

Beyincik Sarkması Tip-I Hastalarında Beyincik Gri Maddesinin Fraktal Boyut Analizi

Fractal Dimension Analysis of Cerebellar Grey Matter In Patients with Chiary Malformation Type-I

Engin Akar¹, Sadık Kara² Hidayet Akdemir³, Adem Kırış⁴

¹Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, İstanbul Gelişim Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
eakar@gelisim.edu.tr

²Biyomedikal Mühendislik Enstitüsü, Fatih Üniversitesi, İstanbul, Türkiye
skara@fatih.edu.tr

³Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, Medicana International Hastanesi, İstanbul, Türkiye
akdemirh@hotmail.com

⁴Radyoloji Bölümü, Mehmet Akif Ersoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye
ademkiris@hotmail.com

Özetçe— Beyincik sarkması tip-I hastalığı doğumla başlayan ya da sonradan oluşabilen ciddi bir nörolojik rahatsızlıktır. Bu durum beyinciğin her iki yarı küresi altındaki tonsil olarak adlandırılan uzantıların kafatasından aşağıya foramen magnum olarak adlandırılan açıklıktan geçerek omurilik kanalına doğru uzantı göstermesiyle tanımlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı sagittal düzlemde beyincik uzantılarının görülebildiği bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG) verisini kullanarak fraktal boyut analizlerini uygulamak ve böylece beyincik gri maddesinin (GM) morfolojik özelliklerini beyincik sarkması tip-I hastaları için incelemektir. Bu amaçla 17 hasta ve 16 sağlıklı kişiye ait MRG verisi bu çalışmaya dahil edilmiştir. MATLAB ile geliştirilmiş bir program yardımıyla beyincik bölgesi segmente edilmiş ve SPM yazılımının kütüphaneleri kullanılarak beyin görüntüsünden GM görüntüsü elde edilmiştir. Beyincik maskesi kullanılarak beyincik bölgesine ait olan GM verisine ulaşılmıştır. Daha sonra bölütlenmiş GM verisine ait alan ve fraktal boyut değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlar hastalara ait fraktal boyut değerlerinin sağlıklı bireylere ait olan değerlerden daha yüksek olduğunu ($p < 0.05$) göstermiştir. Bu bulgular beyincik fraktal boyut değerlerinin hastalığın tanı ve değerlendirmesinde faydalı bir işaret olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler — Beyincik sarkması; Manyetik Rezonans Görüntüleme; Segmentasyon; Fraktal Boyut; Gri Madde.

Abstract— Chiari Malformation type I (CM-I), which is described as the elongation of cerebellar tonsils below the foramen magnum through the spinal canal, is a serious congenital or acquired neurological disorder. The purpose of the present study is to implement a fractal analysis using a single midline sagittal Magnetic Resonance Imaging (MRI) data to evaluate the morphological properties of cerebellar grey matter (GM) in CM-I patients. Therefore, MRI images of 17 patients and 16 healthy subjects were employed to determine the fractal dimension values of cerebellar GM. A custom built graphical user interface (GUI) program developed by MATLAB was used to manually extract the cerebellum to create binary masks. Methods of SPM software package were used to segment the GM from the whole image. With the help of binary cerebellar mask, cerebellar GM data were obtained. Finally, estimation of FD and area values for the segmented GM data were performed. The results indicated that FD values for cerebellar GM in patients with CM-I was significantly higher ($p < 0.05$) in comparison with those in control group. These findings suggest that FD values estimated for cerebellar GM tissue can serve as a useful marker, a discriminative and descriptive feature to investigate the abnormalities and irregularities in the cerebellum of patients with CM-I.

Keywords— Chiari Malformation; Magnetic resonance imaging; Segmentation; Fractal dimension; grey matter.

I. GİRİŞ

Beyincik sarkması tip-I rahatsızlığı arka beyin yapılarını etkileyen doğumsal ya da sonradan edinilebilen bir bozukluktur. Bu durum ilk olarak Avusturyalı bir patolog olan profesör Hans Chiari tarafından 1890'lı yıllarda tanımlanmıştır [1, 2]. Beyinciğin her iki yarı küresi altında bulunan tonsil adı verilmiş olan uzantıların kafatası altındaki foramen magnum olarak adlandırılan geniş aralıktan geçerek omurilik kanalına doğru kazık şeklinde sarkma göstermesi bu rahatsızlığı tanımlayan en önemli işaretlerindendir [3]. Radyolojik ölçütlere göre beyincik tonsillerinin omurilik kanalına doğru olan uzantısı 5 mm ve daha üzeri boyutlarda olursa hastaya beyincik sarkması teşhisi konulmaktadır [4]. Omurilik kanalı içinde sıvı birikimi olarak kendini gösteren siringomiyeli beyincik sarkması ile ilişkili bir durumdur ve pek çok hastada bulunabilir [5]. Hastalığın kesin sebepleri bilinmemekle birlikte, bazı durumlar bu anomalinin oluşumunu tetikleyebilmektedir. Bu tür etmenlerden önemli biri de dar posterior fossa hacmi ve oksipital kemiklerin yeterince gelişmemesi sebebiyle sıkışan beyincik dokusudur [6-8]. Ayrıca, değişen beyin omurilik sıvısı (BOS) akış dinamiklerinin kafatası içindeki basınç dengelerini bozması da bu anomaliye yol açabilecek etmenlerden bir tanesidir [3].

Beyincik sarkması tip-I hastalarında değişen şiddet derecelerinde pek çok belirti bulunabilmektedir. Kafanın arka kısmında hissedilen baş ağrısı ve boyun ve omuz bölgelerinde hissedilen ağrılar hastalarda en sık rastlanan belirtilerdendir [6, 9]. Bunlarla beraber konuşma bozuklukları [10], denge ve yürüme ilgili problemler [11], Uyku apnesi ve solunum problemleri [12] hastalarda gözlemlenebilen diğer belirtilerden bazılarıdır. Belirtilerin çok ve çeşitli olması ve ayrıca bu belirtileri hastalığa ait anatomik durumlarla ilişkilendirebilecek tanıya yönelik testlerin olmaması [10] hastalığın multiple sclerosis (MS) gibi diğer nörolojik rahatsızlıklarla karışabilmesine sebep olabilmektedir [6].

Beyincik sarkması teşhisinde kullanılan birincil yöntem sagittal düzlemdeki görüntüler ile beyincik tonsillerinin durumunu uygun şekilde gösterdiği için manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) [13]. Buna ek olarak bilgisayarlı tomografi (BT), BOS akış özelliklerinin incelenmesine olanak veren phase-contrast sine MRG ve nörolojik muayene de bu hastalığın tanısı ve tedavi planlamasında kullanılan yöntemlerdendir [6, 14]. Hastalık için uygulanan tedavi sadece cerrahi yöntemlerden oluşmaktadır [15].

Bu anomali ile ilgili önceki çalışmalarda beyincik ve posterior fossa bölgesinin morfolojik özellikleri incelenmiştir. Bu çalışmalarda beyin ve omurilik kanalına ait MRG ve BT verileri kullanılarak beyin, beyin kökü, beyincik, posterior fossa, BOS alanları gibi doku ve bölgelerin iki boyutlu ve üç boyutlu ölçümleri yapılmıştır [6, 15-17]. Ayrıca BOS akış dinamikleri ve bunun beyincik sarkmasının belirtileri üzerindeki etkileri de araştırılan konulardandır [18].

Karmaşık nesnelereki yapısal detaylar fraktal boyut yaklaşımları ile tanımlanıp sınıflandırılabilir. Fraktal boyut hesaplama yöntemleri nesnelere yapısal özellikleri ile ilgili tek bir sayısal değer üretmekte ve bu değer yapısal karmaşıklığın sayısal karşılığı olarak pek çok alanda kullanılmaktadır. Fraktal analizlerin kullanımına biyoloji ve tıp [19], sinirbilim alanında epilepsi [20], şizofreni [21], tümörlerin tespiti [22], MS [23] ve Alzheimer [24] gibi hastalıklarda yapısal özellik ve değişikliklerin araştırıldığı çalışmalar örnek gösterilebilir. Bu konudaki hipotezimiz beyincik sarkması tip-I anomalisindeki beyincik tonsillerinin fitikleşmesi ve sıkışmış beyincik dokuları gibi fiziksel farklılıkların beyinciği oluşturan alt dokuların yapısal detaylarında değişimlere yol açacağı şeklindedir. Bu sebeple bu çalışmada sağlıklı ve hasta bireylerdeki morfolojik farklılıkları araştırmak üzere beyin MRG verisinden elde ettiğimiz beyincik gri maddesinin (GM) fraktal boyut analizini gerçekleştirdik. Amacımız bu hastalığın teşhisine, tedavisine ve ayrıca devam eden yeniden tanımlama çalışmalarına küçük bir katkıda bulunabilmektir.

II. METOTLAR

A. MRG Verileri

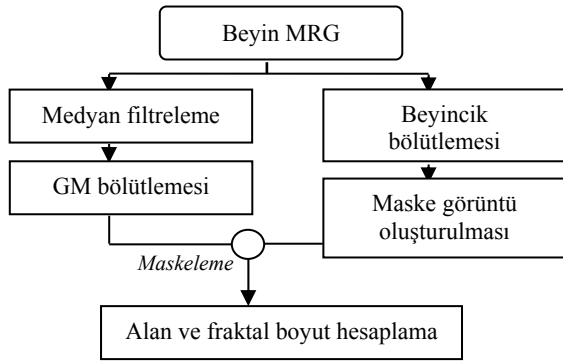
Bu çalışmada iki farklı hastanenin radyoloji bölümlerinde bulunan veritabanlarının arşiv kayıtlarından alınmış olan MRG verileri kullanılmıştır. Bu hastaneler, İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve İstanbul Medicana International Hastanesidir. Çalışmaya 17 beyincik sarkması tip-I hastasına (7 erkek ve 10 kadın, 16-55 yaş arası) ve 16 sağlıklı bireye (8 erkek ve 8 kadın, 16-50 yaş arası) ait MR görüntüleri dahil edilmiştir (Tablo 1). Ki kare testi gruplar arasında istatistiksel olarak cinsiyet farkı bulunmadığını göstermiştir ($p = 0.732$). Beyincik sarkması tip-I dışında herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik rahatsızlığı bulunan hastaların verileri çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu projedeki deneysel çalışmalar Fatih Üniversitesi bilimsel etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

Beyin MRG verileri yüksek çözünürlüklü ve üç boyutlu olarak Siemens Symphony Magnetom Aera 1.5T MR tarayıcı (Erlangen, Almanya) kullanılarak kaydedilmiştir. Diğer görüntü özellikleri: 24 ardışık 5 mm sagittal görüntüler, 90° flip açısı, 9.8 ms TE (eko süresi), 511 ms TR (tekrarlama süresi), 25 cm FOV (görüntüleme alanı), 512x512 matrix boyutu ve 0,5 mm × 0.5 mm iç düzlem çözünürlüğü.

	Kontroller	Hastalar	P-değeri
Katılımcılar	16	17	-
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	8 / 8	7 / 10	-
Yaş	37.56 ± 9.21	37.94 ± 10.57	0,914
GM alanı	649.79 ± 65.61	897.8 ± 134.92	< 0,001*
GM Fraktal Boyut	1.56 ± 0.05	1.68 ± 0.07	< 0,001*

Alanlar mm² birimindedir. * İstatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$)

Tablo 1. Demografik veriler ve çalışmanın sonuçları



Şekil 1. Görüntü işleme adımları

B. Görüntü İşleme

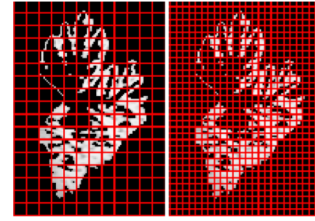
Bu çalışmada uygulanmış olan adımlar Şekil 1. de gösterilmiştir. Bütün görüntü işleme yöntemleri MATLAB® ortamında çalıştırılmıştır. Ayrıca beyincik bölgesinin segmentasyonu ve MR görüntülerinin filtrelenmesi gibi bazı işlemleri kolaylaştırmak amacıyla bir grafiksel kullanıcı ara yüz uygulaması da geliştirilmiştir. İlk olarak varsayılan 3×3 pencere kullanılarak iki boyutlu medyan filtreleme görüntülerdeki sinyal gürültü oranını iyileştirme amaçlı olarak uygulanmıştır. Daha sonra beyincığe ait gri madde dokusuna ulaşmak için beyincik bölgesi ana görüntüden ayırt edilerek maske görüntüler oluşturulmuştur. Daha sonra SPM12 (Statistical Parametric Mapping) yazılım paketi tarafından sunulmuş olan 'segment' metodu kullanılarak beyin görüntüleri beyaz madde, GM ve BOS gibi bileşenlere segmente edilmiştir. Bölütleme işlemlerinde SPM parametrelerinin varsayılan değerleri alınmıştır. Son olarak önceden oluşturulan maskeler kullanılarak bölütlenmiş beyin GM verisinden beyincik bölgesine ait GM görüntüleri elde edilmiştir.

C. Fraktal Boyut Değerinin Hesaplanması

Bölütlenmiş olan beyincik GM görüntüsüne ait fraktal boyut değeri iki boyutlu kutu sayma yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Bu yöntem beyin gibi belli bir seviyede kendine benzerlik gösteren yapıların fraktal boyutlarını hesaplamaya uygundur. Bu yöntemle bir görüntünün fraktal boyut değerini hesaplamak için öncelikle ilgili bölge kenar boyutu eşit olan kareler kullanılarak bölümlenir. Karenin kenar boyutları her bir iterasyonda artırılırken, içerisinde 0 değeri üzerinde piksel bulunduran bütün karelerin sayısı hesaplanır (Şekil 2). Sayma işlemi tamamlandığında, $N(r) \propto 1/r^{FD}$ ilişkisi kullanılarak fraktal boyut değerine erişilebilir [25]. Bu ilişkiden aşağıdaki formüle ulaşılabilir:

$$\ln(N(r)) = FD \ln(1/r) + C \quad (1)$$

Bu formülde r kutunun kenar boyutunu, $N(r)$ ise içinde en az bir tane 0 değerinden daha büyük parlaklık değerine sahip piksel içeren kutuların sayısını ve C ise herhangi bir sabit değeri temsil etmektedir. Fraktal boyut değeri bu denkleme ait doğrunun eğimi hesaplanarak tespit edilir. Bu



Şekil 2. Kutu sayma işlemi a) $r = 4$, b) $r = 8$

eğim hesaplaması doğru üzerinde uygun kutu boyutu değerleri üzerinden yapılmalıdır. Uygun olmayan kutu boyut aralığındaki değerler seçildiğinde doğrusallık sağlanamayabilir. Bu sebeple fraktal boyut değerinin hesaplanmasında en yüksek korelasyon katsayısını üreten kutu boyutu değer aralığı kullanılmıştır.

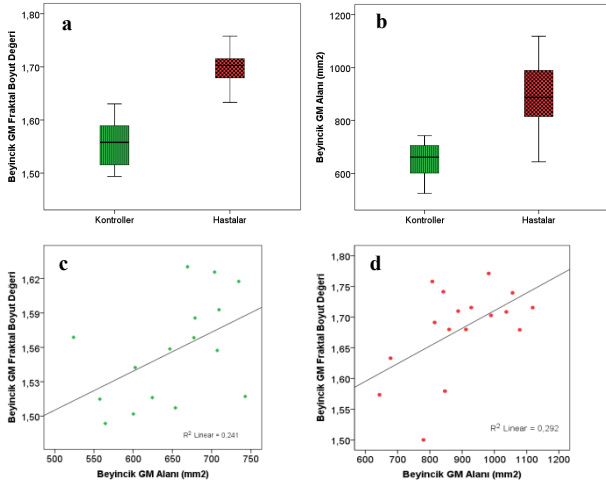
D. İstatistiksel Analiz

Sağlıklı bireyler ile beyincik sarkması tip-I hastalarına ait fraktal boyut değerleri arasındaki farklılıkların incelenmesinde bağımsız örneklem t-testi analizi kullanılmıştır. Beyincik GM alan değerleri ile ilişkili GM fraktal boyut değerlerinin iki değişkenli korelasyon incelenmesinde Pearson yöntemine başvurulmuştur. %95 güvenilirlik aralığında, $p < 0.05$ olan sonuçlar anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel işlemler SPSS® (v. 20.0) yazılım paketi kullanılarak yerine getirilmiştir.

III. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada beyincik GM dokusunun alan ve fraktal boyut değerleri 17 hasta ve 16 sağlıklı birey için hesaplanmıştır. Hasta ve sağlıklı bireylerin demografik verileri ile beraber çalışmanın sonuçları Tablo 1. de verilmektedir. Beyincik GM dokusuna ait fraktal boyut değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri kontroller için 1.56 ± 0.05 iken aynı değerler hastalar için 1.68 ± 0.07 dir. Bu sonuçlara göre hastalar kontrollere göre daha yüksek komplekslik değerlerine sahiptir ($p < 0.001$) ve bu durum Şekil 3a. üzerinde de görülebilmektedir. Beyincik GM dokusunun alanının ortalama ve standart sapma değerleri hastalar ve kontroller için sırasıyla $897.8 \pm 134.92 \text{ mm}^2$ ve $649.79 \pm 65.61 \text{ mm}^2$ dir. Komplekslik değerleri gibi alan değerleri de hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.001$). Şekil 3c ve 3d sırasıyla kontroller ve hastalar için GM alanı ile GM fraktal boyut değerleri arasındaki korelasyon ilişkisini göstermektedir. Her iki grup içinde alan değişimi fraktal boyut değerlerine etki etmektedir.

Sarkma boyutu 5 mm den büyük olan bazı hastalar hiç belirti göstermezken, sarkma boyutu 5 mm den daha küçük olan diğer bazı hastalarda ciddi belirtilere rastlandığı bildirilmiştir [6]. Bu sebeple beyincik tonsillerinin sarkma boyutu beyincik sarkması hastalığının teşhisinde kullanılan birincil ölçüt olsa da tek başına yeterli olamayabilmektedir [10]. Ayrıca hastalığa neden olan kesin etmenlerin bilinmemesi gibi bazı durumlar bu rahatsızlığın yeniden tanımlanmasını gerektirmektedir [6, 10, 16].



Şekil 3. Kontroller ve hastalar için kutu ve korelasyon diyagramları. Beyincik GM dokusuna ait a) fraktal boyut değeri ve b) alan kutu diyagramları. GM dokusu fraktal boyut ve alan değerleri arasındaki c) kontrollere ve d) hastalara ait korelasyon diyagramı

Beyincik sarkması hastalarında beyin morfolojik özelliklerini inceleyen önceki çalışmalarda genel olarak arka beyin yapılarının, posterior fossa bölgesinin ve BOS alanlarının boyutlarıyla ilgili ölçüm bilgilerine değinilmektedir [6-8, 15, 16]. Bu çalışmada önceki çalışmalardan farklı olarak hastalığa ait fizyopatolojik özelliklerin aydınlatılması amacıyla beyincik GM dokusunun yapısal komplekslik özellikleri hasta ve sağlıklı bireyler için analiz edilip karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları hastaların beyincik tonsillerinin görülebildiği bölgede morfolojik açıdan daha kompleks GM dokusuna sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu çalışma hasta ve sağlıklı bireyler arasındaki yapısal değişimlerin iki boyutlu fraktal boyut analizleri yardımıyla incelenebildiğini göstermektedir. İleriki çalışmalarda beyincik dokularının yapısal özelliklerinin bütün olarak üç boyutlu analizler ile incelenmesi hedeflenmektedir.

KAYNAKÇA

- [1] Chiari, H. "Über Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrocephalie des Grosshirns", *Deutsche medicinische Wochenschrift*, Berlin pp. 1172–1175, 1891.
- [2] Bejjani, G.K. "Definition of the adult Chiari malformation: a brief historical overview", *Neurosurg. Focus*, Volume 11, 2001.
- [3] Cai, C. and Oakes, W.J. "Hindbrain Herniation Syndromes: The Chiari Malformations (I and II)". *Seminars in Pediatric Neurology* 1997, 4(3), pp. 179-191.
- [4] Elster, A.D. and Chen, M.Y.M. "Chiari I malformations: clinical and radiologic reappraisal", *Radiology* 183, pp. 347–353, 1992.
- [5] Osborn, A.G. "Disorders of neural tube closure", *Diagnostic Neuroradiology*, Mosby, St. Louis, 15, 1994.
- [6] Milhorat, T.H., Chou, M.W., Trinidad, E.M., Kula, R.W., Mandell, M., Wolpert, C., Speer, M. C. "Chiari I Malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients", *Congr. Neurol. Surg.* 44(5), pp. 1005–1017, 1999.
- [7] Badie, B., Mendoza, D., Batzdorf, U. "Posterior fossa volume and response to suboccipital decompression with Chiari I Malformation", *Neurosurgery* 37, pp. 214–218, 1995.
- [8] Nishikawa, M., Sakamoto, H., Hakuba, A., Nakanishi, N., Inoue, Y. "Pathogenesis of Chiari Malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa", *J. Neurosurg.* 86, pp. 40–47, 1997.
- [9] Paul, K.S., Lye, R.H., et al. "Arnold–Chiari malformation: review of 71 cases", *J. Neurosurg.* 58, pp. 183-187, 1983.
- [10] Yassari, R. and Frim, D. "Evaluation and management of the Chiari Malformation type 1 for the primary care pediatrician", *Pediatr. Clin. N. Am.* 51(2), pp. 477–490, 2004.
- [11] Staudt, M.D. "Gait disturbances and seizure-like episodes in a patient with a Chiari Malformation", *UWOMJ* 81, (2013), 11-12.
- [12] Tsara, V., Serasli, E., Kimiskidis, V., Papagianopoulos, S., Katsaridis, V., Fylaktakis, M., Christaki, P., Kazis A. "Acute respiratory failure and sleep-disordered breathing in Arnold–Chiari malformation", *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 107, pp. 521–524, 2005.
- [13] Cama, A., Tortori-Donati, P., Piatelli, G.L., et al. "Chiari complex in children – neuroradiological diagnosis, neurosurgical treatment and proposal of a new classification (312cases)", *Eur. J. Pediatr. Surg.* 5(Suppl1), pp. 35–38, 1995.
- [14] Choudhury, P.R., Sarda, P., Baruah, P., Singh, S. "A magnetic resonance imaging study of congenital Chiari Malformations", *OA Case Rep.* 2 (8), 73, 2013.
- [15] Nylan, H. and Krogness, K. G. "Size of posterior fossa in Chiari type I malformation in adults". *Acta Neurochir. (Wien)*. 40, pp. 233-242, 1978.
- [16] Aydin, S., Hanimoglu, H., Tanriverdi, T., Yentur, E., Kaynar, M.Y. "Chiari type I malformations in adults: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa". *Surg Neurol.* 64(3), pp. 237-41, 2005.
- [17] Akar, E., Kara, S., Akdemir, H., Kiris, A. "Beyincik Sarkması Tip-I Hastalarında BOS Alanlarının Hacimsel Analizi". *TIPTEKNO'15* Bodrum, Muğla, Türkiye, 15-18 Ekim 2015.
- [18] Linge, S., Haughton, V., Løvgren, A.E., Mardal, K.A., Helgeland, A., Langtangen, H.P. "Effect of tonsillar herniation on cyclic CSF flow studied with computational flow analysis". *Am. J. Neuroradiol.* 32(8), pp. 1474–1481, 2011.
- [19] Losa, G.A. "Fractals 2000 in biology and medicine", *Riv. Biol./Biol. Forum* 93, 295–348, 2000.
- [20] Cook, M.J., Free, S.L., Manford, M.R., Fish, D.R., Shorvon, S.D., Stevens, J.M. "Fractal description of cerebral cortical patterns in frontal lobe epilepsy", *Eur. Neurol.* 35, pp. 327–335, 1995.
- [21] Sandu, A.L., Rasmussen Jr., I.A., Lundervold, A., Kreuder, F., Neckelmann, G., Hugdahl, K., Specht, K. "Fractal dimension analysis of MR images reveals grey matter structure irregularities in schizophrenia", *Comput. Med. Imaging Graph.* 32, pp. 150–158, 2008.
- [22] Zook, J.M. and Iftekharuddin, K.M. "Statistical analysis of fractal-based brain tumor detection algorithms", *Magn. Reson. Imaging* 23, pp. 671–678, 2005.
- [23] Esteban, F.J., Sepulcre, J., de Mendizabal, N.V., Goni, J., Navas, J., deMiras, J.R., Bejarano, B., Masdeu, J.C., Villoslada, P. "Fractal dimension and white matter changes in multiple sclerosis", *Neuroimage* 36, pp. 543–549, 2007.
- [24] King, R.D., George, A.T., Jeon, T., Hynan, L.S., Youn, T.S., Kennedy, D.N., Dickerson, B. "Characterization of atrophic changes in the cerebral cortex using fractal dimensional analysis", *Brain Imaging Behav.* 3, pp. 154–166, 2009.
- [25] Mandelbrot, B.B. "The Fractal Geometry of Nature", *W.H. Freeman*, New York, 1982.