ve kişi tanıma, zaman bilmede bozulmalar oluşmaya başlar. Kişisel ve çevre temizliğine önem verilmemektedir. Hastalar doğru düzgün giyinemez, banyo ve tuvalet temizliğine dikkat edilmez. İdrar ve dışkı kaçırma ortaya çıkabilir. Yakın olaylar hakkında ipucu verilse de bilgisi yoktur. Uzak hafıza da gittikçe bozulur. Hasta okuduğu okulları, eski işini, oturduğu evleri, iş arkadaşları ve akrabalarının isimlerini hatırlayamaz. Yerinde duramama, amaçsız hareketler yapma, bağırma, saldırganlık, tehdit gibi davranış bozuklukları gösterebilir. Hayal görme, eşyasının, parasının çalındığı, kendisine kötülük yapıldığı, çevredeki insanların sahteleriyle değiştirildiği gibi gerçek dışı olayların olduğunu iddaa eder. Hasta hobileri terk eder (Selekler, 2012).

2.2.5. Ağır Evre Alzheimer

Ağır dönemdeki hastaların yaşamlarını sürdürmeleri için devamlı bakıma ve yardıma ihtiyaçları olur. İdrar kaçırma, aile bireylerini tanımama, beslenme güçlüğü gelişir. Konuşma ve bağımsız hareket yeteneği kaybolur. Hasta yatağa bağımlı hale gelir. Kol ve bacaklarda kas sertleşmesi, şekil ve hareket bozukluğu gelişir. Bağışıklık sistemi çöken hasta, araya giren pnömoni (zatüre), idar yolu enfeksiyonu veya yatak yarası enfeksiyonu gibi bir nedenden kaybedilebilir. Hastalığın süresi tanı konduktan sonra 5-20 yıl arası olup ortalama 10 yıldır (Selekler, 2012).

2.3. AH Tanı Kriterleri

AH' nin kesin tanısı biyopsi veya otopside alınan doku incelemesi ile patolojik olarak konabilir. Klinikte konulan tanı ise birçok test sonucu ortaya konulan olası AH tanısıdır. Hasta öyküsü, fizik ve nörolojik muayene, nöropsikolojik testler, görüntüleme yöntemleri ve laboratuar incelemeleri ile %85-90 doğrulukla klinik tanı konulabilmektedir. Belirtilerin yüksek olduğu bir klinik tabloda tanı koyabilmek doktorun tecrübesine, sezgisine ve bilgisine dayanmaktadır. AH' nin tanı problemi hastalığın erken evrelerinde, bulguların silik olduğu ve hastalık belirtilerinin belirsiz olduğu başlangıç evresinde yaşanır. AH' nin kesin nedeni bilinmediği için hastalığı erken evrede tespit etmek halen bir araştırma konusudur (Selekler, 2010).

2.3.1. Hasta Öyküsü

AH' den başlangıçta hasta hikayesi ile şüphenilebilir. Hikaye ile konulan tanıların, hastaların otopsi sonuçları ile yüksek oranda doğrulandığı belirtilmektedir. Hikaye sadece hastadan değil, bir hasta yakınının hastayı anlatmasını da içerebilir. Hasta erken evrede zihinsel fonksiyonlarındaki yıkımın farkında olmayabilir ve ileri evrelerde kişinin öykü vermesini engelleyebilir. Bu nedenle hasta kendi bilişsel kabiliyetlerini doğru olarak değerlendiremez. Zihinsel yıkım, hasta tarafından bildirildiğinde, demanstan çok kişisel özellikler, normal yaşlanma ve depresyon ile ilgili olabilir. Hasta yakınları hastanın zihinsel ve fonksiyonel kabiliyetlerini geçmişiyle, tarafsız olarak karşılaştırma imkanına sahiptir. Burada hastanın hastalık öncesi fonksiyonlarının performansı ile hastalıktan sonraki performansını karşılaştırmak hastalık için bir önbelirti olabilir. Hasta daha önce çok iyi hesap yapabiliyorken, sonrasında bu işlevi bozulmuşsa, basit hesapları bile yapmakta zorlanıyorsa veya bir annenin yemek yapma daha önce çok iyi iken hastalık sonrası bozulmuşsa hastalık için bir anlamı olabilir. Örneğin, "eskiden de hesap yapamıyor şimdi de yapamıyor" bilgisinin hiçbir tanı anlamı yoktur. "Annem son zamanlarda enterasan yemekler yapmaya başladı, geçen gün ıspanaklı balık yaptı" cümlesi hastalık için dikkat çekici olabilmektedir (Selekler, 2012).

2.3.2. Fiziksel ve Nörolojik Muayene

Alzheimer hastalarının fizik ve nörolojik muayeneleri zihinsel bozukluk bulguları dışında, hastalığın ileri evrelerine kadar genellikle normal sınırlar içinde kalır. Ancak her evrede, ayırıcı tanı yönünden muayene bulguları önemlidir. Muayeneler demansa yol açan ve bir kısmı tedavi edilebilir demans grubu içinde yer alan hastalıkların tanısına yardımcı olur. AH' de olmaması gereken bazı muayene bulguları diğer hastalıklardan şüphelenilmesine yol açar (Selekler, 2012).

2.3.3. Nöropsikolojik Testler

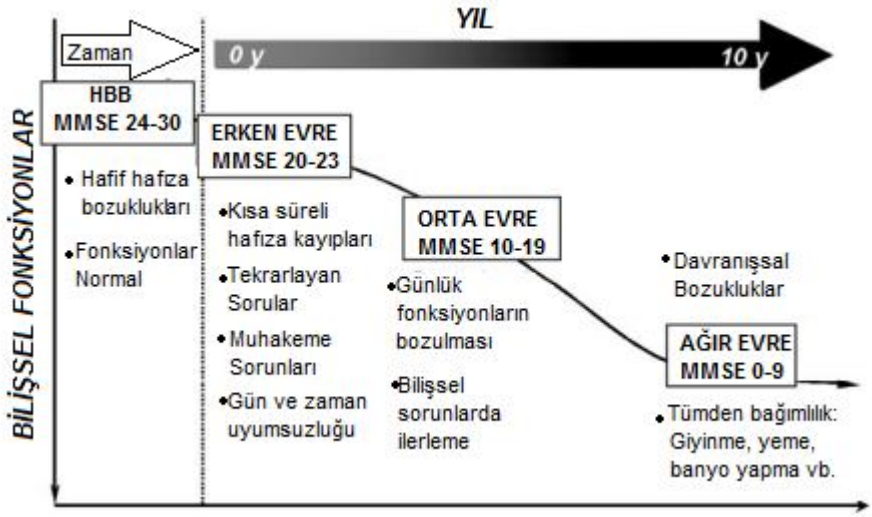
Nöropsikolojik testler yaşlılığın olağan sürecinden erken evre demansın bilişsel değişikliklerini ayırt etme ve AH' den şüphelenmede yardımcıdır. Nöropsikolojik testler bir dizi zihinsel fonksiyonun nicel değerlendirmesini yapabilir; ancak, bu testlerde kontrollerde ortaya çıkan ilerleyici bozulma demans için anlam taşımaktadır. Tek başına test sonuçlarıyla AH tanısı konması mümkün değildir. Diğer tanı yöntemleriyle birlikte değerlendirilir. Bir nöropsikolojik değerlendirme, bellek, dikkat, yönetici işlevler, görsel-mekansal işlevler, lisan, praksi (kazanılmış işlevleri yerine getirme becerisi) ve günlük yaşam aktivitelerinin ölçümünü içermelidir (Selekler, 2012).

Demans şüphesiyle gelen herhangi bir hasta öncelikle nöropsikolojik testlere tabi tutulur. Buradaki skor ve diğer tanı kriterleri ile beraber hasta için bir tedavi yöntemi belirlenir. Dünyada geçerliliği kabul görmüş ve sıklıkla kullanılan nöropsiklojik testler Mini Mental Durum Muayenesi (MMSE), Blessed Oryantasyon Bellek Konsantrasyon Testi (BOMC) olmak üzere 2 testten oluşmaktadır (Gürvit ve Baran, 2007).

MMSE, 1975 yılında Folstein ve arkadaşları (Folstein ve ark., 1975) tarafından geliştirilmiş olup, demans taraması için en sık kullanılan testtir. On bir sorudan oluşur ve 30 puan üzerinden değerlendirilir. Tamamlanması yaklaşık 10 dakika sürer. Yirmi dört-otuz puan arası normal, 18-23 puan arası hafif demans, 17 puan ve altı ciddi demansla uyumludur. Oryantasyon, hafıza, dikkat, hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama yeteneklerini test eder. Kolay ve hızlı uygulanabilir oluşu en büyük avantajıdır. Yalancı negatif ve yalancı pozitif olduğu durumları bilmek gereklidir. Hafif kognitif bozukluk, ilerlemiş kognitif bozukluk, frontal lob demansı, eğitim düzeyi düşük olanlar ve iyi dil bilmeyenlerde yalancı pozitif sonuç; eğitim düzeyi yüksek olanlarda yalancı negatif sonuç alınabilir (Yavuz, 2008).

BOMC testi Blessed ve arkadaşları tarafından 1968 yılında önerilmiştir (Blessed ve ark., 1968). Bu uygulama 5 dakika kadar süren 6 maddeden oluşur. Testteki toplam 28 puana (28 en kötü) ulaşmak için her maddedeki hata sayıları belirlenmiş ağırlıklı katsayılar ile çarpılır. İki zaman oryantasyonu maddesinden sonra (yıl ve ay), 5 unsurluk bir hayali isim-soyad ve adres bellek maddesi olarak ezberletilir. Gecikme süresi içine yine bir zaman oryantasyonu (günün saati) ve iki dikkat maddesi (20'den geriye 1'er sayma ve ayları geriye sayma) yerleştirildikten sonra adres serbest hatırlamayla puanlanır (Gürvit ve Baran, 2007).

Bu testlerden ülkemizde en çok kullanılan MMSE testidir. Unutkanlık şikayetiyle gelen hastanın zihinsel ve işlevsel bazı fonksiyonlarını özel sorularla test ederek hastaya unutkanlığının derecesine göre bir skor verilir. MMSE testinin sorularından oluşan bir tablo Ek-1' de verilmiştir. Petrella ve arkadaşlarının 2003 yılında yapmış oldukları çalışmada MMSE skorları ile AH evrelerindeki fonksiyonel yeteneklerin arasında bir korelasyon olduğunu belirterek, yapmış olduğu sınıflandırma Şekil 2.1' de verilmiştir (Petrella ve ark, 2003).



Şekil 2.1. MMSE değerlerine göre AH evrelerinin 10 yıllık süreçteki ilerlemesi (Petrella,2003)

Patrella ve arkadaşları Şekil 2.1.' de görüldüğü gibi MMSE 24-30 skorları arası HBB, MMSE 20-23 skorları arası erken evre AH, MMSE 10-19 skorları arası orta evre AH, MMSE 0-9 skorları arası ağır evre AH olmak üzere MMSE' ye göre AH' yi derecelendirilmiştir. Bu sınıflandırma literatürde en çok kabul gören derecelendirmedir. Çalışmalarında hastalık erken evre AH' ye girdikten sonra 10 yıl içinde ağır evre AH' ye girdiğini belirtmişlerdir (Patrella ve ark., 2003).

2.3.4. Laboratuar İncelemeleri

AH şüphesi ile gelen bir hastaya tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kan şekeri, üre nitrojeni, kreatinin, serum B12 düzeyi, folat düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri gibi laboratuar ölçümleri yaptırılır. Bu laboratuar ölçümleri AH tanısı için rutin olarak yapılması önerilen ölçümlerdir. Testler daha çok ayırıcı tanıya dönüktür. Ele alınan laboratuar testleri ile diğer demans nedenleri dışlanmaya çalışılır. (Selekler, 2012).

2.3.5. Görüntüleme Yöntemleri

AH araştırılmasında sık kullanılan iki görüntüleme yöntemi Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) görüntülemedir. Görüntüleme, demans şüphesi olan hastaların tanısal aşamasının ve ayırıcı tanısında başvurulan ilk yöntemlerden biridir. Demans tanısı alan her hastada en az bir kez nörogörüntüleme yöntemleri olan BT ve MR çekimlerinin yapılması önerilmektedir (Gifford, 2005).

Beyni farklı metodla gösterebilen bu görüntüleme yöntemleri hastalığın beyinde yaptığı hasara bağlı oluşan doku kaybını (atrofi) gösterir. Beyin uru, damar tıkanması, hidrosefali gibi demansa neden olan diğer hastalıkları ortaya koyarak ayırıcı tanıya yardım eder. MR' da temporal lobdaki hacim ölçümleri normal kişileri, AH' den ayırmada yardımcı tanı olarak kullanılmaktadır. MR' da Limbik Sistemdeki bilhassa hipokampustaki atrofi, hacim küçülmeleri AH' de incelenmektedir (Selekler, 2012).

Global serebral atrofi, temporal bölgede ve hippokampusta atrofi, entorhinal korteks atrofisi, sulkuslarda genişleme gibi AH' ye özgü sayılabilecek bulguların saptanması tanıda yardımcıdır. AH’ de, BT ve MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)' de yaşa göre belirgin diffuz kortikal atrofi ve ventriküllerde genişleme, nonspesifik bulgular yanında izlenen en tipik bulgulardır. MRG’ de yine yaşa göre hipokampus ve temporal lob hacminde atrofi izlenebilir (Cankurtaran ve Arıoğul, 2013).

Mu ve ark. (1999) yılında sağlıklı ve AH MR görüntüleri üzerinde yaptıkları çalışmada amigdala ve hipokampusta küçülme, lateral ventriküllerde ise genişleme gözlemlemişlerdir.

Bugün yaygın olarak kullanılmayan daha karmaşık yöntemler de bulunmaktadır. Fonksiyonel MR görüntüleme, Single-photon emission computed tomography

(SPECT), Pozitron Emisyon Tomografi (PET) görüntüleme AH' de erken tanıya yardımcı olabilecek çeper ve şakak loblarda metabolizma azalması, PET ile plak ve yumakların gösterilmesi gibi yöntemler bulunmaktadır. Hastalığın patolojik bulguları plaklarda bulunan B-amiloid proteini ile yumakları oluşturan tau proteini bazı işaretleyicilerin yardımıyla PET' te görülebilmektedir. Hastalığın ilk belirtisi olan hafıza bozukluğu, anatomik olarak beynin şakak (temporal) lobda, hastalığın hipokampus bölgesindeki hasarla ilişkilidir (Selekler, 2012).

2.3.6. AH Standart Klinik Tanı

2001 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yayınlanan bir rehberle AH için standart tanı kriterleri ve değerlendirme metodları belirlenmiştir. Bu rehberde, tanı kriterleri olarak McKhann ve arkadaşları (1984) tarafından geliştirilen uluslararası NINCDS-ADRA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) ve Amerikan Psikiyatri Derneği (1994) tarafından geliştirilen DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kriterlerinin kullanımı güvenilir bulunarak önerilmektedir (Selekler, 2010).

Çizelge 2.2' de bugün yaygın bir biçimde kullanılan NINCDS-ADRDA AH klinik tanı kriterleri, Çizelge 2.3' te DSM-IV Alzheimer tipi demans için tanı kriterleri verilmiştir. Bu kriterler amaçlanan alanların bir kısmında, örneğin uygulamacılar arasında tanı koyma açısından doğabilecek farkları en aza indirme, hastalığın seyrini takip, dolayısıyla tedavi süreçlerinin ve yeni teşhis tekniklerinin objektif değerlendirilmesi konularında hedeflenene büyük ölçüde yaklaştıkları görülmüştür (Cankurtaran ve Arıoğul, 2013).

Çizelge 2.2. NINCDS-ADRDA AH' nin Klinik Tanı Kriterleri (McKhann ve ark., 1984)

I. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı klinik tanı kriterleri	▪ Klinik muayene ile saptanan, Mini-Mental Test, Blessed Demans Ölçeği ya da benzer bir test ile dokümante edilen ve nöropsikolojik testlerle de doğrulanan demans tablosu; ▪ İki ya da daha fazla kognitif süreçte bozulma; ▪ Bilinç bozukluğu yok; ▪ Başlangıç 40-90 yaşları arasında, büyük sıklıkla da 65 yaşından sonra; ▪ Bellek ya da diğer bilişsel süreçlerde ilerleyici bozukluğa yolaçabilecek sistemik ya da beyne ait başka bir hastalık yok.
II. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı	▪Dil, motor yetenekler ve algı gibi özgül kognitif işlevlerde ilerleyici bozulma; ▪Günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ve davranış biçiminde değişme; ▪Ailede benzer bozukluk öyküsü (özellikle patolojik olarak kanıtlanmışsa); ▪Standart tekniklerle normal lomber ponksiyon, ▪EEG'nin normal olması yada yavaş dalga aktivitesinde artış gibi non-spesifik değişiklikler, ▪BT'de serebral atrofiye ilişkin bulgular ve seri incelemelerde bu bulguların ilerleyişi.
III. Alzheimer hastalığı dışındaki nedenler dışlandıktan sonra, MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısı ile uyumlu olabilecek diğer klinik özellikler	▪Hastalığın seyrinde platolar ▪Depresyon, uykusuzluk, inkontinans, hezeyan, illüzyon ve halüsinasyonlar, verbal, emosyonel ya da fiziksel katastrofik patlamalar, cinsel bozukluklar ve kilo kaybı gibi eşlikçi bulgular; ▪Bazı hastalarda, özellikle hastalığın ileri dönemlerinde, kas tonusunda artış, miyoklonus ya da yürüme güçlüğü gibi diğer nörolojik bozukluklar; ▪Hastalığın ileri evresinde nöbetler; ▪Yaş için normal BT.
IV. MUHTEMEL Alzheimer Hastalığı tanısını belirsizleştiren ya da ihtimal dışına çıkaran özellikler	▪İnme tarzında ani başlangıç; ▪Hemiparezi, duysal kayıp, görme alanı defektleri ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulguların hastalığın erken evrelerinde bulunması; ▪Nöbetler ya da yürüyüş bozukluklarının, daha başlangıçta ya da hastalığın çok erken evrelerinde bulunması;
V. MÜMKÜN Alzheimer Hastalığı tanı kriterleri	▪Demansa neden olabilecek diğer nörolojik, psikiyatrik ya da sistemik bozukluklar olmaksızın, başlangıç, prezantasyon ya da klinik seyirde varyasyonların bulunması durumunda konulabilir; ▪Demansa neden olabilecek, ancak demansın nedeni gibi görünmeyen ikinci bir sistemik ya da beyin hastalığının bulunması durumunda konulabilir; ▪Diğer belirlenebilir nedenlerinin dışlandığı, tek ve yavaş ilerleyici bir bilişsel bozukluğun bulunması durumunda, araştırma çalışması amaçlı olarak kullanılabilir.
VI. KESİN Alzheimer Hastalığı tanısı kriterleri	▪Muhtemel Alzheimer Hastalığı klinik kriterleri; ▪Biyopsi ya da otopsiyle elde edilen histopatolojik kanıtlar

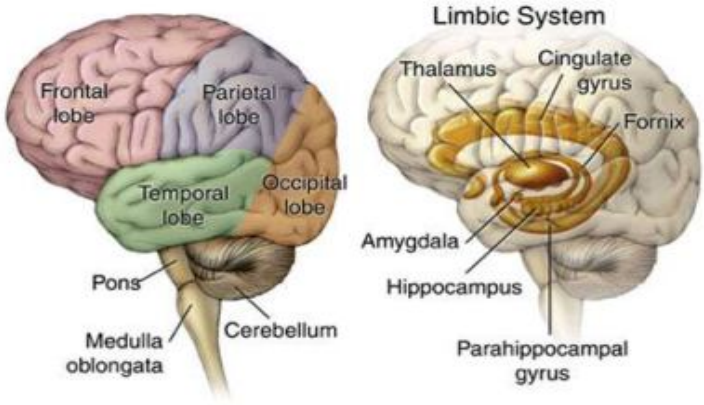
Çizelge 2.3. DSM-IV Alzheimer Tipi Demans İçin Tanı Kriterleri (Cankurtaran ve Arıoğul, 2013)

A. Birden fazla kognitif alanı içeren bozukluk kendini aşağıdaki iki maddeyi de kapsayacak şeklinde ortaya çıkar: (1) Bellek bozukluğu (yeni bir bilgi öğrenme ve öğrenilmiş eski bir bilgiyi hatırlama yeteneğinin bozulması) (2) Aşağıda sıralanan kognitif bozuklardan en az biri: (a) Afazi (dil bozukluğu) (b) Apraksi (motor işlevlerin normal olmasına karşın belirli motor eylemlerin yerine getirilmesi yeteneğinde bozulma) (c) Agnozi (duysal işlevlerin salim olmasına karşın nesneleri tanımakta güçlük) (d) Yürütücü işlevlerde bozulma (planlama, organize etme, sıralama, soyutlama)
B. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar toplumsal ve mesleki işlevselliği ciddi biçimde bozmakta ve eski işlevsellik düzeyine göre anlamlı bir gerilemeyi temsil etmektedir.
C. Seyir, sinsi başlangıç ve yavaş ilerleyici kognitif yıkım özelliklerindedir.
D. A1 ve A2 kriterlerinde tanımlanan bilişsel bozukluklar aşağıda sıralanan nedenlerden herhangi birine bağlı değildir: (1) Bellek ve diğer bilişsel işlevlerde ilerleyici bozulmaya neden olabilecek merkezi sinir sistemine ait diğer durumlar (örneğin serebrovasküler hastalık, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, subdural hematom, normal basınçlı hidrosefali, beyin tümörü) (2) Demansa neden olabileceği bilinen sistemik durumlar (örneğin hipotiroidizm, B12 vitamini ya da folik asid eksikliği, niasin eksikliği, hiperkalsemi, nörosifilis, HIV infeksiyonu) (3) İlaçlar ve madde kullanımı ile ilgili durumlar
E. Bozukluklar delirium seyri dışında ortaya çıkmıştır.
F. Bozukluk başka bir Eksen I hastalığı ile açıklanabilir nitelikte değildir.

2.4. Nöropatoloji ve Atrofi

Atrofi beyinde normal halde bulunan bir dokunun, bir hastalık veya etki sonucunda küçülmesi anlamına gelmektedir. Masum unutkanlıklarla başlayan AH' de atrofi, öncelikle hafıza ile ilgili bölgelerde başlamakta daha sonra hastalık ileri evrelere geçtikçe dil alanlarında işlev kaybı (afazi), beceri gerektiren hareketlerde işlev kaybı (apraksi) ve tanıma ile ilgili beyin bölgerinde atrofi meydana gelmektedir (Selekler, 2012). Beyin sağ ve sol yarımküre olmak üzere genel olarak ikiye ayrılır. Bu yarımküreler genel olarak Şekil 2.2' de görüldüğü gibi işlevsel olarak frontal lob, temporal lob, perietal lob, occipital lob, serebrellum olarak 5 loba ayrılmaktadır. Bu

loblarda kendi içlerinde işlevsel olarak özelleşmiş olan beyin dokularından oluşur. Beyin yarımkürelerine dıştan bakıldığı zaman kıvrımlar görünür. Bu kıvrımlara girus ve sulkus denir (Vikipedi, 2013).



Şekil 2.2. Beyin Lobları (Anonim, 2013)

2.4.1. Beyin Lobları

Frontal lob: Frontal lob motor, premotor ve prefrontal korteks olmak üzere üç ayrı bölümden oluşur. Motor ve premotor alanlar hareketleri doğrudan kontrol eden işlevsel sistemin birer parçasıdır. Birçok bağlantıya sahiptirler. Motor korteks bireysel hareketlerin yürütülmesi için bir mekanizma sağlarken premotor korteks yürütülecek olan hareketlerin seçiminde görev alır. Frontal korteks tüm duyusal alanlardan girdiler alır. Frontal korteks subkortikal yapılara-amigdala ve hipokampus- projeksiyonlar göndererek solunum ve kan basıncını düzenleyen otonomik sinir sistemi, üzerine de etki eder. Duygusal yanıtlarda bu fizyolojik değişiklikler önem taşımaktadır. Bu bölgenin görevleri bilinçli düşünme, dikkatin sürdürülmesi, planlama, muhakeme etme, ahlaki yargı, dürtü kontrolü, organizasyon, kişinin kendini izlemesi ve özeleştiri, etkin problem çözme yeteneği, eleştirel analitik düşünme yeteneği, ileriye yönelik düşünme yeteneği, deneyim ve hatalardan öğrenme, duyguları tanıma ve yaşayabilme, limbik sistemin kontrolü, empati, işleyen- kısa süreli bellek olarak özetlenebilir. Frontal Lob'un arızası veya zarar görmesi durumunda ruh hali ve his değişiklikleri meydana gelebilmektedir (Anonim, 2011; Altınöz, 2012).

Temporal Lob: Temporal Lob, duyusal girdilerin organize edilmesinde, işitsel algılamada, dil ve konuşma işlevlerinde ve ayrıca hafıza ilişkilendirilmesi ve oluşturulmasında önemli rol oynamaktadır. Temporal lob'da meydana gelebilecek hasar, işitsel duyu ve algılama sorunlarına, görsel ve işitsel seçici dikkat bozukluklarına, görsel algılama sorunlarına, konuşma sorunlarına, dil anlama bozukluklarına, uzun dönem hafızasında sorunlara, davranışsal ve kişiliksel değişikliklere ve cinsel davranışlarda değişikliklere yol açabilmektedir. Korkma, kızgınlık, öfke, haz, sevgi, şefkat, saldırganlık gibi birçok duyguların merkezi Şekil 2.2' de görülen Limbik Sistem temporal lobun orta kısmında yer almaktadır. Hafıza ile ilgili bölge hipokampus, dostluk, sevgi, şefkat, korku, öfke, kızgınlık gibi duygularımızın merkezi amigdala ve diğer limbik sistem yapıları fornix, thalamus, cingulate gyrus, parahippocompal gyrus bu lobda yer almaktadır (Anonim, 2013a).

Parietal Lob: Parietal Lob, dokunma ile alınan duyular ve yorumu, algılanan uyaran ve nesnelerin yön ve mekan bilgisi,acı ve dokunma hissi, bilgi işlenmesi, sağ-sol ayrımı, okuma,yazma ve aritmetik yetenekler, dil oryantasyonu gibi görevlerden sorumlu yapıların bulunduğu lobtur (Anonim, 2013b).

Occipital Lob: Kafanın arka kısmında yer alan bu lob görme ile ilgili bilgilerin işlendiği korteksi içerir. İşlevini sağlayamaması ve zarar görmesi durumunda görmede sıkıntılar, herhangi bir eşyayı görsel olarak tanımlayamama gibi görsel bilgilerin işlenmesinde hasarlar meydana gelir (Anonim, 2013b).

Serebellum: Duyu organlarından gelen bilgilerle haraketi ilişkilendiren beynin alt bölgesinde bulunan kısımdır. Serebrellumun en önemli görevi duyular ile vücut arasındaki dengeyi sağlamasıdır (Anonim, 2013b).

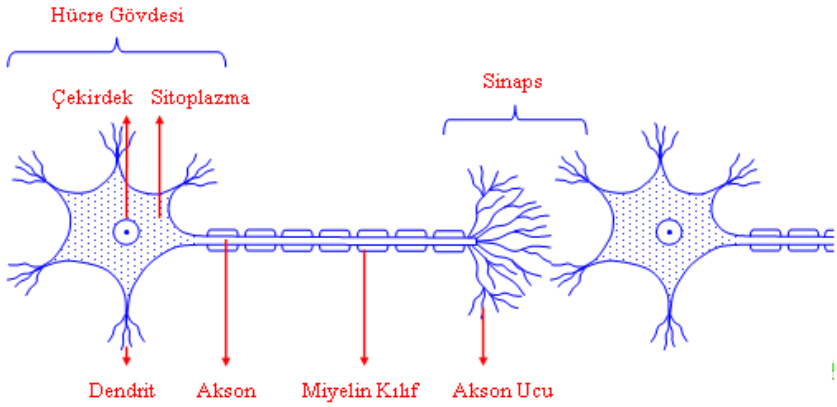
2.4.2. Beynin İç Yapısı

Beyin yarım kürelerinin iç yapısı incelendiğinde başlıca iki madde görülür. Beyaz Madde (BM) ve Gri Madde (GM) olarak iki kısma ayrılan beyinde bu bölgeler milyonlarca sinir hücresinden meydana gelmektedir.

Karmaşık bir yapıya sahip olan beyin, yaklaşık olarak 10-12 milyon sinir hücresi (nöron) içermektedir. Bu sinir hücreleri birbirleri ile bağlantı kurarak olağanüstü bir

bellek kapasitesi ve işlem hızı sağlamaktadır. Sinir hücresindeki iletimler elektriksel ve kimyasal yolla olur. Şekil 2.3' te bir sinir hücresi görülmektedir (Anonim, 2013c)

.



Şekil 2.3. Bir sinir hücresi ve diğer sinir hücresi ile bağlantısı (Anonim, 2013c)

Bir sinir hücresi hücre gövdesi, dentrit ve akson olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Hücre gövdesi Şekil 2.3' te gösterildiği gibi çekirdek ve sitoplazmadan oluşur. Dentritler hücre gövdesinden uzanan çıkıntılardır. Dentrit dışarıdan gelen uyarıları hücreye alır ve akson üzerinden diğer hücrenin dentritine gönderir. Miyelin kılıf beyaz renktedir ve aksonları çevreleyerek yalıtımı sağlar (Anonim, 2013c).

Gri madde, beyaz maddenin üzerini kaplamış olup beynin dış kısmında bulunmaktadır. Bu üst tabakada sıkıca paketlenmiş sinir hücresi gövdelerinden meydana gelmiştir. Sinir hücrelerinin karar verme kısmını oluşturmaktadır. Gri madde zihin hesaplarının yapıldığı ve hafızanın depolandığı bölümdür. Gri maddenin alt kısmı beyaz madde olup milyonlarca haberleşme kablosunun bulunduğu beynin neredeyse yarısını kaplayan bölgedir. Bu haberleşme kabloları birbirinden bağımsız olup sinir hücresinin aksonlarından oluşmaktadır. Aksonların dışı da yalıtımı sağlayan miyelin kılıf ile kaplı olduğu için rengi beyazdır. Beyin bölgeleri arasındaki iletişim beyaz madde ile olur. Bu maddenin öğrenmeyi ve akıl hastalıklarını aktif olarak etkilediği bilinmektedir. Şekil 2.4' te gri madde ve beyaz madde görülmektedir (Anonim, 2013d).

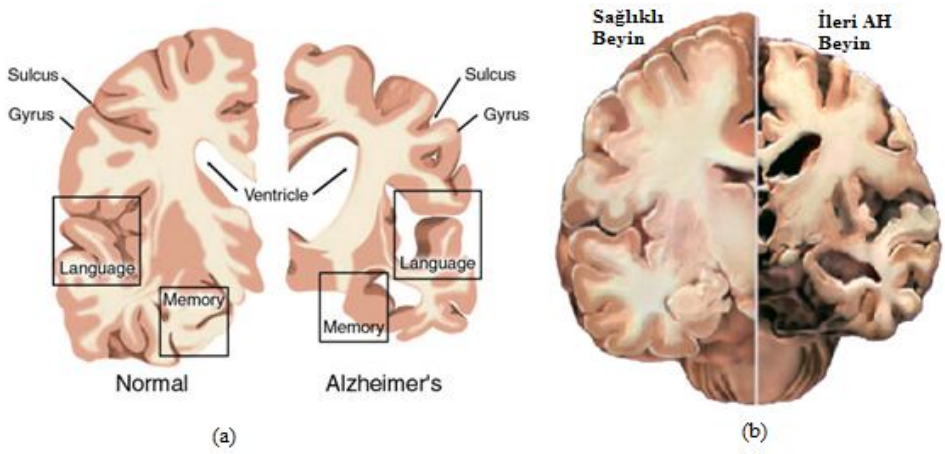


Şekil 2.4. Gri Madde (Dış kısım) ve Beyaz Madde (Orta) (Anonim, 2013d)

Beyin Omirilik Sıvısı ise beyaz madde ve gri maddenin adeta içinde yüzdüğü renksiz ve duru bir sıvıdır. Ayrıca beyin içerisinde ventrikül adı verilen boşlukların içinde de bulunan bu sıvı, omurilik içerisindeki bir kanal ile beyin etrafından dolaşarak beyin zarında bulunan kanallardan geri emilmektedir. Bu sıvıdan günde yaklaşık yarım litre üretilip geri emilmektedir. BOS beynin çevresini sararak ve beyin içi ventrikülleri doldurarak sürtünmeleri engeller ve beyni darbelerden korur. Başa sert bir cisim çarptığında, darbenin etkisini dağıtan bir tampon işlevi görür. Şekil 2.4' te görülen beyin görüntüsünde orta kısımda görülen boynuz şekildeki iki boşluk lateral ventrikul (LV) olarak adlandırılır. Bu iki boynuz arasındaki simetrinin değişmesi ve genişleme AH için ön bir göstergedir (Ayyıldız, 2009).

2.4.3. AH' de Atrofi

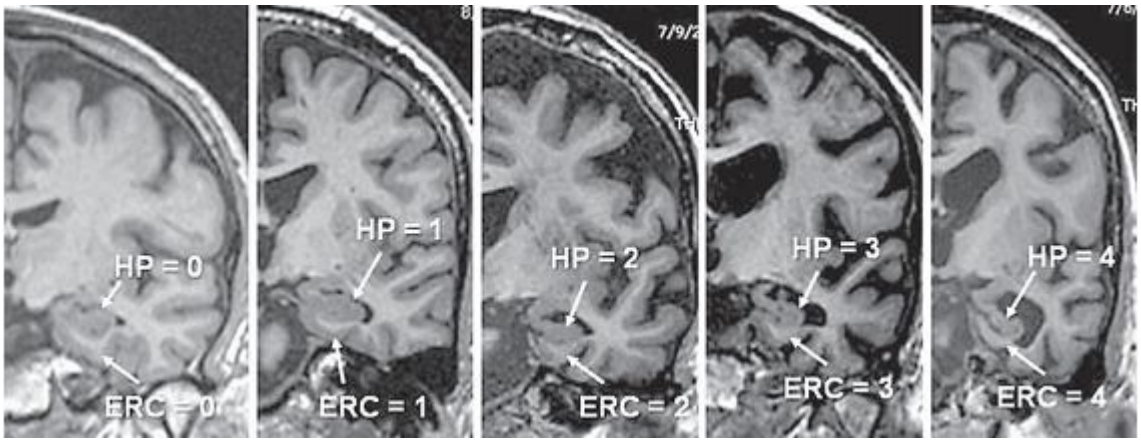
AH önbelirtisi unutkanlık olduğu için ilk atrofiler (doku kaybı) hafızanın sorumlu olduğu orta temporal lobda (hipokampus-amigdala-entorhinal kortex) bölgelerinde başlar. Hastalığın ilerleyen süreçlerinde atrofi frontal ve perietal loblara doğru yayılmaktadır. Şekil 2.5(a)' da tek bir kesit üzerinde AH' de beyinde bölgesel olan değişiklikler, Şekil 2.5(b)' de beyindeki değişimler genel olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.5. (a) Normal ve AH arasında beyinde oluşan bölgesel değişimler (Anonim, 2013f) (b) Normal ve AH arasında beyinde oluşan genel değişimler (Andrei, 2011)

Şekil 2.5' te görüldüğü gibi sağlıklı ile AH arasında beyinde oluşan farklılıklar beyin hacminde küçülme, hafıza ve dil yetilerinin kontrol edildiği bölgelerde ileri derecede atrofi artışı ve hacimsel küçülme, ventriküllerin genişlemesi, sulkus ve giruslarda şekilsel bozulmalar AH için hastalığının öznitelikleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Appel ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada yapısal beyin görüntülerinden yola çıkarak AH ve sağlıklı bireyleri karşılaştırmışlar, AH' de gri madde dokusunda doku kayıpları olduğunu izlemişlerdir. Gri madde dokusundaki kayıp ve dokusal değişimler hastalığın klinik olarak tanımlanmasından çok önce başladığı ortaya konulmuştur. Hastalık ilerledikçe hafıza problemleri ile beraber şiddeti artmaktadır (Appel ve ark., 2009) .

Şekil 2.6' da Daniel V. ve ark. 'nın (2011) AH' nin beş evresinde entorhinal korteks ve hipokampus bölgesindeki atrofiyi incelemek için yaptıkları çalışmadan alınan 5 evre beyin MR görüntüleri görülmektedir. (Varon D. ve ark., 2011) Şekil 2.6' da görüldüğü gibi AH evreleri ağırlaştıkça beyinde oluşan atrofiler artmakta, lateral ventriküller genişlemekte, sulkus ve giruslar arasındaki boşluklar artmakta, beyin simetrisi bozulmaktadır.



Şekil 2.6. HP:Hipokampus ERC: Entorhinal cortex 0=Atrofi yok 1=mini atrofi 2=hafif atrofi 3=ciddi atrofi 4=ağır atrofi (Varon ve ark., 2011)

Smith ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada AH' nin beyinde oluşan patolojik değişikliklerin tanı konmadan yıllar önce başladığını öne sürmüşlerdir. Klinik belirtilerin 65 yaşından sonra başladığı AH' de, patolojik değişikliklerin yaklaşık 40 yıl önceden başladığı belirtilmektedir. Smith ve ark. AH' de başlangıçtan itibaren beyinde oluşan değişiklikleri dört maddede sıralamışlardır (Selekler, 2012).

*Beyinde hipokampus bölgesindeki patolojik değişiklikler birikmeye başlamış fakat klinik olarak hastalık hakkında herhangi bir belirti görülmemekte

*Aradan 16 yıl geçmiş ve temporal lobdaki patolojik değişiklikler artmış fakat klinik olarak açık bir belirti yok

*Aradan 27 yıl daha geçmiş. Patolojik bulgular beynin diğer bölgelerine yayılmış. Hastada sadece HBB' ye ait bulgular ortaya çıkmaya başlamış.

*5 yıl daha geçmiş. Hastalık beyinde yaygınlaşmış. Bunama bulguları ortaya çıkmış.

Bu sıralanan maddelere göre hastalığın patolojik olarak ortaya çıkmasıyla bunama belirtilerinin ortaya çıkması arasında 47 yıl geçmektedir. Eğer kişi 70 yaşında bunamışsa, beyindeki değişiklikler 33 yaşında, 85 yaşında bunamışsa değişiklikler 43 yaşında başlamış anlamına gelmektedir. Bu da hastalığın orta yaşlarda başladığını göstermektedir (Selekler, 2012).

3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), son yıllarda tıp dünyasında yaygınlık kazanmış ve görüntülemede yeni bir çığır açmış en modern teknolojilerden biridir. İlk olarak 1939 Dr. Isador Rabi ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. 1952 yılında Purcell ve Bloch MRG üzerine yaptıkları çalışma ile nobel ödülü almışlardır. 1984 yılında ilk defa kontrast madde kullanılmış olup, 1986 yılında ise hızlı görüntüleme yöntemleri bulunmuştur (Asyalı, 2006). MRG cihazlarının ilk prototipleri 1981 yılında geliştirilmiş ve uygulanmaya başlanmıştır. Gerçek anlamda modern tıbbın hizmetine ise 1984 yılında girebilmiştir. Cihaz o yıllarda tek bir üretici tarafından üretilmiş ve izleyen yıllarda üretici sayısı birkaç yıl içinde dörde çıkmıştır. MR cihazı ülkemizde ise ilk olarak 1986 yılında hizmete girmiş ve o tarihten bu yana sayısı giderek artmıştır (Anonim, 2011).

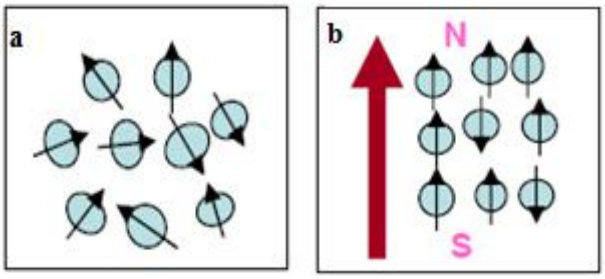
MRG özellikle yumuşak dokuları göstermedeki keskinliği pek çok hastalığın kesin ve doğru biçimde görüntülenebileceği bu teknikle, girişim yapmadan ve ilaç kullanmadan damarların gösterilebilmesi bakımından da en çok kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Beyin tümörleri, felçler, bunama ve multiple skleroz gibi sinir hastalıkları, hipofiz bezi, beyin damarları, göz, iç kulak organlarının hastalıklarını değerlendirmede en duyarlı yöntem olarak kullanılmaktadır. AH' de ençok kullanılan iki yöntemden biri olan MRG fizik prensibi olarak manyetik alan gücünden yararlanarak görüntü elde ederken, BT ise X ışınlarını kullanarak görüntü elde eder. Dolayısıyla MRG zararlı olabilecek X ışınları içermemektedir. Bu özelliği ile de bebeklerde ve hamile bayanlarda tanısal amaçlı kullanılabilir. Radyolojik tanı yöntemleri içinde, yumuşak dokuları birbirinden en iyi ayıran yöntem MRG yöntemidir (Tuncel, 2004; Özdemir, 2010).

3.1. MRG'de Temel Fiziksel Prensipler

MRG bir kesitsel görüntüleme yöntemidir. MRG cihazları görüntüleri, dokuya gönderilen RF dalgalarının geri dönmesi ile oluşturulan sayısallaştırılmış sinyallerden, gelişmiş bilgisayar programları yardımı ile oluşturur. MRG' de radyofrekans (RF) dalgaları kullanılır. Veri kaynağı hücre sıvısı ve lipidler içinde yoğun olarak bulunan hidrojen iyonlarıdır (protonlar). Hidrojen (H) atomu, çekirdeğinin tek protonlu olması nedeniyle en güçlü manyetik dipol momentine sahip elementtir. Suda ve yağda yoğun

olmak üzere, insan vücudunda bol miktarda bulunur. Yumuşak dokunun bir milimetre kübündeki hidrojen atomu sayısı 10^{19} dur. Güçlü manyetik dipol momenti ve vücutta çok sayıda bulunması nedeniyle hidrojenden elde edilen sinyal, diğer herhangi bir atomdan elde edilenden yaklaşık 1000 kat fazladır. İşte bu nedenlerle MR görüntülemede sinyal kaynağı olarak hidrojen atomunun çekirdeği kullanılır. Vücutta sinyal kaynağı olarak kullanabilen diğer tek protonlu atomlar da bulunmaktadır. Karbon-13 (7 proton, 6 nötron), Sodyum-23 (11 proton, 12 nötron) ve Fosfor-31 (15 proton, 16 nötron), çekirdeklerinde tek sayıda proton içeren atomlardır. Ancak H atomunun diğer tek protona sahip atomlardan vücutta daha fazla bulunması ve güçlü bir manyetik dipol momentine sahip olması, MR görüntüleme de bu atomu üstün kılmıştır (Özdemir, 2010).

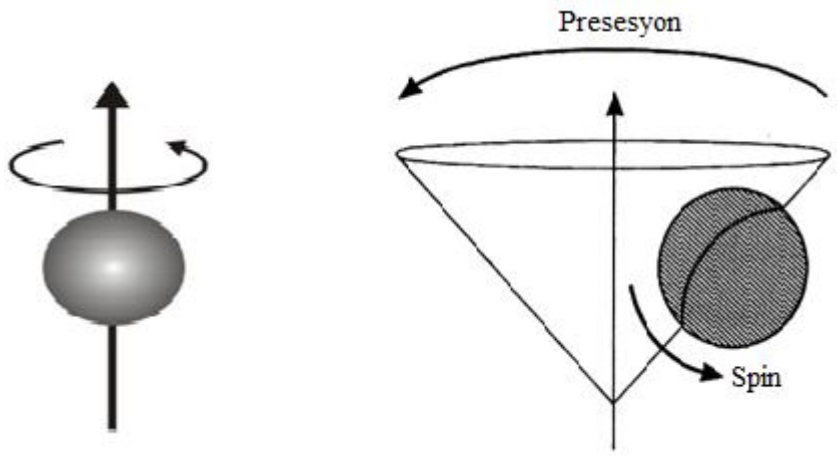
Normal koşullarda dokudaki proton dipolleri rasgele dizilmişlerdir ve dokunun net mıknatıslanması sıfırdır. Doku güçlü bir manyetik alan içine konduğunda bu dipoller dış manyetik alan vektörüne paralel ve antiparalel konuma geçerler. Paralel ve antiparalel moment vektörlerinin toplamı paralel yönde net bir manyetik alan verir. Bu net mıknatıslanma vektörünün şiddeti dış manyetik alan şiddetine bağlıdır. Bu duruma longitudinal düzlem denir (Gülsoy ve ark., 2003). Şekil 3.1' de rastgele dizilen ve manyetik bir alan içinde düzgün sıralanan dipoller görülmektedir.



Şekil 3.1. a) Rastgele dizilmiş proton dipolleri **b)** Manyetik alan uygulanmış protonların manyetik alana paralel ve antiparalel dizilimleri (Özdemir, 2010)

Paralel yönde hizalanma antiparalel yönde hizalanmaya göre daha düşük bir enerji durumudur ve bu nedenle paralel yönde hizalanan çekirdeklerin sayısı antiparalel yönde hizalanan çekirdeklerin sayısından biraz daha fazladır. (Genellikle bir milyon çekirdek başına bir ila üç arasında daha fazla çekirdek paralel yönde hizalanmıştır.) Paralel dizilen protonların manyetik kuvvetler toplamı anti paralel dizilim gösteren protonların manyetik kuvvetleri toplamından çıkarılır. Böylece net manyetik kuvvet hesaplanır. Bu fark dokunun denge manyetizasyonunu oluşturur ve dış manyetik alan şiddeti ile orantılıdır. Protonların kendi etraflarında dönmelerine spin hareketi, manyetik

alan vektörünün etrafında bir topacın dönüşüne benzer hareketlerine de presesyon hareketi denir. Manyetik alan ne kadar şiddetli ise presesyon frekansı da o kadar yüksektir (Tuncel, 2008; Özdemir, 2010). Şekil 3.2' de spin ve presesyon hareketi yapan bir proton görülmektedir.



Şekil 3.2. a) Spin hareketi b) Presesyon hareketi

Rezonans bir frekansta titreşen ya da salınım gösteren bir sisteme enerji aktarımıdır. Presesyon hareketi rezonans olayının temelidir. İncelenen bölgedeki hidrojen çekirdekleri ancak kendi frekanslarındaki bir RF pulsu ile uyarılabilir, yani rezonansa getirilebilir. Manyetik alan şiddeti ile presesyon frekansı arasındaki ilişkiye Larmor kuralı denir ve bir dipolün presesyon frekansına da bazen Larmor frekansı adı verilir (Özdemir, 2010). Larmor frekansı eşitlik (3.1.)' de verilen formül ile gösterilir :

Larmor Formülü: $\omega = \gamma \cdot B_0$ (3.1)

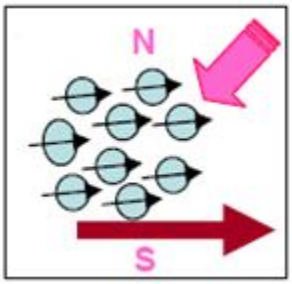
ω= Presesyon frekansı (MHz)

γ= Jiromanyetik oran (MHz/Tesla) (Her çekirdek için farklı değerdedir. Hidrojen için 42,6, Karbon-13 için 10,7'dir.)

B_0=Manyetik Alan Şiddeti

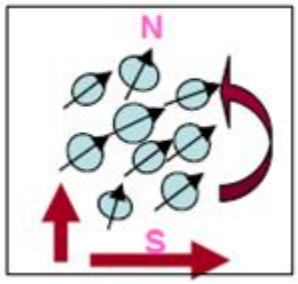
Manyetik alan içindeki protonlar manyetik alana paralel veya antiparalel doğrultuda olduklarında sinyal alınamaz. Protonların manyetik alan içindeki dönme hızlarına Larmor frekansı adı verilmektedir. Eşitlik (3.1.) ' den anlaşılacağı gibi bu hız manyetik alana doğru orantılı 1.5 Tesla (dünyanın çekim gücünün yaklaşık 30 bin katı)

kuvvetindeki bir magnetomda H atomlarının Larmor frekansı 63.8 MHz' dir. Fakat bu dönme hareketi henüz sinyal elde etmek için yeterli değildir. Protonlara kendi Larmor frekanslarında bir RF darbesi verildiğinde, H atomları bu enerjiyi emer (rezonans emilimi) ve spinlerin ekseni değişir. Eksenin değişiklik haline transvers düzlem denir. Bu durumda iken protonlardan sinyal alınabilir. RF darbesi kesildiğinde protonlar yine önceki boyuna mıknatıslanma doğrultularına dönmeye çalışacaklardır. Uyarılan protonların önceki durumlarına (longitudinal) dönme süreleri, içinde bulundukları moleküler ortama göre değişir. Protonların geriye dönüş sürelerindeki bu farklılıklarından görüntü oluşturmakta yararlanılır. Şekil 3.3' te bir RF darbesi verildiğinde ekseni değişen protonlar görülmektedir (Konez, 1995; Özdemir, 2010).



Şekil 3.3. Manyetik alan içindeki protonlar bir RF pulsu verildiğinde spinlerin eksen değiştirmesi (Özdemir, 2010)

Relaksasyon, aktarılan enerjinin sonlandırılması ile dokudaki protonların eski enerji seviyesine dönmesi bir başka deyişle gevşemesi ve bu sırada enerji açığa çıkarmasıdır. Yani protonlar RF dalgasından emdikleri enerjiyi geri verir ve bu enerji voltaj değişimi olarak kayıt edilir. MRG sinyali bu şekilde oluşur. Şekil 3.4' te RF darbesinin çekilmesi ile relaksasyon yapan protonlar görülmektedir (Konez, 1995).



Şekil 3.4. Relaksasyon yapan protonlar (Özdemir, 2010)

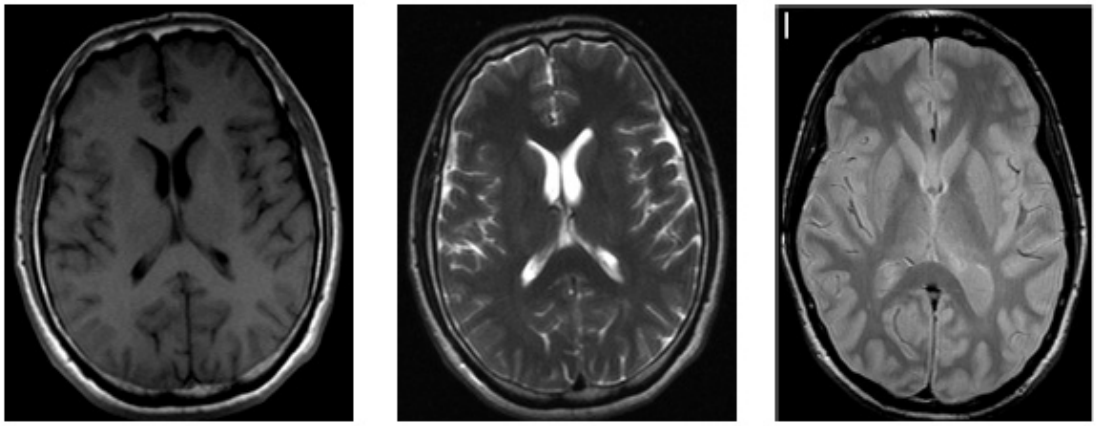
Görüntü oluşturmada T1 ve T2 süreleri ile birlikte, proton yoğunluğu (PD = proton density) ve akım fenomeni temel kriter olarak kullanılır.

T1 relaksasyon: RF darbesi ile yatay manyetizasyon gösteren ve enerji absorbe etmiş yüksek enerjili protonların enerjilerini ortama vererek, önceki düşük enerjili durumlarına dönmeleri için geçen süredir. Longitudinal manyetizasyonun başlangıç değerinin % 63'üne düşmesi için geçen süreye T1 relaksasyon zamanı denir (Tuncel, 2008; Özdemir, 2010).

T2 relaksasyon: RF darbesi kesildikten sonra protonlar hep aynı hızda presesyon yapmaz. Zaman geçtikçe dipollerin dönüş hızlarında meydana gelen farklılıklar nedeniyle aralarında faz farkı oluşur. Böylelikle yatay düzlemdeki bileşenleri her yöne dağılan manyetik momentlerinin net toplamı hızla azalır. Dokunun yapısından kaynaklanan bu sinyal kaybının görüldüğü süreye T2 durulma zamanı denir. Bu süre transvers manyetizasyonun sıfıra düşmesi için geçen süre değil, 90 derece darbesinden hemen sonraki değerinin yaklaşık % 37'sine düşmesi için geçen süredir. Bu olay bir serbest sönümlenme olayıdır (Tuncel, 2008; Özdemir, 2010).

Proton yoğunluğu: RF darbesi kesildikten sonra uzun süre boyunca sinyal kaydı yapılırsa, ortamdaki tüm protonlardan sinyal alınacağı için, bu tür görüntüleme şekline de proton yoğunluklu görüntüleme denir. Şekil 3.5' te T1, T2 ve PD (Proton Density) ağırlıklı olarak elde edilmiş beyin kesit görüntüleri verilmiştir (Tuncel, 2008; Özdemir, 2010).

T1 ağırlıklı görüntüler anatomiyi, T2 ağırlıklı görüntüler patolojiyi çok iyi gösterir. Proton ağırlıklı görüntüler, T2 ağırlıklı görüntülerin yan ürünüdür ve üretmek için ayrı bir zamana gereksinim yoktur. Anatomiyi çok iyi görüntüleyen proton ağırlıklı görüntülerin tanıya katkıları azdır. Asıl önemli olan görüntüler T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerdir (Özdemir, 2010).



T1 T2 PD

Şekil 3.5. a)T1, **b)** T2 zamanlarından ve **c)** proton yoğunluğundan elde edilmiş beyin kesit görüntüleri (Özdemir, 2010)

3.2. MRG'de Temel Darbe Sekansları

MR' daki görüntü kontrastı, dokuların proton yoğunluk farkıyla birlikte RF darbesinin enerjisine, gönderme aralıklarına ve sinyalin algılandığı zamana bağlıdır. RF enerjisini emerek enerjisi artan protonların net manyetizasyonları longitudinal düzlemden dönerek sapar. RF enerjisinin süresi ve gücüne bağlı olarak sapmanın açısı belirlenir. Net manyetizasyonu transvers plana saptıran RF darbesine 90° darbesi denir. Net manyetizasyonu B_0 aksından 180° saptıran RF darbesine ise 180° darbesi denir. Bu parametrelerin değişik kombinasyonları, görüntü elde etmek için kullanılan darbesi sekanslarını oluşturur. MR görüntülemede spin eko (SE), invertion recovery (IR) ve gradiyent eko (GRE) adlarıyla anılan, sinyal gönderme ve alma şekillerinin farklı olduğu, başlıca üç temel sekans, yani görüntüleme yöntemi vardır. 90° ve 180° darbeleri SE sekanslar için, daha küçük sapma açısı oluşturan RF darbeleri ise GRE sekanslar olarak kullanılır (Konez, 1995; Özdemir, 2010).

3.2.1.Spin eko

MR görüntülemenin ana sekansıdır. Biri 90, diğeri 180 derecelik iki RF darbesi kullanılır. Önce 90 derecelik darbe ile longitudinal manyetizasyon transvers düzleme aktarılır. Bundan kısa bir süre sonra spinleri aynı faza getirmek için 180 derecelik ikinci darbe gönderilir. 180 derecelik darbesinin görevi, fazları farklılaşmaya başlayan spinleri yeniden aynı faza getirerek, alınacak sinyali şiddetlendirmektir. İki darbe arasındaki

süre kadar sonra spinler aynı faza gelerek bir yankı (eko) sinyali oluşturur. Görüntü bu sinyallerin ölçülmesiyle elde edilir. Böyle bir görüntünün oluşturulmasında 90 ve 180 derecelik darbeler birkaç defa tekrarlanır. Spin eko darbe sekansında görüntülerin ağırlığı tekrarlamaya kadar geçen zaman (TR = time to repetition) ve yankıya kadar geçen zaman (TE = time to eko) süreleri ile ayarlanır (Özdemir, 2010).

3.2.2.Inversion recovery

Inversion recovery (IR) görüntülemede, doku manyetizasyonu önce 180 derecelik RF darbesi ile tersine çevrilir. TI (time to inversion) denilen bir süre sonunda 90 derecelik bir darbe gönderilir. Bu darbe ile TI süresinde kazanılan longitudinal manyetizasyon transvers düzleme aktarılır. Bundan sonrası SE sekansında olduğu gibidir (Özdemir, 2010).

3.2.3. Gradiyent eko

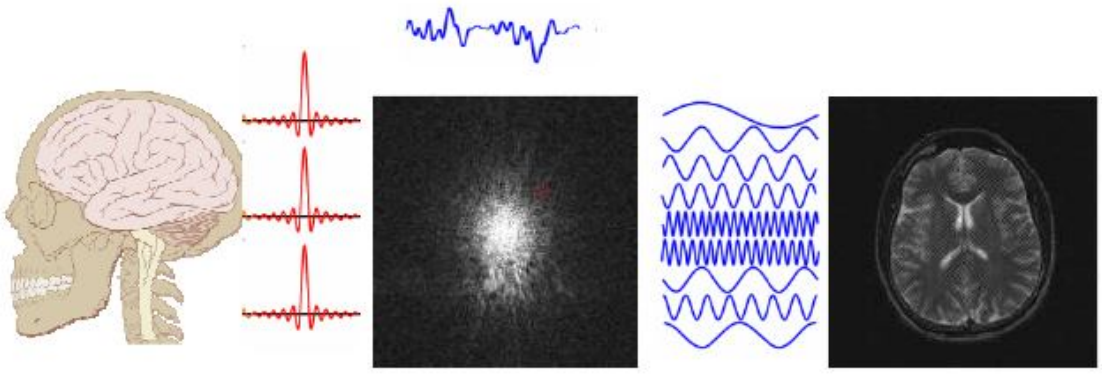
GRE sekansları hızlı görüntü elde etmek amacıyla geliştirilmiştir. Görüntü alma süresi saniyeler veya on saniyelerle ölçülecek kadar kısaltılmıştır. Bu kısalma, sekansın TR değerinin kısaltılması ve 180 derecelik darbenin kaldırılması ile sağlanır. Bu yöntemde RF darbesi 90 derecelik değil, daha küçük açılarda (FA = flip angle) verilir. Küçük FA değerlerinde görüntü T2 ağırlıklı, büyük FA değerlerinde ise görüntü T1 ağırlıklı olur. GRE darbe sekanslarının temel fikri, SE sekanslarındaki 180 derecelik darbesinin yerine gradiyent çeviricilerin konmasıdır. Gradiyent çeviriciler lokal manyetik alanı, gradiyentin uygulandığı yönde hafifçe artırır veya azaltır. Buna bağlı olarak alandaki protonların fazları birbirinden daha hızlı ayrılır. Bu gradiyentin süre ve güç bakımından eşiti olan bir gradiyent ters yönde uygulanırsa fazları bozulmuş protonlar yeniden aynı fazda sinyal üretirler (Özdemir, 2010).

3.3. MRG'de Görüntü Oluşturma

RF darbeleri ile uyarılan protonların longitudinal ve transvers manyetizasyonları B_0 düzleminden sapmalar gösterir ve sapan net manyetizasyonlar orijinal durumuna dönerken alıcı sarmalda bir elektrik akımı indükler. Bu elektrik akımı bir analog-dijital dönüştürücü tarafından kaydedilir. Kaydedilen bilgiler k-alanı (k-space) adı verilen sanal ortamda

depolanır ve daha sonra fourier dönüşümü ile frekanslar birbirinden ayrılarak her pikselin yoğunluğu belirlenir. Pikseller birleştirilerek görüntü oluşturulur. MR' da görüntüyü oluşturabilmek için sinyalin nereden geldiğini bilmek gerekir. Bu amaçla RF pulsu ile birlikte manyetik alan gradiyentleri uygulanır. Kesit seçici, frekans kodlayıcı ve faz kodlayıcı olmak üzere üç çeşit gradiyent vardır. Bu gradiyentler lineer gradiyentlerdir. Önce kesit seçici gradiyent uygulanarak görüntülenecek kesit belirlenir. Daha sonra diğer iki gradiyent bu kesite ve birbirine dik olarak uygulanır. Bu gradiyentler alandaki protonların fazlarını ve frekanslarını daha önceden belirlenen şekilde değiştirirler. Algılanan sinyalin fazı ve frekansı alanın önceden bilinen faz ve frekansı ile karşılaştırılarak sinyalin nereden geldiği saptanır. Görüntü sinyalin genliğinden oluşturulur, fazı ve frekansı ise sinyalin adresidir (Konez, 1995; Özdemir, 2010).

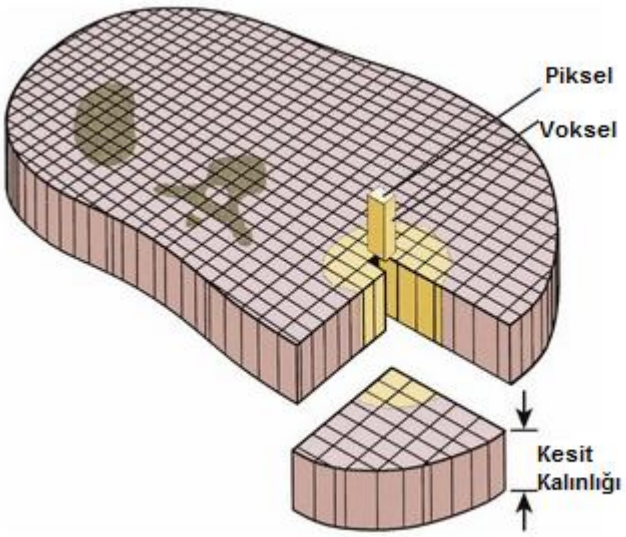
MR' da her RF pulsundan sonra dönen sinyal, her ne kadar faz ve frekansla kodlanmış yerel bilgileri taşıyorsa da, karmaşık tek bir sinyalden ibarettir. Bu sinyaller k alanı denilen analiz edilmemiş ancak sinyallerin sayısallaştırılmış hali olarak bilgisayar hafızasında grafik matris olarak depolanır. Sinyaller bu dijital durumları ile bir görüntü oluşturmazlar. Faz ve frekans birleşimlerine göre Fourier transformu yöntemiyle analiz edilerek sinyalin çıktığı yerler ile birlikte genliği saptanarak MR görüntüsü oluşturulur (Özdemir, 2010). Şekil 3.6' da proton sinyallerinin beyinden çıktığı andan görüntü olşumuna kadar geçen süreç gösterilmiştir.



Şekil 3.6. MR görüntüsünün oluşum basamakları (Özdemir, 2010)

MR görüntüsü devamlı büyütüldüğü zaman, bir takım kareler görülür. Bu kareler, bilgisayarın görüntü oluşturmak için kullanmak zorunda olduğu voksel ve piksellerdir. Voksel, sinyalin alındığı esas doku hacmidir. Piksel ise ekrana yansıyan iki

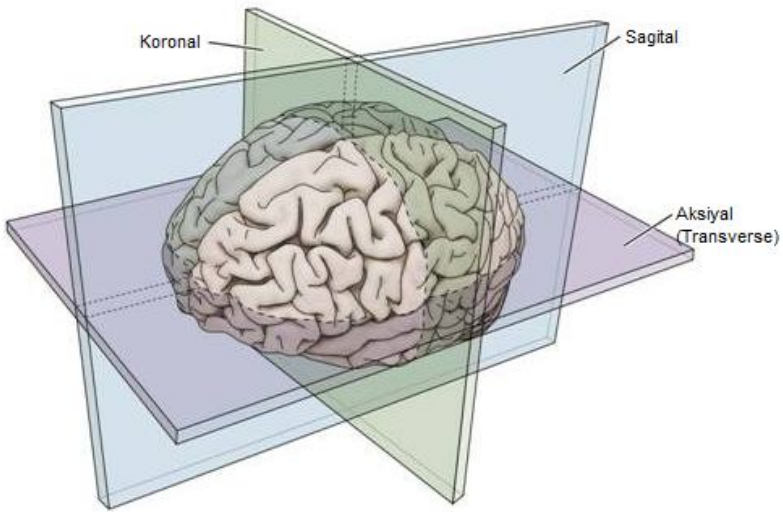
boyutlu alandır ve vokselden kaynaklanan sinyal, ekranda piksele düşen alanda parlaklık olarak yansır. Şekil 3.7' de voksel ve piksel bir kesit üzerinde gösterilmeye çalışılmıştır



.

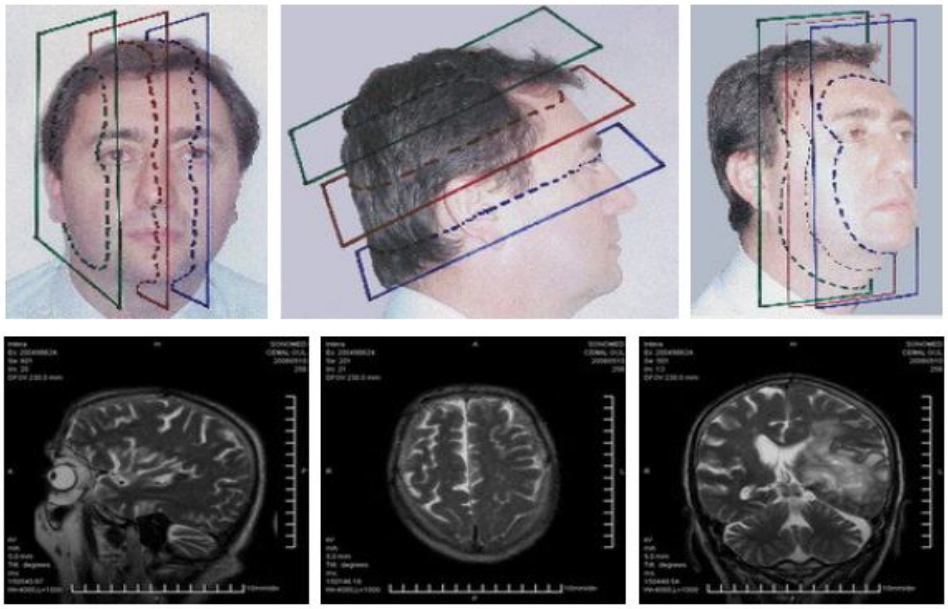
Şekil 3.7. Bir kesit üzerinde piksel, voksel, kesit kalınlığı (Bidaut ve ark., 2013)

MRG' de üç eksenden kesit alınabilmektedir. Kafanın yan yüz tarafından alınan görüntüsüne sagital, üst tarafından alınan görüntüye aksiyal (transverse), ön yüz tarafından alınan görüntüye koronal kesit denilmektedir (Konez, 1995). Şekil 3.8' de tüm kesitler bir arada gösterilmektedir.



Şekil 3.8. Koronal, aksiyal (transverse), sagital düzlemlerin bir beyin prototipinin gösterilmesi (Anonim, 2013e)

MRG' de görüntü alınan aksiyal, koronal, sagital düzlemler ve ortaya çıkan MR görüntüleri Şekil 3.9' da bir kafa üzerinde gösterilmektedir.



Şekil 3.9. Solda sagital kesit, ortada aksiyal kesit, sağda koronal kesitten görüntü alınması (Çavdaroğlu, 2006)

3.4. MRG'de Gürültü Kaynakları

MR' da meydana gelen görüntünün sinyal-gürültü oranının (SNR) yüksek olması istenir. Ancak gerek MR cihazından kaynaklanan, gerekse hasta hareketlerinden kaynaklanan gürültüler ham görüntü de sinyal-gürültü oranını düşürmektedir. MR' da başlıca gürültü kaynakları termal gürültü, sistem gürültüsü, hareket ve fizyolojik gürültü ve fantom gürültüdür. Termal gürültü cihazda kullanılan malzemelerden kaynaklanan gürültüdür. Sistem gürültüsü statik manyetik alanda homojensizlikler, gradiyent alanlarda doğrusallık ve durağanlık sorunları, radyofrekans verici ve alıcı bobinlerde sorunlar, MR cihaz kaymaları, radyofrekans eksitasyon atımı sorunları ve alıcı sorunlarından kaynaklanan gürültüdür. Hareket ve fizyolojik gürültü; baş, omuz, kol veya bacak hareketleri, yutkunma, soluk alıp verme durumu manyetik alanda şiddeti ve homojenliği etkileyen insan kaynaklı gürültülerdir (Çiçek, 2013).

MR' da gürültüleri minumum seviyeye indirmek için cihazların rutin olarak bakımlarının yapılması gerekmektedir. MR cihazları yüksek manyetik alanda çalıştığı için, cihazda kullanılan elektronik aksamların manyetik alandan tamamen yalıtılmış

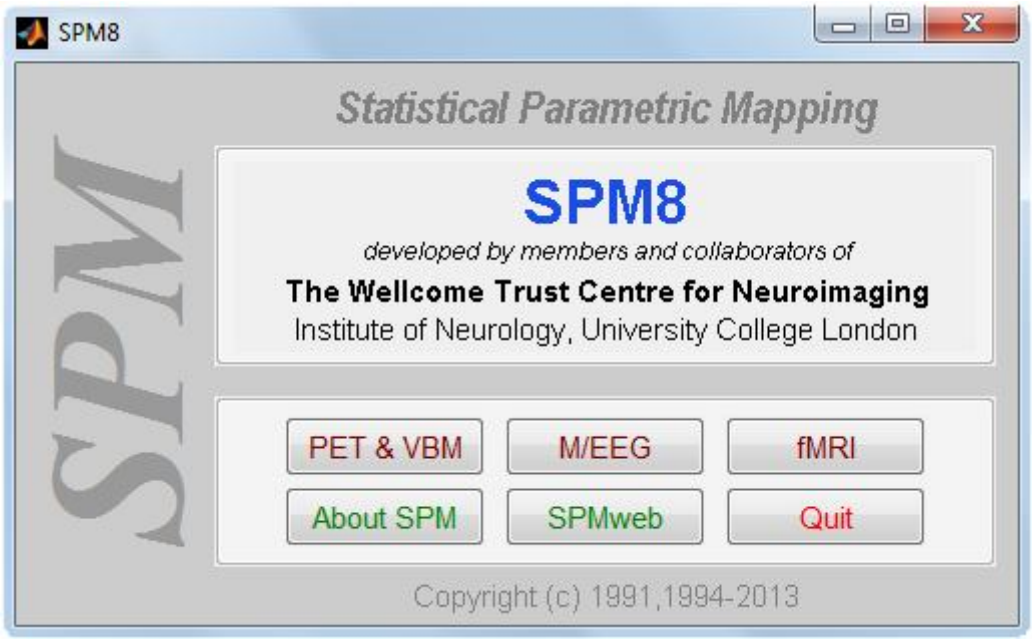
olması gerekmektedir. Metal ve benzeri manyetik alan içerisinde etkilenen malzeler hasta üzerinden alınmalıdır. Kafa ve vücut hareketlerinden kaynaklanan gürültüleri en aza indirgemek için hastaların cihaz içerisinde sabit durmasını sağlayan aksesuarlar üretilmektedir. Çekim esnasında cihaza girilen parametreler ile de yüksek SNR değerlerinde görüntü edilebilir. Girilen parametrelerde kesit kalınlığının arttırılması ve görüntü boyutunu ifade eden matris değerinin arttırılması voksele düşen proton sayısını arttıracağı için yüksek SNR değerinde görüntü elde edilir. TE ve TR süreleride SNR değerini etkilemektedir. Uzun TR süresi ve kısa TE süreleri ile alınan görüntülerde yüksek SNR değeri elde edilebilmektedir (Konez, 1995).

3.5. MRG Görüntü Analiz Programları

MR görüntü analiz programları ticari, akademik, kurumsal olarak geniş bir alanda kullanılan ve geliştirilmeye devam eden güncel programlardır. Görüntü analizlerini kolaylaştırmak için pratik çözümler sunmaktadır. Görüntülerin bölütlenmesi, ilgili bölgelerin görüntü üzerinde manuel çizilerek hacim hesablarına gidilmesi, ilgili bölgelerin üç boyutlu modellerine bakılabilmesi, görüntü işleme araçlarının pratik bir şekilde sunulması, grup içi ve gruplar arası istatistiksel analize imkan vermesi vb. bakımından yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Bu programlar içerisinden McGill Üniversitesi Montreal Neurological Institue (MNI) tarafından geliştirilen Brain Imaging Center (BIC) Software Toolbox, Oxford Üniversitesi tarafından geliştirilen linux tabanlı The FMRIB Software Library (FSL), University College London tarafından geliştirilen Statistical Parametric Mapping (SPM), CorTechs Lab tarafından geliştirilen Freesurfer, United States National Library of Medicine tarafından geliştirilen Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK), University of South Carolina tarafından geliştirilen MRIcro programları ücretsiz olmaları ile beraber literatürde sıklıkla kullanılan programlardır (Withey, 2007).

Bu programlar arasından University College London (UCL) tarafından geliştirilen ve MATLAB tabanlı çalışan Statistical Parametric Mapping (SPM) programı ücretsiz açık kaynak kodlu olması ve kullanıcılarının kodları ile yeni programlar geliştirmesine izin vermesi bakımından daha da öne çıkmaktadır. MR görüntülerinin yanısıra Functional Magnetic Rezonans Imagıng (fMRI), PET, SPECT, EEG Elektroensefalografi (EEG) ve Magnetoensefalografi (MEG) verilerinin analizinde de oldukça faydalı araçları bulunmaktadır. Belirtilen tıbbi görüntüler üzerinde pratik

görüntü işleme araçları, tıbbi sinyaller için sinyal işleme araçları ve her iki data için grup içi ve gruplar arası istatistiksel analizlere imkan sağlaması bakımından oldukça popülerdir. İlk olarak 1994 yılında John Ashburner ve ark. ile yazılan program gün geçtikçe güncellenerek SPM95, SPM96, SPM99, SPM2, SPM5 ve SPM8 versiyonları geliştirilmiştir. Programın yaygınlaşması amacı ile her sene Avrupanın farklı ülkelerin de SPM kursları düzenlenmektedir (Ashburner ve ark., 2013). MATLAB programına SPM kütüphanesi yüklendikten sonra tüm SPM komutları global şekilde kullanılabilir. Şekil 3.10' da MATLAB komut ekranına *"spm"* yazıldıktan sonra gelen SPM giriş ekranı verilmiştir.



Şekil 3.10. SPM Giriş Ekranı

3.6. DICOM ve Nifti Görüntü formatları

Radyologlar MR görüntülerinin analizi sırasında en küçük detayları bile görebilmeleri için MR görüntülerinin yüksek çözünürlüklü olması beklenir.. Aksi takdirde gözden kaçan küçük bir ayrıntı teşhisi yanıltabilmekte, tedaviyi geciktirebilmektedir. Bu amaçla tıbbi görüntülerin yüksek çözünürlükte görüntülenmesi, arşivlenmesi ve depolanmasında kullanılmak üzere Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) dijital veri formatı standardı geliştirilmiştir. 8,12,16 bitlik yüksek çözünürlükte görüntü saklayabildiği gibi, hastaya ait diğer bilgiler (yaş, isim, doktor ismi vb.) görüntü içine sıkıştırılabilmektedir. Tez çalışması kapsamında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümünden etik kurul izni ile

16 bitlik çözünürlüğe sahip DICOM görüntüler alınmıştır. 16 bitlik DICOM görüntülerde herbir piksel 0-65536 arası yoğunluk değeri alabilmektedir. Ayrıca hastane veritabanında aynı hastalara ait 8 bitlik JPEG (Joint Photographic Experts Group) ve TIFF (Tagged Image File Format) formatında görüntüler bulunmakta idi. Ancak bu formatlar sıkıştırılmış görüntü ve düşük bit çözünürlüğe sahip oldukları için tercih edilmemiştir.

Neuroimaging Informatics Technology Initiative (Nifti) görüntü formatı MR görüntülerinde hacimsel analiz yapılabilmesi için DICOM formattaki görüntülerin çevrilmesi gereken bir görüntü formatıdır (Özdemir, 2010). DICOM görüntüler bu formata dönüştürüldüğü zaman MR görüntüleri eski çözürlüklerini kaybetmezler, sadece analiz sırasında gerekli olmayan hastaya ait olan bazı bilgiler silinir. Bir yığın olarak kesitler halinde bulunan DICOM görüntüler, görüntülerin olduğu dosya *.img ve görüntünün bilgilerinin saklandığı *.hdr adlı iki dosyada sıkıştırılır. Tez çalışmasında kullanılan 22 kesitli DICOM görüntüler *.img içine sıkıştırılarak işlemler tek bir dosya içinde yapılmaktadır. MATLAB geliştirdiği iki komutla Nifti görüntülerin kullanımı kolaylaştırmaktadır. SPM programı üzerindeki *"DICOM import"* sekmesi veri formatlarının dönüştürülmesinde pratik bir çözüm sağlamaktadır. Bölüm 6.2' de MATLAB komutları tanıtılmış, dönüşüm bir şekil ile gösterilmiştir.

4. MR GÖRÜNTÜLERİNİN BÖLÜTLENMESİ

Medikal görüntülerin analizinde görüntü bölütleme en önemli basamaklardan biridir. Görüntü bölütlenmesinin amacı, bir görüntü içindeki güçlü korelasyona sahip homojen yoğunluk dağılımlarını bölümleyerek, istenilen nesneyi arka plandan çekip almaktır. Analizin bu ara basamağında bölütlenen nesneler, nesnenin özniteliği olarak sonraki aşamalarda kullanılmaktadır. Bu basamakta yapılacak olan herhangi bir hata sonraki analiz basamaklarında artarak etki etmektedir (Ceylan ve ark., 2011).

Her görüntü için standart bir bölütleme tekniği yoktur ve hiçbir bölütleme tekniği kusursuz değildir. Görüntünün karakteristiğine bağlı olarak amaca uygun teknik kullanmak gerekmektedir. Bundan dolayı literatürde birçok teknik geliştirilmiş olmakla beraber hangi tekniğin hedeflenen görüntü için daha iyi olduğu halen tartışma konusudur (Solomon, 2011) .

Radyologların görüntüler üzerinde yapmış oldukları bölütlemeler manuel olduğu için hem zaman kaybı, hem radyoloğun tecbübesi ve o gün içindeki fiziksel durumu gibi bölütleme sonucunu etkileyecek durumlardan dolayı son zamanlarda otomatik ve yarıotomatik bölütleme teknikleri üzerine yapılan çalışmalar gittikçe artmaktadır (Wang, 2012).

MR görüntülerinde kullanılan bölütleme teknikleri BM, GM, BOS, ventriküller, beyin hacmi, özelleşmiş olan beyin dokularında atrofi ve örüntü değişimi, tümör tespiti, hacimsel hesaplar, beyin dışı yapıların atılması, beyin çapı, beyin simetri bozulmalarının hesaplanması, beyinde meydana gelen lezyonlar vb. gibi doktorların teşhis sırasında ihtiyaç duydukları bazı özellikleri kısa zamanda ve güvenilir bir şekilde yapmayı hedeflemektedi (Worth, 2000).

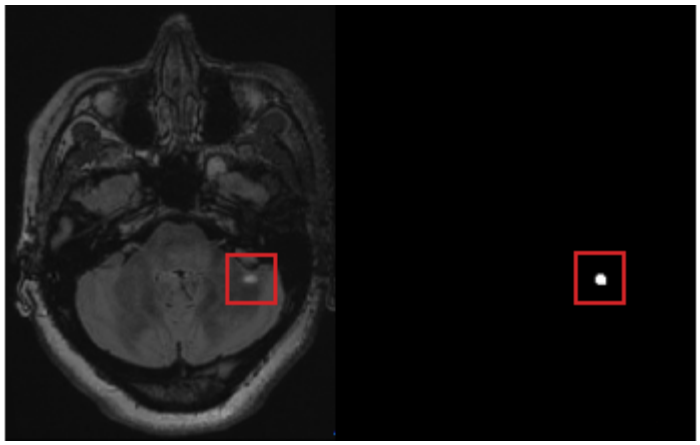
MR' da görüntü bölütleme Eşikleme Tabanlı Yöntemler, Kenar Temelli Yöntemler, Bölge Tabanlı Yöntemler, Kümeleme Temelli Yöntemler, Atlas Tabanlı Yöntemler olmak üzere temel olarak 5 sınıfa ayrılabilir (Withey, 2007).

4.1. Eşikleme Tabanlı Bölütleme

Görüntü işlemede sıklıkla kullanılan en temel bölütleme tekniğidir. Gri ve renkli resimlere uygulanabilir. Gri resimlerde verilen bir eşik değerine göre, eşik değerinin altındaki pikseller siyah, üstündeki pikseller ise beyaz renge atanarak gri resim ikiye bölütlenir. Eğer görüntüdeki nesneler birbirinden bağımsız ve arka planın gri renginden

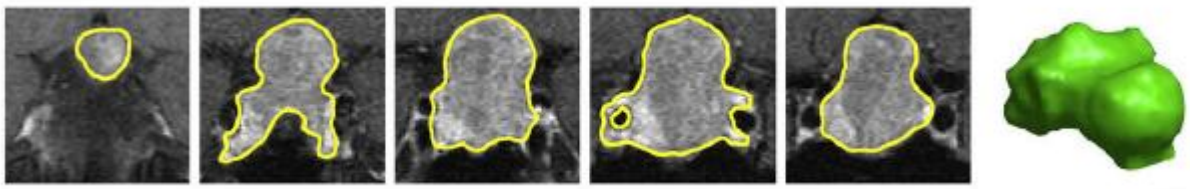
farklı ise eşikleme tabanlı bölütleme optimum yöntemdir. Tek bir eşikleme değerinin tüm görüntüde kullanılmasına global eşikleme denir ve nadiren kullanılır. Görüntü üzerindeki homojen olmayan yapılar, arka plandaki farklı gri tonlar istenen nesnenin ortaya çıkarılmasında global eşiklemenin performansını düşürebilir. İdeal bir bölütleme için uygun optimum değeri bulmak gereklidir. Bu amaçla otsu algoritma, isodata metod, adaptif eşikleme, niblack metod, optimal eşikleme, çoklu spektral eşikleme gibi görüntüye göre uygun, performansları yüksek eşikleme metodları sıklıkla kullanılmaktadır (Khalifa ve ark., 2012).

Elizabeth ve ark. (2013) beyin MR görüntülerinde Multiple Skleroz (MS) hastalığından dolayı oluşan lezyonu local eşikleme ile ortaya çıkarmışlardır. Şekil 4.1' de MS' te oluşan lezyonun local eşikleme ile ortaya çıkarılmasını göstermektedir.



Şekil 4.1. MS lezyonun eşikleme ile çıkarılması (Elizabeth, 2013)

S. Taheri ve ark. (2010) beyin MR' da tümöre ait yoğunluk farklarını bulabilecek adaptif bir eşikleme fonksiyonu geliştirerek, bu fonksiyonu görüntü üzerinde global eşiklemeye tabi tutmuştur. Bu eşikleme fonksiyonu ile tümöre ait yoğunlukta eşiklemeye gidilmiş ilgili nesne bulunarak üç boyutlu modeli çıkartılmıştır. Şekil 4.2' de çevresi çizdirilen tümör ve üç boyutlu modeli gösterilmiştir.

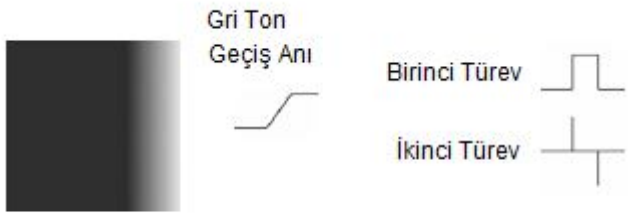


Şekil 4.2. Bulunan tümör ve üç boyutlu modeli (Taheri ve ark, 2010)

4.2. Kenar Temelli Bölütleme

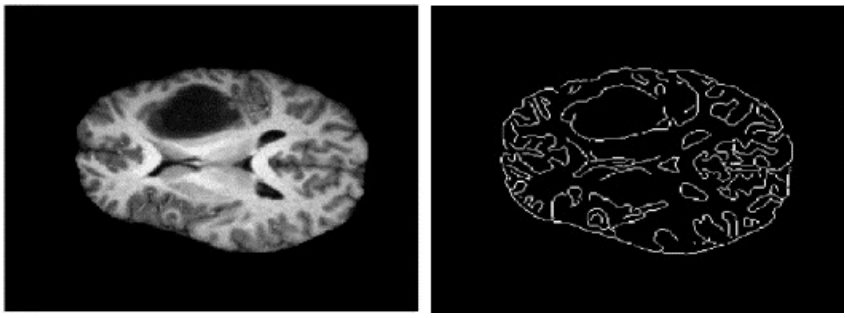
Bir görüntüde kenar, ton değişiminin ani olduğu yerlerdir. Görüntü içerisindeki nesneler arka plan veya komşu nesnelerden bölütlenmek için ancak sınırlarındaki gri seviye süreksizliklerine bağlı olarak tanımlanabilmektedir. Ancak resim üzerindeki gürültüler ve yansımalar suni kenarlar üretebilmektedir. Bunun için iyi bir kenar kestirimci kenarları iyi bir biçimde sezmeli, kenarları doğru konumda belirleyebilmeli, bir kenar için kenar görüntüsü oluşturabilmeli ve yapay kenarlar üretmemelidir (Kızılkaya, 2012).

Görüntüdeki anlamlı kenarları yakalayabilmek için birçok kenar temelli yöntemin kullanıldığı temel metod bölgesel türev hesabına dayanır. Bölgesel olarak, görüntünün 1.türevi kenar bölgelerinde en büyük değere sahip olur (local maximum) ve görüntünün 2.türevi ise kenar bölgelerinde sıfır değerini üretir. Gri ton geçiş anı, birinci ve ikinci türevler Şekil 4.3' te gösterilmektedir.



Şekil 4.3. Gri ton geçiş anı değişimi,1. ve 2. türevler

Gradiyent ve Laplasyen yöntemleri sırasıyla 1. ve 2. türevi kullanır. Laplasyenin Gaussiyeni, Canny, Roberts, Sobel, Prewitt, Marr-Hildreth, Level Set ve Aktif Konturlar bazı özelleşmiş kenar temelli yöntemlerdir. MATLAB programında Laplasyenin Gaussiyeni, Canny, Roberts, Sobel, Prewitt gibi bazı klasik metodlar için özelleşmiş komutlar vardır (Solomon, 2011). Şekil 4.4' te beyin MR görüntüsünün tümörlü kısmının Canny operatörü ile bölütlenmesi gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Beyin MR görüntüsünün Canny operatörü ile bölütlenmesi (Archip ve ark., 2007)

4.3. Bölge Tabanlı Bölütleme

Bu yöntemler görüntüyü yaygın bilinen görüntü özelliklerine göre bölütlerler. Bu özellikler bölgelerin intensite değerleri, doku örüntüleri, gradiyent, renk, parlaklık, geometrik ve homojenite özellikleri gibi benzerlik kriterleridir (Liew, 2006).

Bölge Ayırma ve Birleştirme (Split and Merging), Bölge Büyütme (Region Growing), Watershed yöntemi en çok kullanılan bölge tabanlı yöntemlerdir (Solomon, 2011) .

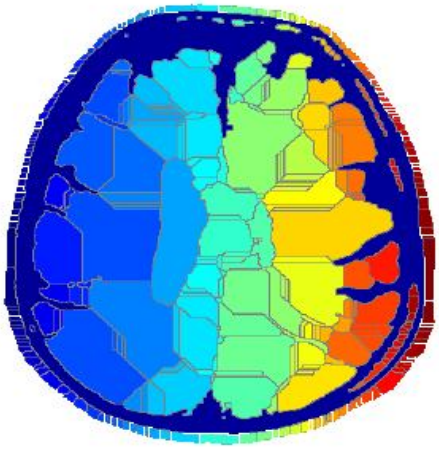
Bölge ayırma ve birleştirme algoritması bir beneğin bir veya daha fazla komşuluğundaki gri seviye dağılımlarını dikkate alır. Komşu benek şiddetlerinin istatistiksel dağılımı, ortalama şiddeti, standart sapma değerleri bölütleme ölçütü olarak seçilir. Yöntem öncelikle görüntüyü keyfi ve bağımsız alt bölümlere ayırır ve daha sonra verilen şartları sağlayacak şekilde bölgeleri birleştirir (Solomon, 2011) .

Bölge büyütme yönteminde kullanıcı bir çekirdek (seed) benek seçer. Daha sonra seçilen benzerlik ölçütüne göre çekirdek beneğe komşu benekler sürekli dahil olur ve alan genişler. Benzer bir benek bulunamadığı ana kadar algoritma sürekli çalışır (Solomon, 2011) .

.

Watershed yöntemi gri tonlamalı bir görüntüyü topolojik bir coğrafi şekil olarak düşünmek fikri ile ortaya çıkmıştır. Bu topolojik şekilde piksel değerleri yükseklik olarak kabul edilir. Yüksek piksel değerlerine sahip bölgeler yükseltileri, düşük piksel değerlerine sahip bölgeler ise havzaları temsil edecektir. Buradaki ana fikir havzaları birbirinden ayıran sanal duvarların oluşturulmasıdır. Görüntü bir havzalar yumağı olarak düşünüldüğünde bir su akıtıldığı zaman en düşük havzadan dolmaya başlayacaktır. Su dolup diğer havzaya geçildiği zaman araya bir duvar çekilecek, bu işlem yükseltisi en yüksek olan havza doluncaya kadar devam edecektir. Böylece

görüntü aynı yüksekliğe sahip dolayısıyla aynı piksel değerlerine sahip bölütlenmiş bölgeler halini alacaktır. Bu metodun en büyük dezavantajı aşırı bölütlemedir. Bundan dolayı işaret kontrollü watershed yöntemi geliştirilmiştir. Şekil 4.5' te watershed yöntemi ile bölütlenmiş beyin MR görüntüsü verilmiştir (Solomon, 2011).



Şekil 4.5. Watershed yöntemi ile MR bölütleme

4.4. Kümeleme Temelli Bölütleme

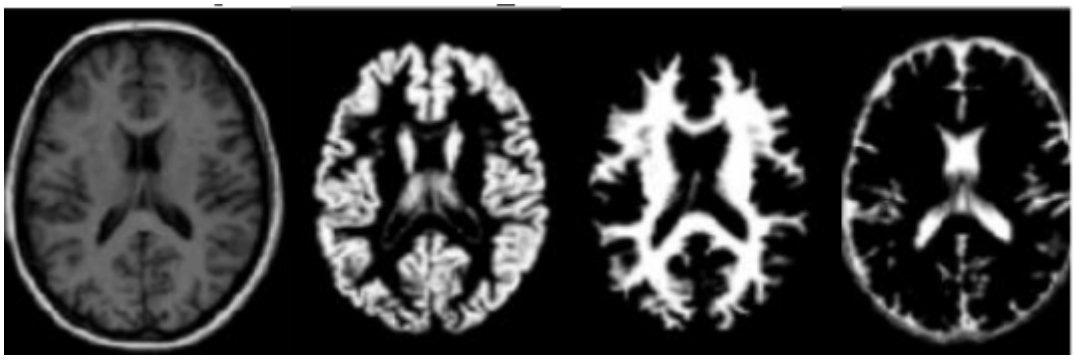
Bu teknikler görüntüdeki piksellerin belli bir önbilgiye göre kümelenmesine dayanır. En çok kullanılan yöntemler k-means, fuzzy c-means, Gaussian Mixture Model (GMM) algoritmalarıdır (Khalifa ve ark., 2012).

K-means algoritması gözetimsiz sınıflandırma algoritmaları içerisinde en çok bilinenidir. K-means bir pikselin en fazla bir kümeye ait olmasına izin vermektedir. Kümeleme sonucunda küme içi benzerliklerin en fazla, kümeler arası benzerliğin en az olması beklenir. Görüntü ilk başta kullanıcının vermiş olduğu küme sayısı kadar rastgele küme merkezlerine atanır. Tüm pikseller kendine en yakın özellikteki kümeye atanır. Küme merkezleri tekrar belirlenir. Pikseller kendine en yakın kümeye atanıp tekrar küme merkezi atamaya ihtiyaç olmayıncaya kadar işlem tekrarlanır (Demirkaya ve ark., 2008).

Fuzzy C-means bulanık kümeleme algoritmaları içinde en yaygın kullanılanıdır. Bu yöntemde görüntüde yer alan her piksel belirli üyelik dereceleriyle bir kümeye atanır. Fuzzy C-means algoritmasında nesnelerin iki veya daha fazla kümeye üye olmalarına izin verilir. Bulanık mantık yönteminde her piksel belirli bir kümeye [0,1] arasında yer alan bir üyelik derecesiyle üyedir. Bir pikselin tüm kümelere olan

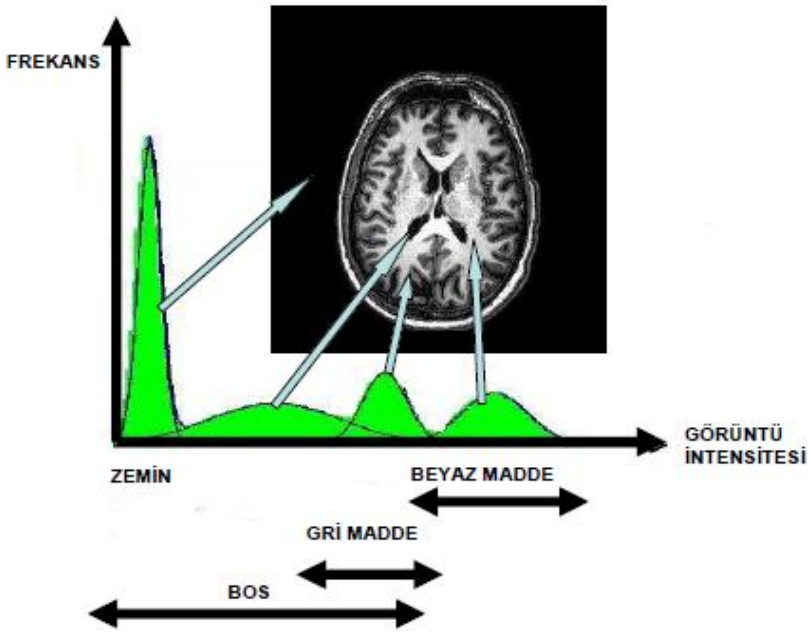
üyeliklerinin toplamı 1 olmalıdır ve her piksel kendisine en yakın olan kümeye en büyük üyelik derecesiyle bağlıdır (Demirkaya ve ark., 2008).

GMM görüntüdeki herbir kümenin frekans-şiddet dağılımını normal dağılıma uydurarak K adet kümeyi farklı gauss dağılımı olarak olarak bölütler. Ashburner J. ve Friston K. (2005) yaptıkları çalışmada GMM ile beyin MR' ını BM, GM, BOS olarak üç bölgeye ayırmışlardır. Şekil 4.6' da MR görüntüsünün GMM ile bölütlenmesi görülmektedir.



Şekil 4.6. Sırasıyla Normal MR, GM, BM, BOS bölgeleri (Ashburner ve Friston, 2005)

Tez Çalışmasında beyin MR görüntülerinde GM, BM, BOS bölütlenmesi için kümeleme temelli yöntem GMM kullanılacaktır. Bu yöntem için SPM programının altyapısından faydalanılacaktır. GMM bu ayrımı görüntüde bulunanan voksel-frekans dağılımını herbir küme için gauss dağılımına benzeterek bulur (Ashburner ve Friston, 2005). Şekil 4.7' de frekans ve yoğunluk değerlerine göre BM, BM ve BOS' un gauss dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 4.7. MR' da frekans-şiddet oranına göre ilgili bölgelerin gauss dağılımları (Özdemir, 2010)

GMM K adet gauss yoğunluk bileşeninin ağırlıklı toplamı olarak eşitlik (4.1.)' deki gibi ifade edilir (Bishop, 2006; Demirel, 2012).

$$p(\mathrm{x}) = \sum_{k=1}^{K} \pi_k N(\mathrm{x} \mid \mu_k, \sum_k) \tag{4.1}$$

Eşitlik 4.1.' de x, d-boyutlu bir veri vektörü, $\pi_k, k = 1, ..., \mathrm{K}$ değerleri karışım ağırlıkları ve $N(\mathrm{x} \mid \mu_k, \sum_k)$, k=1, ...,K ise gauss yoğunluk bileşenleridir. μ_k, ortalama vektörü ve ise $\sum_k$ kovaryans matrisini belirtmek üzere k= 1,.....,K için Gauss yoğunluk bileşenleri eşitlik 4.2 ile hesaplanır:

$$N(\mathrm{x} \mid \mu_k, \sum_k) = \frac{1}{(2\pi)^{d/2} \mid \sum_k \mid^{1/2}} \exp\{-\frac{1}{2}(\mathrm{x} - \mu_k)^T \sum_k^{-1} (\mathrm{x} - \mu_k)\} \tag{4.2}$$

Karışım ağırlıkları, eşitlik 4.3. ve 4.4. kısıtlamalarnı sağlar.

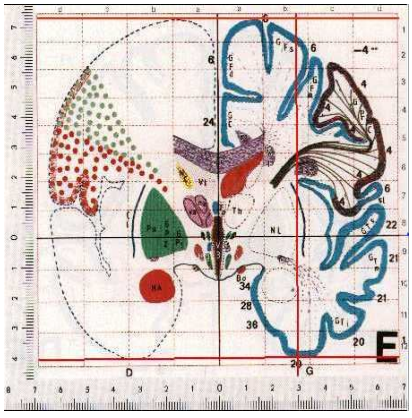
$$0 \le \pi_k \le 1 \tag{4.3}$$

$$\sum_{k=1}^{K} \pi_k = 1 \tag{4.4}$$

Gauss karışım modeli, karışım ağırlıkları, ortalama vektörleri ve kovaryans matrislerinden oluşan $\{\pi_k, \mu_k, \sum_k\}$ parametreler kümesi ile temsil edilebilir. Bu parametrelerin verilen bir veri setinin olasılık yoğunluk fonksiyonuna uyacak şekilde tahminlenmesi için çeşitli algoritmalar kullanılmaktadır (Demirel, 2012).

4.5. Atlas Tabanlı Bölütleme

Beyin atlasları belli sayıdaki sağlıklı insanların beyin MR görüntülerinin ortalaması alınarak beyin dokularının bir uzman tarafından elle çizilip parsellenmesi sonucu ortaya çıkan elektronik bir beyin prototopidir. Beyin dokularına ait sayısal olarak ilk kordinat çalışmaları Talairach ve Tournoux ' un (1988) çalışmalarına dayanır. Talariach beyin merkezi anterior/posterior commissural (AC/PC line) noktası x=y=z=0 olacak şekilde, tüm beyni 770*200*210 mm ölçülerinde alarak, tüm beynin altdokularının bulunduğu hacimlere birer kordinat atamıştır. Şekil 4.8' de Talariach tarafından oluşturulmuş atlas görülmektedir (Talariach, 1998).



Şekil 4.8. Talariach Atlas (Talariach, 1998)

Talairach ve Tournoux beyin referans noktaları olarak herhangi bir hastalığa veya atrofiye göre değişmeyen 11 adet temel referans noktasını tek bir hastada belirlemişlerdir. Bulunan 11 nokta tüm beyinlerde tespit edilerek yerleri aynı olacak şekilde beyinler bir dönüşüm matrisiyle çarpılırsa, farklı görüntüler arasında maksimum benzerlik elde edilecektir.

Talairach ve Tournoux ana referansları tek bir hastada ilk defa belirttikten sonra MNI (Montreal Neurogical Institute) genel popülasyon için çalışmaları devam ettirerek 250 hastayı Talairach eksenlerinde çakıştırmış, sonra 55 hasta da bu 250 beyne göre evrilerek 239 erkek, 66 kadın, 23.4 ± 4.1 yaş aralığında toplam 305 insandan oluşan MNI305 atlası oluşturulmuştur. Şu an SPM' in kullandığı MNI taslağı ise 152 adet insana ait bu MNI305 atlasına çakıştırılmasından doğan beyinlerin ortalamasını veren ICBM152 taslağıdır (İskurt, 2010).

MNI ICBM152 taslağından yola çıkarak AC/PC çizgisinin yaklaşık 4 mm altını beynin sıfır noktası olarak kabul etmiş ve beyni 116 bölgeye parselleyerek Şekil 4.9' da verilen elektronik beyin prototipini geliştirmiştir. Genel popülasyon için karar vermede MNI' ın geliştirmiş olduğu atlas 152 adet insan beyninin ortalamasından parsellediği için Talariach atlasa göre daha gerçel sonuçlar verdiği belirtilmiştir. WFU (Wake Forest University) tarafından geliştirilen MATLAB tabanlı Pick Atlas programı MNI elektronik atlastan istenilen bölgenin maskesini Nifti formatında vermesiyle, atlasın kullanımını kolaylaştırmaktadır (Maldjian, 2010). Şekil 4.9' da MNI' nın oluşturmuş olduğu atlastan tek bir kesit gösterilmektedir.



Şekil 4.9. MNI elektronik beyin Atlası (Rorden, 2005)

5. MR GÖRÜNTÜLERİNDE ÖNİŞLEME

MR görüntüleri analiz yapılmadan önce bazı önişlemelere tabi tutulmalıdır. MR cihazının doğasından kaynaklanan gürültüler, gri ton dağılımındaki homojensizlikler analiz sırasında veri kaybına neden olabilmektedir. Aynı zamanda MR görüntülerinin karşılaştırılabilmesi için tüm görüntülerin ortak bir uzaya çakıştırılması, gerekli bir önişlemdir. Önişleme gürültü giderme ve normalizasyon olmak üzere iki adımdan oluşmaktadır.

5.1. Gürültü Giderme

Gürültü, görüntülerde ortaya çıkan her türlü istenmeyen işarettir. Görüntünün elde edilmesi esnasında ortamın veya görüntü alan cihazın ideal olmamasından dolayı gerçek görüntüye rastgele işaretler eklenir. Bu rastgele işaretler görüntünün yapısını tamamen veya kısmi olarak tahrip ederek analiz sonuçlarına olumsuz yönde etkiler yapmaktadır. Bu etkileri minumum seviyeye indirmek için literatürde birçok gürültü giderme algoritması önerilmiştir. Ancak her gürültü giderme algoritması her görüntü için istenilen sonuçları vermez. Bundan dolayı görüntünün karakteristiği ve yapısına göre uygun algoritmayı seçmek gerekmektedir. Gürültü giderme çoğu görüntü işleme uygulamalarında bir önişleme basamağıdır (Solomon, 2011).

Görüntü işlemede gürültüler genellikle kendilerine ait olasılık fonksiyonları ile ifade edilir. Çünkü gürültüler bir veya birden fazla kaynaktan geldiği için rastgele işaretlerdir. Eklenen rastgele işaretleri modellemek için oluşabilecek tüm belirsizlikler hakkında bilgi içeren olasılık yoğunluk fonksiyonları kullanılmaktadır. Literatürde rastgele işaretleri modellemek için gaussian, poisson, rayleigh, rician, gamma gibi gürültü modelleri kullanılmaktadır. Görüntülerdeki gürültüler öncelikle bir olasılık yoğunluk fonksiyonu ile modellendikten sonra uygun gürültü giderme algoritması ile bertaraf edilmektedir (Coupe ve ark., 2010).

5.1.1. Rician Dağılımı

Rician gürültüsü MR cihazının doğasından kaynaklanan bir gürültü çeşididir. Cihaz gürültüsü, sistem gürültüsü, termal gürültü MR cihazının ideal olmamasından kaynaklanan görüntü üzerine eklenenen rastgele gürültülerdir. MR' da oluşan rastgele

gürültü modelleri içinde gürültüyü en iyi modelleyen olasılık yoğunluk fonksiyonu rician dağılımıdır (Coupe ve ark., 2010).

$$Y=A+N \tag{5.1}$$

Bir MR görüntüsü eşitlik 5.1. ' de gösterildiği gibi Y toplam görüntü, A gürültü eklenmemiş görüntü, N görüntü üzerine eklenen rician gürültüsü olarak temsil edilebilir. Gürültü giderme algoritmalarındaki hedef A görüntüsünü minumum etkileyecek şekilde N rician gürültüsünü alıp çıkarmaktır. Rician gürültüsü görüntüde bulunan gaussian gürültü dağılımının reel ve komplex değerinin eklenmesi ile eşitlik 5.2' deki gibi modellenmiştir (Gudbjartsson ve ark, 1995).

$$p_M(\mathrm{M}) = \frac{M}{\sigma^2} e^{-(\mathrm{M}^2+\mathrm{A}^2)} I_0\left(\frac{A.M}{\sigma^2}\right) \tag{5.2.}$$

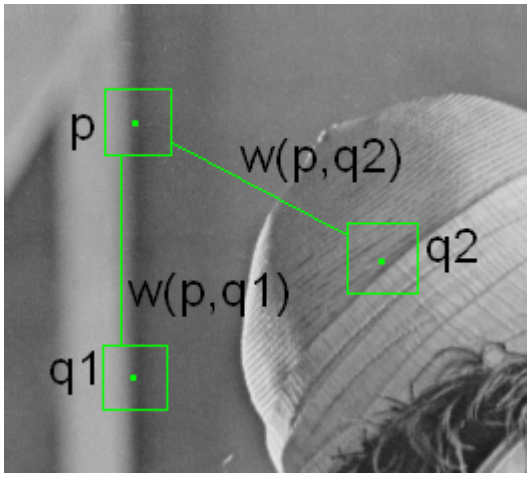
Eşitlik 5.2. ' de verilen olasılık yoğunluk fonksiyonunda M gürültülü görüntünün ilgili piksel değeri, A orjinal görüntüde aynı kordinatlara gelen piksel değeri, σ gaussian gürültünün reel ve komplex toplamının standart sapması, I0 ise sıfırıncı dereceden bessel fonksiyonudur. Herbir piksel bu fonksiyondan geçirilerek reel eksende bir değere takabül eder.

5.1.2. Nonlocal Means Filtre (NLM)

Görüntü üzerindeki gürültü tahmin edildikten sonra gürültü filtreleme aşaması gelmektedir. Filtre seçimindeki en önemli kriter görüntünün anlamlı kenarlarını kaybetmeden gürültünün minumum seviyeye çekilmesidir. Bunun için MR görüntülerinde gürültü gidermede birçok filtre önerilmiştir. Literatürde gaussian filte (Ashburner ve ark, 2000), anisotropik difüzyon filtre (Geric ve ark., 1992), temel bileşen analizi (Muresan ve ark., 2003), ayrık kosünüs dönüşümü (Yaroslavsky ve ark., 2000), nonlocal means filtre (NLM) (Buades ve ark., 2005), wavelet tabanlı filtre (Pizurica ve ark., 2003) gibi filtreler ile kullanılmıştır.

Bu filtreler içinde Buades ve ark.' ın 2005 yılında ilk defa önerdikleri NLM filtre MR gürültüsünün giderilmesinde diğer filtrelere nazaran anatomik yapıları etkilemeden gürültüyü minumum seviyeye indirmede daha başararılı sonuçlar üretmiştir. NLM filtre

her pikselin komşu pikseller ile benzerliğinden yola çıkan bir filtredir. Şekil 5.1' de görüldüğü gibi p pikseli q1 ile benzer komşu piksellere sahip iken q2 ile farklı komşuluklara sahiptir. p pikselinin bulunduğu sütundaki tüm pikseller benzer komşuluklara sahiptir. Benzer komşuluklardaki pikseller bir pikselin üzerine eklenen gürültü yoğunluğunun değerinin bulunmasında kullanılabilir (Buades ve ark., 2005).



Şekil 5.1. p pikselinin q1 ve q2 ile komşuluklarının gösterilmesi (Ewans, 2005)

Her pikselin NLM değeri eşitlik 5.3. ile hesaplanmaktadır. V gürültülü görüntü, p ise her bir pikseli ifade etmektedir.

$$NL(V)(p)=\sum_{q\in V} w(p,q)\,V(q) \tag{5.3}$$

w(p,q) her iki piksel arasındaki ağırlığı yani benzerliği gösterir ve eşitlik 5.4.' te gösterildiği gibi [0,1] arası değerler alır. Şekil 5.1' de gösterilen piksellerin birbirleri arasındaki ağırlığına bakılırsa w(p,q1), w(p,q2)' den daha büyük bir ağırlığa sahiptir. Çünkü p ile q1 benzer komşuluklara sahiptir. Bir p pikselinin tüm piksellerle oluşturduğu ağırlığın toplamının 1 olduğu eşitlik 5.5 ile gösterilmektedir (Ewans, 2005).

$$0\le w(p,q)\le 1 \tag{5.4.}$$

$$\sum_q w(p,q)=1 \tag{5.5.}$$

Benzerliği ölçmek için bir komşuluk belirlenmelidir. Kullanıcının belirlemiş olduğu bir kare pencerenin merkezine ilgilenilen piksel oturtulur. p ve q piksel komşulukları, N ilgilenilen pikseli çevreleyen kare olarak verilirse arasındaki benzerlik eşitlik 5.6. ile gösterilir. F, merkezi pikselin komşuluk filtresidir. Alınan kare çevresi Rsim ile ifade edilirse F filtesi eşitlik 5.7. ile hesaplanır (Ewans, 2005).

$$d(p,q)=\|V(N_p)-V(N_q)\|^2_{2,F} \tag{5.6.}$$

$$\mathrm{F}=\frac{1}{Rsim}\sum_{i=m}^{Rsim} 1/(2*i+1)^2 \tag{5.7.}$$

Benzerlik ölçüldükten sonra iki piksel arasındaki ağırlık eşitlik 5.8. ile hesaplanmaktadır.

$$w(p,q)=\frac{1}{Z(p)}\mathrm{e}^{\frac{-d(p,q)}{h}} \tag{5.8.}$$

Zp tüm p, q benzerliklerinin hesaplandığı normalize bir sabittir ve eşitlik 5.9. ile gösterilmektedir.

$$Z(p)=\sum_q \mathrm{e}^{\frac{-d(p,q)}{h}} \tag{5.9}$$

NLM filterinin 3 tane paremetresi vardır. Birinci parametre eşitlik 5.8.' de bulunan ve zayıflama ağırlığını veren h kontrol parametresidir. h çok yüksek olursa görüntü buzlanır, çok küçük olursa gerekli gürültü kaldırılamaz. Rician gürültüsünden gelen standart sapma değeri ile h, 10 sigma ile 15 sigma arası bir değer almalıdır (Ewans, 2005).

İkinci parametre komşuluklardaki benzerlikleri ölçen R_{sim} çevre değeridir. R_{sim} çok büyük olursa benzerlikler yakalanamaz, çok küçük olması durumunda çok fazla benzerlik bulunur. Yaygın değerleri 3 ve 4 olmak üzere sırasıyla 7*7 ve 9*9' luk karelere denk gelmektedir (Ewans, 2005).

Üçüncü parametre görüntüyü tarayan R_{win} pencere parametresidir. Yaygın değerleri 7 ve 9 olmak üzere sırasıyla 15*15 ve 19*19 boyutlu pencerelerdir (Ewans, 2005).

5.1.3. PSNR (Peak Signal to Noise Ratio)

PSNR orjinal ile işlenmiş veya sıkıştırılmış görüntü arasındaki iyileştirmenin ölçütünü veren bir kalite ölçüm metriğidir. PSNR dB (Decibell) ile ölçülür ve değerinin yüksek olması elde edilen görüntü kalitesinin yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Literatürde birçok ölçüm metriği bulunmasına rağmen bunlar arasında sıklıkla tercih edilen PSNR değeridir. Bir görüntü üzerinde kullanılan gürültü giderme algoritmasının performansı genellikle PSNR değeri ile ölçülmektedir. Çalışmada bir MR yığınına NLM filtresi uygulandıktan sonra filtre performansı PSNR değeri ile dB olarak ölçülecektir. PSNR değerinin ölçümü için birinci adım MSE (Mean Square Error) değeri yani ortalama karesel hata değerinin hesaplanmasıdır (Hore ve ark., 2010).

$$MSE = \frac{\sum_{i=1}^{N}\sum_{j=1}^{M} \| F(i,j) - G(i,j) \|^2}{N.M} \tag{5.10}$$

MSE'de hedef, iki görüntünün farklarının ortalamasını almaktır. Ancak pozitif ve negatif değerler birbirini götüreceği için farklarının karesi alınarak bu olumsuz durum giderilir. Eşitlik 5.10' de ifade edildiği gibi M bir görüntüdeki satır N sütun sayısı olarak alınırsa aynı kordinattaki piksel değerlerinin farkının karesi alınarak toplam piksel sayısına bölünür. Eğer MSE değeri yüksek çıkarsa, büyük sayılardan kurtulmak için RMSE (Root Mean Square Error) kullanılır. MSE ve RMSE değerleri arasındaki fark istatistikteki standart sapma ve varyans arasındaki farka benzetilebilir (Hore ve ark., 2010). Eşitlik 5.11 RMSE değerini, Eşitlik 5.12 PSNR değerinin hesaplanmasını göstermektedir. R değeri görüntünün yoğunluk değerinin ifade edildiği bit sayısıdır.

$$RMS = \sqrt{MSE} \tag{5.11}$$

$$PSNR = 10Log_{10}\frac{R^2}{MSE} = 20Log_{10}\frac{R}{\sqrt{MSE}} = 20Log_{10}\frac{R}{RMSE} \tag{5.12}$$

5.2. Normalizasyon

Normalizasyon farklı deneklerden alınanan MR görüntülerinin aynı koordinat sistemine (Standart Şablona) çakıştırma işlemidir. Genel pupulasyonda karar vermek için gerekli bir ön basamaktır. Kaynak görüntüler referans bir görüntüye oturtularak baştaki görüntüye benzemeyen ancak görüntüler arasında kıyaslamaya olanak sağlayan bir uzay hazırlanmaktadır. Normalizasyon işlemi 12 parametreli affine dönüşümü ve doğrusal olmayan çakıştırma olmak üzere iki basamaktan oluşmaktadır (Şenvardar, 2010).

5.3.1. Affine Dönüşümü

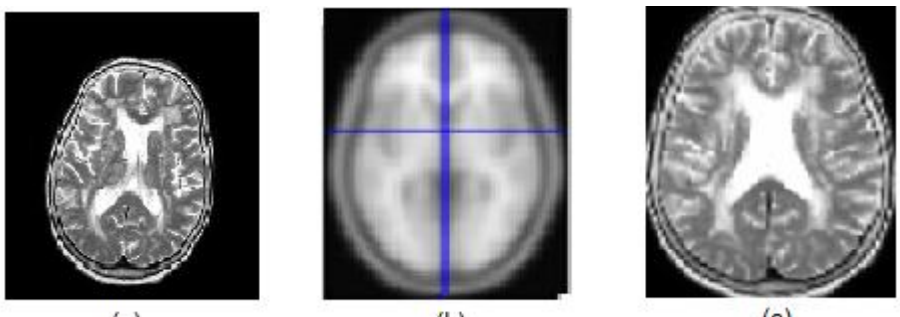
Affine Dönüşümü görüntü işlemede koordinat dönüşümleri için kullanılan geometrik dönüşüm konularından biridir. Koordinat dönüşümü bir koordinat sisteminde verilmiş ya da hesaplanmış nokta koordinatlarının başka uzaydaki karşılıklarının bulunması olarak tanımlanabilir. Bu işlem, dönüşüm formülleri adı verilen, geometrik anlamları farklı çeşitli formüllerle yapılabilir. Dönüşüm formüllerinde yer alan dönüşüm parametreleri, her iki sistemde koordinatları bilinen ortak noktalardan hareketle ve genellikle en küçük kareler yöntemi ile bulunur ve bir sistemdeki koordinatlar diğer sisteme dönüştürülür (Başçiftçi, 2008). Temel olarak bu işlem imgelerdeki referans noktalarının bulunması, bulunan referans noktalarının eşlenmesi, dönüşüm fonksiyonunun oluşturulması, çakıştırılacak görüntünün dönüştürülmesi ve tekrar örneklenmesi aşamalarından oluşur (Demir ve ark, 2010).

Affine dönüşümü temel olarak koordinatlar arası yerdeğiştirme, ölçekleme, döndürme, kırpma işlemleri ile çakıştırma sağlanmaktadır. Görüntüdeki ihtiyaca göre bu temel dönüşümlerin tamamı veya bir kısmı kullanılabilir. Çizelge 5.1' de temel dönüşümler ve matematiksel ifadeleri iki boyutlu bir düzlem için matris olarak verilmiştir.

Çizelge 5.1. Temel affine dönüşümleri ve matematiksel formatları (Boztoprak, 2007)

Affine Dönüşümü	Örnek	Dönüşüm Matrisi	
Yer değiştirme		$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ t_x & t_y & 1 \end{bmatrix}$	t_x : x ekseni boyunca yer değiştirme t_y : y ekseni boyunca yer değiştirme
Ölçekleme		$\begin{bmatrix} s_x & 0 & 0 \\ 0 & s_y & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$	s_x: x ekseni boyunca ölçekleme değeri s_y: y ekseni boyunca ölçekleme değeri
Kırpma		$\begin{bmatrix} 1 & sh_y & 0 \\ sh_x & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$	sh_x: x ekseni boyunca shear değeri sh_y: y ekseni boyunca shear değeri
Döndürme		$\begin{bmatrix} \cos(q) & \sin(q) & 0 \\ -\sin(q) & \cos(q) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$	q: dönme açısı

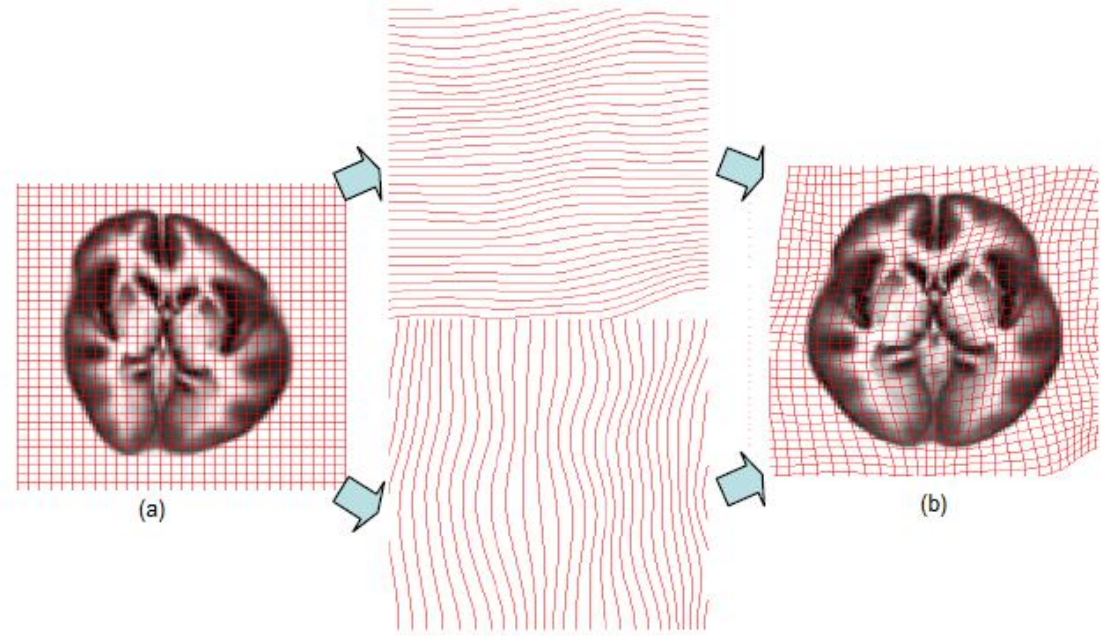
MR görüntülerinde affine dönüşümü ile kafa şekli ve pozisyonundaki temel farklılıklar düzeltilir (Şenvardar, 2010). MR görüntüleri üç boyutlu olduğu için temel dönüşümlere z ekseni de eklenir. Bundan dolayı MR görüntülerinde herbir temel dönüşümde üçer parmetre olacak şekilde 12 parametreli affine dönüşüm kullanılarak kaynak görüntü referans görüntüye çakıştırılır. Yerdeğiştirme, ölçekleme, döndürme, kırpma değişikliklerinin hepsini gözönüne alır. Referans görüntü olarak SPM programı MNI' nın 152 sağlıklı MR beyin görüntüsünün ortalamasını alarak oluşturmuş olduğu ICBM152 taslağını kullanmaktadır. Bu taslak T1, T2, PD ağırlıklı olarak özelleştirilmiştir (Şenvardar, 2010). Şekil 5.2' de kaynak görüntünün affine dönüşümü ile T1 ağırlıklı referans görüntüye çakıştırılmış durumu gösterilmektedir.



Şekil 5.2. a) Kaynak Görüntü b) T1 Ağırlıklı Referans Görüntü c) Referans görüntü düzlemine normalize edilmiş görüntü (Özel ve ark, 2010)

5.3.2. Nonlineer Çakıştırma

Nonlineer çakıştırma affine dönüşüm ile düzeltilemeyen kafa şekilleri ve anatomik yapılar arasındaki büyük farklılıklar düzeltilir. SPM programı ayrık kosinüs dönüşüm taban fonksiyonlarının doğrusal birleşimini kullanılarak kaymaları modeller. Beyin MR görüntüsü eğip bükülerek beyin görüntüleri arasındaki farklılıklar minimuma indirilir (Şenvardar, 2010). Şekil 5.3' te farklılıkları minumuma çeken bir benzetim gösterilmektedir.

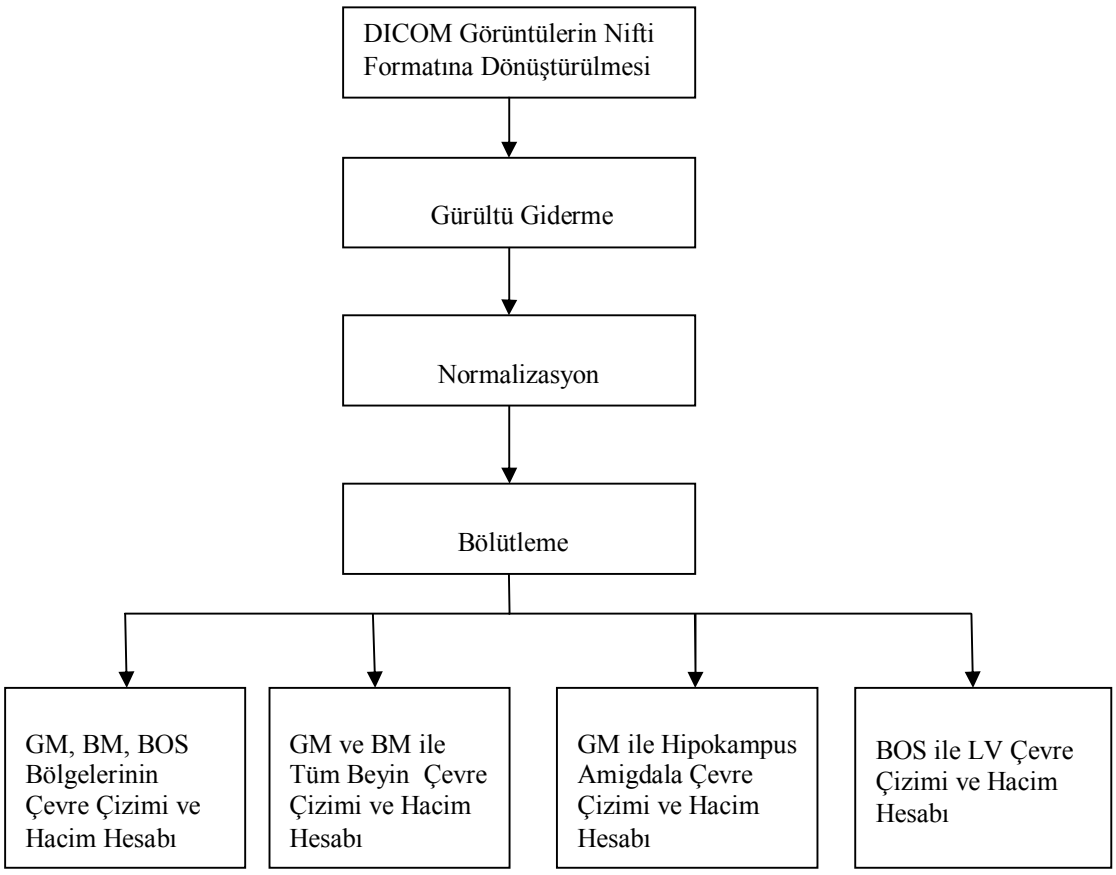


Şekil 5.3. (a) Affine uygulanmış görüntü (b) Eğilip bükülerek referans görüntüye çakıştırılmış görüntü (Özdemir, 2010)

6. ALZHEİMER HASTALIĞI BEYİN ANALİZ PROGRAMI

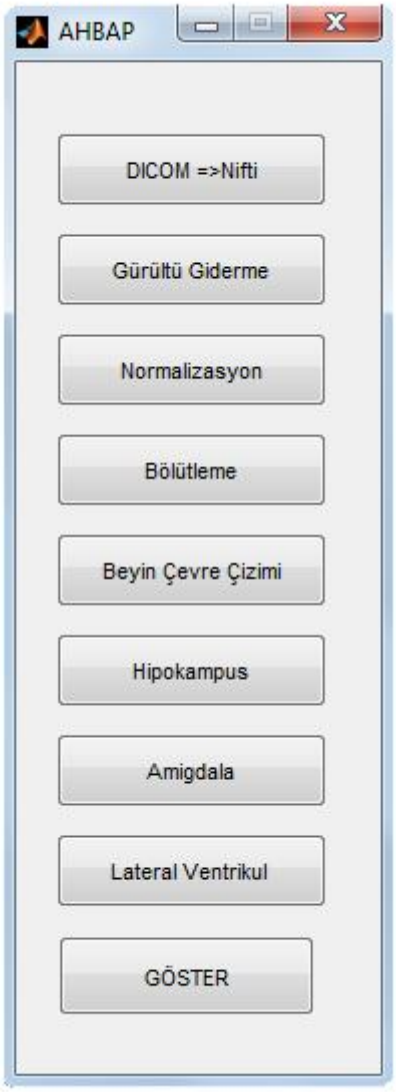
Tez çalışmasında, sağlıklı ve hastalıklı MR görüntülerinden yola çıkarak, AH tanısında öznitelik olabilecek bölgeler görüntü işleme teknikleri ile incelenmiştir. Bu amaçla BM, GM, BOS, hipokampus, amigdala, LV bölgerinin çevre çizimi ve hacim hesabı için Alzheimer Hastalığı Beyin Analiz Programı (AHBAP) isminde bir karar destek sistemi geliştirilmiştir. Bu sistem ile analizler hızlı bir şekilde yapılabilmektedir. Kullanılan datalar, beyindeki anatomik farklılıkların yüksek çözünürlükte analizine imkan sağlayan 16 bitlik DICOM formatında görüntülerden seçilmiştir.

Beyin MR görüntülerinin analizi sırasıyla, DICOM görüntülerin Nifti formatına çevrilmesi, gürültü giderme, normalizasyon, bölütleme, BM, GM, BOS bölgelerinin çizdirilmesi ve hacim hesabı, tüm beyin bölgesi çizdirme ve hacim hesabı, hipokampus ve amigdalanın çevre çizimi ve hacimsel ölçümü, LV' nin çevre çizimi ve hacimsel ölçümü aşamalarından oluşmaktadır. Gerçekleştirilen uygulamanın akış diyagramı Şekil 6.1' de verilmiştir.



Şekil 6.1. AH beyin MR analizi blok akış diyagramı

Tüm analizler MATLAB programında Windows8, İntel Core i7, 2.40 GHz, 16GB RAM özelliklerine sahip bir dizüstü bilgisayarda gerçekleştirilmiştir. Tüm aşamalar bir arayüzde toplanarak AHBAP isimli bir karar destek sistemi geliştirilmiştir. Şekil 6.2' de AHBAP karar destek programı arayüzü gösterilmektedir.



Şekil 6.2. Gerçeklenen AHBAP karar destek programı arayüzü

6.1. MR Datalarının Elde Edilmesi

Tez çalışmasında kullanılan hastalıklı datalar Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalına AH veya AH şüphesi ile gelen hastaların MMSE skorları ve NINCDS-ADRDA AH tanı kriterlerine göre etiketlenen beyin MR görüntülerinden elde edilmiştir. Normal MR görüntüleri ise, herhangi bir kliniğe şikayet sonucu gelerek MR görüntüsü alınan, ancak MR değerlendirmesinde "*Normal Sınırlar İçinde Beyin MR bulguları*" olarak etiketlenen sağlıklı görüntülerden oluşmaktadır. Verilerin kullanım izni Selçuklu Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından 26.12.2012 tarih ve 2012/46 karar sayısı ile alınmıştır (EK-2). Hastalıklı görüntüler hastane veritabanında MMSE skorları ve NINCDS-ADRDA AH tanı kriterlerine göre etiketlenmiş varolan geçmiş görüntüler olup, halihazırda gelen hastalardan herhangi bir görüntü talebinde bulunulmamıştır.

Sağlıklı grup yaşları 50 ile 76 arası değişen 8 kadın 5 erkek, yaş ortalaması 60.46 ± 6.17 olmak üzere 13 kişiden oluşmaktadır. Hastalıklı görüntüler ise MMSE skorları ve NINCDS-ADRDA AH tanı kriterlerine göre etiketlenmiş farklı evrelerden yaşları 57 ile 87 arası değişen 10 erkek 7 kadın, yaş ortalaması 72.29±11.16 olan 17 kişiden oluşmaktadır. Denek isimlerinin verilmesi etik olmayacağından dolayı sağlıklı görüntüler S harfi ile, hastalıklı görüntüler ise H harfi ile kodlanmıştır.

Hasta beyin MR görüntüleri T1 aksiyal, 264*288 matris boyutlu, piksel boyutu 0.833*0.833 mm^2, voksel yüksekliği 6.4 mm olan 16 bit çözünürlüğe sahip 22 kesitlik DICOM görüntülerden oluşmaktadır. Sağlıklı görüntüler ise T1 aksiyal, 500*640 matris boyutlu, 0.375*0.375 mm^2, voksel yüksekliği 6.5 mm olan 16 bit çözünürlüğe sahip 22 kesitlik DICOM görüntülerden oluşmaktadır. Hasta ve normal datalar arasında matris ve voksel boyutları arasında fark olması hastane veri tabanında standart bir çekim özelliği olmamasından kaynaklanmaktadır. Klinik isteğe ve hasta durumuna bağlı olarak çekim standartları değişmektedir. Bundan dolayı çalışmada hasta ve sağlıklı datalar kendi aralarında uyumlu olacak şekilde birçok görüntü içerisinden seçilmiştir. Daha sonra bu fark normalizasyon aşamasında normal dataların hastalıklı datalar boyutuna normalize edilmesi ile tüm görüntüler standart hale getirilecektir.

6.2. DICOM Görüntülerin Nifti Formatına Dönüştürülmesi

DICOM formatında alınan MR görüntülerinin hacimsel analizinin yapılabilmesi için, görüntülerin Nifti formatına dönüştürülmesi gereklidir (Özdemir, 2010). Yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip DICOM görüntüler dönüşüm sonrası çözünürlük olarak bir kayba uğramazlar. Ancak DICOM format içerisine gömülmüş olan hastaya ait, analiz sırasında gerekli olmayan yaş, isim, doktor ismi vb. bazı bilgiler kaybedilmektedir. Nifti formatı kesitler halinde bulunan *.dcm uzantılı DICOM görüntülerini, görüntülerin bulunduğu *. img ve görüntülerin özelliklerinin bulunduğu *. hdr uzantılı iki dosyada sıkıştırmaktadır. Geliştirilen AHBAP programında "*DICOM=>Nifti*" butonu ile dönüşüm gerçekleştirilebilmektedir. Şekil 6.3' te 22 kesit halinde bulunan DICOM görüntülerin Nifti formatına dönüştürülmesi sonucu oluşan iki dosya gösterilmiştir.



Şekil 6.3. DICOM Görüntülerin Nifti Formatına Dönüştürülmesi (a) 22 kesitli DICOM görüntüler (b) Dönüşüm sonrası oluşturulan Nifti formatında oluşturulan iki dosya

Nifti formatındaki tıbbi görüntülerin okunması için MATLAB iki fonksiyonu ile pratik bir kullanım sağlamaktadır. "*analyze75read*" fonksiyonu ile sıkıştırılmış görüntüler bir değişkene atılabilirken, "*analyze75info*" fonksiyonu ile görüntünün, bir yapı olarak özelliklerine ulaşılabilmektedir. Görüntü özelliklerinden bir kısmı verilerin standart özelliklerinin aynı olup olmadığının değerlendirilmesi için çalışma boyunca kontrol edilmiştir. Şekil 6.4' te bir görüntünün .*hdr dosyasının içindeki bir kısım özellikler verilmiştir.

Filename	: 'ORJ_AG_denoised.hdr'
FileModDate	: '04-Ağu-2013 14:11:10'
HdrFileSize	: 348
ImgFileSize	: 1869472
Format	: 'Analyze'
FormatVersion	: '7.5'
Width	: 188
Height	: 226
BitDepth	: 16
ColorType	: 'grayscale'
ByteOrder	: 'ieee-le'
Regular	: 1
Dimensions	: [188 226 22 1 1 1 1]
PixelDimensions	: [0.8330 0.8330 6.4000]

Şekil 6.4. *"analyze75info"* fonksiyonu ile ulaşılabilen özelliklerden bir kısmı

Şekil 6.4' te verilen özelliklerden *"Dimensions"* ve *"PixelDimensions"* vektörleri verilerin standartlarının sağlanması için sürekli kontrol edilmiştir. Standarda uymayan veriler çalışmadan çıkartılmıştır. *"Dimensions"* vektörü ile sıkıştırılmış görüntünün boyutlarına erişilebilmektedir. Bu vektörün ilk iki elemanı görüntünün sırasıyla satır ve sütun olarak matris boyutlarını, üçüncü elemanı Nifti görüntünün bir yığın olarak kaç dilimden olduğunu göstermektedir. Şekil 6.4' te özelliklerine ulaşılan görüntünün 188*226 matris boyutu ve 22 adet kesitten oluştuğu görülmektedir. *"PixelDimensions"* vektörü ile matrisi oluşturan herbir pikselin boyutlarına ulaşılabilmektedir. Bu vektörün ilk iki elemanı pikselin en ve boyunu, üçüncü elamanı ile piksel yüksekliği mm cinsinden verilmektedir. Görüntüler üç boyutlu oldukları için

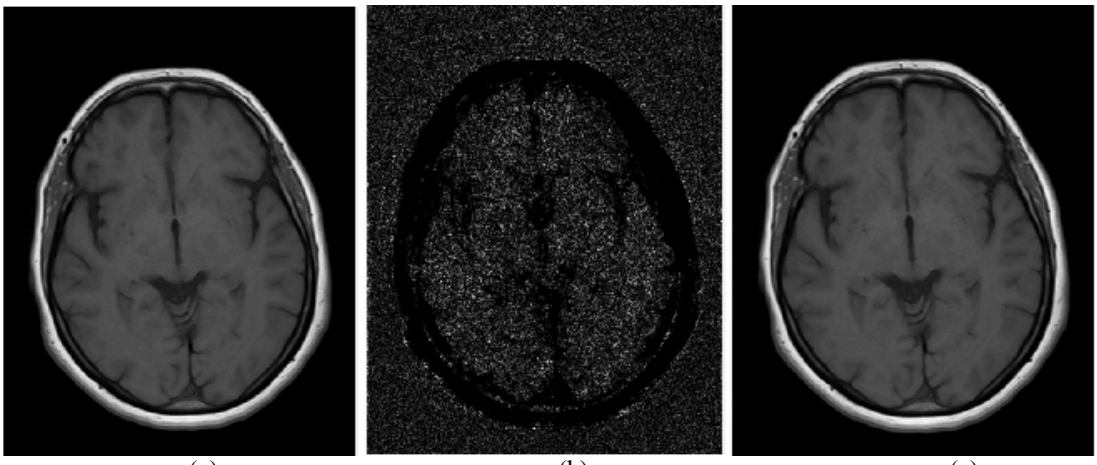
piksel ifadesinin yerini voksel alacaktır. Dolayısıyla Şekil 6.4' te özellikleri verilen görüntünün matrisi oluşturan herbir vokselin boyutu en 0.833 mm, boy 0.833 mm, yükseklik 6.4 mm olmak üzere 4.4409 mm^3 hacme sahip olduğu hesaplanabilmektedir. Çalışmanın ilerleyen kısımlarında hacim hesabı için bu bilgiler sıklıkla kullanılacaktır. İlgili bölgelerin piksel sayıları toplamı bulunarak voksel boyutu ile çarpıldığı zaman bölgenin toplam hacmi hesaplanabilecektir.

6.3. Gürültü Giderme

Gürültü MR görüntülerinin analizi sırasında karşılaşılan en büyük problemlerden biridir. Çekim sırasında MR cihazının ideal olmaması ve diğer çevre gürültü kaynakları MR görüntüleri üzerine rastgele piksel yoğunluğu olarak eklenmektedir. Tez kapsamında Selçuklu Tıp Fakültesi Hastanesinden alınan görüntülerin son derece gürültü içerdiği uzman radyoloğun görüşleri de alınarak tespit edilmiştir.

Literatürde MR görüntülerinde gürültü giderme konusunda birçok algoritma önerilmiştir. MR görüntüleri beyin anatomisini yüksek çözünürlükte gösterdiği için kullanılan algoritmanın anatomiyi bozmayacak şekilde gürültüyü çekip alması gerekir. Ancak bazı algoritmalar gürültü giderme sırasında anlamlı kenarları da sildiği için amaca uygun algoritmanın kullanılması gerekmektedir. Çünkü bu aşamada eklenecek herhangi bir hata diğer aşamalarda etkisini katlayarak gösterecektir. Kullanılan algoritmanın anlamlı kenarları yok etmeden gürültüyü kabul edilebilir bir seviyeye çekmesi gerekmektedir (Solomon, 2011). Normalizasyon işlemi sırasında gürültünün de dönüşüme katılmaması için gürültü giderme MR görüntülerinde gerekli bir önişlemdir.

MR görüntülerinde gürültüler rastgele dağılım gösterdiği için gürültüleri modellemede olasılık yoğunluk fonksiyonları kullanılmaktadır (Coupe ve ark., 2010). Tez çalışmamızda bir beyin MR yığınındaki gürültüler bölüm 5.1' de tanımlanan rician dağılım ile modellenmiş olup daha sonra yığına Nonlocal Means (NLM) filtre uygulanarak gürültüler süzülmüştür. Gürültü giderme için MR görüntülerinde gauss, wiener filtre kullanılmış ancak anlamlı kenarların kaybolduğu görülmüştür. Literatür taramamızda en uygun filtenin MR görüntüsüne özel olarak NLM filtre olduğu görülmüş olup çalışmada kullanılmaya karar verilmiştir. Şekil 6.5' te 22 kesitten oluşan bir beyin MR yığınından 10. kesit gürültülü görüntü, analiz sonrası ortaya çıkan gürültü ve gürültüden arındırılmış görüntü gösterilmiştir.



(a) (b) (c)

Şekil 6.5. (a) Gürültülü görüntü (b) Görüntü üzerinde bulunan gürültü (c) Gürültüden arındırılmış görüntü

Kullanılan filtrenin performansı görüntü işleme uygulamalarında sıklıkla kullanılan PSNR metriği ile ölçülmüştür. Bu kesit için ortaya çıkan PSNR değeri 69.007 dB' dir. Diğer bir ifade ile Şekil 6.5(a)' dan Şekil 6.5(b)' deki gürültünün çekilmesi ile Şekil 6.5(c)' de gürültüden arındırılmış görüntü arasındaki kalite farkı 69.007 dB' dir.

Çizelge 6.1' de hastalıklı görüntülerde sağlanan iyileştirmeler, Çizelge 6.2' de sağlıklı görüntülerde elde edilen iyileştirmeler PSNR cinsinden dB olarak verilmiştir.

Çizelge 6.1. Hastalıklı görüntüler için gürültü giderme sonuçları

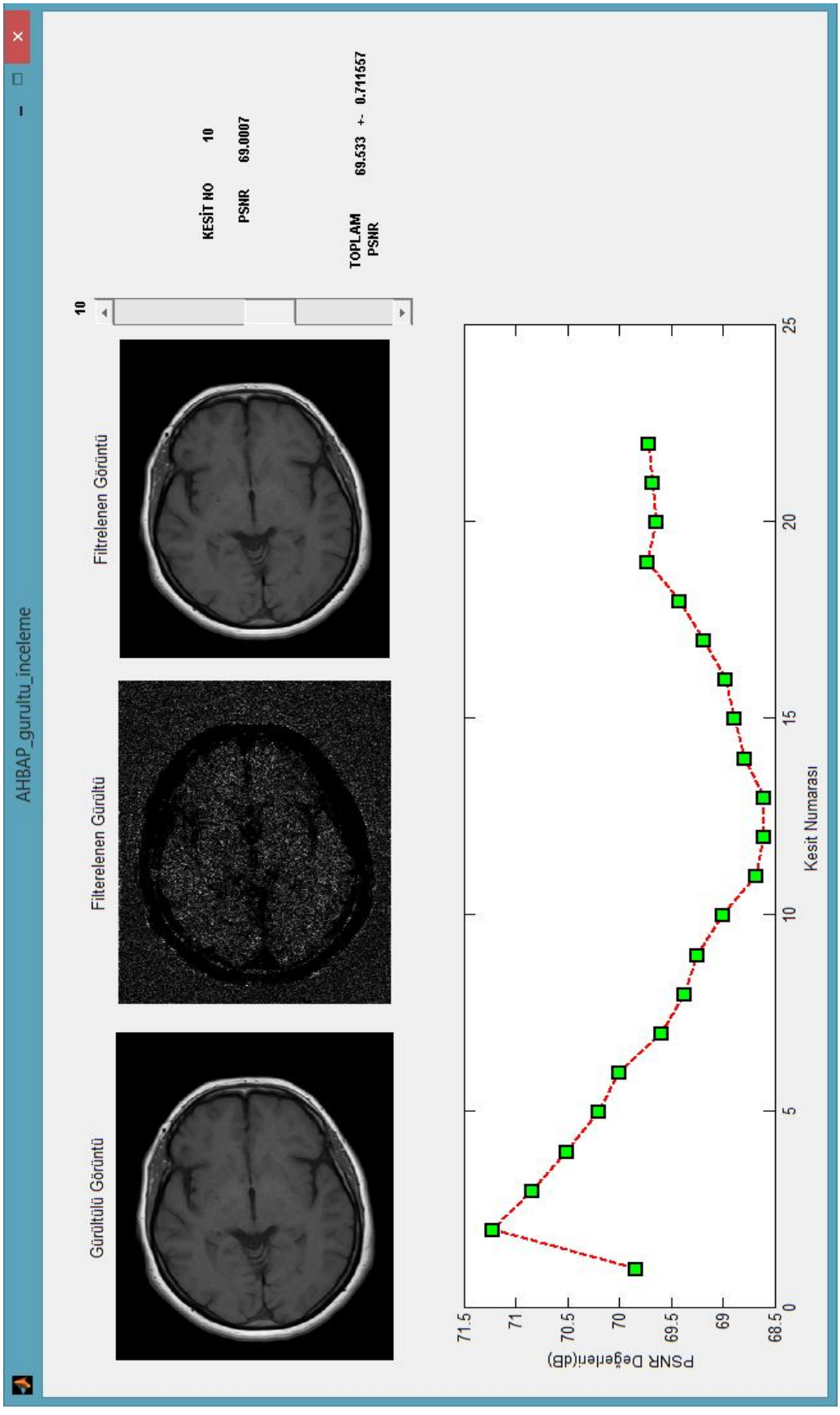
H-1	40.80 ± 0.96
H -2	42.94 ± 0.73
H -3	44.12 ± 1.00
H -4	48.42 ± 0.77
H -5	42.78 ± 0.89
H -6	42.55 ± 0.93
H -7	40.77 ± 0.74
H -8	46.38 ± 0.69
H -9	42.51 ± 0.60
H -10	40.13 ± 0.87
H -11	40.73 ± 0.75
H -12	47.13 ± 055
H -13	44.65 ± 0.87
H -14	44.85 ± 0.99
H -15	43.28 ± 1.19
H -16	47.55 ± 0.43
H -17	49.81 ± 0.44

Çizelge 6.2. Sağlıklı görüntüler için gürültü giderme sonuçları

S-1	71.71 ± 0.55
S-2	72.99 ± 0.51
S-3	71.20 ± 0.58
S-4	70.86 ± 0.46
S-5	72.08 ± 0.65
S-6	72.89 ± 0.86
S -7	70.24 ± 0.65
S-8	71.03 ± 0.86
S-9	69.53 ± 0.71
S-10	71.33 ± 0.85
S-11	73.05 ± 0.53
S-12	70.65 ± 0.67
S -13	72.87 ± 0.59

Hastalıklı görüntü yığınlarında PSNR değeri 40 ile 50 dB arası değişirken, sağlıklı görüntülerde 69 ile 73 dB arası değişmektedir. İki grup arasındaki dB fark her iki grubun matris boyutlarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Gerçeklenen AHBAP programında "*Gürültü Giderme*" sekmesi ile gürültü giderilmesi istenilen hastanın beyin MR görüntüleri bir yığın halinde Nifti formatında seçilerek, tüm kesitlerdeki gürültüler giderilir ve PSNR değerleri ölçülür. Bu işlem sonunda ortaya çıkan tüm değişkenler "*denoised.mat* " isimli bir dosyada kaydedilerek, tüm kesitlerdeki işlemlere kolay erişim sağlanmaktır. Gürültü giderme işlemi sonunda ortaya çıkan "*AHBAP_gurultu_inceleme*" isimli alt GUI' de tüm kesitlerde giderilen gürültü ve PSNR değerleri tek tek incelenebilmekte, tüm yığından ortaya çıkan ortalama PSNR ve standart sapma değeri hesaplanabilmektedir. Ayrıca tüm kesitlerdeki PSNR değerleri bir grafik olarak incelenebilmektedir. Şekil 6.6' da gerçeklenen "*AHBAP_gurultu_inceleme*" alt arayüz gösterilmektedir. Gelen alt arayüzde her kesit için gürültü ve PSNR değeri incelenebilmekte ve bir grafik üzerinde kesit numaralarına göre incelenmektedir. Ayrıca tüm bir yığın için ortalama PSNR değeri ve standart sapması hesaplanmaktadır.

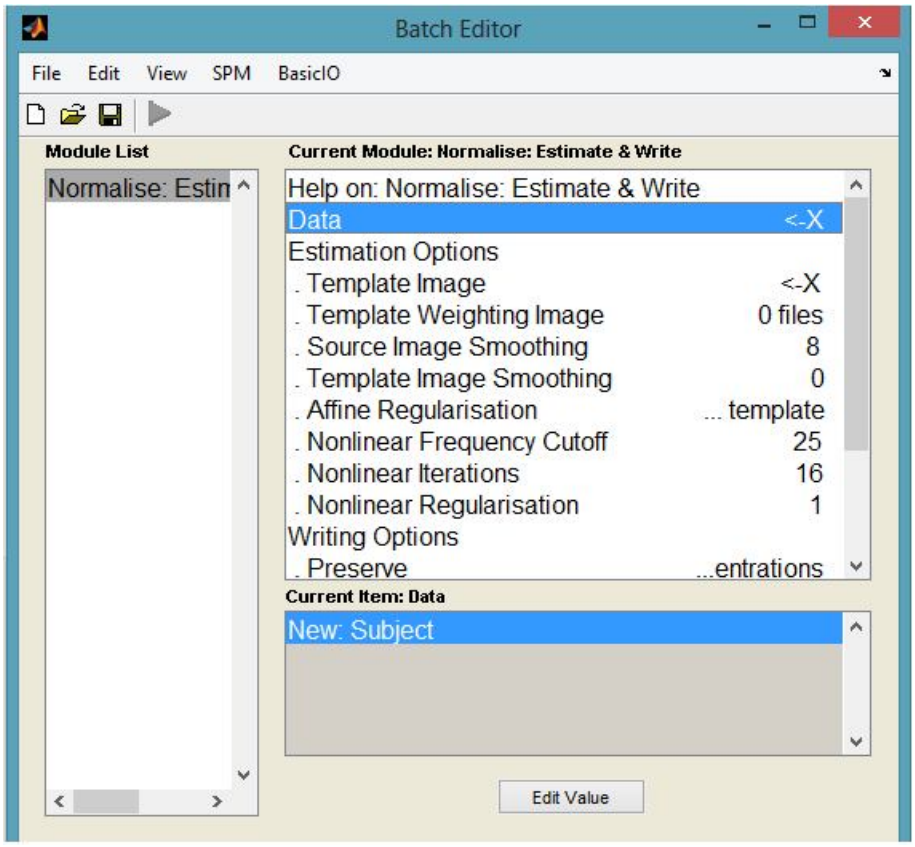


Şekil 6.6. AHBAP gürültü inceleme alt arayüz

6.4. Normalizasyon

Normalizasyon işlemi farklı özelliklerdeki beyin MR görüntülerinin aynı standart uzaya çakıştırılması işlemidir. Selçuklu Tıp Fakültesinden alınan hastalıklı görüntülerin voksel boyutları 0.833*0.833*6.4 mm^3, sağlıklı görüntülerin boyutları ise 0.375*0.375*6.5 mm^3 ' tür. Bu iki grup arasındaki boyut farklılığı normalizasyon işlemi ile giderilecektir. Ayrıca kafa hareketlerinden kaynaklanan görüntü farklılıkları da normalizyon işlemi ile giderilecektir.

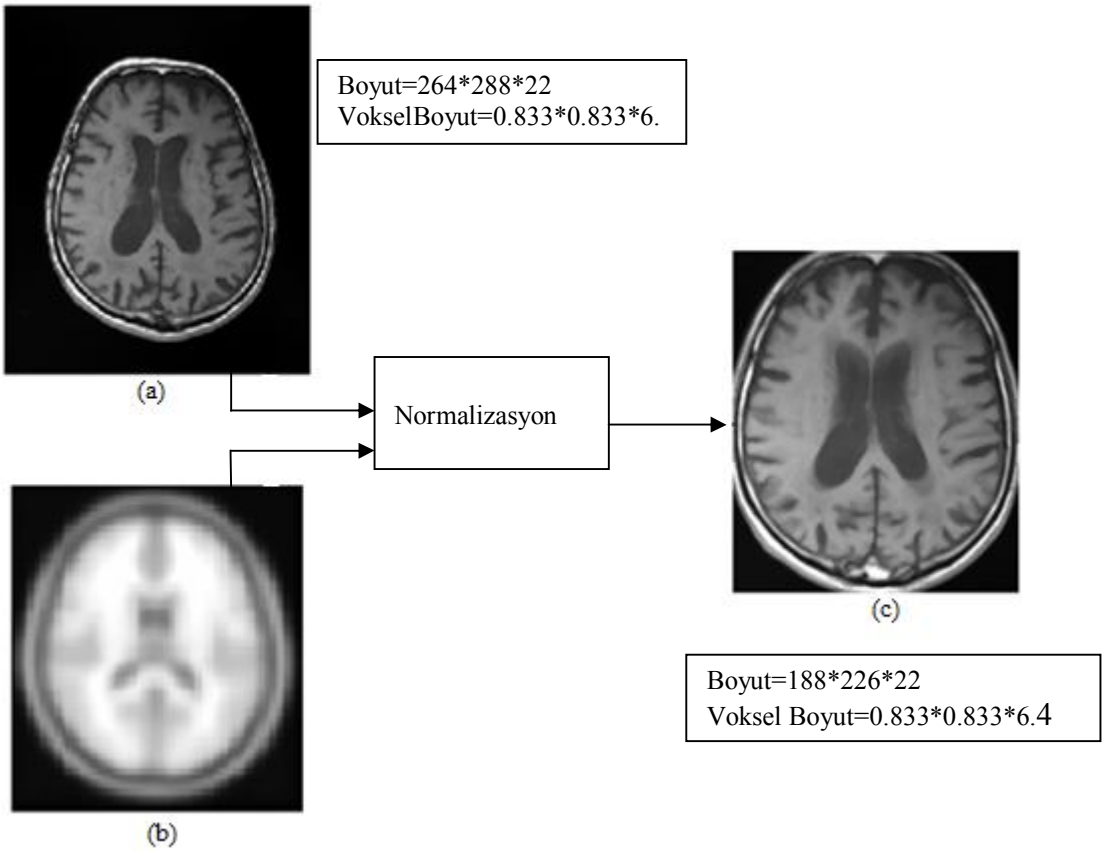
Normalizasyon işlemi için MATLAB tabanlı çalışan SPM programının açık kaynak kodları kullanılmıştır. SPM programı bölüm 5.2' de belirtilen 12 parametreli bir affine dönüşümü ve liner olamayan çakıştırma ile Montreal Neurological Institue (MNI)' ın 152 farklı beyin MR görüntüsünün ortalamasından oluşturmuş olduğu referans görüntüye kaynak görüntüleri çakıştırır (Ashburner ve Friston, 2013) . Bu işlemi gerçekleştirmek için AHBAP programında "*Normalizasyon*" butonu ile Şekil 6.7' deki arayüz ekrana gelmektedir.



Şekil 6.7. SPM programı normalizasyon arayüzü

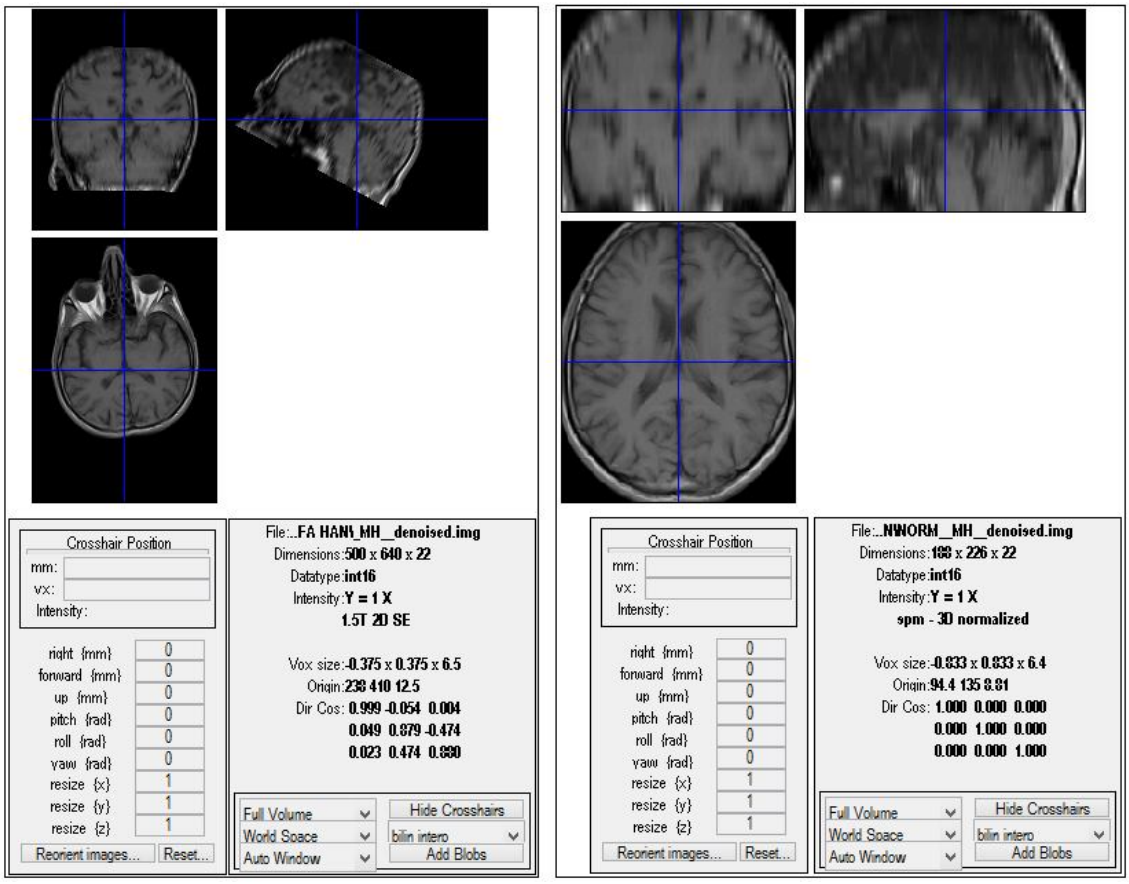
Arayüz üzerinden girilen üç adet parametre bulunmaktadır. "*Data*" kısmına gürültüden arındırılmış Nifti görüntü, "*Template İmage*" kısmına T1 ağırlıklı referans görüntü, "*Voxel Size*" kısmına standart voksel boyutu olarak belirlenen hasta görüntü boyutları [0.833 0.833 6.4] sayıları girilip "*Run*" komutuna basılarak, normalize edilen görüntü tekrar Nifti formatında kaydedilir.

Uygulanan normalizasyon işlemi sonucunda tüm görüntüler 22 kesit ve voksel boyutları [0.833 0.833 6.4] olarak kaydedilir. Ayrıca normalizasyon işlemi ile herbir görüntü için kafa hareketlerinden kaynaklanan açısal kaymalar da bertaraf edilmiştir. Şekil 6.8(a)' da 264*288 matris boyutlu hastalıklı görüntünün, Şekil 6.8(b)' de görülen MNI referans uzayına normalize edilmesi sonucu oluşan boyutları 188*226 olan normalize görüntü Şekil 6.8(c)' de gösterilmektedir. Normalizasyon sonucu tüm görüntüler Şekil 6.8(c)' de görülen boyutları 188*226 olacak şekilde en küçük matris boyutuna tam olarak oturtulur. Böylece matris boyutları da standart hale getirilmiştir.



Şekil 6.8. (a) Hastalıklı Görüntü (b) MNI Referans Görüntü (c) Normalize edilmiş hastalıklı görüntü ve standart boyutlar

AHBAP programında *"GÖSTER"* butonuna basıldığı zaman herhangi bir Nifti görüntü yığını aksiyal, sagital, koronal düzlemlerde incelenebilmektedir. Bu arayüz herhangi bir işlemden sonra ortaya çıkan görüntü veya ham görüntülerin incelenmesi için SPM programının sunduğu kullanışlı bir arayüzdür (Ashburner ve Friston, 2013). Ayrıca görüntülerin matris ve voksel boyutları da display üzerinde gösterilmektedir. Şekil 6.9' da sağlıklı bir görüntünün display arayüzü ile normalizasyon sonrası ve öncesi görüntüleri üç düzlemde gösterilmektedir.



(a) (b)

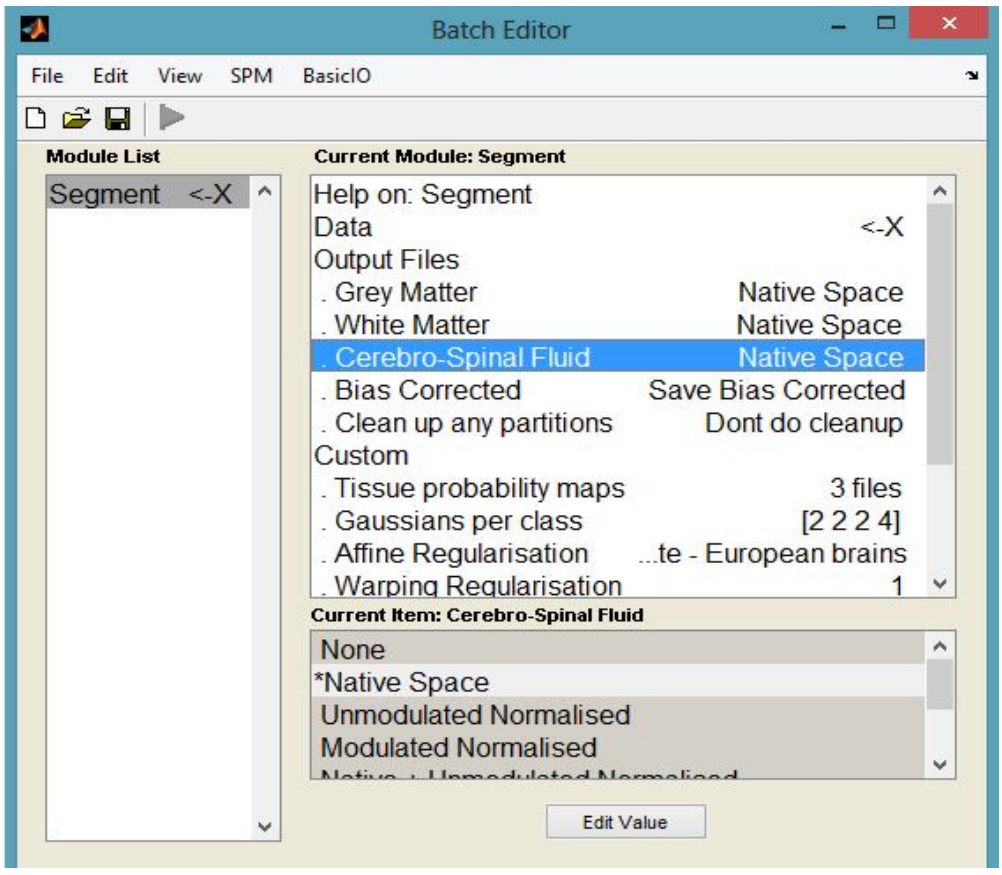
Şekil 6.9. Sağlıklı bir MR yığınının normalizasyon öncesi ve sonrası display ile gösterimi (a)Normalizasyon öncesi (b)Normalizasyon sonrası

Şekil 6.9(a)' da 500*640 matris boyutlu, 22 kesitli, 0.375*0.375*6.5 voksel boyutlu görüntünün, normalizasyon sonrası 188*226 matris boyutlu, 22 kesitli, 0.833*0.833*6.4 voksel boyutlu Şekil 6.9(b)' deki görüntüye dönüştüğü görülmektedir. Ayrıca kafa hareketinden kaynaklı açısal sapmaların düzeltildiği net bir şekilde izlenebilmektedir. Program görüntüyü 188*226 matris boyutuna simetri izlenebilecek

şekilde oturtmaktadır. Çalışma boyunca tüm dönüşüm ve işlemlerin standart uzaya oturup oturmadığı *"GÖSTER"* arayüzü ile kontrol edilmiştir.

6.5. Bölütleme

MR görüntülerinde bölütleme işlemi BM, GM, BOS bölgelerinin ayrılması için gerekli bir basamaktır. Görüntülerin yığın olarak bölütlenmesi işlemi SPM programının segmentasyon arayüzü kullanılarak yapılmıştır (Ashburner ve Friston, 2013). SPM programı bu ayrımı bölgelerin yoğunluk farklarını bölüm 4.4' te belirtilen Gaussian Mixture Model (GMM) algoritması ile gauss dağılımına uydurarak bölgelere ayırır (Özdemir, 2010). Uzman bir radyololuğun elle çizerek bir saat veya daha fazla sürede yapacağı bu bölütleme, kullanılan bilgisayarda GMM algoritması ile yaklaşık 1 dakikadan daha az bir sürede tamamlanmaktadır. GMM ile yapılan bölge ayrımında piksellere 0-255 arası olarak değerler atanır. Gerçeklenen AHBAP programında "*Bölütleme*" butonuna basıldığı zaman Şekil 6.10'daki arayüz ekrana gelir.



Şekil 6.10. SPM programı segmentasyon arayüzü

Arayüz üzerinden dört parametrenin girilmesi gerekmektedir. "*Gray Matter*", "*White Matter*", "*Cerebro-Spinal Fluid*" kısımları "*Native Space*" olarak ayarlanmalıdır. "Data" kısmına bir önceki basamakta elde edilen normalize edilmiş görüntüler verilerek run komutuna basılır. İşlem sonunda BM, GM, BOS görüntüleri bir yığın olarak üç adet Nifti formatında dosyada kaydedilir. Şekil 6.11' de bir kesit için bulunan BM, GM, BOS görüntüleri verilmiştir.

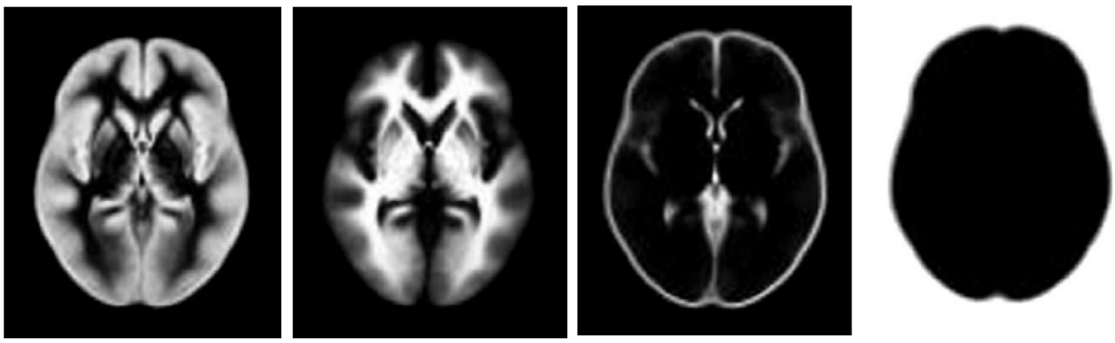


(a) (b) (c) (d)

Şekil 6.11. Tek bir kesit için elde edilen görüntüler (a) Normalize görüntü (b) Gri Madde (c) Beyaz Madde (d) Beyin Omirilik Sıvısı

Bölütleme sonucu oluşturulan BM, GM, BOS görüntüleri hacimsel hesapları analiz sırasında bir öznitelik olarak kullanılacak, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olup olmadığına bakılacaktır.

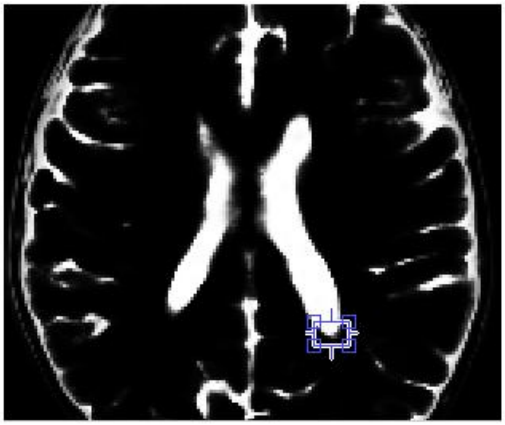
SPM programı GMM algoritması ile bölütleme için bayes kuralı ve daha daha önceden bölütlenmiş çok sayıda MR görüntüsünden türetilmiş öncül (prior) olasılık haritalarını kullanarak her bir vokselin her bir doku sınıfına ait olma olasılığını hesaplamaktadır (Ashburner ve Friston, 2000). Şekil 6.12' de GM, BM, BOS ve tüm beyin için öncül olasılık haritaları gösterilmektedir.



(a) (b) (c) (d)

Şekil 6.12. (a) GM (b) BM (c) BOS (d) Tüm beyin öncül olasılık doku haritaları

Bölütleme işlemi sonucu her bir voksele uint8 formatında 0-255 arası dokulara benzerlik durumlarına göre değerler atanır. Şekil 6.13' te bir BOS görüntüsünde yaklaştırılan bölgeki piksel dağılımının sayısal değerleri gösterilmektedir.

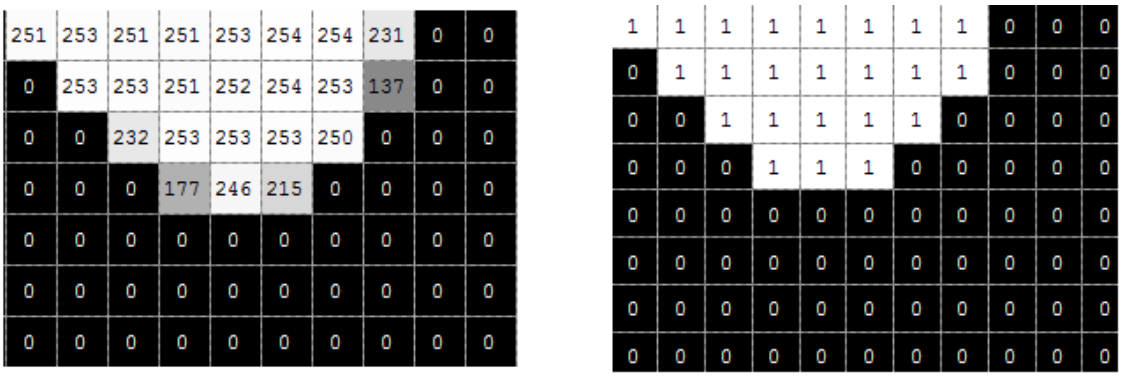


251	253	251	251	253	254	254	231	13	0	0
57	253	253	251	252	254	253	137	3	0	0
0	28	232	253	253	253	250	80	4	0	0
0	0	25	177	246	215	87	29	2	0	0
0	0	0	6	30	84	64	14	1	0	0
0	0	0	0	2	7	11	1	0	0	0
0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0

(a) (b)

Şekil 6.13. (a) BOS görüntüsü (b) Mavi renk ile alınan bölgedeki piksellerin sayısal dağılımı

Hacim hesabı için, normalizasyon işlemi sırasında belirlenen [0.833 0.833 6.4] voksel boyutları kullanılacaktır. Dolayısıyla bir voksel için hacim miktarı 4.4409 mm^3' tür. Bir kesit için hacim miktarı, o kesit üzerindeki toplam piksel sayısının voksel hacmi ile çarpılması sonucu elde edilmektedir. Ancak Şekil 6.13(b)' de görüldüğü gibi BOS' a ait olmayan bölgelerde sayısal olarak küçük değerler olmasına rağmen pikseller bir değer almaktadır. Ayrıca BOS' un komşu pikselleride 255' e yakın değerler almaktadır. Dolayısıyla hacim hesabında gerekli olan anlamlı piksel sayısının bulunması için sayısal olarak anlamsız olan piksel değerlerinin atılması gerekmektedir. Bu işlem için ön planı oluşturan aktif piksellerle, arka planı oluşturan pasif pikseller için bir eşik değeri belirlenecek ve aktif pikseller 1 değerine atanacaktır. Uzman radyoloğun da görüşleri alınarak 100 piksel değeri altındaki pikseller pasif, üzerindeki pikseller ise aktif olarak belirlenmiştir. Aktif olan piskellere 1 değeri atanarak kesit üzerindeki toplam piksel sayısı pratik bir şekilde hesaplanmaktadır. Bu işlem tüm hacim hesaplamaları GMM ile bölütlenen GM, BM ve BOS görüntülerinin tüm kesitlerinde tekrarlanmaktadır. Şekil 6.14' te, Şekil 6.13' te gösterilen bölge için 100 piksel değeri altındaki piksellerin atılması, üzerindeki pikselllere ise 1 değeri verilmesi gösterilmektedir.



251	253	251	251	253	254	254	231	0	0
0	253	253	251	252	254	253	137	0	0
0	0	232	253	253	253	250	0	0	0
0	0	0	177	246	215	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(a)

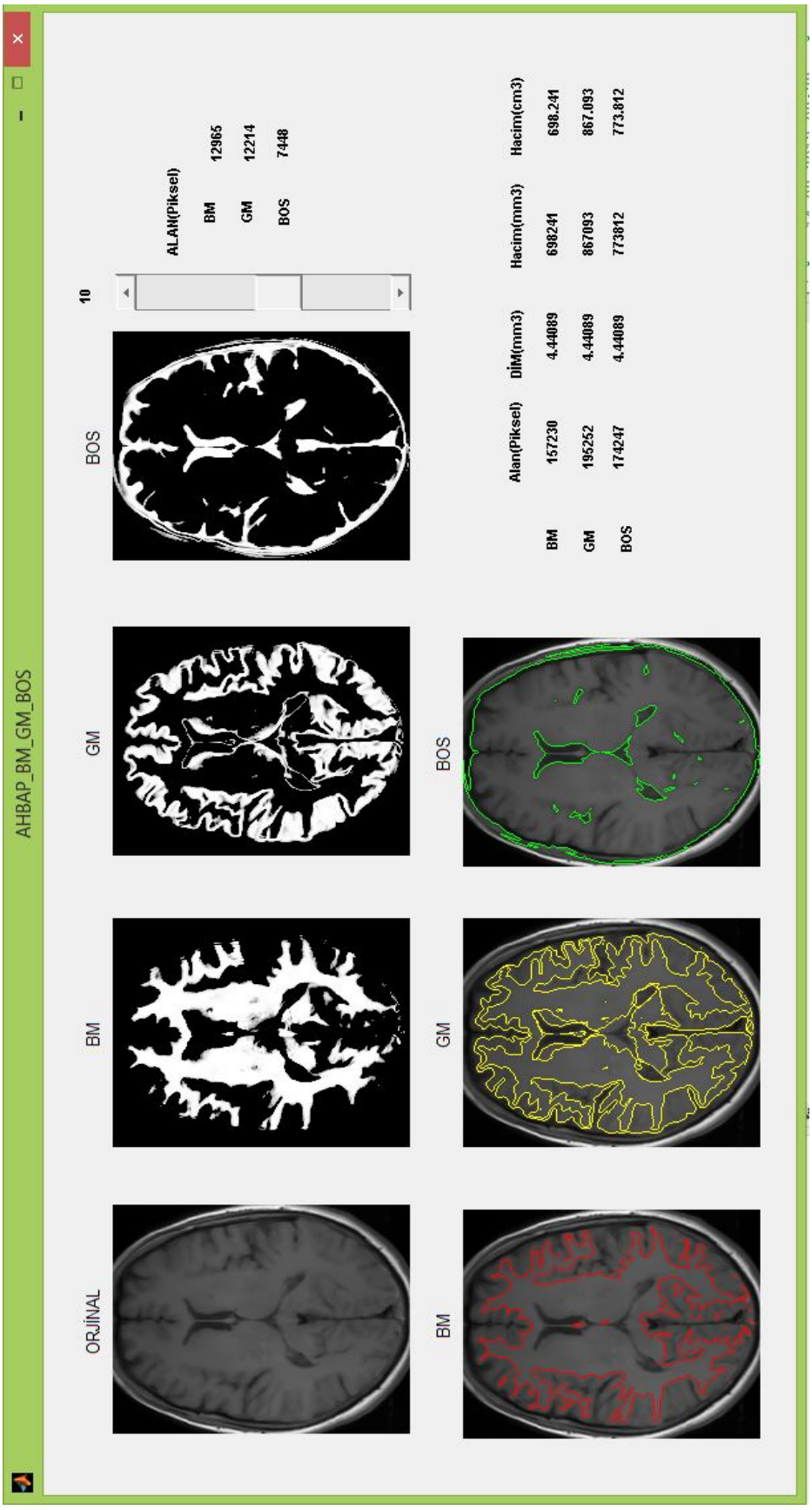
1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(b)

Şekil 6.14. (a) 100 değeri altındaki piksel değerlerinin atılması (b) 100 değeri üzerindeki piksellere 1 değeri verilmesi

Bölütlenen MR görüntüsünün herbir kesitindeki BM, GM, BOS değişimlerini ve hacim hesaplarını inceleyebilmek için *"AHBAP_BM_GM_BOS"* isminde alt bir arayüz geliştirilmiştir. Aynı zamanda bu bölgelerin normalize görüntüde çevreleri çizdirilerek oluşan atrofiler net hale getirilmiştir.

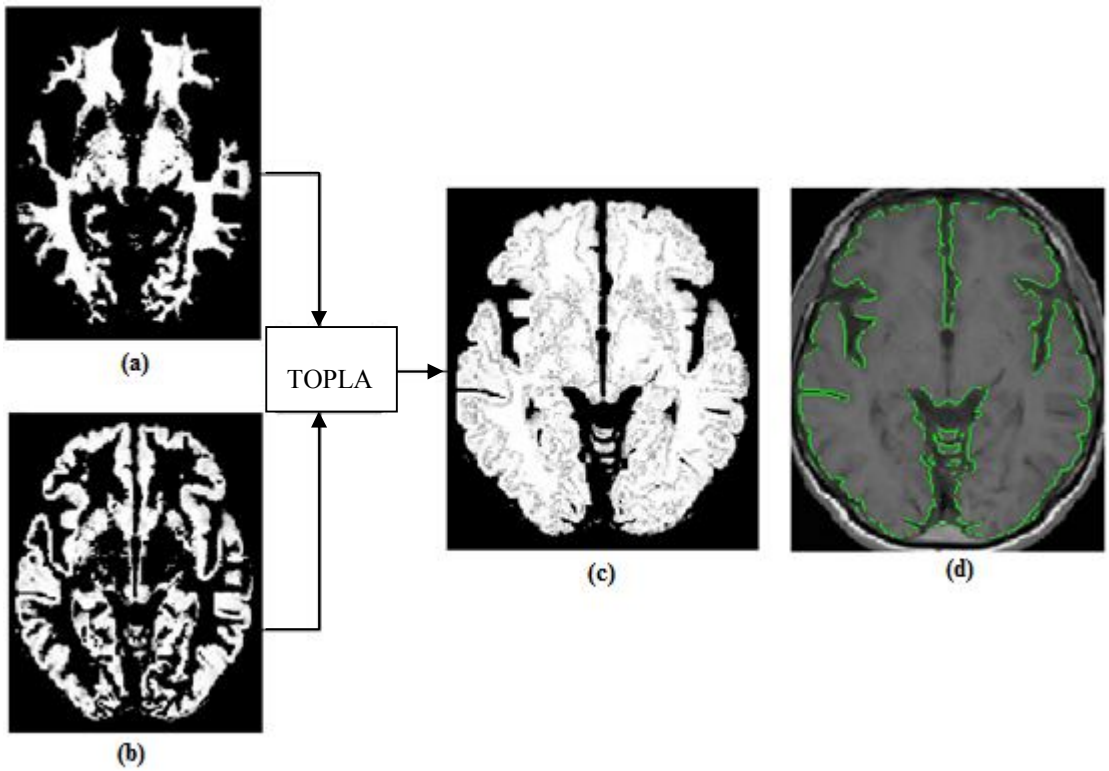
Bölütleme işlemi sonunda normalize görüntü, BM, GM, BOS görüntü yığınları gelen dosya alma arayüzleri ile Nifti formatında alınarak Şekil 6.12' deki arayüze gönderilir. Şekil 6.12 ile bir yığın boyunca BM, GM, BOS görüntü ve sınırlarındaki değişiklik tek tek izlenebilmektedir. Ayrıca her bir kesit görüntü üzerindeki piksel sayıları sayılarak, bir yığındaki toplam piksel sayısına ulaşılabilmektedir. Toplam piksel sayısı voksel boyutu ile çarpılırsa bir yığının toplam hacmine ulaşılabilir. Şekil 6.15' de *"AHBAP_BM_GM_BOS"* isimli gerçeklenen alt arayüzde herbir kesit için piksel sayıları, bir yığın için toplam piksel sayısı, bir yığın için toplam hacim miktarı ve BM, GM, BOS bölgerinin normalize görüntüde çevrelerinin çizdirilmiş şekilleri gösterilmektedir.



Şekil 6.15. AHBAP GM_BM_BOS alt arayüzü

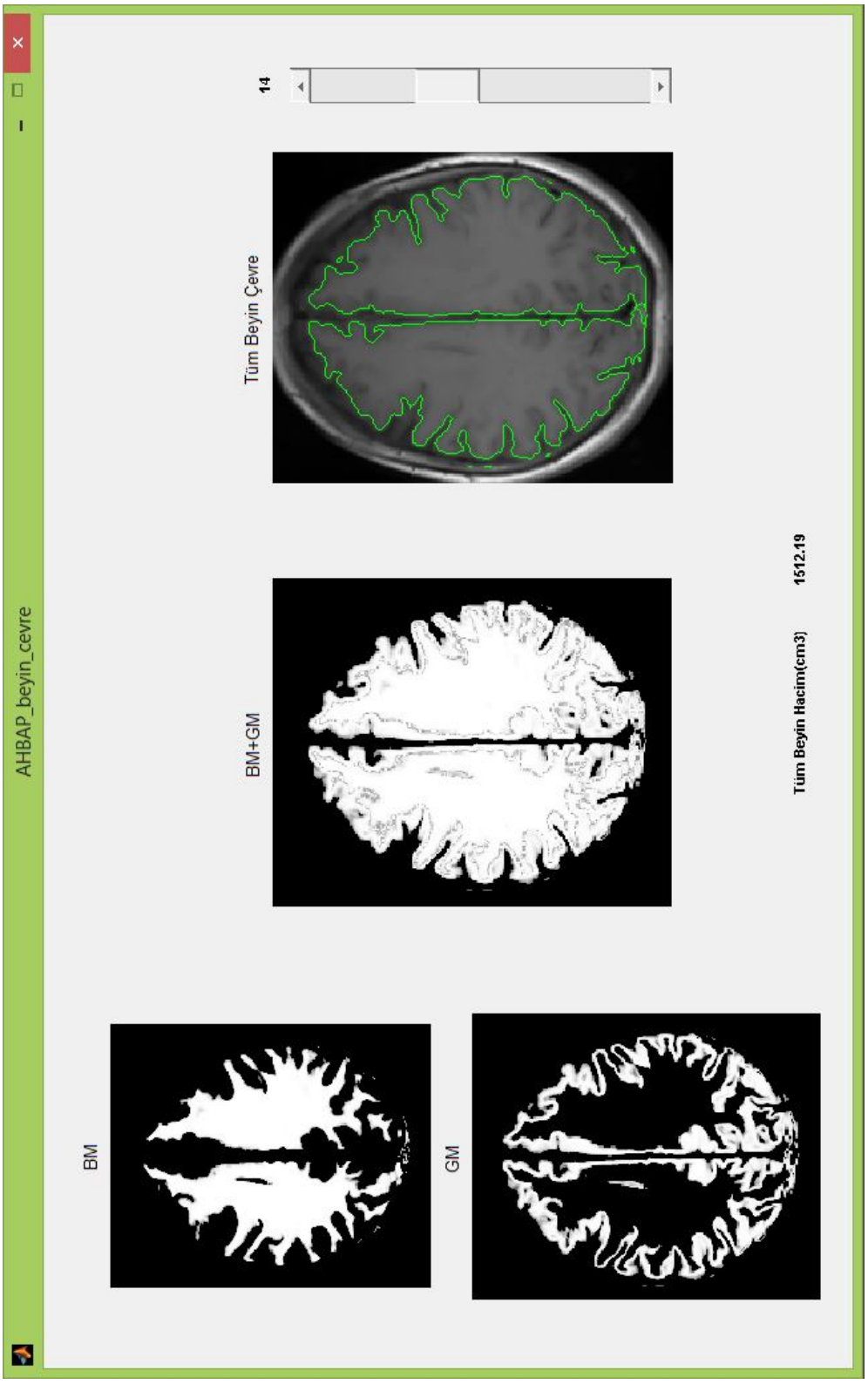
6.6. Tüm Beyin Çevre Çizimi ve Hacim Hesabı

Tüm beyin çevresi bölütleme işlemi sonucu elde edilen BM ve GM bölgelerinin toplanması ile elde edilmiştir. Herbir kesitte bu bölgeler toplanarak tüm beyini temsil eden yeni bir üç boyutlu matris oluşturulur. Bu matris içerisinde önplanı oluşturan pikseller toplanıp, voksel hacmi ile çarpılırsa tüm beyin hacim hesabına gidilebilmektedir. Şekil 6.16' da tek kesit için BM ve GM toplanması ve aynı kesit için normalize edilmiş görüntüde beyin çevresinin çizdirilmesi gösterilmektedir.



Şekil 6.16. BM ve GM toplanarak tüm beyin eldesi (a) BM (b) GM (c) Tüm Beyin (d) Orijinal görüntüde tüm beyin çevresinin çizdirilmesi

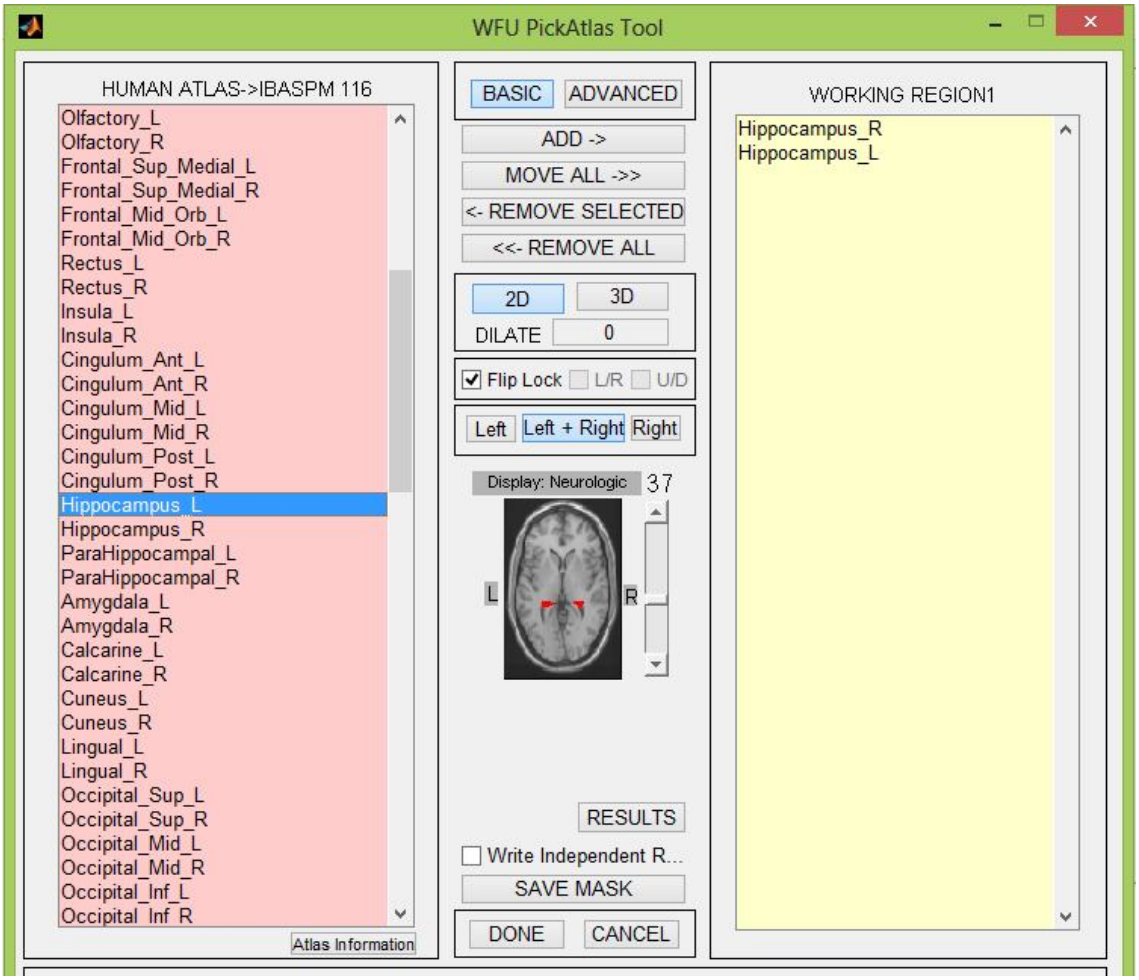
Tüm beyin çevresinin çizdirilmesi, beyin çevresinin herhangi bir nedenden dolayı oluşan değişimini daha net gösterebilir. Çevre çizimi ile sulkus ve giruslardaki değişimler belirgin hale getirilmiştir. Şekil 6.17' de gerçeklenen GUI' de "*Beyin Çevre Çizimi*" butonuna basıldığı zaman BM, GM, normalize görüntünün giriş olarak alınması ile 22 kesitli bir görüntüde, her bir görüntünün çevre çizimi gösterilebilmektedir.



Şekil 6.17. AHBAP_beyin_cevre alt arayüzü

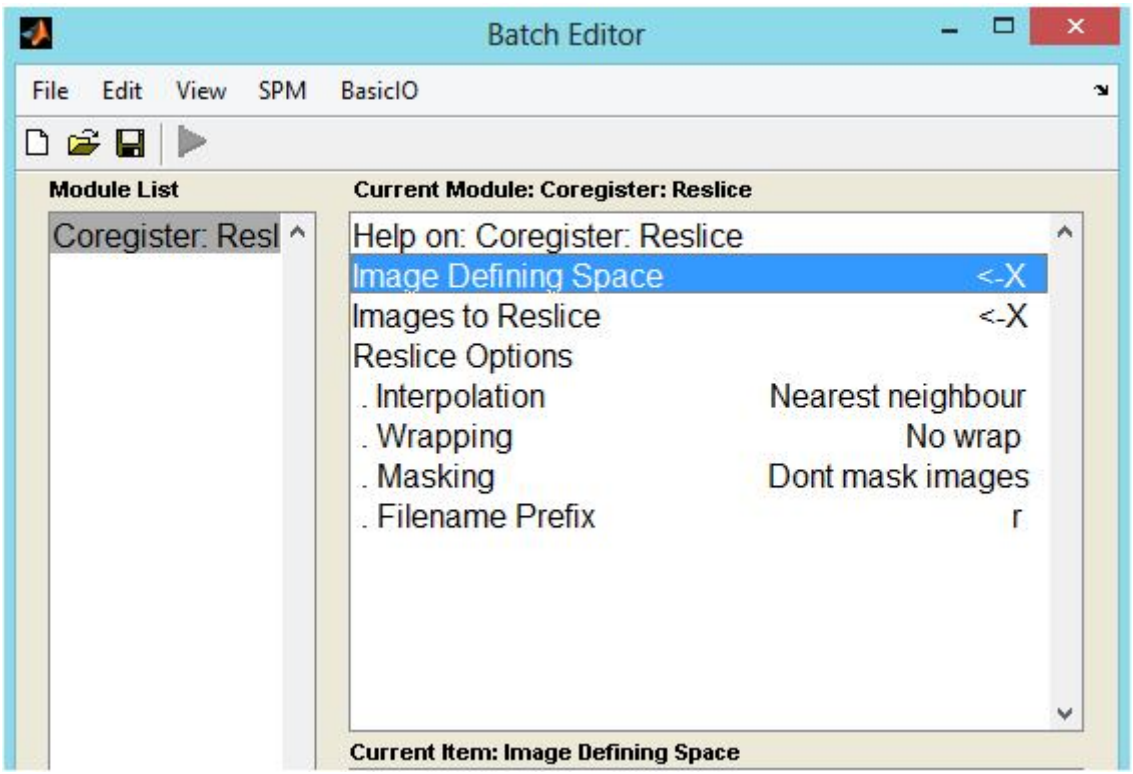
6.7. Hipokampus-Amigdala Çevre Çizimi ve Hacim Hesabı

Limbik sistemin bir parçası olan hipokampus ve amigdalanın çevreleri atlas tabanlı bölütleme yöntemi ile bulumuştur. Hipokampus ve amigdala maskeleri 22 kesite uyacak şekilde AHBAP programı harici oluşturulmuştur. Oluşturulan 22 kesitlik maskeler tüm görüntüler için standart olacağından bir kere oluşturulup tüm görüntülerde kullanılmıştır. Bu işlem maskelerin elektronik atlastan oluşturulması ve maskelerin orjinal görüntü boyutlarına *"Coregister"* işlemi ile indirgenmesi olmak üzere iki adımdan oluşmaktadır. Atlas olarak MNI' nın oluşturduğu atlas referans alınmış, maskeler ise Wake Forest University (WFU)' nun geliştirdiği wfu pick atlas ile oluşturulmuştur. WFU Pick Atlas kütüphanesi MATLAB' ın kendi kütüphanelerine eklenerek, MATLAB ekranına wfu_pickatlas yazılırsa Şekil 6.18' deki araç kutusu ekrana gelir.



Şekil 6.18. WFU Pick Atlas Arayüzü

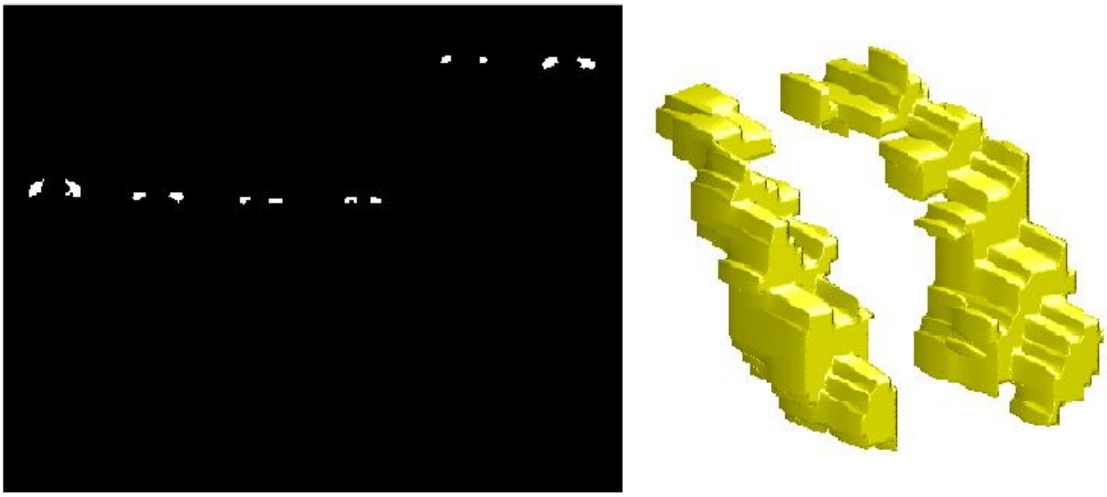
WFU MNI' nın beyin MR'ında parsellediği 116 bölgenin maskesini oluşturmada pratik bir kullanım sağlamaktadır. Ekranın sol bölgesinden istenilen bölgeler seçilerek sağ tarafa aktarılır. Şekil 6.18' de sağ ve sol hipokampus bölgeleri seçilmiş olup, ekran üzerindeki beyin MR görüntüsünde kırmızı renk ile sağ ve sol hipokampus bölgeleri gösterilmektedir. Ekran üzerinde "*SAVE MASK*" butonuna basıldığı zaman matris boyutu 91*109, kesit sayısı 91 ve voksel boyutu 2*2*2 olan MNI uzayına çakıştırılmış Nifti formatında maske elde edilir. Ancak oluşturulan maske çalışmada kullanılan data boyutları ile uyuşmamaktadır. İşlenecek data ile maskeleri aynı koordinatlara getirmek için SPM programında kullanılan coregister aracından faydalanılmıştır. SPM programında *"Coregister"* aracına girildiği zaman Şekil 6.19' daki arayüz ekrana gelmektedir (Ashburner ve Friston, 2013).



Şekil 6.19. Coregister Arayüzü

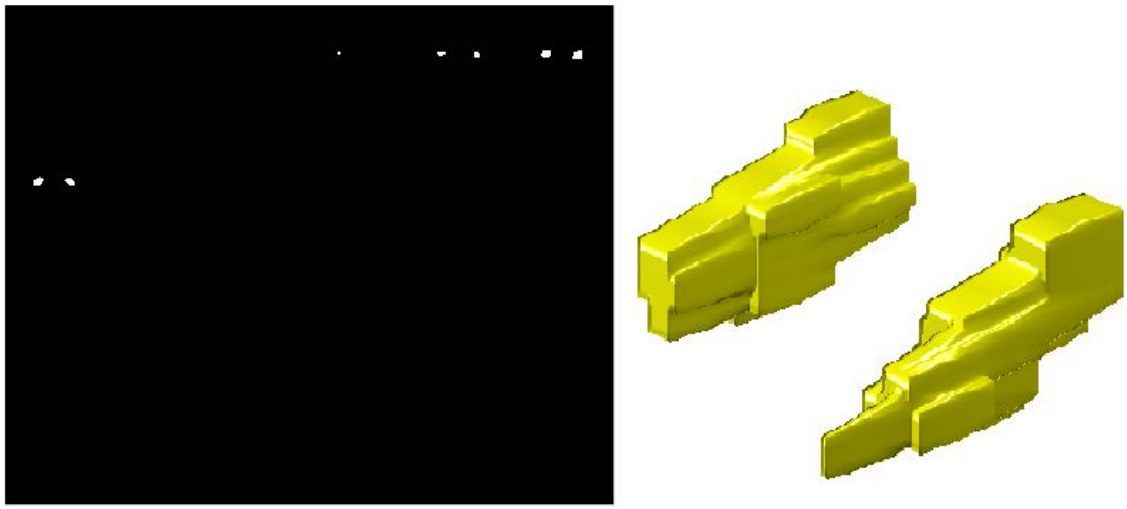
Coregister işleminde iki parametrenin girilmesi gerekmektedir. *"Image Defining Space"* kısmına kullanılacak olan data, *"Image to Reslice"* kısmına datalara çakıştırılmak istenen maske girilmektedir. "*Run*" komutu ile beraber maske, normalize görüntü boyutlarına getirilir ve aynı kesit sayısına dilimlenir. Böylece WFU Pick Atlas ile oluşturulan 91*109 matris boyutlu, 91 kesitli, 2*2*2 voksel boyutlu hipokampus ve amigdala maskeleri, normalize görüntüdeki 188*264 matris boyutlu, 22 kesitli ve

0.833*0.833*6.4 voksel boyutlu olacak hale getirimiştir. Şekil 6.20' de 22 kesitli hipokampus maskesi ve üç boyutlu modeli, Şekil 6.21' de amigdala maskesi ve üç boyutlu modeli gösterilmektedir.



(a) (b)

Şekil 6.20. (a) 22 kesitli hipokampus maskesi (b) Hipokampus üç boyutlu modeli

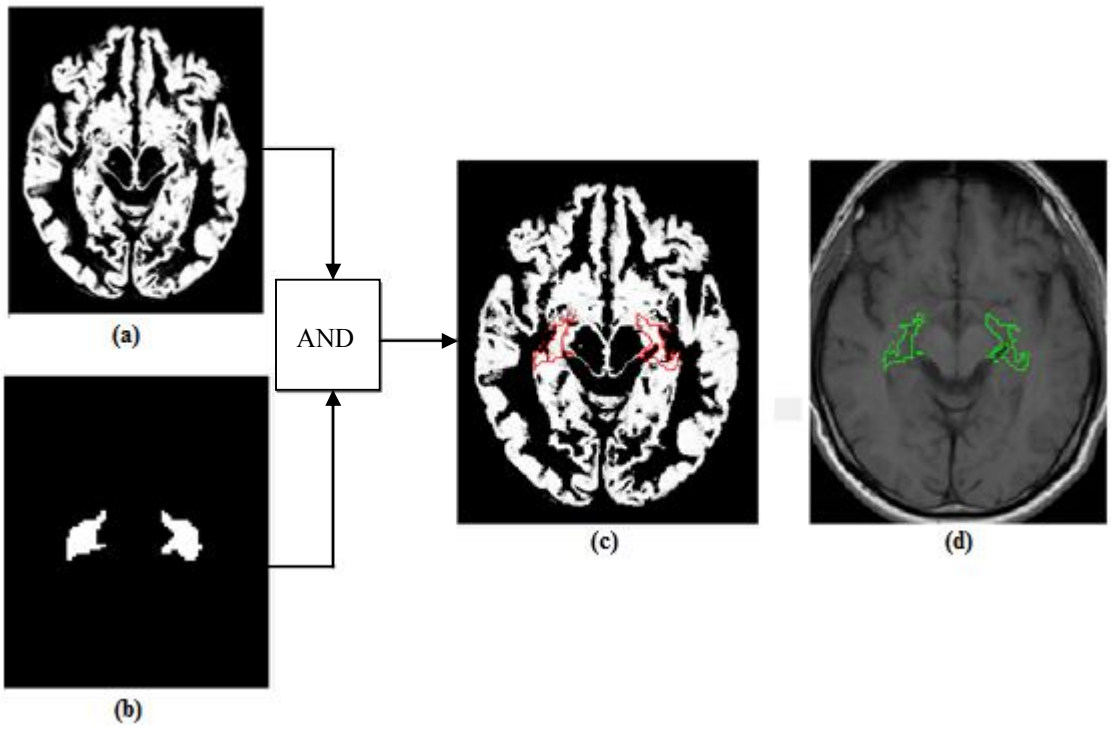


(a) (b)

Şekil 6.21. (a) 22 kesitli amigdala maskesi (b) Amigdala üç boyutlu modeli

Şekil 6.20' de 22 kesitlik hipokampus maskesinde 6 kesitte hipokampus bölgesi bulunmakta, Şekil 6.21' de 22 kesitlik amigdala maskesinde 4 kesitte amigdala bölgesi bulunmaktadır. Hipokampus ve amigdala beyinde gri maddenin bir parçası olduğu için, normalize edilmiş beyin MR görüntülerinin bölütlenmesi sonucu ortaya çıkan GM ile,

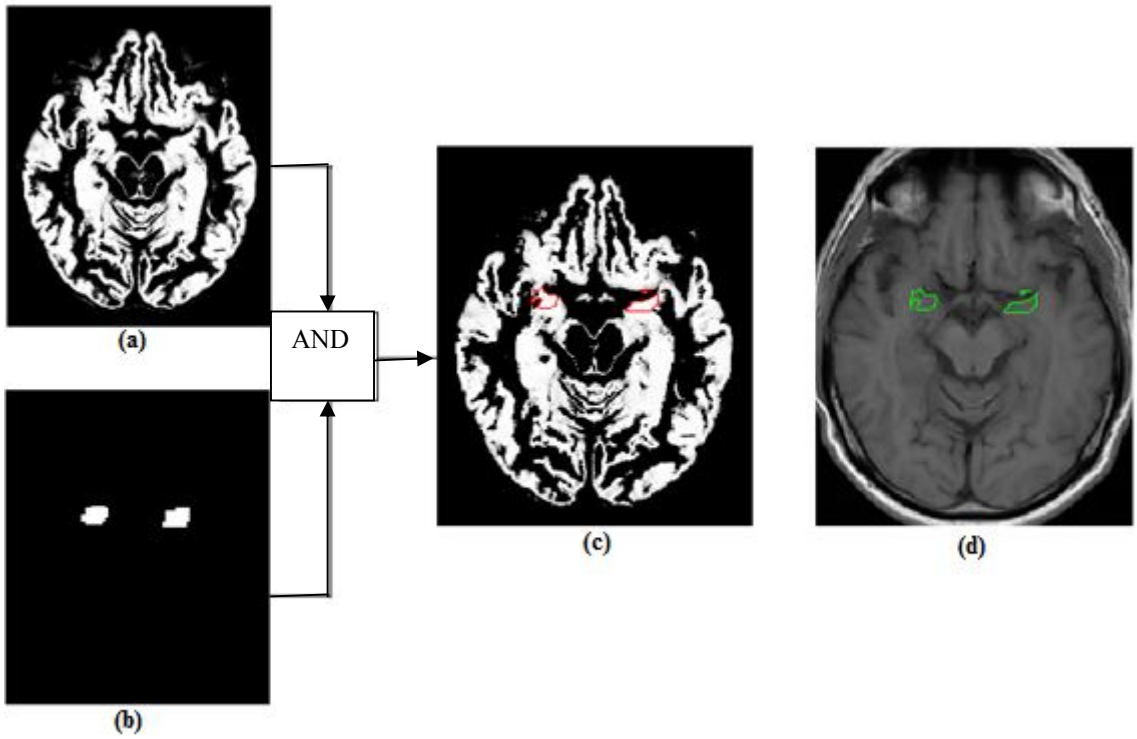
oluşturulan maskeler *"AND"* işlemine tabi tutularak, maske altında kalan bölgeler bulunur. Daha sonra bu bölgeler altında kalan piksel sayıları toplanarak voksel boyutu ile çarpılır. Böylece hipokampus ve amigdala hacimleri hesaplanabilmektedir. Çalışma kapsamında hipokampus ve amigdala maskleri sağ, sol ve tüm maske olmak üzere üçer adet elektronik atlastan oluşturulmuştur. Daha sonra coregister işlemi ile tüm maskeler normalize görüntü boyutunda dilimlenerek Nifti formatında kaydedilmiştir. Oluşturulan maskeler, tüm denek görüntüleri normalize edildiği için ortak olarak kullanılmış olup, her denek için ayrı ayrı maske oluşturulmamıştır. Şekil 6.22' de 22 kesitli bir görüntünün 7. kesiti için GM ve hipokampus maskesinin *"AND"* işlemine tabi tutulması sonucu ortaya çıkan bölge ve normalize görüntüde hipokampus bölge sınırlarının çizilmesi gösterilmektedir.



Şekil 6.22. (a) Gri Madde (b) Hipokampus 3. Maske (d) AND işlemi sonucu hipokampus bölgesinin GM üzerine çizdirilmesi (d) Orijinal görüntü üzerinde hipokampus bölgesinin çizdirilmesi

Şekil 6.22' deki görüntüde 7. kesit için hipokampus bölgesi için yapılan işlem 5, 6, 8, 9, 10. kesitler için yapılırsa, hipokampus altında kalan toplam piksel sayısı 2260 adet olarak hesaplanmaktadır. Voksel hacmi 4.441 mm^3 olup, toplam piksel sayısı ile voksel hacmi çarpılırsa toplam hipokampus hacmi 10036.4 mm^3 olarak hesaplanmıştır. Hacim cm^3 cinsinden tekrar hesaplanırsa 10.036.4 cm^3 olmaktadır. Toplam hipokampus hacminin 4.7162 cm^3 sağ hipokampus, 5.3202 cm^3' ünü sol hipokampus

oluşturmaktadır. Amigdala için, hipokampus hacim hesabı ve çevre çiziminde kullanılan aynı yöntem kullanılmıştır. Şekil 6.23' te 22 kesitlik görüntüdeki 6. Kesit üzerinde maske ile GM' nin "AND" işlemine tabi tutulması sonucu oluşan bölge ve normalize görüntüde çevre çizimi gösterilmektedir.

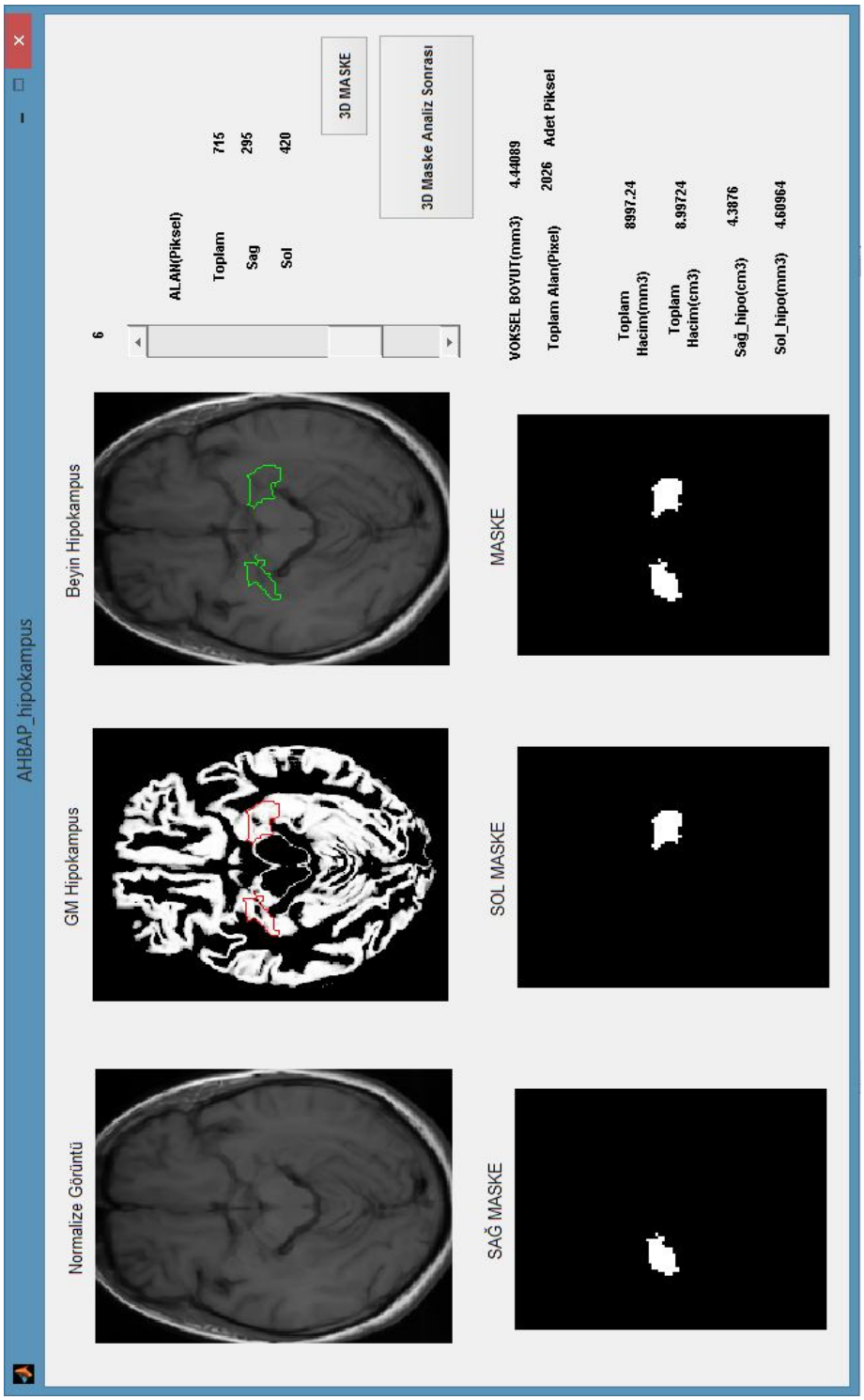


Şekil 6.23. (a) Gri Madde (b) Amigdala 2. Maske (c) AND işlemi sonucu amigdala bölgesinin GM üzerine çizdirilmesi (d) Orijinal görüntü üzerinde amigdala bölgesinin çizdirilmesi

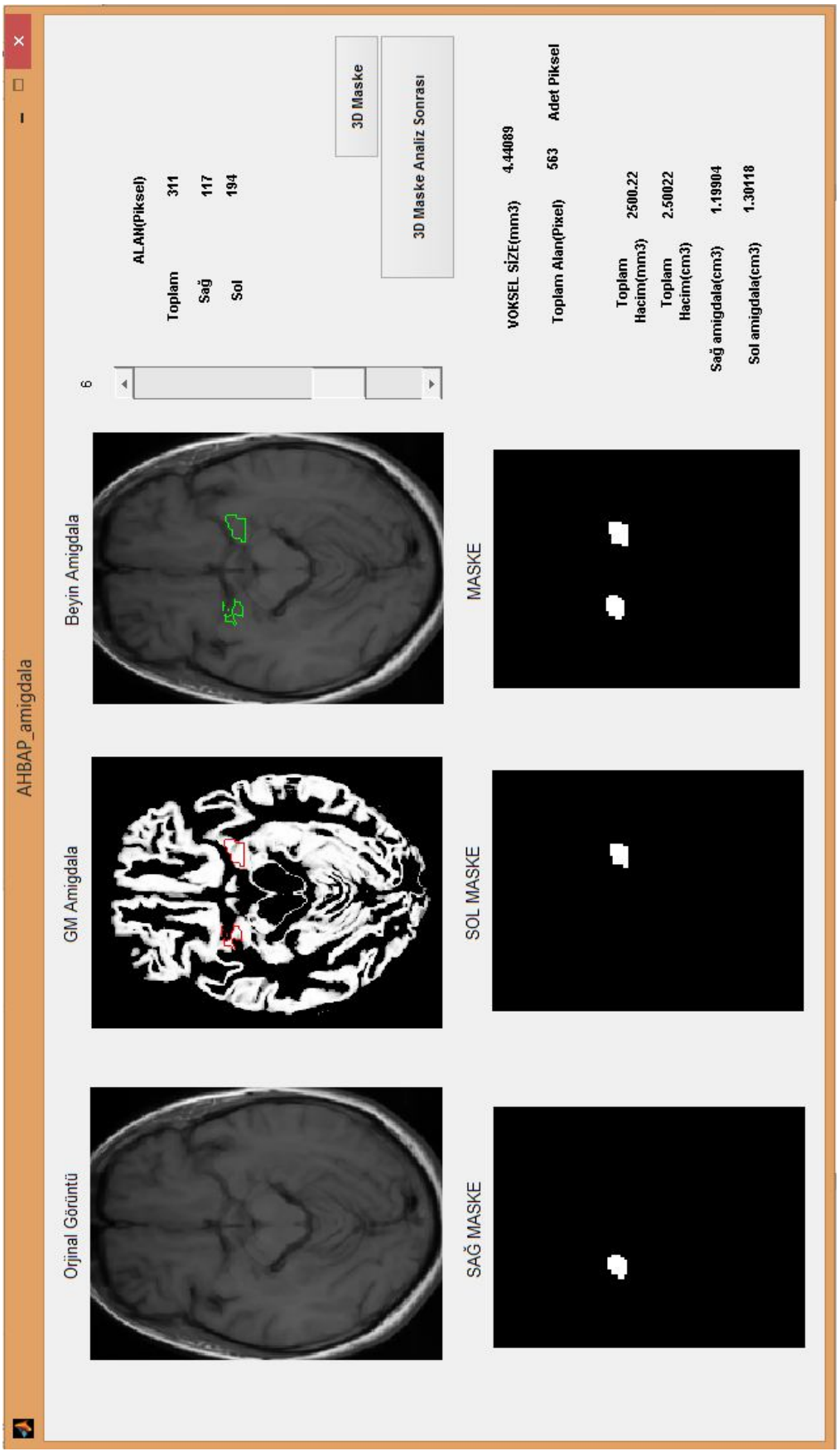
Şekil 6.20' deki görüntüde 6. kesit için yapılan işlem, 4,5,7. kesitler için de yapılırsa, amigdala bölgesi altında kalan toplam piksel sayısı 713 adet olarak hesaplanmaktadır. Voksel hacmi 4.441 mm^3 olup, toplam piksel sayısı ile voksel hacmi çarpılırsa toplam amigdala hacmi 3166.35 mm^3 olarak hesaplanmıştır. Hacim cm^3 cinsinden tekrar hesaplanırsa 3.16635 cm^3 olmaktadır. Toplam amigdala hacminin 1.53211 cm^3 sağ amigdala , 1.63425 cm^3' ünü sol amigdala oluşturmaktadır.

Hipokampus ve amigdala için yapılan ölçümler tüm deneklerde hesaplanmış olup, denekler arası farklılıklar araştırılmıştır. Ölçümlerin hızlı ve kolay bir şekilde yapılması için AHBAP programında *"Hipokampus"* butonu ile sağ, sol ve tüm hipokampus hacim hesabı ve çevre çizimi, *"Amigdala"* butonu ile sağ, sol ve tüm amigdala hacim hesabı ve çevre çizimi pratik bir şekilde yapılabilmektedir. Ayrıca analiz sonrası ve öncesi üç boyutlu modellere bakılabilmektedir. Butonlara basıldığı

zaman normalize görüntü, GM ve tüm maskeler giriş olarak alınmaktadır. Hipokampus sekmesi ile gelen "AHBAP_hipokampus" alt arayüzü Şekil 6.24' de, Amigdala sekmesi ile gelen "AHBAP_amigdala" alt arayüzü Şekil 6.25' de verilmiştir.



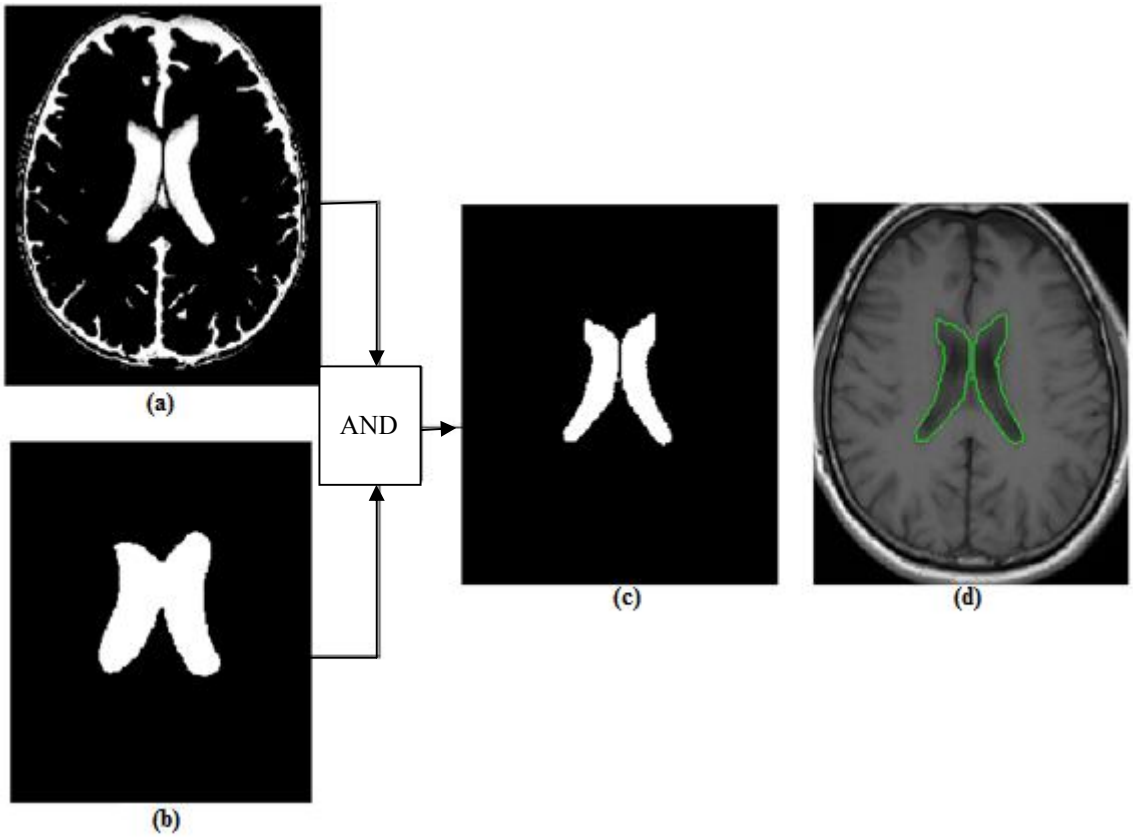
Şekil 6.24. AHBAP_hipokampus alt arayüzü



Şekil 6.25. AHBAP_amigdala alt arayüzü

6.8. Lateral Ventrikul Çevre Çizimi ve Hacim Hesabı

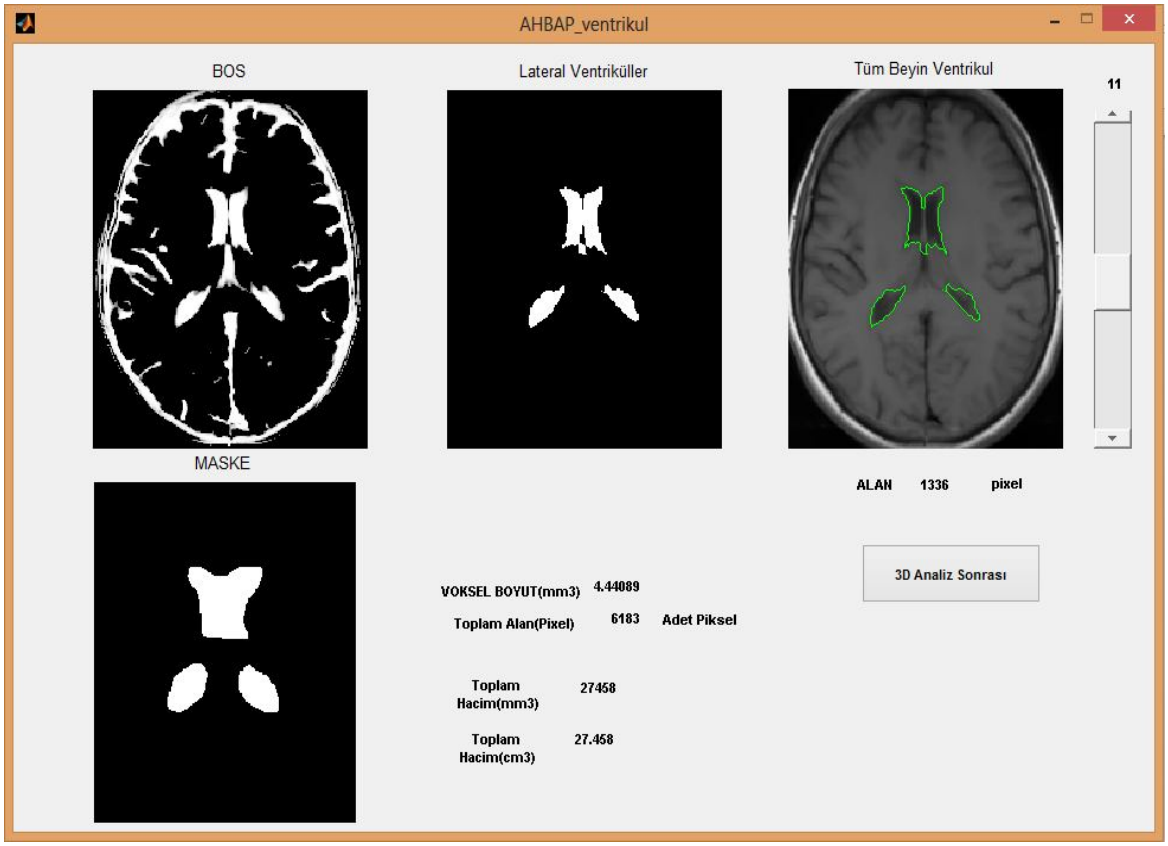
Lateral Ventrikul çevre çizimi ve hacim hesabı için bölütleme sırasında elde edilen BOS görüntülerinden faydalanılmıştır. LV beynin orta kısmında bulunup içi beyin omirilik sıvısı ile doludur. Bölütleme esnasında BOS görüntülerinin piksel değerleri 0-255 arası değerler almaktadır. LV çevre çizimi için MRIcro programından manuel olarak maskeler elde edilerek Nifti formatında bir yığın olarak kaydedilmektedir. Yığındaki herbir maske ile ilgili BOS görüntüsü *"AND"* işlemine tabi tutularak altında kalan alan, kullanılan kesit için LV çevresini vermektedir. Her kesit için bu işlem tekrarlanarak toplam piksel sayısından LV hacmine gidilebilmektedir. Şekil 6.26' da MRIcro ile manuel çizilen maske ve BOS görüntüsünün AND işlemine tatbi tutulması sonucu LV çevresinin normalize görüntüde çevresinin çizdirilmesi gösterilmektedir.



Şekil 6.26. (a) Beyin Omirilik Sıvısı (b) MRIcro ile çizilen maske (c) BOS ile maskenin AND işlemi sonucu altında kalan bölge (d) Normalize görüntüde LV sınırlarının çizdirilmesi

Şekil 6.26' da verilen kesit için BOS ile maskenin AND işlemi sonucu, ortaya çıkan bölgedeki piksel sayısı 2176 adettir. Normalize görüntüdeki voksel boyutu ile piksel sayısı çarpılırsa bu kesit için hacim miktarı 9.6634 cm^3 bulunur. Bu yöntemle tüm kesitlerdeki LV sınırları bulunarak, toplam piksel sayısından toplam LV hacmine gidilebilmektedir.

AHBAP programında *"Lateral Ventrikul"* butonuna basıldığı zaman Şekil 6.27' de verilen AHBAP_ventrikul alt arayüzü gelmektedir. Arayüz üzerinden tek tek kesit olarak ventrikuller incelenebilmekte, toplam hacim hesabı otomatik olarak hesaplanabilmektedir. Aynı zamanda analiz sonrası üç boyutlu gösterim *"3D Analiz Sonrası"* butonu ile izlenebilmektedir.

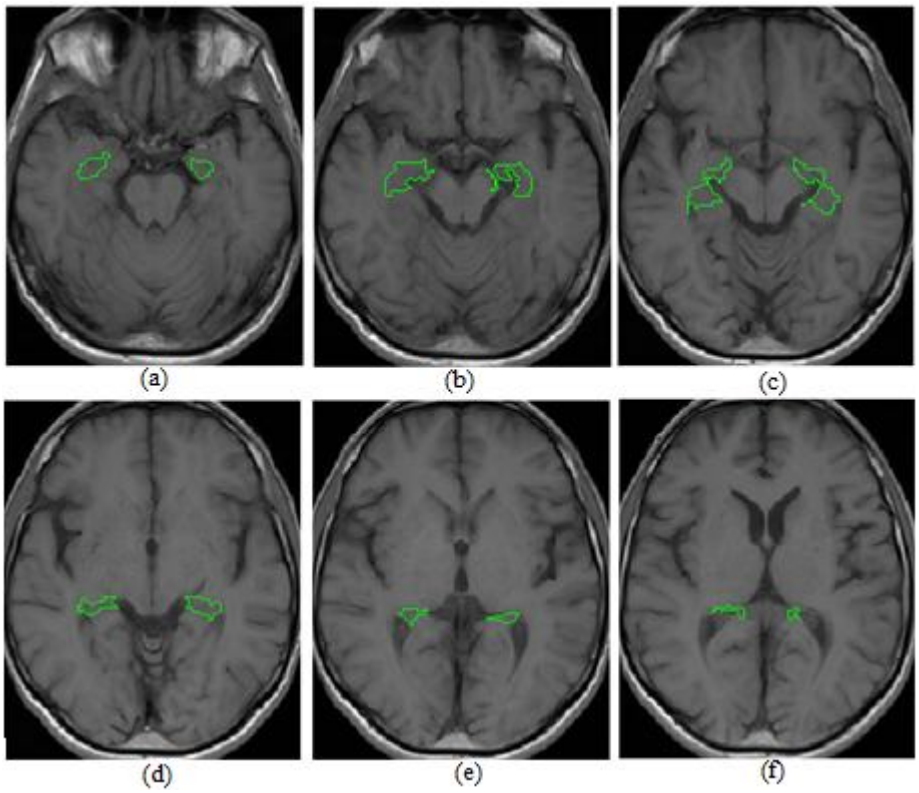


Şekil 6.27. AHBAP_ventrikul alt arayüzü

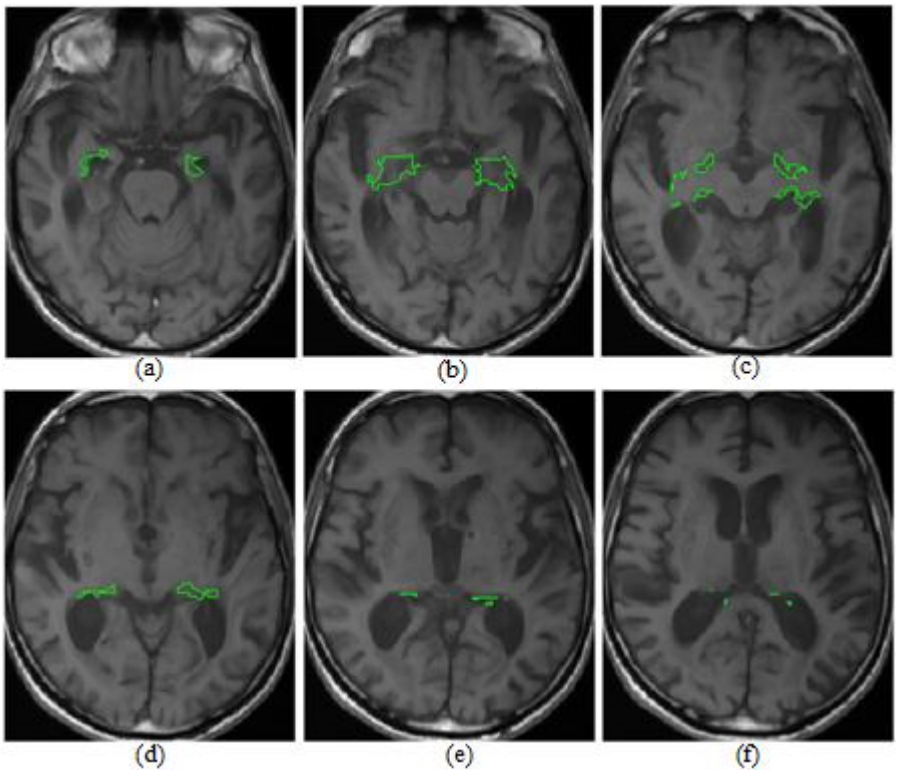
7. ALZHEİMER VE NORMAL MR GÖRÜNTÜLERİNİN ANALİZİ

Tez çalışmasında kullanılan 13 normal , 17 AH MR görüntü yığınlarının tüm analizi AHBAP programı ile yapılmıştır. Analiz sonucu olarak BM, GM, BOS, tümbeyin, hipokampus, amigdala ve lateral ventrikul (LV) hacimleri hesaplanmış ve bu bölgelerin sınırları incelenmiştir. Özellikle hastalığın özniteliği olarak hipokampus, amigdala, LV hacim ve sınırları H-5 kodlu hasta ve S-1 kodlu sağlıklı iki MR görüntü yığınında incelenecek, daha sonra 30 denekle yapılan hesaplamaların sonuçları iki tablo halinde verilecektir. BM, GM, BOS ve tüm beyin hacim sonuçları, bazı görüntülerde tüm beyin MR' ı bulunmadığı için hesapları verilmiş ancak değerlendirmeye alınmamıştır.

AH tanısı konulan hasta MR görüntülerinde hipokampusta atrofi gözlemlenmiştir. Kullanılan tüm 22 kesitlik MR görüntülerinde 6 kesit üzerinde hipokampus sınırları bulunmaktadır. Şekil 7.1' de S-1 MR görüntüsünde 6 kesit için sınırlar, Şekil 7.1' de H-5 AH MR görüntüsünde 6 kesit için sınırlar gösterilmektedir.

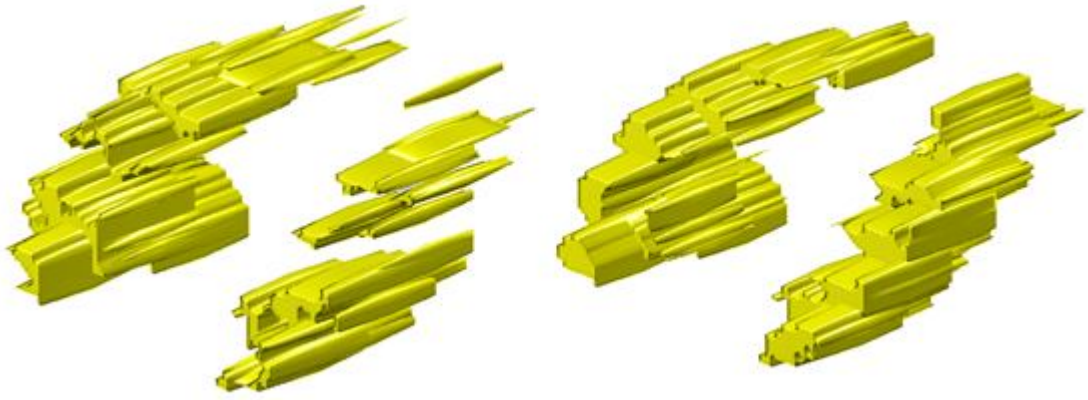


Şekil 7.1. Sağlıklı S-1 MR görüntülerinde hipokampus çevreleri (a) 5. kesit (b) 6. kesit (c) 7. kesit (d) 8. kesit (e) 9. kesit (f) 10. kesit



Şekil 7.2. Hastalıklı H-5 MR görüntülerinde hipokampus çevreleri (a) 5.kesit (b) 6. kesit (c) 7. kesit (d) 8. kesit (e) 9. kesit (f)10. kesit

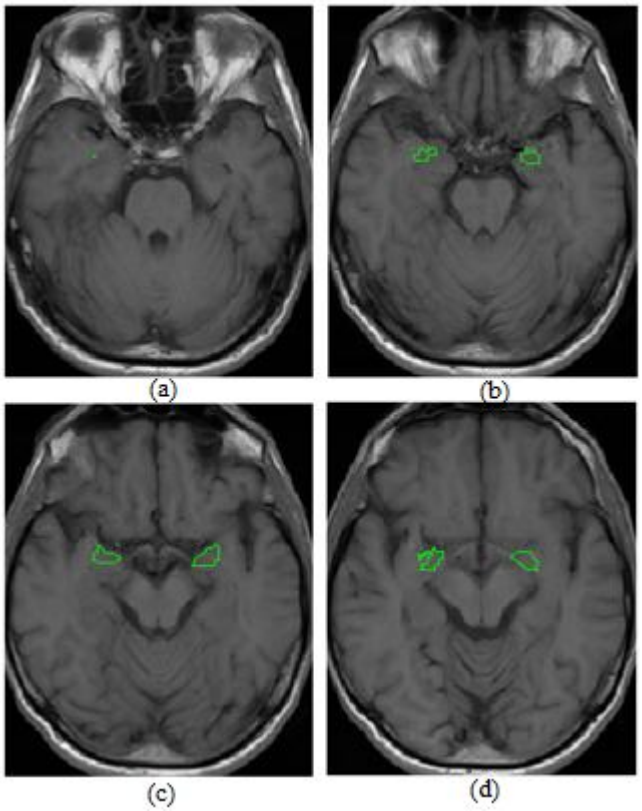
Şekil 7.1' de verilen sağlıklı S-1 MR görüntüsü için sağ hipokampus hacmi 5.83 cm^3, sol hipokampus 5.33 cm^3 olarak ölçülmüştür. Şekil 7.2' de verilen hastalıklı H-5 MR görüntüsü için sağ hipokampus 4.21 cm^3, sol hipokampus 3.26 cm^3 olarak ölçülmüştür. Ayrıca oluşan atrofi üç boyutlu modelde de net bir şekilde görülmektedir. Şekil 7.3' te normal ve hastalıklı üç boyutlu hipokampus görüntüsü verilmiştir.



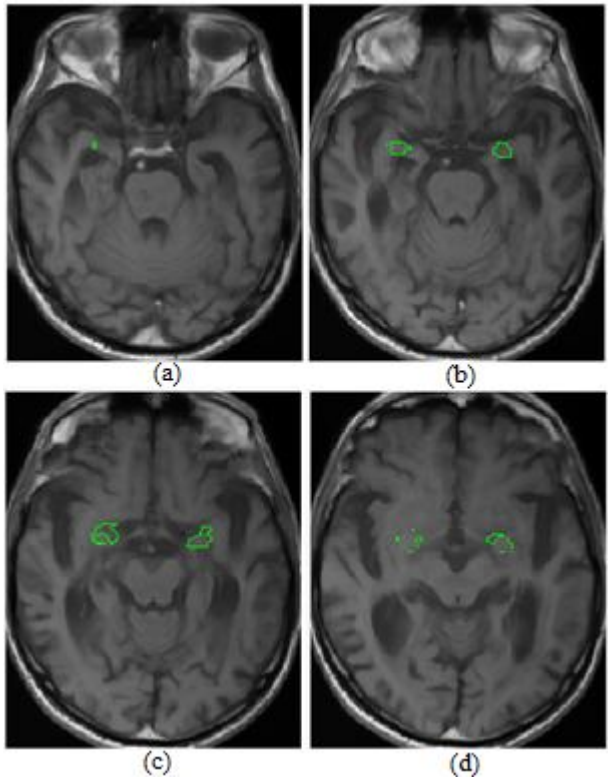
(a) (b)

Şekil 7.3. (a) Hastalıklı H-5 hipokampus (b) Sağlıklı S-1 hipokampus

AH hastalarında amigdala bölgesinde de atrofi görülmüştür. Kullanılan tüm 22 kesitli MR görüntülerinde 4 kesit üzerinde amigdala bölgesi bulunmaktadır. Şekil 7.4' te sağlıklı S-1 MR görüntülerinde, Şekil 7.5' te hastalıklı H-5 MR görüntülerinde çevreleri çizilen amigdala bölgeleri görülmektedir.

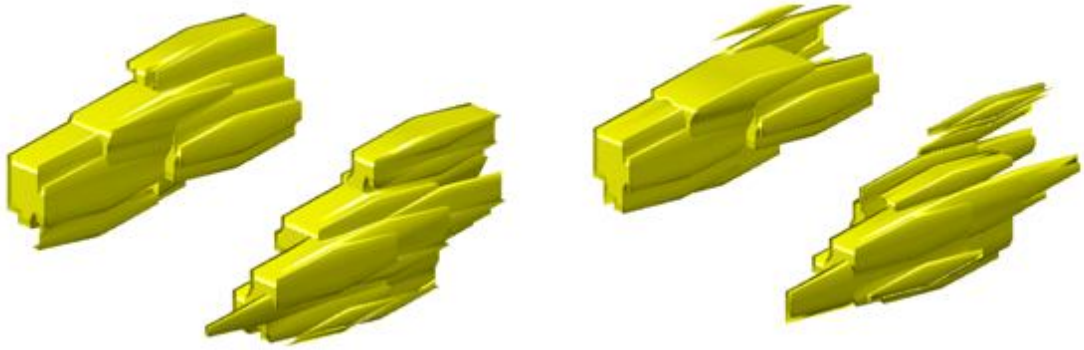


Şekil 7.4. Sağlıklı S-1 MR amigdala çevresi (a) 4. kesit (b) 5. kesit (c) 6. kesit (d) 7. kesit



Şekil 7.5. Hastalıklı H-5 MR amigdala çevre çizimi (a) 4. kesit (b) 5. kesit (c) 6. kesit (d) 7. kesit

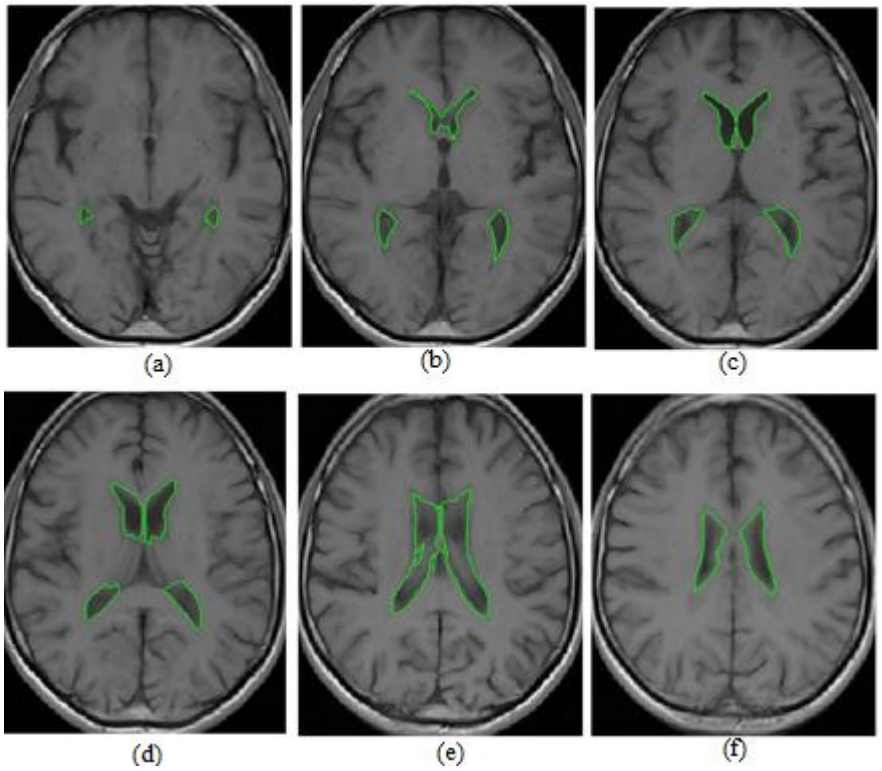
Şekil 7.4.' te verilen sağlıklı S-1 MR sağ amigdala 1.49 cm^3, sol amigdala 1.68 cm^3 olarak hesaplanmıştır. Şekil 7.5' te verilen hastalıklı H-5 MR görüntüsünde ise sağ amigdala 1.31 cm^3, sol amigdala 1.24 cm^3 olarak hesaplanmıştır. Amigdala bölgesinde oluşan atrofi üç boyutlu modelde de görülmektedir. Şekil 7.6' da sağlıklı ve hastalıklı amigdala bölgelerinin üç boyutlu modelleri görülmektedir.



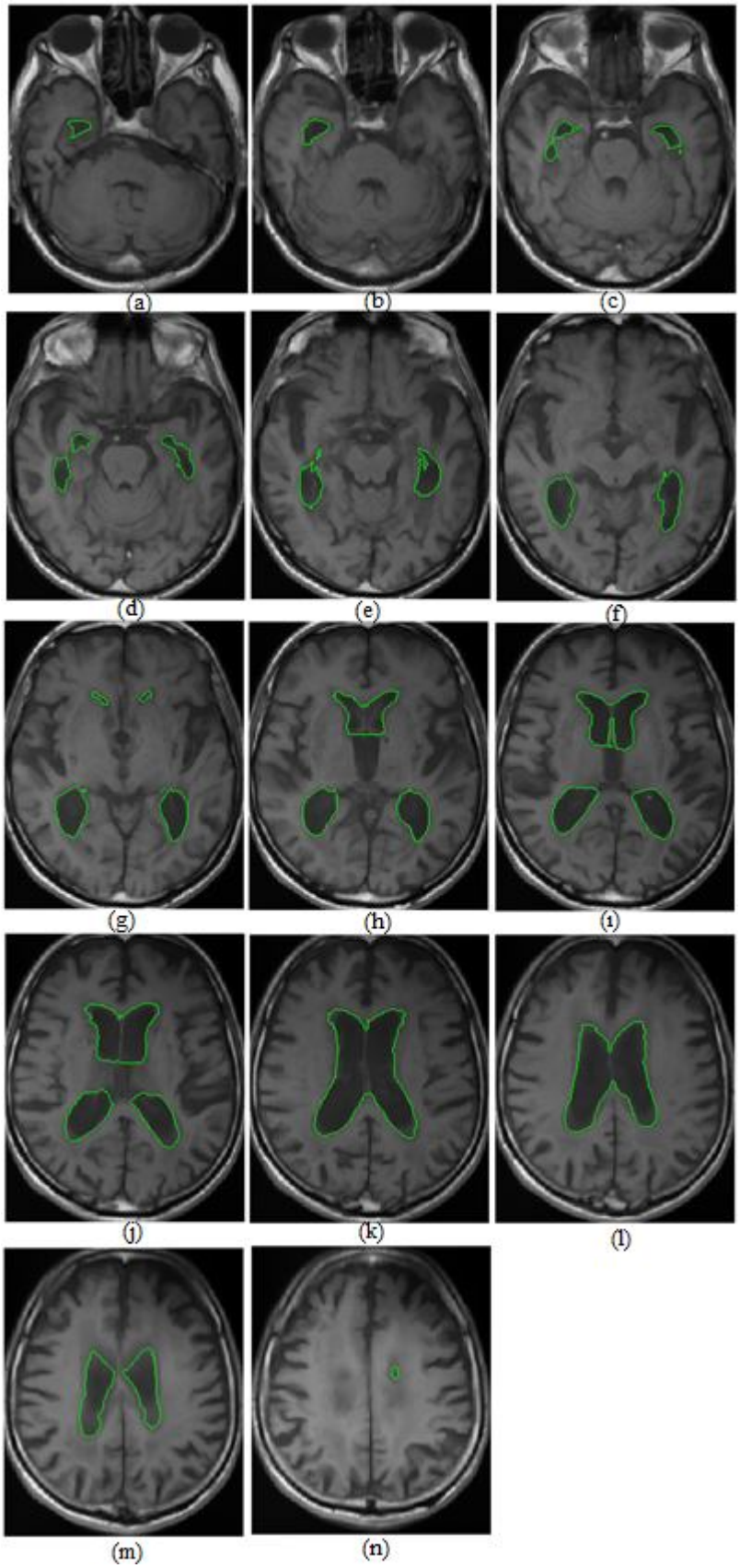
(a) (b)

Şekil 7.6. (a) Sağlıklı S-1 amigdala (b) Hastalıklı H-5 amigdala

AH hastalarında Lateral Ventriküllerde de genişleme görülmüştür. AH hastalığının ilk belirtilerinden biri olan LV hacminde genişleme ve simetrinin bozulması, MR görüntülerinde LV çevrelerinin çizdirilmesi ile net bir şekilde izlenebilmektedir. Şekil 7.7' de sağlıklı S-1 MR görüntülerinde LV çevreleri, Şekil 7.8' de ise hastalıklı H-5 MR görüntülerinde LV çevreleri görülmektedir.

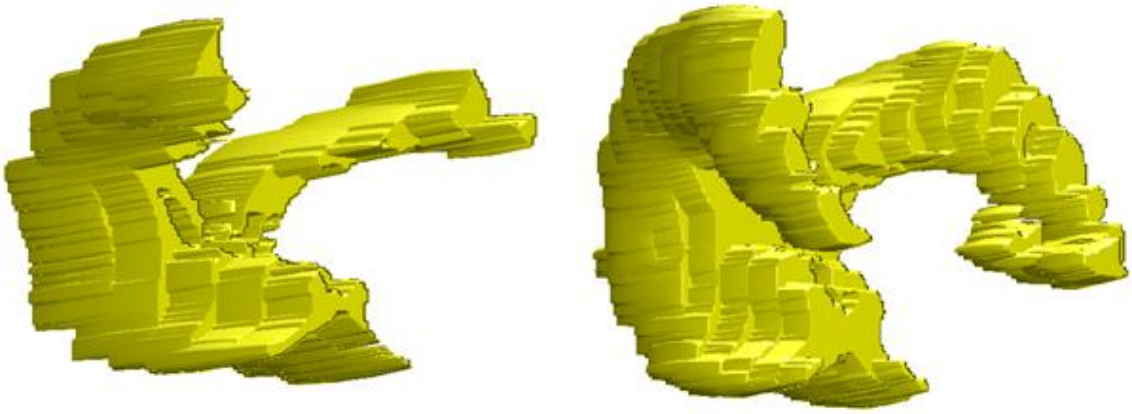


Şekil 7.7. Sağlıklı S-1 MR Görüntü Lateral Ventriküllerin çevre çizimi (a) 8. kesit (b) 9. kesit (c) 10. kesit (d) 11. kesit (e) 12. kesit (f) 13. kesit



Şekil 7.8. Hastalıklı H-5 MR LV çizimleri (a) 2. kesit (b) 3. kesit (c) 4. kesit (d) 5. kesit (f) 6. kesit (g) 7. kesit (h) 8. kesit (ı) 9. kesit (j)10. kesit (k) 11. kesit (l)12. kesit (m) 13. kesit (n) 14. kesit

Şekil 7.7' de verilen sağlıklı S-1 MR görüntülerinde LV çevresi 8 ile 13. kesit arasında bulunurken, Şekil 7.8' de verilen hastalıklı H-5 MR görüntülerinde 2 ile 14. kesit arasında bulunmaktadır. Hacimsel ölçümlerde de sağlıklı LV 33.95 cm^3, hastalıklı LV 115.44 cm^3 olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla hastalıklı MR görüntülerinde LV hacminin arttığı gözlenmiştir. Hastalıklı MR' da oluşan hacim artışı ve şekilsel değişiklik üç boyutlu modelde de izlenebilmektedir. Şekil 7.9 ' da sağlıklı ve hastalıklı LV üç boyutlu modeli gösterilmektedir.



(a) (b)

Şekil 7.9. (a) Sağlıklı LV (b) Hastalıklı LV

BM, GM, BOS ve tüm beyin hacimsel ölçümleri her iki grup için hesaplanmış, ancak bazı MR yığınlarında beynin tüm görüntüsü bulunmadığı için ortalama sonuçları alınmamıştır. Sağ ve sol hipokampus, sağ ve sol amigdala ve lateral ventrikül sınırları tüm görüntülerde bulunduğundan dolayı, iki grup arasında bu üç bölgenin değişimleri yüzdesel olarak değerlendirilmiştir. Hastalıklı görüntülerin tüm analiz sonuçları Çizelge 7.1' de, sağlıklı görüntülerin tüm analiz sonuçları Çizelge 7.2' de verilmiştir.

Çizelge 7.1. Hastalıklı MR görüntülerinin tüm analiz sonuçları

BÖLGE HACİM(CM3)	BM	GM	BOS	TOP_beyin	SAĞ_hipo	SOL_hipo	TOP_hipo	SAĞ_amig	SOL_amig	TOP_amig	LV
H-1	533.08	685.45	725.01	1171.01	3.52	3.05	6.57	1.14	1.13	2.26	49.21
H-2	656.36	857.55	735.37	1438.8	4.04	3.19	7.23	1.09	1.20	2.29	64.81
H-3	636.68	778.97	762.89	1355.3	3.65	2.58	6.24	1.29	1.21	2.50	85.27
H-4	808.46	857.02	877.6	1583.2	3.65	4.14	7.79	1.10	1.27	2.37	95.79
H-5	707.45	807.02	791.26	1433.4	4.21	3.26	7.47	1.31	1.24	2.55	115.44
H-6	677.00	776.34	755.2	1391.9	4.96	3.26	8.22	1.16	1.10	2.26	58.62
H-7	720.44	751.7	778.11	1421.15	3.18	4.13	7.30	1.59	1.44	3.03	42.02
H-8	819.10	729.19	872.24	1456.05	4.06	3.61	7.68	1.19	1.16	2.34	114.61
H-9	715.94	732.67	660.99	1392.8	4.28	2.95	7.22	1.29	1.47	2.76	40.24
H-10	604.18	690.65	846.08	1231.35	3.96	3.26	7.22	1.62	1.43	3.05	65.49
H-11	756.19	747.49	777.93	1425.52	3.35	2.42	5.77	1.52	1.02	2.54	66.74
H-12	457.73	978.2	725.98	1476.96	3.93	3.69	7.62	1.38	1.72	3.10	155.95
H-13	684.98	761.22	721.7	1380.3	4.02	2.33	6.35	1.25	1.25	2.50	60.25
H-14	800.45	835.62	615.26	1570.40	3.95	4.55	8.50	1.30	1.19	2.50	44.17
H-15	378.71	991.33	819.18	1277.04	4.80	5.09	9.82	1.37	1.37	2.74	138.72
H-16	686.13	803.51	788.47	1438.11	5.30	4.38	9.68	1.20	1.33	2.53	65.67
H-17	733.92	829.83	689.92	1502.22	4.60	4.13	8.73	1.20	1.20	2.40	71.17
ORTALAMA					**4.09**	**3.53**	**7.61**	**1.29**	**1.28**	**2.57**	**78.48**

Çizelge 7.2. Sağlıklı MR görüntülerinin tüm analiz sonuçları

BÖLGE HACİM(CM3)	BM	GM	BOS	TOP_beyin	SAĞ_hipo	SOL_hipo	TOP_hipo	SAĞ_amig	SOL_amig	TOP_amig	LV
S-1	680.79	931.56	710.98	1552.34	5.83	5.33	11.16	1.49	1.68	3.17	33.96
S-2	688.44	831.96	784.77	1470.5	4.62	4.85	9.47	1.25	1.34	2.59	42.39
S-3	637.11	819.09	755.91	1401.78	4.48	4.45	8.93	1.55	1.28	2.83	35.35
S-4	714.28	830.75	794.8	1482.17	4.92	4.41	9.33	1.71	1.51	3.22	48.94
S-5	635.57	877.57	671.27	1460.76	4.72	5.32	10.04	1.53	1.63	3.17	34.96
S-6	723.46	863.33	622.18	1523.77	5.02	5.01	10.03	1.69	1.79	3.41	24.98
S-7	710.04	954.52	595.89	1599.97	5.26	5.88	11.14	1.79	1.74	3.53	36.09
S-8	703.89	814.11	651.74	1468.74	4.29	4.58	8.87	1.30	1.56	2.86	47.83
S-9	701.87	878.54	710.11	1525.8	4.98	5.39	9.47	1.68	1.90	3.58	31.83
S-10	725.93	848.91	710.17	1517.86	5.77	5.51	11.28	1.75	1.51	3.26	29.72
S-11	699.3	814.84	846.35	1450.83	4.62	5.43	10.04	1.56	1.82	3.38	28.40
S-12	684.44	790.28	646.5	1415.83	5.98	5.87	11.84	1.78	1.48	3.26	40.18
S-13	660.62	820.86	810.48	1423.68	4.74	5.13	9.87	1.47	1.88	3.35	49.91
ORTALAMA					**5.02**	**5.17**	**10.11**	**1.58**	**1.62**	**3.20**	**37.27**

Çizelge 7.1' de görüldüğü gibi 17 denekten oluşan hastalıklı grubun ortalama hacimsel değerleri sağ hipokampus 4.09 cm^3, sol hipokampus 3.53 cm^3, toplam hipokampus 7.61 cm^3, sağ amigdala 1.29 cm^3, sol amigdala 1.28 cm^3,toplam amigdala 2.57 cm^3, lateral ventrikul hacmi 78.48cm^3 olarak bulunmuştur. Çizelge 7.2' de 13 denekten oluşan sağlıklı grubun ortalama hacimsel değerleri sağ hipokampus 5.02 cm^3, sol hipokampus 5.17 cm^3, toplam hipokampus 10.11 cm^3, sağ amigdala 1.58 cm^3, sol amigdala 1.62 cm^3, toplam amigdala 3.20 cm^3, lateral ventrikul hacmi 37.27 cm^3 olarak bulunmuştur. Ölçülen bölgeler için hasta grubu, sağlıklı gruba göre sağ hipokampus %19, sol hipokampus %32, toplam hipokampus %24.73, sağ amigdala %18.35, sol amigdala %20.99, toplam amigdala %19.68 oranında azalma, lateral ventrikul hacmi ise %110.57 oranında artış göstermiştir.

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

8.1. Sonuçlar

Bu tez çalışmasında AH' de beyinde oluşan değişiklikler, beyin MR görüntülerinde, görüntü işleme metodları ile incelenmiştir. Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesinden etik kurul izni ile 13 sağlıklı, 17 hastalıklı beyin MR görüntüleri alınarak, özellikler AH' de öznitelik olarak bilinen hipokampus, amigdala ve lateral ventrikuller sağlıklı ve hastalıklı gruplar arasında karşılaştırılmıştır. BM, GM, BOS ve tüm beyin hacimleri de hesaplanmış, ancak bazı deneklerin tüm beyin görüntüsü eksik olduğu için genel bir sonuca gidilmemiştir. Bu bölgelerin çevresel çizimleri orjinal görüntüler üzerinde çizilerek, çevresel değişimlerin izlenmesine olanak sağlanmıştır.

Sağlıklı ve hastalıklı MR görüntüleri hacimsel analizlerin yapılabilmesi için MR görüntüleri DICOM formattan Nifti formatına dönüştürülmüştür. Daha sonra gürültü giderme ve normalizasyon olmak üzere iki basamaklı bir ön işlemeden geçirilmiştir. Gürültü giderme işlemi için gürültüler önce rician model ile modellenmiş, daha sonra da nonlocal means (NLM) filtre ile süzülmüştür. Filtre performansı literatürde ençok kullanılan PSNR kalite ölçüm metriği ile incelenmiş, tüm yığınlardaki PSNR değeri sağlıklı ve hastalıklı gruplar için tablo halinde verilmiştir. Normalizasyon işlemi farklı boyutlardaki MR görüntülerinin incelenebilmesi için gerekli bir ön işlemdir. Hastaneden alınan sağlıklı görüntülerin matris boyutları 500*640 piksel, voksel boyutları 0.375*0.375*6.5 mm^3 şeklindedir. Hastalıklı görüntülerin matris boyutları ise 264*288 piksel, voksel boyutları 0.833*0.833*6.4 mm^3' tür. Hem matris boyutlarının, hem de voksel boyutlarının standart hale getirilmesi için normalizasyon işlemi gerekli bir önbasamaktır. Normalizasyon işlemi 12 parametreli bir affine dönüşümü ile tüm görüntülerin standart uzay olarak belirlenmiş Montreal Neurological Institue (MNI)' nın refearans uzayına çakıştırılması sonucu gerçekleştirilmiştir. İşlem sonucunda tüm görüntüler matris boyutları 188*226 piksel, voksel boyutları ise 0.833*0.833*6.4 mm^3 olacak şekilde standart hale getirilmiştir.

Tüm görüntüler normalize edildikten sonra bölütleme işlemine geçilmiştir. Tüm görüntüler Gaussian Mixture Model (GMM) ile beyaz madde (BM), gri madde (GM), beyin omirilik sıvısı (BOS) olmak üzere üç bölgeye bölütlenmiştir. Sonraki aşamalarda BM ve GM görüntüleri tüm beyin çevre çiziminde, GM görüntüleri hipokampus ve amigdala çevre çiziminde, BOS görüntüleri ise LV' nin çevre çiziminde kullanılmıştır.

Hipokampus ve amigdala çevre çizimi için MNI' nın tüm beyni standart kordinatlarda 116 bölgeye ayırması sonucu oluşturduğu elektronik atlas kullanarak gerçekleştirilmiştir. Wake Forest Univesity (WFU)' nin geliştirdiği (Maldjian, 2010) MATLAB tabanlı çalışan *"wfu pick atlas"* kullanılarak, bu tez çalışmasında hipokampus ve amigdala maskeleri, matris boyutu 91*109 piksel, kesit sayısı 91 ve voksel boyutu 2*2*2 mm^3 olarak Nifti formatında elde edilmiştir. Oluşturulan maske boyutlarının kullanılacak olan verilere tam çakışması için Statistical Parametric Mapping (SPM) programında *"Coregister"* aracından faydalanılmıştır. Bu işlem sonucunda tüm maskeler matris boyutları 188*226, voksel boyutları 0.833*0.833*6.4 mm^3, kesit sayısı 22 olacak şekilde tekrar düzenlenmiştir. Hipokampus ve amigdala GM' nin bir parçası olduğu için oluşturulan maskeler ile GM *"AND"* işlemine tabi tutularak altta kalan bölgeler hipokampus ve amigdala çevreleri olarak alınmıştır. LV çevresi için ise MRIcro programında manuel olarak çevreler belirlenerek, oluşturulan maskeler Nifti formatında kaydedilmiştir. Daha sonra bölütleme aşamasında oluşturulan BOS görüntüleri ile *"AND"* işlemine tabi tutularak altta kalan bölgeler LV çevresi olarak alınmıştır.

Gerçekleştirilen basamakların pratik bir şekilde kullanılabilmesi için Alzheimer Hastalığı Beyin Analiz Programı (AHBAP) isimli bir arayüz geliştirilmiştir. Arayüz üzerinden DICOM görüntülerin Nifti formatına dönüştürülmesi, gürültü giderme, normalizasyon, bölütleme, BM, GM, BOS çevre çizimi ve hacim hesabı, tüm beyin çevre çizimi ve hacim hesabı, hipokampus ve amigdala çevre çizimi ve hacim hesabı, LV çevre çizimi ve hacim hesabı yapılabilmektedir. Ayrıca AH' de öznitelik olarak görülen amigdala, hipokampus ve LV' nin üç boyutlu modelleri izlenebilmektedir. Hipokampus ve amigdala maskelerinin oluşturulması, daha sonra *"Coregister"* işleminden geçirilmesi AHBAP programından ayrı olarak yapılmıştır. 22 kesitlik hipokampus ve amigdala maskeleri bir defa oluşturulduktan sonra, 22 kesitlik tüm MR görüntülerinde kullanılabilmektedir. LV' nin çevre maskelerinin bulunması için AHBAP programından ayrı olarak MRIcro programı kullanılmış, bu programda maskeler oluşturulduktan sonra AHBAP içerisinde BOS ile *"AND"* işlemine tabi tutularak LV çevreleri çizilmiştir.

13 sağlıklı ve 17 hastalıklı tüm görüntülerin analizi AHBAP programı ile yapılmıştır. BM, GM, BOS, tüm beyin, sağ ve sol hipokampus, sağ ve sol amigdala, lateral ventrikul hacimleri hesaplanarak sağlıklı ve kontrol olmak üzere Çizelge 7.1 ve Çizelge 7.2' de verilmiştir. AH' nin öznitelikleri olan hipokampus, amigdala ve LV' nin

hacimsel ölçümleri, çevrelerinin çizimleri ve üç boyutlu modelleri S-1 kodlu sağlıklı, H-1 kodlu hastalıklı denek üzerinde detaylı olarak incelenmiştir. Daha sonra her iki grubta ilgilenen bölgelerin ortalama değerleri alınmış, değişiklikler yüzdesel olarak incelenmiştir. Sonuç olarak hasta grubu, sağlıklı gruba göre hacimsel olarak sağ hipokampus %19, sol hipokampus %32, toplam hipokampus %24.73, sağ amigdala %18.35, sol amigdala %20.99, toplam amigdala %19.68 oranında azalma, lateral ventrikul hacmi ise %110.57 oranında artış göstermiştir.

8.2. Öneriler

MR görüntüleri, tıbbi veriler içinde analizi en zor olan görüntülerden biridir. MR görüntülerinde gürültü kaynakları, piksel yoğunluk dağılımındaki homojensizlikler, teknisyen hatasından kaynaklanan çekim bozuklukları, hastanın cihaz içinde hareketi gibi etkenlerden dolayı analiz son derece etkilenmektedir. MR ile yapılacak herhangi bir çalışmada, hasta dikkatli bir şekilde tetkik edilmeli ve çalışmaya dönük hassas görüntüler alınmalıdır. Aksi takdirde klinik olarak alınan görüntülerde çalışma sırasında MR görüntülerinin standartları açısından problemler çıkabilmektedir.

Analiz edilecek MR görüntülerinin oldukça ince dilimler halinde olması gerekmektedir. Çalışmalarda tavsiye edilen kesit kalınlığı 1mm' dir. Ancak klinik olarak 1mm kesit kalınlığında MR görüntüsü alabilmek için, hasta cihaz içerisinde süre olarak daha fazla kaldığından hastanelerde 4mm ile 8mm arasında değişen oranlarda kesit kalınlığı tercih edilmektedir. Dilimlerin çok kalın alınması halinde, parça hacim etkisi denilen bir voksele birkaç beyin dokusunun aynı anda dahil olma durumu, yerel beyin dokularının özelliklerini hesaplama hassasiyetini azaltmaktadır. Bu etki ancak kesitlerin ince alınması durumunda azaltılabilir.

AH gibi başlangıcı ile son evresi arasında uzun yıllar bulunan hastalıklar, belli aralıklarla hassas takip altında bulundurulmalıdır. AH' nin başlangıç sebebi bilinmediği ve hastaneye herhangi bir unutkanlık sebebi ile gelen hastaya AH tanısı hemen konulamadığı için, çalışmalar AH' ye erken tanı koyma aşamasında yoğunlaşmaktadır. AH' nin bir tedavisi ve hastalığı durduracak bir yöntem olmadığı için erken evrede teşhis edilebilen AH bazı ilaçlarla ancak yavaşlatılabilmektedir. Yapılacak olan çalışma, belli yaş grupları arasında AH olan ve AH şüphesi bulunan hastaların uzun yıllar takip edilmesi sonucu ortaya çıkan verilerin istatistiksel analizi ile anlamlı sonuçlara çıkarmaya dayandırılmalıdır. Bu amaçla yapılan en kapsamlı çalışma The Alzheimer's

Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) adlı merkezi Amerika olan kuruluşun yüksek miktarda fonlar ayrılarak başlattığı veritabanıdır. ADNI veritabanında her evreden hastalar belli periyotlarla takip edilerek MR görüntüleri alınmış ve araştırmacıların kullanımına sunulmuştur. Bu veritabanından her evreden MR görüntüleri alınarak, AH evrelerinde beyinde oluşan değişiklikler incelenebilir. Bu çalışmalara benzer uzun süreli takip metodları; AH ve diğer uzun süre devam eden hastalıkların sebebinin araştırılması için ülkemizde de geliştirilmelidir.

MR görüntülerinin BM, GM, BOS olarak bölütlenmesi literatürde sıklıkla çalışılan güncel bir konudur. Tez çalışmamızda bölütleme için GMM algortiması kullanılmıştır. K- means, Fuzzy C- means gibi algoritmalar da denenmiş, tek bir kesit için iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bir MR yığınında çalışıldığı zaman iki algoritma, her kesit için rastgele küme merkezleri atadığından dolayı bölütleme sonuçları verimli olmamıştır. Küme merkezleri her kesitte BM, GM, BOS için aynı olacak şekilde bir metod geliştirilebilir.

Tez çalışmasında beyin MR' ında AH için yerel bölgeler iki bölge olarak hipokampus ve amigdala bölgeleri atlas tabanlı bölütleme ile incelenmiştir. Beyin MR' ı, geliştirilen bir sisteme yığın olarak verildiğinde, atlasta bulunan 116 bölgenin hacimsel hesabı ve çevresel çizimini otomatik olarak veren bir sistem geliştirilebilir. Böylece sadece AH için değil, diğer tüm beyin hastalıkları için kayıp oluşan doku hızlı bir şekilde bulunabilir.

KAYNAKLAR

Altınöz, U, 2012, Frontal Lob İşlevleri,] http://www.turkpsikiyatri.org/blog/2012/03/31/frontal-lob-islevleri/, [Ziyaret Tarihi: 11 Temmuz 2013]

Andrei, M., 2011, http://www.zmescience.com/medicine/alzheimer-enzyme-slow-16022011/, [Ziyaret Tarihi: 29 Temmuz 2013]

Anonim, 2011a, Frontal Lob [Online], http://www.tedavin.com/saglik-sorunlari/16358-frontal-lob.html, [Ziyaret Tarihi: 10 Temmuz 2013]

Anonim, 2011b, Süperiletkenlik ve MR cihazı, http://www.elektrikport.com/teknik-kutuphane/superiletkenlik-ve-mr-cihaz/4291#ad-image-0, [ZiyaretTarihi:21 Temmuz 2013]

Anonim, 2013a, SerebralKorteks[Online], http://tr.wikipedia.org/wiki/ Serebral_korteks # cite_note-tempL-15 , [Ziyaret Tarihi: 11 Temmuz 2013]

Anonim, 2013b, Beyin Anotimisi, http://www.okyanusum.com/beyin_anatomisi.html, [Ziyaret Tarihi: 09 Temmuz 2013]

Anonim, 2013c, Denetleme ve Düzenleme Sistemi, Sinir Sistemi ve Endokrin Sistem, http://www.biyolojidersnotlari.com/denetleme-ve-duzenleme-sistemi-sinir-sistemi-ve-endokrin-sistem.html [Ziyaret Tarihi: 14 Temmuz 2013]

Anonim, 2013d ,Zekayı etkileyen beyaz madde, http://www.anaturkler.org /upload /dokuman/%7B9497040B-B70E-46C3-97DF-1B535CD416A5%7D.pdf, [Ziyaret Tarihi: 11 Temmuz 2013]

Anonim, 2013e, http://www.rci.rutgers.edu/~uzwiak/AnatPhys/APFallLect19.html, [Ziyaret Tarihi: 29 Temmuz 2013]

Anonim, 2013f, http://www.alz.org/braintour/healthy_vs_alzheimers.asp, [Ziyaret Tarihi: 29 Temmuz 2013]

Appel, J., Potter, E., Shen, Q., Pantol, G., Greig, M.T., Loewenstein, D. and Duara, R., 2009, A comparative analysis of structural brain MRI in the diagnosis of alzheimer's disease, *Behavioural Neurology*, 21:13-19.

Archip, N., Clatz, O., Whalen, S., Kacher, D., Fedorov, A., 2007, Non-rigid alignment of pre-operative MRI, fMRI, and DT-MRI with intra-operative MRI for enhanced visualization and navigation in image-guided neurosurgery, *NeuroImage,* 35 609–624

Ashburner, J. and Friston, K., 2013, SPM: Statistical Parametric Mapping, SPM manuel http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/, [Ziyaret Tarihi: 16 Mayıs 2013]

Ashburner, J., Friston, K.J., 2000, Voxel-based morphometry—the methods, *NeuroImage*, 11, 805–821.

Asyalı, F. Z., 2006, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Yüksek Lisans Tezi, *Osmangazi Üniversitesi Fen bilimleri enstitüsü*, Eskişehir

Ayıldız, A., 2009, Beyin: Cerebrellum, http://www.saglikhatti.org/beyin-cerebrum.html, [Ziyaret Tarihi: 10 Temmuz 2013]

Bagci,U., Li Bai, 2007, A Comparison of Daubechies and Gabor Wavelets For Classification of MR Images, *IEEE International Conference on Signal Processing and Communications (ICSPC)*

Başçiftçi, F., 2008, Jeodezide kullanılan dönüşüm yöntemlerinin programlanması, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya

Bidaut, M.,Humm,L.J.,Mageras,S., Rothenberg, L.N., 2013, Imaging in Radiation Oncology, http://health 7.com/Textbook%20of%20Radiation%20Oncology/8%20%E2%80%93%20Imaging%20in%20Radiation%20Oncology, [Ziyaret Tarihi: 11 Temmuz 2013]

Bingöl, A., 2010, Hafif Kognitif Bozulma Sürece Nasıl İzlenmeli, *Turkish Journal of Geriatrics*, Supplement 3, 2010

Blessed, G., Tomlinsin, B., Roth M., 1968, The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral gray matter of elderly subjects. *Brit J Psychiatry* 1968; 114: 797-811

Bozzali, M., Filippi, M., Magnani, G., Cercignani, M., Franceschi, M., Schiatti, E., Castiglioni, S., Mossini, R., Falautano, M., Scotti, G., Comi, G. and Falini, A., 2006, The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment, *Neurology*, 67:453–460.

Boztoprak, H., 2007, Gerçek zamanlı taşıt plaka tanıma sistemi, Yüksek lisans tezi, *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Isparta

Buades A, Coll B and Morel J.M. 2005. A non-local algorithm for image denoising . *IEEE Int. Conf. on Computer Vision and Pattern Recognition (CPVR)* 2, 60–65.

Cankurtaran, M., Arıoğul, S., 2013, Demans ve Alzheimer Hastalığı, http://www.teb.org.tr/images/upld2/ecza_akademi/makale/20110113040255demans_alzheimer.pdf [Ziyaret Tarihi: 25 Temmuz 2013]

Ceylan ve ark., 2011, Akciğer Bölgesinin Bölütlenmesinde Karmaşık Değerli Sınıflayıcıların Karşılaştırılması, *Cankaya University Journal of Science and Engineering,* Volume 8 (2011), No. 1, 123-133

Chaplot, S., L. M. Patnaik, N. R. , 2006, Jagannathan, Classification of magnetic resonance brain images using wavelets as input to support vector machine and neural network, *Biomed. Signal Proc. Cont.* 1 (2006) 86–92.

Chen R., Herskovits E. H., 2005, Network analysis of mild cognitive impairment, *Neuroimage*

Coupe, P., Manjon J., 2010, Robust Rician Noise Estimation for MR Images, *Medical Image Analysis* 2010;14(4):483-93

Coupe, P., Manjón, J., Fonov, V., Pruessner, J., 2011, Patch-based segmentation using expert priors: Application to hippocampus and ventricle segmentation, *NeuroImage* 54 (2011) 940–954

Çavdaroğlu, G. S., MR görüntülerin üç boyutlu modellenmesi ve analizi, Yüksek lisans tezi, *Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul

Çiçek, M., 2013, Sinyal, Gürültü, Önişleme, *SPM Kurs Notları*

Demir, A., Ünal, G., Karaman, K., Beyin MR Takip Görüntülerinin Otomatik Çakıştırılması,vpa.sabanciuniv.edu/vpadb/findfile_get_anonymous_paper.php?f=1965, [Ziyaret Tarihi: 10 Temmuz 2013]

Demirel, S. O., 2012, Otomatik MRG tanımlaması ile Alzheimer Hastalığı Tanısı, Doktora Tezi, *Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İzmir

Demirkaya, Ö., Asyalı, H. M., Sahoo K. P., 2008, Image Processing with MATLAB, ISBN 978-0-8493-9246-7, *CRC Press*, USA

Engin, B., 2013, Alzheimer Hastalığı: Nedenleri, belirtileri, tanısı ve tedavisi, http://www.xn--salk-1wa3i.net/alzheimer.html,[Ziyaret Tarihi: 10 Temmuz 2013].

Ewans, W., 2005, Image Denoising with the Non-local Means Algorithm, Homework

Folstein MF, Folstein JE, McHugh PR. "Mini Mental State" a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975; 12: 189-98.

Gerig G., Kubler O., Kikinis R. and Jolesz F.A. 1992, Nonlinear anisotropic filtering of MRI data. *IEEE Trans. Med. Imaging,* 11, 221–232.

Gımzal, A., Yazgan, Ç., 2004, Hafif Bilişsel Bozulma, *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15(4):309-316

Gifford Dr et al: Systematic review of clinical prediction rules for nueroimaging in the evaluation dementia. *Arch Intern Med.* 2000;160;2855

Gudbjartsson, H.,Patz S., 1995, The Rician Distribution of Noisy MRI Data, *Magn Reson Med.* 1995 December ; 34(6): 910–914.

Gülsoy, U.K., Oyar, O., 2003, Tıbbi Görüntüleme Fiziği, *Rekmay Ltd. Şti*., Ankara, s: 277-372.

Gür, S., 2008, Alzheimer Hastalığında MRG kantitatif atrofi analizleri ile nöropsikolojik tanı testleri ilişkisi, Uzmanlık tezi, *Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Denizli

Gürvit, H. İ., Baran, B., 2007, Demanslar ve Kognitif Bozukluklarda Ölçekler, *Archives of Neuropsychiatry* 2007; 44: 58-65

Hore, A., Djemel Z., 2010, Image quality metrics: PSNR vs. SSIM, *2010 International Conference on Pattern Recognition,* DOI 10.1109/ICPR.2010.579

İskurt, A., 2010, Beyin MR Görüntülerinin Kesit Konum Standardizasyonu, Doktora Tezi, *Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kocaeli

Jack, C.R., Petersen, R.C., Xu, Y.C., O'Brien, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Boeve, B.F., Waring, S.C., Tangalos, E.G. and Kokmen, E., 1999, Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52(7):1397–403.

Konez, O., 1995, Manyetik Rezonans Görüntüleme: Temel Bilgiler, Temel Puls Sekansları, http://www.konez.com/Temel_puls.htm, [Ziyaret Tarihi: 13 Temmuz 2013]

Khalifa, I., Youssif, A., Youssry., 2012, Tissue segmentation Techniques of brain MR Images: A Review, *International Conference on Intelligent Computational Systems (ICICS'2012)*

Kızılkaya, A., 2012, Görüntü İşleme Ders Notları

Liew, A. W., Yan H., 2006, Current Methods in the Automatic Tissue Segmentation of 3D Magnetic Resonance Brain Images, *Current Medical Imaging Reviews*, 2, 000-000

Mahanand, B. S., S. Suresh, N. Sundararajan, M. Aswatha Kumar, 2012, Identification of brain regions responsible for Alzheimer's disease using a Self-adaptive Resource Allocation Network, *Neural Networks* 32 313–322

Maldjian, J., 2010, WFU PickAtlas version 3.0 Developers Manual

Matsuda Hiroshi, 2013, Voxel-based Morphometry of Brain MRI in Normal Aging and Alzheimer' s Disase, *Aging and Disase*, Volume 4, Number 1; 29-37

Mesrob, L., Magnin, B., Colliot, O., Sarazin, M., Hahn-Barma ,V., B. Dubois, P. Gallinari, S. Lehéricy, S. Kinkingnéhun, H. Benali, 2008, Identification of Atrophy Patterns in Alzheimer's Disease Based on SVM Feature Selection and Anatomical Parcellation, MIAR 2008, LNCS 5128, pp. 124–132, *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M. ve ark., 1984, Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34:939-944.

Mu, Q., Xie, J., Wena, Z., Wenga, Y., Shuyuna, Z., 1999, A Quantitative MR Study of the Hippocampal Formation, the Amygdala, and the Temporal Horn of the Lateral Ventricle in Healthy Subjects 40 to 90 Years of Age, *American Journal of Neuroradiology*, 20: 207-211

Muresan D.D. and Parks T.W. 2003. Adaptive principal components and image denoising. *IEEE Int. Conf. Image Process.,* 1, 101–104.

Oliveira, M.S. de, M.L.F. Balthazar, A. D'Abreu, C.L. Yasuda, B.P. Damasceno, F. Cendes, G. Castellano, 2011, MR Imaging Texture Analysis of the Corpus Callosum and Thalamus in Amnestic Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer Disease, *AJNR* 32

Özbakır, Ş., Aydın H., 1999, Alzheimer Hastalığında Klinik Bulgular, Demans Dizisi, 1999;3:73-80

Özdemir, H, İ. 2010, Şizofrenide,beyinde görülen yapısal değişikliklerin manyetik rezonans görüntüleme ile voksel tabanlı morfometrik analizi, *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı*, Doktora Tezi

Özel, P., Uslu, İ. F., Duru D. A., Erdoğan, B., 2010, Talamik İnme Bölgelerinin Belirlenmesi ve Anatomik Atlasta Eşleştirilmesi, 978-1-4244-6382-4/10, *IEEE*

Patil, M.M., Yardi, A.R., 2011, Classification of 3D Magnetic Resonance Images of Brain using Discrete Wavelet Transform, *International Journal of Computer Applications* (0975 – 8887)

Petrella J.R., Coleman R.E. and Doraiswamy P.M. (2003). "Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: A look to the future," *Radiology* 226, 315-336.

Pizurica A., Philips W., Lemahieu I. and Acheroy M. 2003. A versatile wavelet domain noise filtration technique for medical imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 22, 323–331.

Rorden, C., 2005, MRIcro Programı, http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/, [Ziyaret Tarihi: 23 Mayıs 2013]

Selekler, K., 2012, Alzheimer Orta Yaşta Başlar, ISBN:978-605-106-404-8*, Alfa Basım Yayım Dağıtım*, İstanbul

Selekler, K., 2010, Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı, *Turkish Journal of Geriatrics*, Supplement 3, 2010

Shen, Q., Zhao, W., ve ark.,2012,Comparing new templates and atlas-based segmentations in the volumetric analysis of brain magnetic resonance images for

diagnosing Alzheimer's disease, *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* Volume 8, Issue 5 , Pages 399-406

Seixas, L., Souza, A.S., 2010, Anatomical Brain MRI Segmentation Methods: Volumetric Assessment of the Hippocampus, *IWSSIP, 17th International Conference on Systems, Signal and İmage Processing*

Sivapriya,T.R.,2011, An Efficient Wavelet Based Feature Reduction And Classification Technique For The Diagnosis Of Dementia, *International Journal of Computer Science, Engineering and Information Technology (IJCSEIT),* Vol.1, No.5

Sun Y., Lv S., Tang Y., 2007, Construction and Application of Bayesian Network in Early Diagnosis of Alzheimer Disease's System, *IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering*

Sweeney, E., Shinohara, ,T. R., Shiee N., Mateen F., Chudgar, A. A., Cuzzocreo, J., Calabresi, A. P., Pham,L.D., Reich, S. D., Crainiceanu, C.M., 2013, OASIS is Automated Statistical Inference for Segmentation, with applications to multiple sclerosis lesion segmentation in MRI, *NeuroImage*: Clinical, 402–413

Solomon, C., 2011, Fundamentals of Digital İmage Processing, ISBN 978-0-470-84472-4, *Wiley-Blackwell*, UK

Şenvaradar, K. E., 2011, Nörogörüntülemede SPM uygulamaları: İşlevsel MR imgelerinde uzaysal önişleme, *10. Ulusal Sinirbilim Kongresi*

Taheri, S., Ong, S. H., Chong, V.F.H., 2010, Level-set segmentation of brain tumors using a threshold-based speed function, *Image and Vision Computing*, 26–37

Talairach, J., and Tournoux, P., Co-Planar stereotactic atlas of the human Brain, Stuttgart, Germany: *Beorg Thieme Verlag*, (1988).

Withey, D.J. ve Koles, Z.J., 2007, "Medical image segmentation: Methods and software," Noninvasive Functional Source Imaging of the Brain and Heart and the *International Conference on Functional Biomedical Imaging, 6th International Symposium*, pp. 140-143

Tuncel E., 2004, Radyolojiye Giriş ve Temel Kavramlar, Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Tuncel, E., (2008), Klinik Radyoloji. *Nobel & Barış Tıp Kitabevi*, Bursa, s: 106- 151.

Varon, D. ve ark., Minimal Atrophy of the Entorhinal Cortex and Hippocampus: Progression of Cognitive Impairment, *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:276–283 DOI: 10.1159/000324711

Vikipedi, 2013, Beyin Lobları, http://tr.wikipedia.org/wiki/Beyin_loblar%C4%B1, [Ziyaret Tarihi: 23 Haziran 2013]

Yang, W. , X., Chen1 H., Xie, X. Huang, 2010, ICA-Based Automatic Classification of Magnetic Resonance Images from ADNI Data , LSMS/ICSEE 2010, LNBI 6330, pp. 340–347, 2010 *Springer*

Yaroslavsky L.P., Egiazarian K. and Astola J. 2000., Transform domain image restoration methods: review, comparison and interpretation. *TICSP Series #9, TUT*, Tampere, Finland, ISBN 952-15-0471-4.

Yavuz, B. B., 2008, Nöropsikiyatrik Değerlendirme ve Kullanılan Testler, *İç Hastalıkları Dergisi*, 2008-15-1-005-013

Wang, S., Summers, R. M., 2012, Machine learning and radiology, *Medical Image Analysis* 16 (2012) 933–951

Worth, A. J., Makris, N., Caviness, V. S., Kennedy, D. N., Neuroanatomical Segmentation in MRI: Technological Objectives, *International Journal on Pattern Recognition and Artificial Intelligence*

EKLER

EK-1 MMSE testi soruları

MİNİ MENTAL DURUM MUAYENESİ (MMSE)

Hasta adı soyadı: _____ Prot: _____ Tarih: _____

PUAN _____

ORYANTASYON

Zaman _____ Mekan _____

- ☐ Yıl: _____
- ☐ Ay: _____
- ☐ Tarih: _____
- ☐ Gün: _____
- ☐ Mevsim: _____
- ☐ Ülke: _____
- ☐ Kent: _____
- ☐ Hastane: _____
- ☐ Bölüm: _____
- ☐ Kat: _____

KAYIT _____

☐ Mavi ☐ Şahin ☐ Lale

DİKKAT _____

100 _____☐ _____☐ _____☐ _____☐ _____☐

A ☐ **Y** ☐ **N** ☐ **Ü** ☐ **D** ☐

HATIRLATMA _____

☐ Mavi ☐ Şahin ☐ Lale

DİL

ADLANDIRMA

Kalem ☐ Saat ☐

TEKRARLAMA

"O gelmiş olsaydı ben de giderdim."

ANLAMA

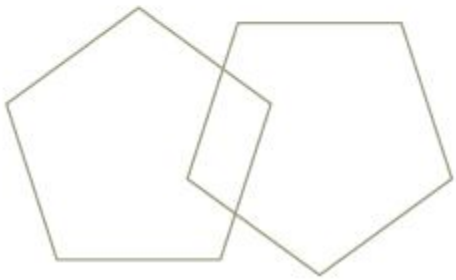
Kağıdı elinize alın, ortadan ikiye katlayın, ☐ ayağınızın dibine bırakın. ☐

YAZI ☐

OKUMA ☐

GÖZLERİNİZİ KAPAYIN

KOPYA ☐



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	**:**	Muhammet Üsame ÖZİÇ
Uyruğu	**:**	T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	Muğla 19.12.1984
Telefon	**:**	
Faks	**:**	
e-mail	**:**	muozic@selcuk.edu.tr

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	:	TEV Anadolu Lisesi, DENİZLİ	2005
Üniversite	:	Uludağ Üniversitesi Elektronik Müh.	2010
Yüksek Lisans	:	Selçuk Üniversitesi, Elektrik-Elektronik Müh	2013
Doktora	:		

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görevi**
2010	Karabük Üniversitesi	Arş. Gör.
2012	Selçuk Üniversitesi	Arş.Gör.

UZMANLIK ALANI

Elektronik, Biyomedikal Görüntü ve Sinyal İşleme

YABANCI DİLLER

İngilizce