



Deep learning-based automatic planning with risk minimization for brain tumor biopsy

Mustafa Şahin¹, Emrullah Şahin², Edanur Özdemir^{1*}, Muhammed Fatih Talu¹, Sait Öztürk³

¹Department of Computer Engineering, Faculty of Engineering, Inonu University, 44280, Malatya, Türkiye

²Department of Software Engineering, Faculty of Engineering, Kütahya Dumlupınar University, 43100, Kütahya, Türkiye

³Department of Neurosurgery, School of Medicine, Fırat University, 23200, Elazığ, Türkiye

Highlights:

- Fully automated biopsy planning with cutting-edge deep learning architectures
- Reducing surgical risk through computer-assisted trajectory planning
- Validated with 42 patient datasets for clinical use, freely available as a 3D Slicer plugin

Keywords:

- Stereotactic neurosurgery
- Brain tumor biopsy
- Surgical risk reduction
- Computer-aided planning
- Safety

Article Info:

Research Article

Received: 23.08.2023

Accepted: 23.03.2024

DOI:

10.17341/gazimmfd.1348325

Acknowledgement:

We would like to express our sincere gratitude to TÜBİTAK ARDEB for generously supporting our research with project number 122E495. The funding they provided played a critical role in the realization of our work, for which we are deeply grateful.

Correspondence:

Author: Edanur Özdemir
e-mail: edanur.ozdemir@inonu.edu.tr
phone: +90 546 979 0942

Graphical/Tabular Abstract

The general scheme of the approach proposed in this study is shown in Figure A. According to Figure A, a single MRA data is used as input and a linear trajectory is produced at the output with optimal risk (input and target points). For this, tumor detection, removal of the vascular tree, removal of the brain region and the upper shell region are performed respectively. Finally, all intermediate outputs are sent to the trajectory detection function and the optimum risk trajectory is determined.

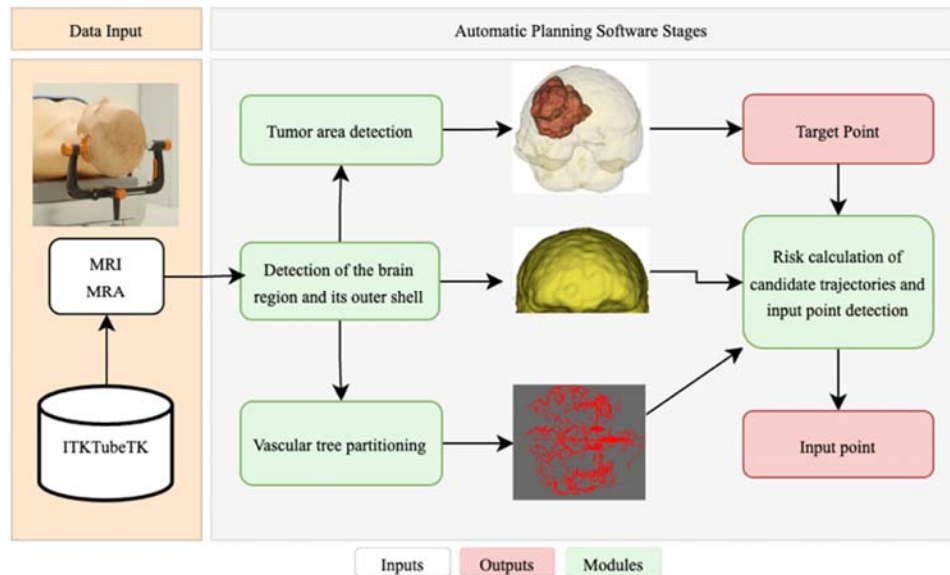


Figure A. Schematic of the proposed automated biopsy approach

Purpose: In this study, we propose a biopsy planning method, entirely automated and incorporating cutting-edge deep learning architectures, on MRI and MRA data. The suggested approach aims to execute biopsy planning rapidly, consistently, and repeatably.

Theory and Methods: The method proposed in this study includes the basic step: 1) Removal of the upper crustal region of the brain; 2) Tumor detection; 3) vascular tree detection; 4) Optimal trajectory detection. In the first stage, the brain region is extracted from the MRA data with the HDBET method and the upper shell model of the brain is obtained with the preprocessing procedure. In the second step, the tumor structure is detected from the MRI data using the Swin UNETR architecture and the central point (Target) is determined. In the third stage, the brain vascular tree model is determined using the UNETR model. In the last step, the upper shell of the brain, target point and vascular tree model are taken as input and the point where the risk of hitting the vascular tree is minimal (Input) is determined.

Results: When the application results obtained were evaluated, it was seen that the trajectories calculated automatically with the help of the developed software were shorter than the manual trajectories determined by the surgeons, the risk of touching the vascular tree was less and it detected the trajectory in a shorter time.

Conclusion: It shows that the Optimum trajectory, which provides the lowest risk value for all individuals, provides results close to the shortest trajectory distance. This situation increases the potential of choosing the optimum trajectory that is automatically detected during the planning phase of brain tumor biopsy.



Beyin tümörü biyopsisi için derin öğrenme tabanlı risk minimizasyonlu otomatik planlama

Mustafa Şahin¹, Emrullah Şahin², Edanur Özdemir^{1*}, Muhammed Fatih Talu¹, Sait Öztürk³

¹İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, 44280, Malatya, Türkiye

²Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Yazılım Mühendisliği Bölümü, 43100, Kütahya, Türkiye

³Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, 23200, Elazığ, Türkiye

Ö N E Ç İ K A N L A R

- Derin öğrenme mimarileri ile tam otomatik biyopsi planlaması
- Bilgisayar destekli yörünge planlama ile cerrahi riskin azaltılması
- Klinik kullanımları için ücretsiz 3D slicer eklentisi

Makale Bilgileri

Araştırma Makalesi

Geliş: 23.08.2023

Kabul: 23.03.2024

DOI:

10.17341/gazimmfd.1348325

Anahtar Kelimeler:

Stereotaktik beyin cerrahisi, otomatik cerrahi yörünge planlama, cerrahi risk azaltma, bilgisayar destekli planlama, derin öğrenme

ÖZ

Biyopsi, tümör türünün belirlenmesi ve patolojik teşhisin konulması için kritik bir işlem olarak karşımıza çıkar. Bu süreç, özellikle tümörlü yapıdan parça alınarak gerçekleştirilen planlama ve cerrahi müdahale olmak üzere iki temel aşamayı içerir. Planlama aşamasında, MRI verisi üzerinden hastanın beyindeki anatomik noktaların işaretlemesi yapılır ve bu sürecin ortalama dört saat sürdüğü bilinmektedir. Ancak, manuel işaretlemeyle yapılan bu tür planlamaların doğruluk eksiklikleri, sübjektif varyasyonlar ve zaman alıcılığı, otomatik bir planlama aracının kritik bir ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, MRI ve MRA verisi üzerinden tam otomatik, son teknoloji derin öğrenme mimarilerini içeren bir biyopsi planlama yöntemi önerilmektedir. Önerilen bu yöntem, biyopsi planlamasını hızlı, tutarlı ve tekrarlanabilir bir şekilde gerçekleştirmeyi amaçlamaktadır. Yöntem dört ana aşamadan oluşmaktadır: 1-) Beynin üst kabuk bölgesinin çıkarılması, 2-) Tümör tespiti ve hedef noktasının belirlenmesi, 3-) Beyin damar ağacının bölütlenmesi, 4-) Optimum yörünge tespiti için üç aşamanın kombinasyonu ve risk hesaplanması. Bu otomatik yöntem, ITKTubeTK'deki 42 hasta verisiyle doğrulanmıştır. Ayrıca, "3D Slicer" eklentisi olarak hazırlanan bu çalışma, klinikler için ücretsiz bir bilgisayar destekli araç olarak sunulmaktadır. Araştırmanın ilerleyen aşamalarında, risk hesaplamasını daha da geliştirmek amacıyla fMRI verisinin entegrasyonu üzerine çalışılması planlanmaktadır.

Deep learning-based automatic planning with risk minimization for brain tumor biopsy

H I G H L I G H T S

- Fully automatic biopsy planning with deep learning architectures
- Reducing surgical risk with computer-aided trajectory planning
- Free 3D Slicer plugin for clinical uses

Article Info

Research Article

Received: 23.08.2023

Accepted: 23.03.2024

DOI:

10.17341/gazimmfd.1348325

Keywords:

Stereotactic brain surgery, automatic surgical trajectory planning, surgical risk reduction, computer-assisted planning, deep learning

ABSTRACT

Biopsy emerges as a critical procedure for determining tumor types and establishing pathological diagnoses. This process encompasses two primary stages: planning and surgical intervention. During the planning stage, anatomical points in the patient's brain are marked based on MRI data, known to take an average of four hours. However, the accuracy deficiencies, subjective variations, and time consumption associated with manual marking reveal the critical need for an automated planning tool. In this study, we propose a biopsy planning method, entirely automated and incorporating cutting-edge deep learning architectures, on MRI and MRA data. The suggested approach aims to execute biopsy planning rapidly, consistently, and repeatably. The method consists of four main stages: 1) Removal of the brain's upper shell, 2) Tumor detection and target point determination, 3) Segmentation of the brain's vascular network, and 4) Combination of the three stages and risk calculation for optimal trajectory determination. This automatic method has been validated with 42 patient data in ITKTubeTK. Furthermore, this study, prepared as a "3D Slicer" plugin, is offered as a free computer-assisted tool for clinics. In subsequent phases of the research, integration of fMRI data is planned to further enhance risk calculation.

*Sorumlu Yazar/Yazarlar / Corresponding Author/Authors : mustafaa567@gmail.com, emrullah.sahin@dpu.edu.tr,

*edanur.ozdemir@inonu.edu.tr, fatih.talu@inonu.edu.tr, drsaitozturk@yahoo.com / Tel: +90 546 979 0942

1. Giriş (Introduction)

Son yıllarda yapay zekâ, tıp alanında hızla gelişen bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu gelişmeler cerrahi alanda da önemli etkiler oluşturmuştur. Yapay zekâ algoritmalarının tıbbi görüntüleme analizindeki yüksek doğrulukları ve veri işleme yetenekleri, cerrahi planlamadan ameliyat sırasındaki rehberliğe kadar bir dizi uygulama için yeni olanaklar sunmaktadır. Özellikle beyin cerrahisi gibi karmaşık ve hassas alanlarda, yapay zekâ destekli sistemler, cerrahların daha kesin teşhisler yapmasına ve tedavi stratejilerini optimize etmesine yardımcı olmaktadır. Bu bağlamda, yapay zekânın cerrahi pratiğe entegrasyonu, hastaların güvenliği ve sonuçların kalitesinin artırılması açısından umut verici bir adım olarak değerlendirilmektedir. Bu bağlamda, otomatik stereotaktik beyin biyopsi sistemleri, beyin lezyonlarının güvenli ve hassas bir şekilde hedeflenmesine katkı sağlayabilecek önemli bir yenilik olarak ortaya çıkmıştır.

1.1. Stereotaktik Biyopsi (Stereotactic Biopsy)

Stereotaktik nöroşirürji, nörolojik hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan cerrahi bir yöntemdir [1]. Beyin ve merkezi sinir sistemi içerisindeki lezyonların hassas bir şekilde hedeflenmesine ve tedavi edilmesine odaklanmaktadır. Bu alan, modern nöroşirürjinin önemli bir parçasıdır ve ileri teknolojilerin entegrasyonu ile birlikte giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Stereotaktik nöroşirürjideki ana ilke, üç boyutlu uzaysal referanslara dayanan hassas hedeflemedir. Stereotaktik yöntem, hastanın kafasında referans noktalarını kullanarak beyin içindeki hedef bölgelerin koordinatlarının belirlenmesine olanak tanımaktadır. Bu sayede, cerrahi müdahalelerin hassasiyeti artmakta ve doğru hedeflenmiş tedaviler sağlanmaktadır.

Tıp alanındaki teknolojik gelişmeler, hastalıkların teşhisinden tedavisine kadar olan süreci kökten değiştirmekte ve iyileştirmektedir [2]. Bu bağlamda, robotik sistemlerin sağlık sektöründeki önemi giderek artmaktadır. Özellikle beyin cerrahisi alanındaki büyüme, robotların kullanımını son derece faydalı hale getirmiştir [3]. Stereotaktik beyin biyopsisi, cerrahi robotiğin en eski uygulamalarından biridir. 11 Nisan 1985 tarihinde Memorial Tıp Merkezi'nde gerçekleştirilen bir çalışmada, bir PUMA endüstriyel robotu kullanarak 52 yaşındaki bir erkekte robot yardımlı stereotaktik beyin biyopsisi gerçekleştirilmiştir [4]. Bu çalışma, robotların tıbbi uygulamalarda kullanılmasının ilk örneklerinden biridir. Bu ilk çalışmadan itibaren çeşitli cerrahi robotlar; ROSA [5], Surgiscope [6], Neuromate [7] ve Renaissance [8] gibi stereotaktik beyin biyopsisi işlemi için yaygın olarak kullanılmıştır. Bu robotlar aracılığıyla yapılan beyin biyopsileri, beyin cerrahisi topluluğu tarafından kabul gören bir yöntem olarak öne çıkmaktadır.

20. yüzyılda stereotaktik çerçevenin klinik uygulamalarda kullanımı kesinlik, lokalizasyon ve doğruluk standartlarında yeni ve gelişmiş bir dönemi başlatmıştır. Stereotaktik atlasın geliştirilmesi ve stereotaktik çerçevenin beyin cerrahisine entegrasyonu, hedefleme doğruluğunda yeni standartlar belirlemiştir. Bu ilerlemeler, cerrahi müdahalelerin daha hassas ve etkili bir şekilde gerçekleştirilmesine olanak tanımıştır [9, 10]. Stereotaktik cerrahide; tümörlerin, kitlelerin veya lezyonların BT/MRI görüntüleri alınarak beyin içine yerleştirilen ince bir tüp veya delik üzerinden iğne, elektrot, lazer, kateter veya prob ile hassas bir şekilde hedeflenmesi standart cerrahi işlemler arasında yer almaktadır [11]. Bu işlemlerin yanı sıra stereotaktik beyin cerrahisi teknikleri arasında; beyin biyopsileri, epilepsi, esansiyel tremor, distoniler, parkinson için elektrot yerleştirilmesi, derin beyin aspirasyonu, thalamotomi, okülo-motor nöron tedavisi, yarık beyin tedavisi, endoskopik intraventriküler ve minimal invaziv yöntemler [12] de önemli yer tutmaktadır.

Stereotaktik biyopsi iki oturumda gerçekleşir. İlk oturumda hastanın kafasına metal bir düzener takılır ve MRI çekimi yapılır. Çekilen MRI görüntüleri incelendikten sonra planlama aşaması başlar. Bu aşamada, tümörün merkezi konumu, beyin içindeki görünür yapılar (AC, PC ve MC noktaları) belirlenir ve kafatasının hangi noktasından tümöre doğru ilerlenecek yörüngeye karar verilir [13]. Ardından gerekli işaretlemeler yapılır. Genellikle bir gün sonra başlayan ikinci oturumda, hastanın kafasına tekrar metal düzener takılır ve BT çekimi yapılır. Özel yazılımlar kullanılarak MRI- BT örtüşmesi yapılır ve daha önce MRI üzerinde yapılan işaretlemeler BT üzerine aktarılır. Son olarak aktarılan bilgiler ışığında biyopsi gerçekleştirilir. Klasik stereotaktik biyopside, stereotaktik cihazların yanlış kullanılması veya yanlış hesaplamalar sonucu hedeflenen bölgeye ulaşım sağlanamazsa, doğru doku örneği alınmayabilir ve prosedür başarısız olabilir [14]. Alınan doku örneğinin yetersiz olması ve patolojik inceleme için yeterli bilgi sağlamaması; teşhis kesinleştirilmesini, uygun tedavi planlamasının yapılmasını güçleştirebilir ve bu durumda ek biyopsi işlemleri gerekebilir. Çerçeve tabanlı stereotaktik biyopside kafa çerçevesinin, vidaların sabitlenmesi hasta için ağırlı, riskli ve kaygılı bir durum olabilir [15]. Beyindeki bazı lezyonlar, hassas bir şekilde hedeflenmesi zor olan bölgelerde yer alabilir. Özellikle küçük boyutlu veya derinlemesine yerleşmiş lezyonların doğru bir şekilde lokalize edilmesi gerekmektedir. Bu, cerrahi ekip için yeterli planlama ve deneyim gerektiren aşılması gereken bir zorluktur [16].

Bu tür hatalı yerleştirmeler, zorluklar ve ek cerrahi prosedürler için güvenli bir cerrahi yörünge planlaması, beklentilerin yönetimi açısından büyük öneme sahiptir. Klasik beyin biyopsi yöntemleri, ameliyat öncesi BT/MRI taramalarındaki 2B kesitlerden hedef yapıları seçmeyi içermektedir. Cerrahlar, karmaşık beyin yapılarını zihinsel olarak tanımlayarak ve yeniden yapılandırarak cerrahi yörüngeyi belirlemeye çalışır. Buna ek olarak, ameliyat sırasında cerrahi planlar deneyimli cerrahlar tarafından ampirik olarak düzeltilmekte ve optimize edilmektedir. Ancak, bu yöntemlerin karmaşıklığı, zorluğu ve zaman alıcılığı göz önüne alındığında, daha etkili ve verimli bir yaklaşımın geliştirilmesi önemlidir.

Bu çalışmada, biyopsi planlama sürecini kısaltan ve operasyon riskini minimize eden otomatik bir yaklaşım önerilmektedir. Bu sayede hasta ve cerrah konforunun artırılması hedeflenmektedir. Ayrıca cerrahın öznel tecrübesine bağlılığında ortadan kaldırılacağı ve nesnel bir sonucun elde edileceği özgün bir sistem önerilmektedir.

1.2. Mevcut Yörünge Tespit Yöntemleri (Current Trajectory Detection Methods)

Nöronavigasyon sistemlerinde MRI/BT görüntülerine dayalı olarak elde edilen veriler, hasta özgülüğüne dayalı olarak işlenir ve cerraha gerçek zamanlı rehberlik sağlamak üzere kullanılır. Bu veriler, stereotaktik koordinatlar ve 3B haritalama ile hassas bir şekilde kaydedilir, böylece cerrahın hedef bölgeye doğru bir şekilde yönlendirilmesi sağlanır. Bu yöntem, cerrahların ameliyat sırasında daha doğru ve güvenli kararlar vermesine yardımcı olur [17]. Son zamanlarda çerçevesiz stereotaksi ve diğer robotik gelişmeler, ameliyat sırasında önceden belirlenmiş yörüngelerin daha hassas bir şekilde uygulanmasına odaklanmıştır [3]. Dündar vd. [18] beyin cerrahisi için sezgisel tabanlı yeni bir cerrahi yol planlama algoritması önermektedir. Çalışmada gerçekleştirilen yöntemin amacı, beyindeki kritik yapılardan kaçınarak doğru optimal cerrahi yolları tahmin etmektir. Çalışmada önerilen yöntemde, ilk olarak kafa derisi üzerindeki giriş noktalarını hesaplanmaktadır ve kritik beyin alanlarından kaçınmak için en uygun doğrusal yolları tanımlanmaktadır. İkinci aşamada, doğrusal olmayan yolları bulmak için temel olarak optimal doğrusal yolları kullanan Q-öğrenme

algoritması kullanılmıştır. Yavaş vd. [19] yaptıkları çalışmada, intraoperatif kullanım için bir LIDAR kameralı mobil cihaz kullanarak, uygulanabilir ve doğru bir 3B baskılı işaretleyici artırılmış gerçeklik (AR) nöroşirürji navigasyonu geliştirmiştir. Sanal tümör görüntüleri, 0,5 ile 3,5 mm arasında değişen hedefleme hatalarıyla, 3B işaretleyicinin konumuna göre doğru şekilde üst üste bindirilmiştir. Yöntemde, diğer sistemlere kıyasla ameliyat öncesi hazırlık süresi daha uzun sürmüştür. Ancak daha hızlı ameliyat öncesi kayıt ve işaretleyici yerleştirme göstermiştir. Trope vd. [11], farklı tümör yapılarına sahip 8 hastadan alınan multimodal verileri kullanarak otomatik yörünge planlamasını manuel yöntemlerle karşılaştıran bir çalışma yürütmüştür. Dört tarama (T1, FLAIR, DTI ve fMRI) verisi alınıp T1 taramasına örtüştürülme yapılmıştır. Hedef nokta T1 üzerinde işaretlenerek, kafatasının dış yüzeyini, ventrikülleri ve kan damarlarını (>1mm) bölümlere ayırdılar ve manuel tarama ile bölümlenmeyi daha da geliştirmişlerdir. Bölümlenme sonuçları cerrah tarafından manuel düzeltilmiştir. Aday giriş noktaları, belirli silme işlemlerinden sonra kalan yüzey alanlarından elde edilmiştir. DTI ve fMRI yöntemleri görsel, işitsel ve motor bölgelerin tanımlanmasını sağlamıştır. Manuel seçim, görsel seçim için renk kodlu görselleştirme ve nihayetinde farklı bir cerrah tarafından seçilen otomatik bir yaklaşımla risk skoru hesaplamasını içeren giriş noktası belirleme için planlama aşamasında manuel, görsel ve otomatik olmak üzere üç yöntem karşılaştırılmıştır. Hu vd. [20], çerçeve tabanlı stereotaktik biyopsi ile robot destekli biyopsiyi karşılaştıran bir çalışma sunmuşlardır. 151 hasta biyopsisi (47 çerçeve tabanlı, 107 robot tabanlı) incelenmiştir. MRI ve MRA verilerinin girdi olarak kullanıldığı bu çalışmanın planlama aşamasında, SinoPlan adlı bir yazılım kullanılmıştır. SinoPlan, 3B damar yapısını otomatik çıkarabilen ve belirlenen yörüngeye damara değip değmediği bilgisini üretebilen bir yazılımdır. Ancak SinoPlan'da giriş ve hedef noktalar cerrah tarafından manuel girilmektedir. Yapılan biyopsinin kalitesi belirlenirken TPE (Target Error Point) ve EPE (Entry Error Point) metrikleri kullanılmıştır. Hani vd. [21] stereotaktik beyin biyopsisi için bilgisayar destekli bir yazılım (SurgiNav) geliştirmiştir. SurgiNav yazılımını kullanan beyin cerrahı, kafatası yüzeyine dik giriş yaparak en kısa yoldan tümöre ulaşabileceği yörüngeleri inceleyebilmektedir. Ayrıca yörüngelerde damar yapısına denk gelme durumu da kontrol edebilmektedir. SurgiNav yazılımında, giriş ve hedef nokta otomatik hesaplanmaktadır. Ancak bu noktalar

hesaplanmadan önce beyin parselleme algoritmasının çalışmasını tamamlaması gerekmektedir.

1.3. Motivasyon (Motivation)

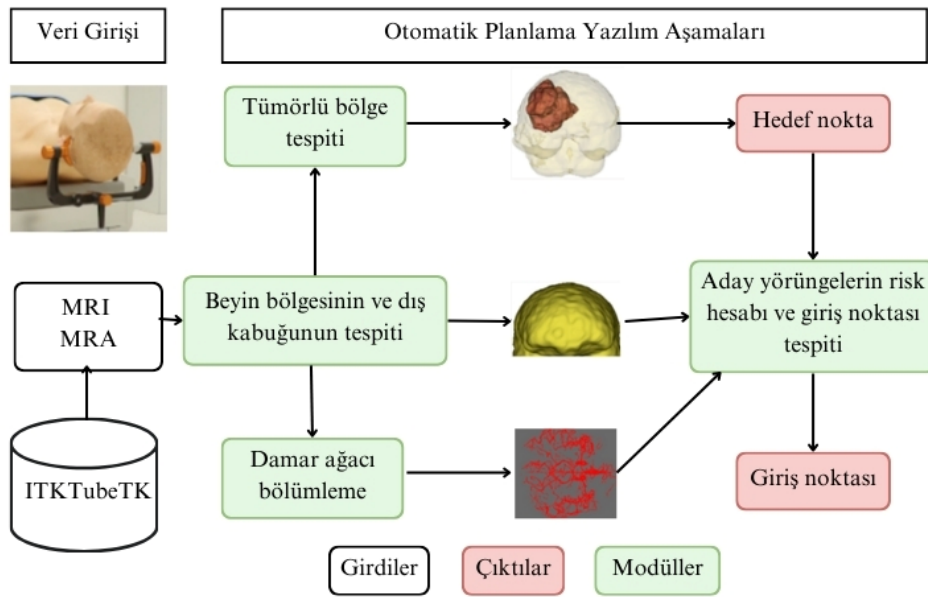
Biyopsi planlama sürecinin otomatikleştirilmesiyle ilgili olarak özellikle Trope, Hu ve Hani gibi araştırmacıların yaklaşımları ve SurgiNav/SinoPlan yazılımların incelenmesinden sonra görülen eksiklikler aşağıda listelenmiştir:

- Beyin biyopsi operasyonu için tam otomatik bir planlama yazılımı henüz literatürde bulunmamaktadır.
- Mevcut çalışmalarda risk hesaplamaları sınırlı bilgiyi değerlendirmekte, bu nedenle yanlış düzeyi yüksek sonuçlar üretmektedir. Örneğin risk hesaplanırken sadece yörüngeye damar yapısıyla kesişip kesişmediğine bakılmakta veya damar yapısına en kısa mesafe değerlendirilmektedir. Oysa bu yaklaşımlar açısından ince bir kılcak damar ile ana beyin damarı arasında fark bulunmamaktadır. Bu durum yanıltıcı sonuçların elde edilmesine yol açmaktadır.
- Mevcut planlama sürecinin ortalama 221 ± 39 dakika (yaklaşık 4 saat) [22] olduğu bilinmektedir.

Bu eksikliklerin ortadan kaldırılması, tam otomatik bir planlama yaklaşımının geliştirilmesi ve risk hesabının gerçekçi sonuçlar sağlaması fikri bu çalışmanın temel motivasyonunu oluşturmaktadır.

2. Önerilen Otomatik Planlama Yaklaşımı (Proposed Automatic Planning Approach)

Önerilen yaklaşımın genel şeması Şekil 1'de gösterilmektedir. Buna göre girdi olarak tek bir MRA verisi kullanılmakta ve çıktıda optimal riskli doğrusal yörünge (giriş ve hedef noktaları) üretilmektedir. Bunun için sırayla tümör tespiti, damar ağacının çıkarılması, beyin bölgesinin ve üst kabuk bölgesinin çıkarılması işlemleri gerçekleştirilmektedir. Son olarak elde edilen tüm ara çıktılar yörünge tespit fonksiyonuna gönderilir ve optimum riskli yörünge tespiti yapılır.



Şekil 1. Önerilen otomatik biyopsi yaklaşımının şeması (Schematic of the proposed automated biopsy approach)

2.1. Veri Kümesi (Dataset)

Literatürde farklı modalite çekimlerini içeren ve farklı seviyede beyin yapılarını hedefleyen birçok beyin veri kümesi (BraTS, Mica, IXI, IDA, OASIS) bulunmaktadır. Ancak bahsedilen bu veri setlerinin çoğunda ya beyin damar ağacı modeline ait bilgi bulunmamaktadır yada etik sebeplerden dolayı kullanıma açık değildir. Oysa bu makalenin odağında, cerrahın tümör merkezine doğru ilerlerken beyin damarlarına çarpmayacağı ve en az riskli ilerlemeyi sağlayacağı yörüngesinin tespit edilmesi olmuştur. Bu durum çalışmaya başlarken özellikle damar ağacı model verisini barındıran veri kümelerine yönelmemizi sağlamıştır. Çalışmada, Kitware şirketi tarafından sağlanan ITKTubeTK [23] adlı veri seti kullanılmıştır. Bu veri seti, beş farklı yaş grubunda (18-29, 30-39, 40-49, 50-59 ve 60+) bulunan 100 sağlıklı bireyden toplanan modalite çekimlerini içermektedir. Veri setinde kafa travması, diyabet, psikiyatrik hastalık, hipertansiyon, beyni etkileyecek diğer semptom veya geçmişe sahip kişiler hariç tutulmuştur. Her bireyin yaş, cinsiyet ve ırk bilgileriyle birlikte görüntüler, standart protokoller altında 3T ünitesinde alınmıştır. İki farklı MR modu olan T1 ve T2 ($1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$), Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA) ($0.5 \times 0.5 \times 0.8 \text{ mm}^3$) ve Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTI) (6 yönlü, $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) içermektedir. Bunlarla birlikte uzmanlar tarafından manuel çıkarılmış 42 bireyin beyin damar ağacı modelide bulunmaktadır. Veri kümesi, bazı katılımcıların klostrofobi nedeniyle çalışmayı tamamlayamaması, görüntü çekimlerinde beklenmeyen anormallikler sergilemesi nedeniyle ekstra 8 hasta içermektedir. Görüntüler, MetaImage formatında sunulmaktadır. Görüntüler, MetaImage'yi destekleyen çeşitli programlar aracılığıyla, çoğunlukla ITK ve VTK tabanlı uygulamalar dahil olmak üzere herhangi bir uyumlu program tarafından doğrudan yüklenebilmektedir.

2.2. Beyin Bölgesi Çıkarımı ve Ön İşlemler (Brain Region Extraction and Preprocessing)

Beyin çıkarımı, nörogörüntüleme çalışmalarında kritik bir ön işleme adıdır. Bu işlem için literatürde yaygın olarak kullanılan ve farklı modalite çekimlerinde bile sağlamlığı kabul edilen HD-BET [24] algoritması kullanılmıştır. Yapay sinir ağları temeline dayanan bu algoritma, MRI/MRA verilerindeki vokselleri beyin/beyin değil şeklinde ikili olarak ayırabilmektedir. 3D Slicer [25] yazılımı içerisinde ek bir eklenti şeklinde yüklenen bu algoritma, GPU desteği kullanılarak ortalama büyüklükteki bir MRI verisinden yaklaşık bir dakikada beyin bölgesini çıkarabilmektedir.

Beyin cerrahları biyopsinin giriş noktasını belirlerken kafatasının üst kısmına odaklanmaktadır. Ayrıca giriş noktası hiçbir zaman kafatası içerisindeki bir nokta olmayacağı için arama yaptığımız nokta uzayı gittikçe sınırlanmaktadır. Bu nedenle elde edilen beyin bölgesinin ilk olarak içi boşaltılmış, daha sonra sadece üst kabuk kısmındaki vokselleri tutulmuştur. Bunun için üç boyutlu küp (LabelMap)

formatında bulunan beyin çıktısı, model nesnesine dönüştürülüp Hollow işlemine tabi tutularak 1mm kalınlığındaki dış kabuk kısmı elde edilmiştir. İçi boşaltılan beyin modelinin sadece üst kısmını elde etmek için Plane Cut aracı kullanılmıştır. Bu aşamaların görsel şeması Şekil 2'de gösterilmektedir. Bu işlemler Python programlama diliyle kodlanarak BeyinBiyopsi adlı 3d Slicer eklentisi içerisinde otomatik çalışabilir hale dönüştürülmüştür.

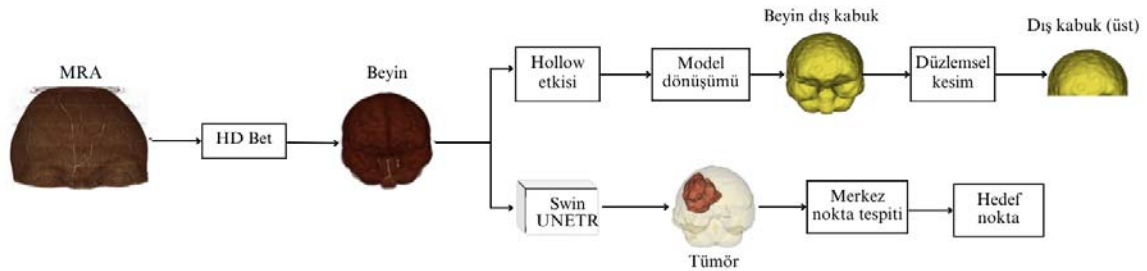
2.3. Tümör Tespiti - Swin UNETR Modeli (Tumor Detection - Swin UNETR Model)

Biyopsinin otomatik yapılabilmesi için tümörlü yapının otomatik ve doğru tespiti şarttır. 3B MR verilerinden tümörlü bölgenin tespiti konusu uzun yıllar araştırmacıların odaklandığı bir konu olmuştur. Geçtiğimiz on yıl boyunca her yıl tümör tespiti ile ilgili yarışmaların düzenlendiği [26] ve tespit edilen en başarılı yöntemlerin belirlenerek sahiplerine ödülleri verildiği bilinmektedir.

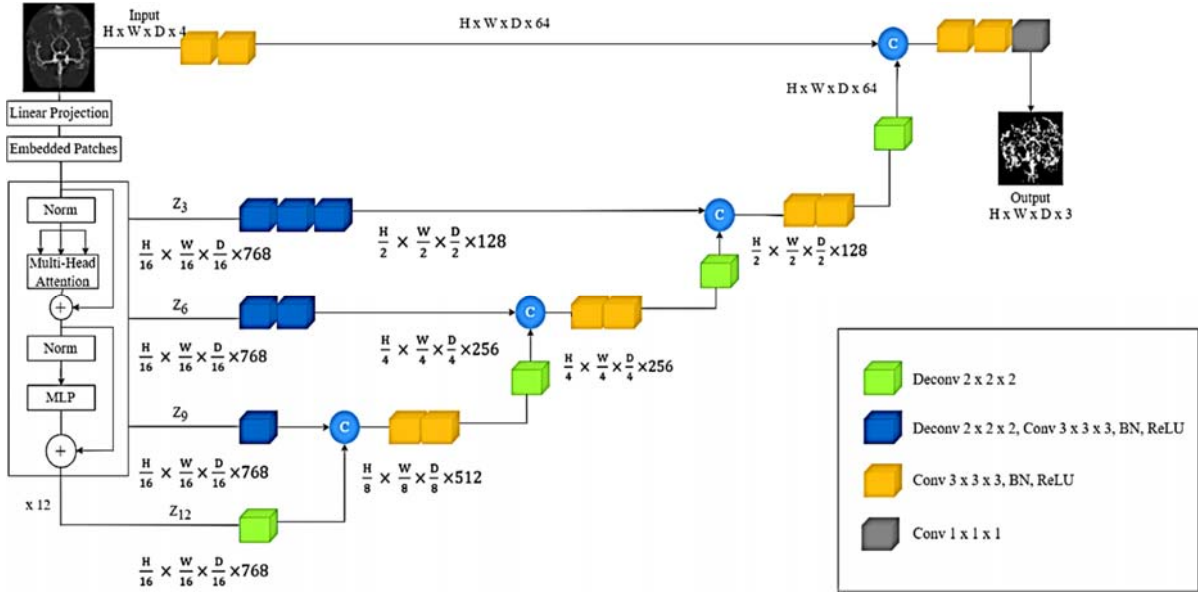
3B tıbbi veri bölümlenmesi alanında "Tam Konvolüsyonel Sinir Ağları" (FCNN) tekniğinin alanda yaygın çözüm tekniği haline geldiği görülmektedir. Popüler "U-şekilli" ağ mimarisi, farklı 2B ve 3B bölümlenme görevlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. FCNN'nin yanısıra Dönüştürücü tabanlı ağlarında doğal dil işleme ve bilgisayarlı görü alanlarındaki problemlerde başarılı sonuçlar ortaya koyduğu görülmektedir. BraTS 2021 yarışmasında Swin UNETR adlı bölümlenme mimarisi en doğru tümör tespiti sağlamıştır [27]. Bu çalışmada görsel dönüştürücüler (ViT) ve onların bazı türevlerinden ilham alınarak geliştirilmiş olan Swin UNETR bölümlenme modeli kullanılmıştır. Swin UNETR modeli, T1, T1ce, T2 ve Flair olmak üzere dört farklı modaliteyi giriş olarak kullanmaktadır. Girişte sağlanan MR modaliteleri (128, 128, 128) yama boyutunda işlenmektedir. Modelin çıkışında tümörlü yapı üç farklı şekilde ifade edilir: 1) Nekrozlu bölge, 2) Ödemli alan, 3) Gelişmiş tümör. Çalışmada, ön eğitilmiş Swin UNETR mimarisi kullanılırken girişteki modalite sayısı ikiye düşürülerek sadece T1/T2 girdileri sağlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada biyopsi yapıldığı, dolayısıyla tümörün sadece merkez noktasına ihtiyaç duyulduğu için mimarinin üç çıkışı (nekroz, ödem, gelişmiş) birleştirilerek ortaya çıkan büyük tümör yapısının merkezi hesaplanmış ve Hedef Nokta olarak adlandırılmıştır.

2.4. Beyin Damar Ağacının Bölümlenmesi - UNETR Modeli (Segmentation of the Cerebral Vascular Tree - The UNETR Model)

2021 yılında Hatamizadeh ve ekibi tarafından ortaya konulan UNETR modeli [28], 3B tıbbi görüntü bölümlenmesinde yeni bir paradigma oluşturmuştur. Geleneksel UNET [29], modeline dayanarak, performansını yükseltmek için dönüştürücü [30, 31], bloklarını entegre eder. Bu model, 'U' şeklindeki ağ yapısını korurken, kodlayıcıyı bir dönüştürücü ile değiştirerek 3B tıbbi görüntü bölümlenmesini bir dizi-dizi tahmin problemi olarak yeniden tanımlar. Modelin çalışmasına dair ayrıntılı bilgiler Şekil 3'te görsel olarak



Şekil 2. Beyin üst kabuk çıkarımı ve tümör tespiti (Brain upper shell removal and tumor detection)



Şekil 3. UNETR modeli ile Beyin Damar Bölütlemesi [27] (Cerebrovascular Segmentation with the UNETR model)

sunulmuştur. Bu şema, UNETR modelinin genel işleyişini ve yapısını daha anlaşılır kılmaktadır.

Modelin temel bileşeni olan dönüştürücü kodlayıcı, 3B giriş hacmini 1B dizisine dönüştürür ve bu diziyi bir dönüştürücü modeline besler. Dönüştürücü kodlayıcı, giriş hacminin dizi temsillerini öğrenir ve bu sayede küresel çok ölçekli bilgileri etkin bir şekilde yakalar. Dönüştürücü kodlayıcıdan çıkan temsiller, farklı çözünürlüklerdeki atlama bağlantıları aracılığıyla bir kod çözücüye bağlanır ve son anlamsal bölütleme çıktısını hesaplar [28, 30].

Her dönüştürücü bloğu, çoklu başlıklı öz-dikkat (MSA) ve çok katmanlı algılayıcı (MLP) alt katmanlarına sahiptir. MSA alt katmanı, bir sorgu (q) ve ilgili anahtar (k) ve değer (v) temsilleri arasındaki ilişkiyi öğrenen bir parametrik işlemdir. Dikkat ağırlıkları (A), iki öğe arasındaki benzerliği hesaplama mekanizmasıdır ve SA bloğunun çıktısı, dikkat ağırlıklarının değerler üzerinde hesaplanan ağırlıklı toplamıdır [28, 31]. Son aşamada, UNETR modeli, çeşitli çözünürlüklerdeki çıktuları birleştirmek ve bölütleme çıktısını tahmin etmek için bir atlama bağlantılı kod çözücü kullanır. Kod çözücü, dönüştürücüden çıkan temsilleri alır ve bu temsilleri bir dizi 3x3x3 konvolüsyonel katman kullanarak giriş alanına yansır [28].

Beyin damar bölütlemesi çalışmamızda UNETR modelini tercih etmemizin temel sebebi, modelin benzersiz özellikleri ve 3B tıbbi görüntülerin bölütlemesinde gösterdiği başarılı performanstır [28]. UNETR modeli, beyin damar bölütlemesinde hem büyük hem de küçük damarları detaylı bir şekilde ayırt edebilme yeteneği sunar. Beyin damarları, çeşitli çap ve biçimlere sahip olabilir. Büyük damarlar genellikle net bir şekilde görülebilirken, küçük damarlar daha düşük görünürlükte olabilir ve bazen arka plan gürültüsüyle kolayca karışabilir. UNETR modeli, dönüştürücü kodlayıcısı ve çok çözünürlüklü kod çözücüsü aracılığıyla, bu iki tür damarı ayrı ayrı ve etkili bir şekilde ayırt edebilir. Dönüştürücü kodlayıcısı, uzun menzilli bağımlılıkları ve daha büyük damarların geniş çapını öğrenebilirken, kod çözücü ise detayları belirlemek ve küçük damarları etkin bir şekilde çıkarmak için çeşitli çözünürlük düzeylerinden bilgi toplar.

Sonuçlarımız, UNETR'nin damarların karmaşık yapısını da hassas bir şekilde modelleyebildiğini göstermiştir. Model, hem büyük damarları hem de daha az görünür küçük damarları etkin bir şekilde bölütleyebilmekte ve tüm damar ağının ayrıntılı bir haritasını oluşturabilmektedir.

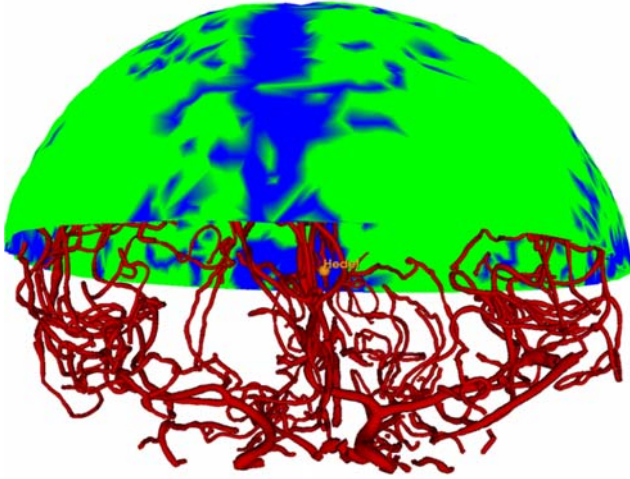
2.5. Optimum Yörünge Riskinin Hesaplanması (Calculation of the Optimum Trajectory Risk)

Önceki bölümlerde beyin üst kabuk, tümör ve damar ağacı çıkarım işlemleri tamamlanmıştır. Bu bölümde, bahsedilen değişkenleri girdi olarak alan ve beyin üst kabuk modelinin her bir düğümünü (noktayı) potansiyel yörünge giriş noktası olarak değerlendirerek risk değerini üreten özgün bir riski hesaplama fonksiyonu ifade edilmektedir. Bu fonksiyon iki temel aşamadan oluşur. İlk aşamada, beyin modelindeki tüm düğümler damar kesişimi olan veya olmayan şeklinde sınıflandırılır. Sonraki aşamada, sadece damar kesişimi olmayan düğümlü yörüngelerin risk değerleri hesaplanır.

2.5.1. Beyin üst kabuk modelindeki düğümlerin sınıflandırılması (Classification of nodes in the brain upper shell model)

Bu aşamada beyin üst kabuk modelinde bulunan tüm düğümler taranmakta ve [0,1] şeklinde sınıflandırılmaktadır. Şekil 4'te görülmektedir. 0 değeri, seçilen model düğümünden hedef noktaya doğru ilerlerken beyin damar ağacı modeline çarpmanın gerçekleştiği, 1 değeri ise, yörünge boyunca damar ağacıyla çarpışmanın yaşanmadığı anlamına gelmektedir. Bu sınıflandırmanın birkaç faydası bulunmaktadır. Birincisi, sonraki aşamada belirlenecek optimum riskli giriş noktasının damar modeliyle çakışmayacağı garanti edilmektedir. Çünkü risk hesabı sadece 1 sınıfına atanan düğümler üzerinde gerçekleştirilir. İkinci faydası, otomatik planlama yazılımının çalışma zamanının önemli ölçüde azalmasıdır. Çünkü yörünge riskinin hesaplanması zaman alıcı bir işlemdir ve bu işlemin sadece damar modeliyle kesişmeyen düğümlerde yapılmasıyla zamandan tasarruf edilir.

Beyin üst modelindeki bir düğüm ile hedef arasındaki yörüngeyi damar ağacı modelini kesip kesmediğini tespit edebilmek için VTK kütüphanesinin OBBTree (Oriented Bounding Box Ağacı) sınıfı kullanılmıştır. OBB, üç boyutlu nesnelere çevreleyen dikdörtgen kutuları temsil ederken, OBB ağacıyla, bu dikdörtgenlerin hiyerarşik bir yapısı tutulmaktadır. OBBTree sınıfının altında IntersectWithLine yöntemi bulunur ve verilen bir doğrunun ağaçtaki nesnelere kesişip kesişmediğini döndürür. Burada 3B grafiklerde ışın takip (ray tracing) algoritmalarına benzer bir yaklaşım kullanılmaktadır. Böylece doğrunun veya ışının OBB nesnesi içinde mi yoksa dışında mı olduğu belirlenir ve kesişimin olup olmadığına karar verilir. Kapsamlı bilgi için vtkOBBTree sınıfı referans sayfası incelenebilir [32].



Şekil 4. Beyin üst kabuk model düğümlerinin sınıflandırılması. 1 değerli düğümlerden (yeşil) hedef düğüme giderken damar kesişimi olmamakta, 0 değerli düğümlerden (mavi) hedef düğüme giderken damar modeliyle kesişim olmakta, beyin damar ağacı modeli (kırmızı), hedef nokta (turuncu)
(Classification of brain upper shell model nodes. While going from 1-value nodes (green) to the target node, there is no vein intersection, from 0-valued nodes (blue) to the target node, there is an intersection with the vein model, brain vein tree model (red), target point (orange))

2.5.2. Optimum riskli giriş noktasının belirlenmesi (Determining the optimum risk entry point)

Bu bölümde, damar modeliyle çakışmayan yeşil renkli düğümler içerisinde optimum risk değerine sahip giriş noktasının tespiti yapılmaktadır. Optimum noktanın tespitinde ardışık üç değerlendirme metriği göz önüne alınır: 1) yörünge uzunluğu, 2) komşu düğümler kümesinde damar kesişiminin olmaması, 3) komşu düğümler içerisindeki minimum ROI damar hacmine sahip olması.

Biyopsi yapılırken cerrah genellikle hedefe ulaşabileceği en kısa yolu giriş noktası olarak tercih etmek ister. Bunu yaparak damar ağacına çarpma riskini azaltmayı, beyin doku ve yapılarına en az zararı vermeyi hedefler. Bu nedenle ilk olarak damar ağacıyla kesişiminin olmadığı yeşil renkli düğümler içerisindeki aday noktaların hedefe

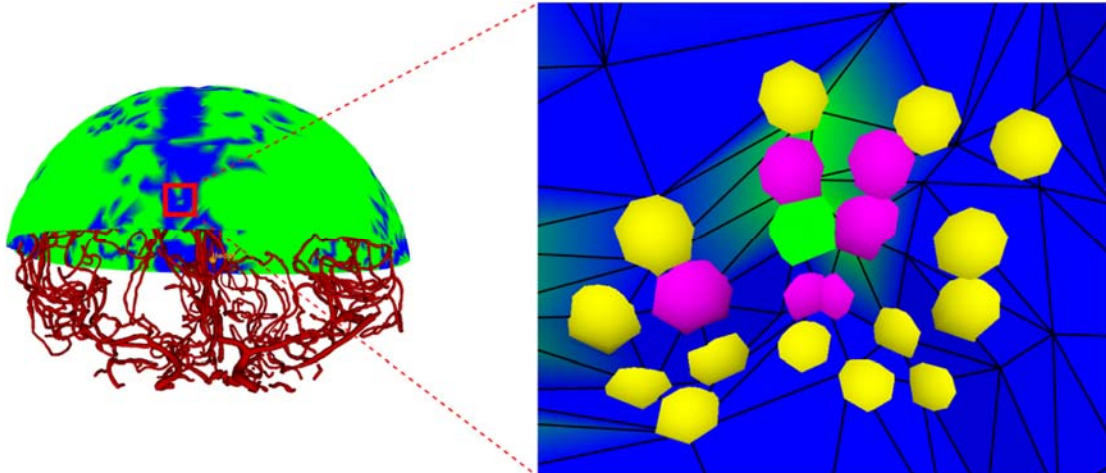
olan öklid uzaklıkları hesaplanır ve hesaplanan mesafeler küçükten büyüğe doğru sıralanarak küçük mesafeli düğümden başlanarak sonraki metriklerin kontrolüne geçilir.

İkinci değerlendirme metriği, komşu düğümlerin kontrol edilmesiyle ilgilidir. Bunun nedeni aday giriş noktasının damarla kesişime sahip noktalar içerisinde bir düğüm olup olmadığını tespit etmektir. Çünkü Şekil 5'te görüldüğü üzere bazen aday düğüm birçok damar kesişimi olan düğüm yüzeyi ortasında olabilmektedir. Komşu düğümlerin tespitinde iki kademeli bir yaklaşım kullanılır. Buna göre aday düğüme bağlı düğümler birinci kademe, onlara bağlı düğümler ise ikinci kademeyi oluşturur. Şekil 5'te iki kademe komşuluğunun nasıl hesaplandığı görsel olarak ifade edilmektedir. Buna göre merkezdeki yeşil düğüm aday girişi temsil etmektedir. Bu düğüme komşu olan düğümler (pembe) birinci kademe komşu düğümlerdir. Pembe düğümlerin komşuları ise ikinci kademe komşu düğümleri (sarı) temsil eder. Birinci ve ikinci kademe komşu düğümlerin tamamı bir kümeye atılır ve kümedeki düğümlerin damar kesişimi olup olmadığı kontrol edilir. Eğer küme içerisinde damar ağacını kesen bir düğüme rastlanmazsa ilgili aday düğüm üçüncü değerlendirmeye tabi tutulur.

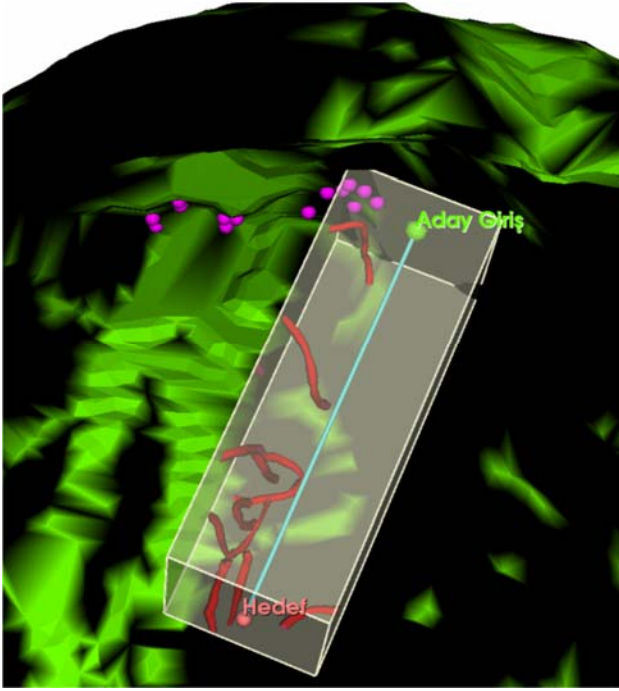
Üçüncü değerlendirme metriği, yörünge çizgisi boyunca damar modeline olan yakınlığın sayısal olarak ölçülmesi ve minimum yakınlığa sahip aday girişin tespitiyle ilgilidir. Bu yönüyle önerilen yaklaşım Trope, Hu ve Hani'den farklılaşmaktadır. Buna göre önerilen risk hesaplama yaklaşımı şu şekildedir. Aday düğüm, birinci ve ikinci kademedeki düğümlerin sırayla risk değerleri hesaplanır ve minimum risk değerine sahip düğüm giriş noktası olarak geri dönderilir. Her bir düğüm riski hesaplanırken, yörünge (aday giriş-hedef) çizgisi üzerine bir dikdörtgen prizma (ROI) giydirilir. Bu çalışmada ROI yarıçapı 10mm olarak belirlenmiştir. Daha sonra beyin damar ağacı modelinin ROI içerisinde kalan kesimi kırılır ve toplam damar hacmi hesabı yapılır. Şekil 6'da görüldüğü gibi hesaplanan bu toplam damar hacmi ilgili düğümün risk değeri olarak belirlenir.

3. Uygulama Sonuçlarının Değerlendirilmesi (Evaluation of Implementation Results)

Bu bölümde, önerilen sistem tarafından otomatik hesaplanan yörüngeler ile cerrah tarafından manuel belirlenen yörüngelerin karşılaştırılması, üstün ve eksik yönlerinin belirlenmesi için yapılan uygulama çalışmasından, elde edilen sonuçlardan ve değerlendirmelerden bahsedilmektedir.



Şekil 5. Aday giriş noktasının belirlenmesi. Aday düğüm (yeşil), birinci kademedeki komşu düğümler (pembe), ikinci kademedeki komşu düğümler (sarı)
(Identifying the candidate entry point. Candidate node (green), neighbor nodes in the first rank (pink), neighbor nodes in the second rank (yellow))



Şekil 6. Aday giriş düğümünün yörünge riskinin hesaplanması
(Calculation of the trajectory risk for the candidate entry node)

"Beyin Biyopsi" olarak adlandırılan bu yeni yazılım 3d Slicer platformunda gömülü bir eklenti olarak çalışmaktadır. Bu eklenti Python programlama dilinde kodlanmıştır. Geliştirilen eklenti iki alt yazılım içermektedir. Birincisi cerrahın manuel işaretleme yoluyla belirleyeceği yörünge noktalarını kaydetmek amacıyla geliştirilmiştir. İkincisi, otomatik yörünge tespiti amacıyla geliştirilmiştir. İlk olarak cerrah kayıt modülünü kullanarak ITKTubeTK veri kümesindeki 42 bireyin MRA verilerini sırayla incelemiş ve her bir MRA üzerinde yaptığı planlama çalışması sonucunda iki farklı yörünge noktasını belirleyerek işaretçiler yerleştirmiştir. Bu işaretçiler kayıt altına alınmıştır.

İkinci aşamada, aynı veri kümesi önerilen sisteme girdi olarak verilmiş ve sırayla tüm bireylerde otomatik olarak yörünge noktalarının tespiti gerçekleştirilmiştir. Önerilen sistem iki farklı yörünge üretecek şekilde ayarlanmıştır. Birincisi hedefe olan en kısa mesafeli yörünge, ikincisi mesafe ve risk değerinin birlikte gözetilerek tespit edildiği optimal yörünge. Kısa mesafeli ve optimum riskli yörünge gibi iki farklı yörünge üretilme nedeni, "kısa mesafeli yörünge genellikle en iyi sonucu sağlar" düşüncesinin neden doğru olmadığını sayısal sonuçlarla ortaya koymaktır.

Önerilen sistem ile iki giriş noktası belirlenmiştir. Birinci giriş noktası en kısa yörüngeyi temsil ederken, ikinci giriş noktası cerrahlara göre kısa ve en düşük riskli yörüngeyi temsil etmektedir. Önerilen sistem için Beyin Biyopsi adında, Python programlama diliyle kodlanmış bir 3d Slicer eklentisi hazırlanmıştır.

Tablo 1'de, manuel belirlenen ve otomatik tespit edilen yörüngelerin özellikleri verilmektedir. Bu tabloda 42 bireyin MRA verisi üzerindeki manuel olarak işaretlenen Manuel (Cerrah1) ve Manuel (Cerrah2) adlı yörüngeler ile önerilen sistem tarafından otomatik tespit edilen Otomatik (En Kısa) ve Otomatik (Optimum) adlı yörüngelerin uzunluk, damar hacmi ve risk bilgileri karşılaştırılmaktadır. Sarı renkli bölgede yörüngelerin uzunluk verileri, mavi renkli bölgede yörünge merkezli dikdörtgen prizma içinde kalan beyin damar ağacı hacmi ve pembe renkli bölgede ise dikdörtgen prizma içerisindeki damar piksellerinin her biri tarafından hesaplanan risklerin toplamından elde edilen genel risk değeri

verilmektedir. Sonuçlar kapsamlı bir şekilde incelendiğinde aşağıda listelenen bulgulara ulaşılmaktadır:

Sarı renkli bölgeye bakıldığında, Cerrah1 ve Cerrah2 adlı yörüngelerin birbirine yakın uzunluk değerine sahip olduğu, En Kısa adlı yörünge tüm bireylerde en kısa mesafeye sahip olduğu, Optimum adlı yörünge En Kısa'ya en yakın uzunluk değerlerine sahip olduğu görülmektedir. Bu beklenen bir sonuçtur, çünkü otomatik yörünge tespitinde beyin yüzeyindeki tüm aday yörüngelerin hedefe olan öklit uzaklıkları hesaplanıp küçükten büyüğe doğru sıralanmakta ve en küçükten başlayarak büyüğe doğru ilerlenmektedir. Ancak En Kısa adlı yörünge uzunluk parametresi açısından uygun olsada, yüksek hacim ve risk parametreleri açısından uygun sonuçlar içermemektedir. Bu sonuç, En Kısa yörünge tercih edilmesinin yanlış bir tercih olacağını açıkça ortaya koymaktadır.

Mavi renkli bölgedeki damar hacmi değerleri incelendiğinde, 5 birey (1, 7, 11, 26 ve 36) hariç kalan 37 bireyde optimum yörünge en düşük damar hacmine sahip olduğu görülmektedir. Bu durum, damar modeli bilgisinin ROI içerisine yüksek oranda girmesine karşılık, model voksellerinin yörünge çizgisine uzaklığı nedeniyle risk değerinin düşük çıkmasıyla ilgilidir. Önerilen özgün risk hesaplama yaklaşımının etkisi bu bireylerde net bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Trop, Hu ve Hani'nin toplam damar hacmi ile ifade ettikleri yörünge risk yaklaşımının aksine, damar hacmi yüksek olan bu 5 bireyin risk değerlerinin düşük çıkabileceği ortaya konulmuştur. Klasik yaklaşımlar, yüksek damar hacmine sahip olduğu için bu yörüngeleri tercih etmezken, önerilen yaklaşım, damar hacmi yüksek olmasına karşılık düşük risk değerine sahip olduğu için bu yörüngelerin tercih edilmesini önermektedir. Elde edilen bu sonuç, önerilen yaklaşımı literatürdeki benzerlerinden ayırmaktadır.

Pembe renkli bölgedeki risk değerleri incelendiğinde, optimum yörünge tüm bireylerde en düşük risk değerine sahip olduğu görülmektedir. Damar hacmi yüksek olan 5 bireyde bile risk değerlerinin daha düşük çıkması, risk hesaplama yaklaşımının özgün katkısını ortaya koymaktadır. Önerilen yaklaşımda, ROI içerisinde kalan damar hacmi kabaca toplanmak yerine modeldeki her vokselin yörünge eğrisine dik uzaklıklarını hesaplanmakta, uzaklıkla ters orantılı bir şekilde ceza uygulanmakta ve toplam ceza değeri hesaplanarak risk bilgisi üretilmektedir. Böylece sadece damar hacmine bakılarak yapılacak tercihlerin yanlış olacağı, bununla birlikte risk değerinin göz önüne alınması gerektiği gösterilmektedir.

Kalın karakterle belirtilen 14, 15, 20, 21, 23, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 39, 41 ve 42 nolu yörüngelerin mavi ve pembe bölgelerdeki sonuçlar içerisinde 0 değerleri görülmektedir. Bunun anlamı, bu yörüngelerin ROI bölgesine damar ağacının girmemesidir. Kesişim 0 olduğu için damar hacmi ve risk değerleri 0 çıkmıştır. Risk değerinin 0 olması durumunda uzaklığı küçük olan yörünge tercih yapılmaktadır. Örneğin 41 ve 42 nolu bireyler için Cerrah1, Cerrah2 ve Optimum yörüngelerin 0 risk değerine sahip olduğu, ancak Optimum adlı yörünge en kısa uzunluğa sahip olduğu görülmektedir.

Tüm bireyler için en düşük risk değeri sağlayan Optimum yörünge En Kısa yörünge uzaklığına yakın sonuçlar sağladığını göstermektedir. Bu durum otomatik tespit edilen optimum yörünge tercih edilme potansiyelini artırmaktadır.

3.1. Beyin Damarlarının Analizi (Analysis of Cerebral Vasculature)

3.1.1. Uygulama detayı (Implementation detail)

Beyin damar bölütlemesi uygulamasında UNETR modeli temel alınarak bir çalışma gerçekleştirildi. Bu model, bölütleme problemlerinde etkinliği kanıtlanmış olan Dice Loss metriği ile optimize edildi ve bu yaklaşım, bölütlemenin hassasiyetini artırmakta etkili oldu.

Tablo 1. Manuel belirlenen ve otomatik hesaplanan yörüngelerin sonuçları
(Results of manually determined and automatically calculated trajectories)

<i>Yörüngeler (Trajectories)</i>												
No	Uzunluk (mm)				Damar Hacmi (ROI) (mm ³)				Risk			
	Manuel		Otomatik		Manuel		Otomatik		Manuel		Otomatik	
	Cerrah1	Cerrah2	En kısa	Optimum	Cerrah1	Cerrah2	En kısa	Optimum	Cerrah1	Cerrah2	En kısa	Optimum
1	62,59	57,63	38,57	39,95	4912	3268	4367	3408	28624	17136	26130	16939
2	70,39	70,85	55,61	57,98	79	4843	3782	0	291	31442	26145	0
3	69,74	71,25	57,83	58,69	3069	1810	7394	365	14906	8263	45159	1287
4	68,53	72,68	57,95	59,42	599	601	7948	345	3141	2830	48519	1295
5	77,17	76,90	56,16	58,66	54	1327	8309	0	343	7460	56150	0
6	72,21	68,52	60,08	61,66	3197	576	7078	87	22564	2528	38668	751
7	75,35	76,48	49,39	59,09	1529	1975	6004	1875	9556	12533	32396	8893
8	67,26	59,06	54,53	62,80	323	2468	3693	198	1196	15905	22436	663
9	84,57	82,57	53,29	69,71	932	1214	3732	869	6127	8900	22928	6117
10	84,12	79,92	55,95	61,69	1551	501	5175	448	7905	2985	34702	1741
11	79,90	82,22	55,49	58,42	1735	2003	7139	1780	11835	12658	44592	9844
12	67,04	65,40	61,31	63,34	2566	1934	3974	1612	15538	12033	24182	10660
13	87,42	87,00	54,28	61,24	623	146	4755	0	3800	939	24000	0
14	68,52	81,90	59,49	62,04	1594	0	4283	0	9385	0	25472	0
15	83,66	84,17	51,02	60,83	166	0	7339	0	654	0	38237	0
16	92,89	92,95	52,40	56,00	553	381	2427	368	2975	1991	13356	1467
17	70,08	71,51	51,16	52,54	2362	2521	5676	1842	13770	16250	34863	9281
18	89,31	84,03	52,32	52,57	2242	1941	4286	1319	14882	12222	25552	8304
19	71,32	68,61	53,73	62,23	2154	571	4236	538	11734	2897	22367	2665
20	89,91	89,44	54,34	62,56	0	115	3076	0	0	868	18598	0
21	72,86	90,75	55,79	62,54	57	0	5778	0	176	0	32199	0
22	80,25	81,39	59,74	60,07	2486	2904	10032	1679	15147	17899	61736	9640
23	75,01	75,20	53,39	62,89	1327	0	8071	0	6779	0	46635	0
24	81,77	74,36	54,14	60,49	703	2479	4888	620	2998	12947	25125	2655
25	78,44	72,20	51,78	65,46	0	449	4671	0	0	2250	24423	0
26	74,03	74,57	53,10	62,33	110	1684	3617	131	507	9620	17884	426
27	66,51	67,88	58,57	60,04	1942	126	4463	0	10918	611	26473	0
28	70,41	70,28	52,52	57,72	357	0	5431	0	1627	0	29706	0
29	69,49	75,28	50,36	51,97	0	1150	2851	0	0	5482	15968	0
30	81,15	76,82	48,65	53,98	145	2030	7635	0	467	11703	48129	0
31	76,44	92,69	50,81	62,36	1513	0	8196	0	10275	0	49395	0
32	71,62	71,24	51,11	63,05	562	0	2741	0	2584	0	15051	0
33	81,23	77,69	51,50	63,11	677	857	5603	636	4962	6012	34352	4781
34	74,54	76,19	51,69	58,60	0	1687	7791	0	0	9281	46897	0
35	76,39	75,19	50,63	56,77	0	328	7155	0	0	1161	43842	0
36	82,45	85,73	52,08	55,36	1240	1718	5366	1702	9284	10338	33747	8197
37	85,12	88,93	52,41	59,14	516	0	6820	0	1802	0	40122	0
38	74,80	72,17	54,29	58,88	2113	740	5349	104	11997	4217	29494	329
39	80,85	83,38	51,37	54,58	0	0	4472	0	0	0	24304	0
40	87,04	89,37	52,08	58,65	811	950	8227	783	4579	4860	54607	3516
41	86,90	85,48	51,15	56,96	0	0	6673	0	0	0	37357	0
42	80,11	78,69	53,36	62,26	0	770	2556	0	0	3663	16834	0

Modelin eğitim sürecinde AdamW optimizasyon algoritması kullanıldı. Hiperparametreler olarak başlangıç öğrenme oranı $1e-4$ ve öğrenme oranı azalmasını $1e-5$ olarak belirlendi. Eğitim süreci boyunca, modelin işleme kapasitesini en üst düzeye çıkarmak amacıyla NVIDIA'nın iki adet RTX A6000 GPU'su kullanıldı. Bu

GPU'lar, her eğitim adımında bir örnek üzerinde çalışacak şekilde ayarlandı. Model toplamda 600 döngü boyunca eğitildi.

Modelin dönüştürücü kodlayıcısında kullanılan parametreler aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

- `patch_size`: Her bir yama'nın boyutu 16x16 piksel olarak belirlendi.
- `hidden_size`: Dönüştürücü kodlayıcının gizli katmanlarının boyutu 1024 olarak ayarlandı.
- `mlp_dim`: MLP bloklarının boyutu 3072 olarak seçildi.
- `num_heads`: Dönüştürücü kodlayıcının dikkat mekanizmasında kullanılan başlık sayısı 16 olarak belirlendi.
- `pos_embed`: Pozisyonel kodlama için "conv" yaklaşımı seçildi.
- `norm_name`: Normalizasyon türü olarak "instance" normalizasyon seçildi.

Bu kapsamlı eğitim süreci ve parametre seçimleri, modelin başarılı bir şekilde eğitilmesini ve test edilmesini sağladı, bu da zamanla modelin performansını artırdı. Bu strateji, beyin damar bölütlemesinde UNETR modelinin etkinliğini kanıtlayan kritik bir unsur oldu.

3.1.2. Veri ön işleme (Data preprocessing)

Veri ön işleme adımları, modelin performansını ve elde edilen sonuçların güvenilirliğini artırmak adına kritik bir öneme sahiptir. Bu çalışmada, ITKTubeTK veri kümesinden alınan 42 MRA görüntüsü üzerinde gerçekleştirilen beyin damar bölütlemesinde UNETR modeli kullanılmıştır. Bu süreçte atılan adımların her biri ve bu adımların önemi aşağıda detaylandırılmıştır.

- **Kanal Konumlandırma (EnsureChannelFirst)**: Görüntü ve etiketlerin kanallarının ilk boyutta olduğunu doğrulamak için `EnsureChannelFirst` işlevi kullanılır. Bu, modelin görüntüleri ve etiketleri tutarlı bir şekilde işlenmesini ve interpretasyon yapmasını sağlar. Kanal bilgisinin doğru konumlandırılması, modelin tüm giriş verileri üzerinde uyumlu işlem yapabilmesi için gereklidir.
- **Oryantasyon Düzenlemesi (Orientation)**: Görüntüler ve etiketler, Orientation işlevi ile RAS (Sağ-Anterior-Superior) eksen kodlarına göre yeniden oryantasyona tabi tutulur. Bu, farklı görüntüleme teknikleri veya cihazlarından alınan verilerin tutarlı bir referans sistemine yerleştirilmesini sağlar ve modelin veri setindeki tüm görüntüleri uyumlu bir şekilde işlenmesini sağlar.
- **Görüntü Yeniden Ölçeklendirme (Spacing)**: Spacing fonksiyonu kullanılarak görüntüler ve etiketler yeniden ölçeklendirilir. Bu işlem, tüm görüntülerin aynı fiziksel ölçeklere sahip olmasını sağlar ve modelin segmentasyon performansını iyileştirir. Ayrıca, bu adım görüntüler üzerinde herhangi bir interpolasyon hatalarını azaltmaya yardımcı olur.
- **Yoğunluk Normalleştirme (ScaleIntensityRange)**: "image" anahtarına sahip görüntülerin yoğunlukları, `ScaleIntensityRange` işlevi ile normalleştirilir. Min-max normalleme tekniği kullanılarak görüntülerin piksel yoğunlukları 0.0 ile 1.0 aralığına ölçeklendirilir. Bu, modelin giriş verilerindeki istenmeyen yoğunluk değişikliklerini giderir ve modelin performansını iyileştirir.
- **Ön Plan Kesme (CropForeground)**: `CropForeground` işlevi ile "image" anahtarına bağlı olarak ön planın çevresi kesilir ve gereksiz arka plan bilgisi atılır. Bu, modelin sadece ilgili veriye odaklanmasını sağlar ve gereksiz bilgi işleme yükünü azaltır.
- **Rastgele Örnekleme (RandCropByPosNegLabel)**: `RandCropByPosNegLabel` fonksiyonu kullanılarak "image" ve "label" anahtarlarına sahip görüntüler ve etiketler üzerinde rastgele pozitif ve negatif örnekleme yapılır. Bu işlem, modelin eğitimi sırasında görüntülerden çeşitlilik sağlar ve modelin genelleme yeteneğini artırır.

Bu ön işleme adımları, UNETR modelinin beyin damar segmentasyonunda daha iyi performans göstermesini ve daha doğru çıktılar oluşturmasını sağlamaktadır.

3.1.3. Niceliksel değerlendirme (Quantitative evaluation)

Modelimizin beyin damar bölütlemesindeki performansını kapsamlı niceliksel değerlendirmesini gerçekleştirmek adına, test veri setinden elde edilen çıktılar analiz etmek üzere geniş çapta kabul görmüş bir dizi metriktan faydalanılmıştır. Bu metrikler Dice Benzerlik Katsayısı (DSC) [33], Ortalama Mutlak Hata (MAE) [34], Hausdorff Mesafesi (HD) [35], ve Yapısal Benzerlik İndeksi (SSIM) [36] gibi değerlendirme yöntemlerini içerir. Bu farklı ölçüm yöntemlerini kullanarak, modelimizin performansına yönelik çok yönlü bir analiz sağlanmış ve böylece modelin genel etkinliği hakkında güçlü bir değerlendirme elde edilmiştir.

Bölütleme görevlerinde yaygın olarak kullanılan bir ölçüm olan Dice Benzerlik Katsayısı (DSC), modelin tahminleri ile hedef arasındaki örtüşmeyi değerlendirir. Modelimizin yüksek bir DSC değeri (0.7866) elde etmiş olması, bölütleme sonuçlarının hedef ile yakından örtüştüğünü ve bu durumun yüksek bir doğruluk seviyesine işaret ettiğini gösterir.

Bir diğer metrik olan Ortalama Mutlak Hata (MAE), model tarafından yapılan hataların büyüklüğünü ölçer. Düşük bir MAE değeri (0.0020) elde etmiş olan modelimiz, tahminlerin genellikle doğru olduğunu ve hedef değerlere sadece minimal düzeyde bir sapma gösterdiğini işaret eder.

Daha spesifik bir ölçüt olan Hausdorff Mesafesi (HD), bir bölütlemedeki bir noktadan diğer bölütlemedeki en yakın noktaya kadar olan en büyük mesafeyi hesaplar. Modelimizin elde ettiği HD değeri (2.3946), bölütleme sonuçlarının genellikle gerçek bölütleme sonuçlarına oldukça yakın olduğunu gösterir.

Son olarak, iki görüntü arasındaki yapısal benzerliği ölçen Yapısal Benzerlik İndeksi (SSIM), modelimiz için yüksek bir değer (0.9766) verdi. Bu, model tarafından oluşturulan bölütlemenin, gerçek bölütlemenin yapısal özelliklerini etkili bir şekilde taklit ettiğini göstermektedir.

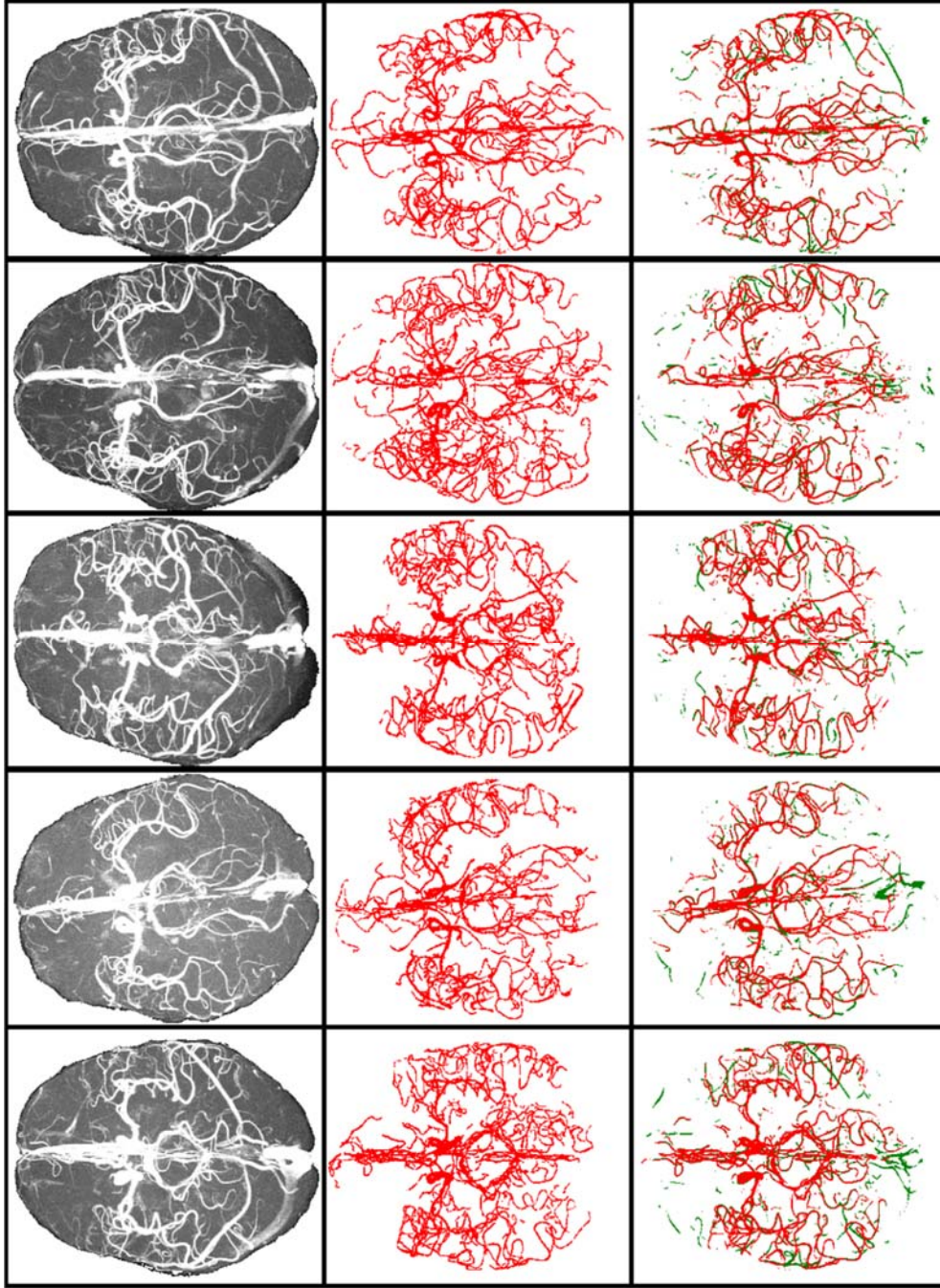
Tüm bu metrikler, modelimizin beyin damar bölütlemesinde genel olarak yüksek bir performans gösterdiğini ve sonuçlarının hedef bölütleme sonuçlarına yakın bir uyum sağladığını ortaya koymaktadır.

3.1.4. Görsel Analiz (Visual Analysis)

Çalışmamızda UNETR modelimizin beyin MRA görüntülerinde damar bölütlemesindeki performansını daha ayrıntılı değerlendirebilmek için, sayısal analizin yanı sıra bir görsel analiz de uygulanmıştır. Bu kapsamda, test setinden rastgele seçilen beş farklı örnek üzerinde modelin performansı incelendi.

Her bir görüntü adına, kullanılan giriş MRA görüntüsü, gerçek bölütlemeyi (ground truth) ve modelimizin sağladığı bölütlemeyi içeren bir dizi görsel hazırlanmıştır. 3B görüntülerin 2B düzlemde temsil etme süreci karmaşık olabilir. Bu sebeple, görsel karşılaştırma sürecini basitleştirmek amacıyla, her görüntünün Maksimum Yoğunluk Projeksiyonu (MIP) değerlerini kullanılmıştır. MIP, 3B veriyi 2B düzlemine aktararak, damar ağı görüntülerinin görselleştirilmesinde önemli bir rol oynar.

Bu görsel sonuçlar, Şekil 7'de üç sütunlu format halinde sunulmuştur. Sıralı olarak, orijinal MRA görüntüleri, gerçek bölütlemeler ve modelimizin sağladığı bölütlemelerin MIP değerleri sunulmuştur. Bu sunum, modelimizin gerçek verilere ne kadar yakın sonuçlar verdiğini vurgular ve modelin güçlü performansını görsel olarak teyit eder.



Şekil 7. UNETR modeli ile beyin damar bölütlenme sonuçları, kırmızı renk (red) doğru bölünen bölgeleri, yeşil renk (green) ise yanlış bölütülen bölgeleri göstermektedir. (The segmentation results of the brain vascularization with the UNETR model display the correctly segmented areas in red and the incorrectly segmented areas in green.)

4. Sonuçlar (Conclusions)

Bu çalışmada beyin cerrahlarının tümörden parça alma işlemlerini hızlandıracak ve biyopsi riskini azaltacak yeni bir uygulamalı yaklaşım sunulmaktadır. Klasik biyopsinin zaman alıcı ve cerrahların manuel işaretlemelerine bağımlı olduğu bilinmektedir. Ayrıca hedeflenen tümörlü bölgenin beyin derin bölgelerinde yer alabilmesi, damar ağacının karmaşık yapıya sahip olması ve işaretlemelerin üç eksendeki (sagittal, coronal ve axial) gri ölçekli görseller üzerinde yapılması operasyon başarımını düşürmekte ve cerrahın tecrübesine bağlı olarak sürecin uzamasına yol açmaktadır.

Tüm bu eksiklikleri ortadan kaldıracak ve tam otomatik çalışacak bir yazılım önerilmektedir. Bu yazılım, bireye ait MRI ve MRA verilerini girdi olarak almakta ve biyopsinin yapılacağı en düşük riskli yörüngeyi tespit etmektedir. Optimum riskli yörünge tespitini yapabilmek için ilk olarak beyin üst kabuk kısmının çıkarılması, tümör tespiti (hedef düğüm), beyin damar ağacının çıkarımı işlemleri gerçekleştirilmektedir. İkinci aşamada tüm bu çıktıları birlikte değerlendirilerek beyin üst kabuk modelindeki düğümlerin risk değerlerini hesaplamakta ve minimum riskli yörüngeyi çıktı olarak üretmektedir. Önerilen bu yazılım, Python programlama diliyle kodlanarak 3d Slicer platformunda gömülü çalışan bir eklenti haline

getirilmiştir. Doğrulama faaliyetleri için ITKTubeTK veri kümesinde bulunan 42 MRA ve beyin damar ağacı modelleri kullanılmıştır. Beyin cerrahı 42 MRA'ı sırayla inceleyerek iki farklı yöre belirlemiştir. Daha sonra aynı veriler üzerinde önerilen sistem tarafından otomatik yöreler oluşturulmuştur. Son olarak yörelerin özellikleri (uzunluk ve damar hacmi) hesaplanarak risk hesabı yapılmıştır. Elde edilen uygulama sonuçları değerlendirildiğinde, geliştirilen yazılım yardımıyla otomatik hesaplanan yörelerin cerrahlar tarafından belirlenen manuel yörelerden daha kısa olduğu, damar ağacına değme riskinin daha az olduğu ve daha kısa sürede yöreyi tespit ettiği görülmüştür. Bir sonraki çalışmada risk hesaplama fonksiyonuna fonksiyonel MRI verilerinin dahil edilmesi planlanmaktadır.

Teşekkür (Acknowledgement)

Araştırmamıza 122E495 proje numarası ile cömertçe destek olan TÜBİTAK ARDEB'e içtenlikle teşekkürlerimizi sunarız. Sağladıkları fon, çalışmamızın gerçekleşmesinde kritik bir rol oynamıştır ve bu nedenle kendilerine derin bir minnettarlık duymaktayız.

Kaynaklar (References)

- Herrera E., Stereotactic neurosurgery in children and adolescents, *Child's Nervous System*, 15, 256–260, 1999.
- Mishra S., Hologram the future of medicine – from star wars to clinical imaging, *Indian Heart Journal*, 69, 566 – 567, 2017.
- Dlaka D., Chudy D., Jerbić B., Kaštelančić A., Raguž M., Robot-assisted stereotactic and spinal neurosurgery: A review of literature, 2021 44th International Convention on Information, Communication and Electronic Technology, Opatija-Croatia 1185–1190, 15 November 2021.
- Marcus H.J., Vakharia V. N., Ourselin S., Duncan J., Tisdall M., Aquilina K., Robot-assisted stereotactic brain biopsy: systematic review and bibliometric analysis, *Child's Nervous System*, 34, 1299–1309, 2018.
- Zimmer Biomet, ROSA, <https://www.zimmerbiomet.com/en/patients-caregivers/rosa-robotic-technology.html>, Erişim tarihi Temmuz 30, 2023.
- Amin D. V., Lunsford L. D., Volumetric Resection Using the SurgiScope®: A Quantitative Accuracy Analysis of Robot-Assisted Resection, Stereotactic and Functional Neurosurgery, 82, 250–253, 2005.
- Renishaw, Neuromate, <https://www.renishaw.com.tr/tr/neuromate-stereotactic-robot-10712>, Yayın tarihi 2001, Erişim tarihi Ağustos 3, 2023.
- Shamir R., Freiman M., Joskowicz L., Shoham M., Zehavi E., Shoshan Y., Robot-assisted image-guided targeting for minimally invasive neurosurgery: Planning, registration, and in-vitro experiment, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2005*, Heidelberg-Berlin, 131–138, 2005.
- Serletis D., Pait T. G., Early craniometric tools as a predecessor to neurosurgical stereotaxis, *Journal of Neurosurgery*, 124 (6), 1867–1874, 2016.
- Fomenko A., Serletis D., Robotic stereotaxy in cranial neurosurgery: a qualitative systematic review, *Neurosurgery*, 83(4), 642–650, 2018.
- Trope M., Shamir R. R., Joskowicz L., Medress Z., Rosenthal G., Mayer A., Levin N., Bick A., Shoshan Y., The role of automatic computer-aided surgical trajectory planning in improving the expected safety of stereotactic neurosurgery, *International journal of computer assisted radiology and surgery*, 10, 1127–1140, 2015.
- Bulut C., Ballı T., Yetkin F.E., Comparative classification performances of filter model feature selection algorithms in EEG based brain computer interface system, *Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University*, 38 (4), 2397-2408, 2023.
- Faria C., Erlhagen W., Rito M., De Momi E., Ferrigno G., Bicho E., Review of robotic technology for stereotactic neurosurgery, *IEEE Rev. Biomed. Eng.*, 8, 125–137, 2015.
- Renier C., Targeting inaccuracy caused by mechanical distortion of the leksell stereotactic frame during fixation, *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, 20, 27 – 36, 2019.
- Lim D. H., Kim S. Y., Na Y. C., Cho J. M., Navigation guided biopsy is as effective as frame-based stereotactic biopsy, *Journal of Personalized Medicine*, 13, 5, 2023.
- Hamzė N., Bilger A., Duriez C., Cotin S., Essert C., Anticipation of brain shift in Deep Brain Stimulation automatic planning, 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Milan-Italy, 3635-3638, August 25-26, 2015.
- Das S., Stereotactic biopsy in the diagnosis of small brain lesion, *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*, 39, 24–35, 2020.
- Dundar T. T., Yurtsever I., Pehlivanoglu M. K., Yildiz U., Eker A., Demir M. A., Mutluer A. S., Tektas R., Kazan M. S., Kitis S., Gokoglu A., Dogan I., Duru N., Machine learning-based surgical planning for neurosurgery: Artificial intelligent approaches to the cranium, *Frontiers in Surgery*, 9, 2022.
- Yavas G., Caliskan K. E., Cagli M. S., Three-dimensional–printed marker–based augmented reality neuronavigation: a new neuronavigation technique, *Neurosurgical Focus*, 51 (2), E20, 2021.
- Hu Y., Cai P., Zhang H., Adilijiang A., Peng J., Li Y., Che S., Lan F., Liu C., A comparison between frame-based and robot-assisted in stereotactic biopsy, *Frontiers in Neurology*, 13, 928070, 2022.
- Marcus H. J., Vakharia V. N., Sparks R., Rodionov R., Kitchen N., McEvoy A. W., Misericchi A., Thorne L., Ourselin S., Duncan J. S., Computer-assisted versus manual planning for stereotactic brain biopsy: a retrospective comparative pilot study, *Operative Neurosurgery*, 18 (4), 417, 2020.
- Zanello M., Carron R., Peeters S., Gori P., Roux A., Bloch I., Oppenheim C., Pallud J., Automated neurosurgical stereotactic planning for intraoperative use: a comprehensive review of the literature and perspectives. *Neurosurg Rev*, 44, 867–888, 2021.
- CASILab at the University of North Carolina-C. Iktubetk-bullitt-healthy mr database. Kitware Data. <https://data.kitware.com/#collection/591086ec8d777f16d01e0724/folder/58a372fa8d777f0721a64dfb>. Erişim tarihi Ağustos 3, 2023.
- Isensee F., Schell M., Pflueger I., Brugnera G., Bonekamp D., Neuberger U., Wick A., Schlemmer H. P., Heiland S., Wick W., Bendszus M., Maier-Hein K. H., Kickingereder P., Automated brain extraction of multisequence mri using artificial neural networks, *Human Brain Mapping*, 40 (17), 4952–4964, 2019.
- Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J., Finet J., Fillion-Robin J.-C., Pujol S., Bauer C., Jennings D., Fennessy F., Sonka M., Buatti J., Aylward S., Miller J. V., Pieper S., Kikinis R., 3d slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network, *Magnetic Resonance Imaging*, 30 (9), 1323–1341, 2012.
- The Trustees of the University of Pennsylvania. The brain tumor segmentation (brats) challenges. <https://www.med.upenn.edu/cbica/brats/>. Erişim tarihi Şubat 13, 2022.
- Hatamizadeh A., Nath V., Tang Y., Yang D., Roth H., Xu D., Swin unetr: Swin transformers for semantic segmentation of brain tumors in mri images, 2022.
- Hatamizadeh A., Tang Y., Nath V., Yang D., Myronenko A., Landman B., Roth H. R., Xu D., Unetr: Transformers for 3d medical image segmentation, *Proceedings of the IEEE/CVF winter conference on applications of computer vision*, 574–584, 2022.
- Ronneberger O., Fischer P., Brox T., U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2015: 18th International Conference, Munich-Germany, 18, 234–241, October 5-9, 2015*.
- Vaswani A., Shazeer N., Parmar N., Uszkoreit J., Jones L., Gomez A. N., Kaiser Ł., Polosukhin I., Attention is all you need, *Advances in neural information processing systems*, 30, 2017.
- Dosovitskiy A., Beyer L., Kolesnikov A., Weissenborn D., Zhai X., Unterthiner T., Dehghani M., Minderer M., Heigold G., Gelly S., et al., An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale, 2020.
- “vtkobbtree class reference.” <https://vtk.org/doc/nightly/html/classvtkOBTree.html>. Erişim tarihi Ocak 13, 2023.
- Sorensen, T., A method of establishing groups of equal amplitude in plant sociology based on similarity of species content and its application to analyses of the vegetation on Danish commons. *Biologiske skrifter*, 5, 1-34, 1948.

34. Willmott, C. J., & Matsuura, K., Advantages of the mean absolute error (MAE) over the root mean square error (RMSE) in assessing average model performance. *Climate research*, 30 (1), 79-82, 2005.
35. Federer, H., Curvature measures. *Transactions of the American Mathematical Society*, 93 (3), 418-491, 1959.
36. Wang, Z., Bovik, A. C., Sheikh, H. R., & Simoncelli, E. P, Image quality assessment: from error visibility to structural similarity. *IEEE transactions on image processing*, 13 (4), 600-612, 2004.

