

Beyin Damar Ağacına Göre Trajeksiyon Risk Haritasını Hesaplayan Yeni Bir Hedefleme Sistemi

Mustafa ŞAHİN^{1*}, Muhammed Fatih TALU²

^{1*}Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Gaziantep/Türkiye.
ORCID: 0009-0006-1701-4566

²İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Malatya/Türkiye.
ORCID: 0000-0003-1166-8404

Sorumlu Yazar: mustafa.sahin@hku.edu.tr

Geliş Tarihi: 03.06.2024

Kabul Tarihi: 11.10.2024

Özet

Beyin tümörlerinde doğru tedavi yönteminin belirlenebilmesi için tümör tipinin kesin olarak bilinmesi kritiktir. Bu çalışma, beyin biyopsisi operasyon bölgesi hacmi içindeki mekânsal risk faktörlerini gözetken hacimsel yerel risk analizi modeli sunmaktadır. Bu risk modeli, operasyon bölgesinin genel riskini değerlendirmek için kullanılabilir. Risk faktörlerinin genel katkısını tahmin etmek amacıyla, parça bazlı Gauss olasılık fonksiyonu önerilmektedir. Önerilen yaklaşımın mevcut benzerlerinden üstünlüğü, beyin yüzeyindeki tüm aday giriş noktalarının giriş risk haritasını oluştururken, pin-yörüngesinin merkezinde bulunan silindirik bir yapı kullanmasıdır. Pin-yörüngelerinin risk değeri, silindir içindeki damar voksellerini mesafesi değerlendirilerek hesaplanır. Bu modeli kullanarak beyin yüzeyindeki noktalardan hedefe olan risk değerlendirmesinin ardından beyin yüzeyi risk değerlerine göre renklendirilmektedir. Uygulamada, ITKTUBETK veri seti kullanılarak beyin yüzeyindeki noktaların hacimsel yerel riskleri hesaplanarak damar hasarlarının en düşük riskine sahip biyopsi noktalarını tahmin etmek için bir risk haritası elde edilmiştir. Doğrulama amacıyla, 2 beyin cerrahı tarafından işaretlenmiş 15 hasta verisi kullanılmıştır. Yörünge riskleri tablolarında sunulmuştur. Elde edilen risk analizi sonuçlarına göre önerilen yöntem, Cerrah1 ve Cerrah2'ye kıyasla sırasıyla %46,66 ve %53,33 yüksek oranda daha düşük riskli yolları belirleyebilir. Sonraki çalışmada, fMRI bilgilerinin risk modeline entegrasyonu planlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Beyin Biyopsisi, Mekânsal Risk Analizi, Risk Atama, Risk Haritalama

A New Targeting System for Calculating a Trajectory Risk Map According to the Cerebral Vascular Tree

Abstract

Determining the precise type of tumor is crucial for selecting the correct treatment method for brain tumors. This study presents a volumetric local risk analysis model that considers spatial risk factors within the volume of the brain biopsy operation region. This risk model can be used to assess the overall risk of the operation region. To estimate the general contribution of risk factors, a piecewise Gaussian probability function is proposed. The superiority of the proposed approach over existing ones lies in its use of a cylindrical structure centered on the pin trajectory to create an entry risk map for all potential entry points on the brain surface. The risk value of pin trajectories is calculated by evaluating the distance of vessel voxels within the cylinder. Using this model, after assessing the risk from surface points to the target, the brain surface is color-coded according to risk values. In practice, by calculating the volumetric local risks of surface points using the ITKTUBETK dataset, a risk map is obtained to predict biopsy points with the lowest risk of vascular damage. For validation purposes, data from 15

patients, marked by two neurosurgeons, were used. Trajectory risks are presented in tables. According to the obtained risk analysis results, the proposed method can identify significantly lower-risk paths, 46.66% and 53.33% more effectively compared to Surgeon1 and Surgeon2, respectively. In future work, integration of fMRI information into the risk model is planned.

Keywords: Brain Biopsy, Risk Assessment, Spatial Risk Analysis, Risk Mapping



[Bu makale Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International \(CC BY-NC-SA 4.0\) License ile lisanslanmıştır.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

1. GİRİŞ

Beyin biyopsileri ve cerrahi beyin operasyonları, modern tıptaki teknik gelişmelere uygun olarak epilepsinin yönetimi ve beyin tümörünün türünü belirleme gibi çeşitli hastalıkların erken teşhisi ve tedavisi için çok önemlidir. Bu çalışmada beyin cerrahlarının beyindeki önemli bir noktaya (tümör merkezi, epileptik bölge, STN hücre) minimum risk ile ulaşabilmesine yardımcı olacak yeni bir navigasyon yaklaşımı sunulmaktadır. Bu yaklaşım, cerrahın beyin içerisinde hedeflediği noktaya güvenli bir şekilde ulaşabilmesine yardımcı olacak bir damar risk haritasının üretilmesine ve ameliyat öncesi cerraha sunularak operasyon güvenliğini arttırmaya dayanır. Kafatasının üst yüzeyindeki vokseller olası giriş noktalarıdır. Bu giriş noktaları ile hedeflenen nokta arasındaki doğrusal çizgi trajektörü olarak adlandırılmaktadır. Yapılan çalışmada tüm trajektörlerin (giriş noktası-hedef nokta) damar ağacına değme riskleri hesaplanmakta ve sayısal risk değerleri renkli bir harita şeklinde görselleştirilmektedir. Trajektörü risk değeri hesaplanırken trajektörüye merkezine alan silindirik bir model kullanılmaktadır. Silindir içerisinde kalan damar yapısının trajektörüye olan uzaklıkları birlikte değerlendirilerek risk değeri hesaplanır ve renkli bir haritaya dönüştürülür. Üretilen bu harita ameliyat öncesi cerrahın değerlendirmesine sunulmaktadır. Böylece beyin cerrahının renkli risk haritasındaki en düşük riskli bölgeleri gözlemlemesi ve operasyonu güvenli bir şekilde gerçekleştirmesi hedeflenmektedir. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak özgün bir matematiksel risk modeli kullanılmakta ve damar risk haritası üretmek cerrahın operasyonu daha güvenli yapması hedeflenmektedir. Riskin modellenmesi ile ilgili literatürde farklı çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Mitchell, riski kayıp olasılığı ve bu kaybın önemi açısından ele almıştır [1]. Bu tanım, risk değerlendirmesi ve risk modellerinin matematiksel yönü için önemli bir temel oluşturmuştur. Daha sonra, bir olayın riski, olumsuz bir olayın meydana gelme olasılığı ile bu olayın ne kadar zararlı olacağını çarpımıyla tahmin edilir [2]. Smith ve Merrit, riski etkileyen faktörleri tanımlayarak standart bir risk modeli önermişlerdir. Standart risk modeli, riski, meydana gelme olasılığını ve olumsuz etkinin olasılığını etkileyebilecek faktörlerin birikimi olarak tanımlar [3]. Risk değerlendirmesi için, bu çalışmalar, risk puanlaması için ortak bir matematiksel bakış açısı sağlar, yani risk, risk faktörünün meydana gelme olasılıklarının ve riskli olayların olumsuz etkilerinin derecelerini belirleyen bir risk indeksinin çarpımlarının birikimiyle tahmin edilebilir. Olası riskli olayların bir koleksiyonu, risk faktörlerinin birikimi olarak kabul edilir. Mevcut çalışmada, hacimsel bir alanda mekânsal olarak dağıtılmış mekânsal risk faktörlerinin yerel risk değerlendirme modelini oluşturmak için kullandık. Caplan ve arkadaşları, Chicago'daki hırsızlık için mekânsal risk faktörlerini tartışmış ve mekânsal risk değerlendirmelerine dayalı bir risk bölgesi haritası elde etmek için bir risk bölgesi modellemesi [4]. Ayrıca, mekânsal risk değerlendirmesi ekolojide de önem taşımaktadır: Küresel ölçekte, uzun olta avcılığı faaliyetleri sırasında köpekbalıklarının yakalanma riskine maruz kalma durumu, mekânsal risk faktörleri için veri toplama temelinde incelenmiştir [5]. Başka bir çalışmada, Çin'de yabancı istilacı bitkilerin yayılma riski, yabancı bitkilerin dağılım desenlerine dayalı olarak incelenmiş ve mekânsal bir risk değerlendirmesi yapılmıştır [6]. Ayrıca, toprak ve su kaynaklarının kirlenmesi durumunda yerel sağlık riskini değerlendirmek için mekânsal risk faktörlerinin dikkate alınması gereken birçok çalışma bulunmaktadır [7-8], virüs ve salgın yayılımı (Winters ve arkadaşları, 2010; Li ve arkadaşları, 2023). Mevcut çalışmada, operasyon bölgesi etrafında mekânsal olarak dağıtılmış risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda operasyon risk analizleri için hacimsel yerel risk modellemesi önerilmektedir. Bu risk modeli, çevresindeki operasyon bölgesinin geometrik özelliklerine (örneğin, mesafe, yollar, yüzey topolojisi, peyzaj üzerindeki dağılım vb.) bağlı olarak hacimsel olarak dağıtılmış risk faktörlerine dayalı bir operasyonun yerel riskini tahmin eder. Örneğin, tehlikeli maddeler bir alana döküldüğünde risk faktörleri, tehlikeli maddelerden uzaklığa, maddenin yerleştirildiği bölgenin coğrafi ve meteorolojik koşullarına bağlıdır. Bir başka örnek, cerrahi operasyonlarda önemli damarlar ve sinir bağlantıları gibi risk faktörleri, operasyon bölgesinin çevresindeki dokular içinde dağıtılmıştır [9-10].

Bu çalışmada, beyin biyopsi noktalarının hacimsel yerel risk puanları, hacimsel yerel risk modeline göre hesaplanmış ve nörocerrahın damar hasarı riski en düşük olan biyopsi noktalarını tahmin etmesine yardımcı

olmak amacıyla hedef noktaya doğrusal yörüngeleri olan giriş noktaları için bir risk haritası elde edilmiştir. Yazarlar, beyin bölgelerinin bölümlendirilmesi ile ilgili çalışmalara katkıda bulunmuştur [11].

Beyin tümörünün türünü belirlemek, tedavi aşamalarını (radyoterapi veya kemoterapi) planlamak için önemlidir. Bu nedenle, tümörden bir örnek almak ve patolojik inceleme yapmak, tedaviyi planlamak için önemli bir aşama haline gelir. Klasik cerrahi, beynin kritik bölgelerinde bulunabilecek patolojik bölgelere ulaşmada yüksek risk taşır. Günümüzde, cerrahi komplikasyon riskini azaltabilecek ve genel anestezi ile kraniyotomi gerektirmeyen stereotaktik veya robotik biyopsi yöntemleri tercih edilmektedir [12].

Stereotaktik biyopsi, derin bölgelerdeki tümör dokusundan örnek alırken güvenlik endişelerini azaltabilen, bilgisayar destekli yaygın bir tekniktir ve iki aşamadan oluşur: İlk aşamada, MRI ve CT taramaları yapılır ve beyin cerrahi, MRI ve CT verilerini kullanarak operasyon noktasını planlar. Planlama çalışmasında, tümör alanının merkezi konumu (hedef nokta), beyinde MRI veya CT ile görülebilen bazı yapılar (AC, PC ve MC noktaları) ve kafatasının tümöre doğru ilerleyeceği giriş noktası (giriş noktası) belirlenir. Bu operasyonlarda, cerrahinin klinik önemi ve kanamalı komplikasyonlar ile nörolojik hasarlara neden olma potansiyeli nedeniyle, ameliyat sırasında bir kan damarına zarar vermektan kesinlikle kaçınılır. Buna göre, biyopsi noktası seçiminde bazı önemli hedefler şu şekilde özetlenebilir: Delme açıklığının (pin) doğrusal yörüngesinde herhangi bir beyin damar yapısı bulunmamalıdır, motor korteks gibi yüksek işlevli bölgeler etkilenmemelidir ve bu koşullar altında, hedef noktaya (tümör bölgesi) olası kısa mesafe tercih edilmelidir. Bu nedenle, güvenli giriş noktalarının belirlenmesi, biyopsi cerrahisinin başarısı için önemli bir aşamadır ve delme yörüngesi bölgelerinin etrafındaki mekânsal risklerin değerlendirilmesini ve biyopsi operasyon bölgelerinin risk değerlendirmelerine göre en düşük risk noktasının seçilmesini gerektirir.

Literatürde, otomatik stereotaktik planlama araçlarının kapsamlı bir incelemesi Zanello ve diğerleri tarafından sunulmuştur (Zanello, 2021) Zanello ve arkadaşlarının anketi, otomatik yörünge seçiminin (kan damarlarından uzaklıklar 2.47 ila 7.0 mm arasında değişmektedir) cerrahi bölgede manuel yörünge seçimleri (nörocerrahların kan damarlarından uzaklıkları 1.96 ila 4.78 mm arasında değişmektedir) ile karşılaştırıldığında daha uzak operasyon yörüngesini kan damarlarına bulabilen otomatik yörünge seçiminin önemini ortaya koymaktadır ve bu rapor, tıbbi uygulamalar için bilgisayar destekli cerrahi planlama aracının geliştirilmesinin önemini ortaya koymaktadır [13]. Hu ve arkadaşları, standart çerçeve tabanlı stereotaktik biyopsi ile robot destekli stereotaktik biyopsinin doğruluklarını karşılaştırdı (Hu ve arkadaşları, 2022). Hu ve arkadaşları, robot destekli stereotaktik biyopside giriş noktası hatası ve hedef nokta hatasının çerçeve tabanlı stereotaktik biyopsiden daha az olabileceği sonucuna vardı [14]. Jung ve arkadaşları, 2015 ile 2020 yılları arasında stereotaktik beyin cerrahileri sonrası biyopsi komplikasyonlarını inceleyerek biyopsinin güvenilirliği üzerine bir rapor sundular [15]. Trope ve arkadaşları, otomatik ve manuel yörünge planlamasının performanslarını incelemek için deneysel bir çalışma yaptılar (Trope, 2015). Bu çalışmada, manuel, görsel ve otomatik olmak üzere üç farklı giriş noktası planlama yöntemi incelendi. Otomatik yaklaşımda, beyin yüzeyi 1000 nokta ile modellendi ve her bir giriş pimi yörüngesi için her noktanın risk puanları hesaplandı. Çalışmada, Trope ve arkadaşları, cerrahi yörüngeye ait her bir vokselin maksimum hacimsel riskini hesaplayan bir risk puanı önerdiler. Bir vokselin hacimsel riski, vokselin en yakın yapıya olan minimum mesafesine bölünmüş yapıların tüm beklenen risk değerlerinin toplamı ile ifade edilir. (Beklenen risk katsayılarının değerleri, uzman nörocerrahın deneyimine dayanarak sağlanmıştır) Bu model, cerrahi yörüngeye olan minimum mesafesine ters orantılı olduğunu ima eder. Dolayısıyla, riskli yapıya yakınlığın beklenen risk olasılığını artırdığını gösterir [16].

2. MATERYAL ve METOT

Risk analizi, operasyon bölgesinde dağıtılmış olan tüm yerel risk faktörlerinin dikkate alınmasını gerektirir ve risk puanı, operasyon bölgesini çevreleyen bir hacim içindeki tüm risk faktörlerinin toplamı ile tahmin edilebilir. Bu nedenle, hacimsel yerel risk (Denklem (1)) şu şekilde ifade edilebilir:

$$Risk(V) = \sum_{(x,y,z) \in V} r(x, y, z) \quad (1)$$

V, cerrahi bölgeyi içeren bir uzay hacmidir ve R(V) 3B hacim $V \in R^3$ 'nin yerel risk puanıdır. $r(x,y,z) \in [0,1]$, risk skorlama için $(x,y,z) \in V$ lokasyonundaki mekânsal risk faktörlerinin konumdaki katkısını temsil eder.

MRI veya CT grafiklerinin ayrık veri alanında çalışılması nedeniyle (x,y,z) noktası hacimdeki her vokselin merkezidir. Doğrusal yörüngeli beyin biyopsisi operasyonunun risk puanlaması için, bir pim beyin yüzey noktasından hedef noktaya (tümör dokusu içinde) girerken etkilenen tüm dokuları içerdiği varsayılan silindirik bir hacim dikkate alınmalıdır. Şekil 1, bu silindirik hacmi ve önemli parametrelerini göstermektedir.

\overrightarrow{TE} vektörü giriş noktasından hedef noktaya uzanan bir konum vektörü ve bu vektör aynı zamanda silindirik hacim V_c 'nin merkez çizgisini oluşturur. Hedef noktanın altındaki mekansal risk faktörlerini dikkate almak için, \overrightarrow{TE} vektörün uzunluğu giriş-hedef noktaları arasındaki uzaklıktan büyük olmalıdır.

Bu yüzden $\|\overrightarrow{TE}\| = 1.1 * uzaklık(E,T)$ denklemini kullanılmıştır. Geometrik model varsayımları şöyle özetlenebilir:

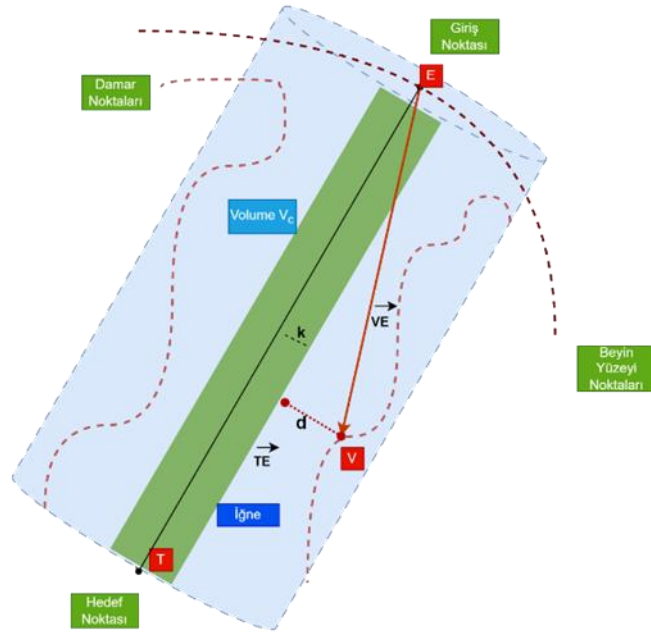
- i. Silindirik hacim V_c , bir pim doğrusal bir yörünge boyunca girerken aktif olan tüm mekansal risk faktörlerinin bir hacmi olarak varsayılır.
- ii. Bir voksel noktasındaki $(x, y, z) \in V_c$ risk faktörünün oluşma olasılığı, bu noktanın vektörüne olan dik mesafesine (d) oldukça bağlıdır.
- iii. Denklem (1) doğrultusunda, bir voksel noktasının (x,y,z) mekansal risk faktörü, oluşma olasılığı ile bir risk indeksi tahsisini ağırlıklandırarak şu şekilde nicelendirilebilir:

$$r(x, y, z) = P(d).H(x, y, z) \quad (2)$$

Burada, $P(d)$ risk indeksi tahsisinin oluşma olasılığını ifade eder. Risk indeksi $H(x, y, z)$, $(x, y, z) \in V_c$ noktasındaki doğrusal yörünge biyopsi operasyonunun beyin dokuları veya beyin fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkileri için ciddiyet derecesi atanmasında kullanılır. Nokta risk faktörlerini %0 riskten %100 risk'e ölçeklemek için tercihen $[0,1]$ aralığında gerçek bir değer atanması tercih edilir. Bu çalışmada, sadece beyindeki vasküler sistemle ilişkilendirilen risk faktörleri dikkate alınmaktadır. Bu nedenle, yüksek risk faktörü indeksi $H = 1$ silindirik risk hacmi V_c içindeki damar noktalarına atanır. V_c hacmindeki diğer noktaların en düşük değere ($H = 0$) sahip olduğu varsayılır.

$$H(x, y, z) = \begin{cases} 1, & (x, y, z) \in VeinPs \\ 0, & diğer bölgeler \end{cases} \quad (3)$$

Damar Noktaları (VeinPs) silindirik hacim V_c içindeki damar noktaları kümesi (damar ile ilişkili voxeller) ve bu nokta kümesi, ITKTubeTK veri setinden [17] alınan vasküler verilerden elde edilir.



Şekil 1. \vec{TE} vektörü ile belirtilen bir pin yörüngesi için silindirik risk hacmi

Damar noktalarının pin yörüngesine olan mesafesi arttıkça, gerçekleşme olasılığı azalır. Ölçülebilir doğal fenomenler genellikle Gauss dağılımına sahip olma eğilimindedir. Bu nedenle, risk faktörlerinin gerçekleşme olasılığının mesafeye bağımlılığını bir Gauss fonksiyonu şeklinde temsil etmek doğaldır. Ancak, pin deliklerinin sıfır olmayan kalınlığı, olasılık modelinin biyopsi operasyonunun fiziksel doğasıyla uyumunu zorlaştırır. Fiziksel dünyaya daha uygun olasılıksal modelleme için, noktaların mesafesi d ve pin kalınlık parametresine göre uzamsal risk faktörlerinin gerçekleşme olasılığını modellemek için parçalı Gauss benzeri bir fonksiyon önerilmektedir.

$$P(d, k, \sigma) = \begin{cases} 1 & , d \leq k \\ e^{-\frac{(d-k)^2}{\sigma^2}} & , d > k \end{cases} \quad (4)$$

Burada k parametresi, iğnenin maksimum yarıçapı d ise modellenen silindirin yarıçapıdır. (Pin penetrasyon sürecindeki hassasiyet sorunları nedeniyle, daha gerçekçi risk analizi için pratikte pin açıklığının doku hasarı yarıçapı maksimum pin yarıçapı k olarak kullanılabilir.) Standart sapma σ , pin yüzeyinden $d - k$ olan mesafeye bağlı olarak gerçekleşme olasılığının azalma eğilimini belirler ve σ parametresi, çevresel risk bölgesinde risk faktörlerinin gerçekleşme olasılığının yayılımını ayarlamak için kullanılabilir. Pinin doğrusal bir yörüngeyi takip edebilmesi nedeniyle, pin yörüngesine dik olan mesafe $d = \frac{\|\vec{TE} \times \vec{VE}\|}{\|\vec{TE}\|}$ formülü ile hesaplanabilir [18], bu

formül bir vektör noktası \vec{VE} (bir damar noktası) ile vektör \vec{TE} arasındaki dik mesafeyi ifade eder. Şekil 1, k ve d fiziksel parametreleri ile karakterize edilen yerel risk hacmi içinde iki alt bölgeyi göstermektedir. Birincisi pin bölgesi (pin-damar kesişmesi nedeniyle en yüksek risk faktörlerinin bulunduğu bölge) ve ikincisi çevresel risk bölgesi (pinin etrafındaki uzamsal risk faktörlerinin yayılımı). Geometrik bir bakış açısıyla, d yarıçapı, tüm uzamsal risk faktörlerinin toplandığı, bir pin giriş noktası E'nin hacimsel yerel risk puanına katkıda bulunabilecek silindirik bir risk hacmi V_c 'yi sınırlamaktadır. Gauss benzeri olasılık fonksiyonunun (Denklem (4)) risk hacmi modeli ile olan ilişkisini görsel olarak tanıtmak için, ilgili fiziksel parametreleri ve ilişkili alt

bölgeleriyle birlikte karşılık gelen parçalı Gauss benzeri gerçekleşme olasılığı fonksiyonunun bir taslağı da Şekil 5'te çizilmiştir.

$$R(V_c(\overrightarrow{TE})) = \sum_{\forall(x,y,z) \in V_c(\overrightarrow{TE})} P(d) \cdot H(x, y, z) \quad (5)$$

Hacimsel yerel risk modeli, hacim $V_c(\overrightarrow{TE})$ içindeki tüm mekansal risk faktörlerinin (Denklem (5)) toplanması nedeniyle bir pin giriş noktasının genel riskini tahmin eder. (Aslında, bu model, tüm mekansal risk faktörlerini \overrightarrow{TE} güzergahı boyunca ekleyerek pinin uzunluğunu da hesaba katar.) Ancak, giriş noktası seçimi aşamasında, bu genel risk değerlendirmesi giriş noktası belirleme sürecini yanıltabilir. Örneğin, bir giriş noktasının hacimsel yerel riski başka bir noktadan daha düşük tahmin edilse bile, risk hacminde çok yüksek bir mekansal risk faktörü değeri (1 değeri) olabilir, bu da bir pin-damar kesişimini ve ciddi komplikasyonlara neden olur. Bu nedenle, giriş noktası seçilirken, çok yüksek mekansal risk faktörlerine sahip $r(x, y, z) \approx 1$ giriş noktaları, genel risk haritasından çıkarılmalıdır.

Çok yüksek mekansal risk faktörlerine sahip \overrightarrow{TE} güzergahlarını tespit etmek ve ilgili giriş noktalarını giriş noktası seçeneklerinden elemek için, hacimsel maksimum risk indeksi, $V_c(\overrightarrow{TE})$ hacminde mekansal risk faktörlerinin maksimum değerini bularak elde edilebilir:

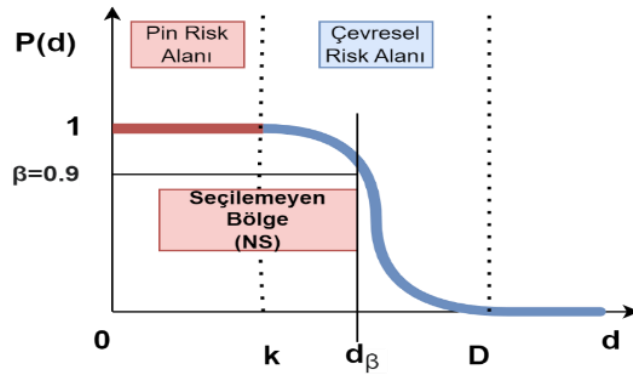
$$r_{max}(V_c(\overrightarrow{TE})) = \max_{\forall(x,y,z) \in V_c(\overrightarrow{TE})} \{r(x, y, z)\} \quad (6)$$

Bu maksimum risk faktörleri, yüksek riskli noktaları risk haritasından filtrelemek için kullanılır. Seçilebilir giriş noktaları içeren risk haritası, hacimsel maksimum risk faktörü göz önünde bulundurularak ve yüksek maksimum risk faktörlerine sahip giriş noktaları çıkarılarak oluşturulabilir.

$$R_S(V_c(\overrightarrow{TE})) = \begin{cases} R(V_c(\overrightarrow{TE})) & r_{max}(V_c(\overrightarrow{TE})) < \beta \\ NS & r_{max}(V_c(\overrightarrow{TE})) \geq \beta \end{cases} \quad (7)$$

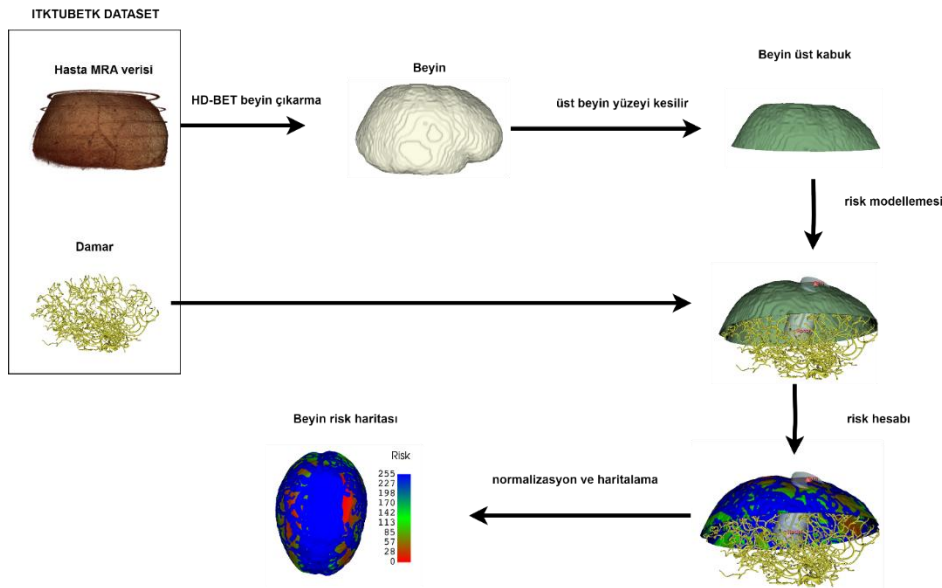
Burada $\beta \in [0,1]$, mekansal risk faktörleri için yüksek risk eşiğidir. NS etiketi, seçilemez noktaları gösterir ve bu etiket, ilgili giriş noktalarını beyin cerrahlarının seçim listesinden çıkarır. Giriş noktası seçme işlemi, $R_S(V_c(\overrightarrow{TE}))$ ile gösterilen seçilebilir noktaların risk haritası dikkate alınarak gerçekleştirilebilir.

Şekil 2, yüksek risk eşiği değeri $\beta = 0.9$ 'a göre seçilemez (NS) etiketlemesi için damar ile pin arasındaki mesafeyi göstermektedir. Bir damar noktası, d_β mesafesinden daha düşük bir mesafeye düştüğünde, damar-pin kesişimlerinin çok yüksek riskinden dolayı giriş noktası NS olarak atanır. Bu nedenle, yüksek risk eşiği bir güvenlik eşiği olarak değerlendirilebilir.



Şekil 2. NS olarak etiketlenen yüksek risk eşiğinin grafiksel temsili

Önerilen yöntem ile gerçekleştirilen beyin risk haritalandırılmasında öncelikle hastanın MRA verisi ve hastaya ait beyin damar modeli girdi olarak alınır MRA verisinde beyin çıkarma işlemi yapılır, üst beyin yüzeyi kesilir ve damar ağacı ile her bir beyin yüzeyi noktaları arasında oluşturulan yörünge merkezli silindirik modellerde ihtiva edilen damar hacmi dikkate alınarak bu damar noktalarının yörüngeye olan dik uzaklığına göre önerilen yöntem için belirtilen denklem 7 kullanılarak risk hesabı ve derecelendirilmesi yapılır. Önerilen yöntemin akış şemasına ait görsel şekil 3'de sunulmuştur.



Şekil 3. Önerilen yöntem risk hesabı ve akış şeması

3. YAZILIM UYGULAMASI ve SİMULASYON ÇALIŞMALARI

Simülasyon çalışması, Kitware şirketi tarafından sağlanan ITKTubeTK veri seti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu veri seti, beş farklı yaş grubundan (18-29, 30-39, 40-49, 50-59 ve 60+) 100 sağlıklı bireyden toplanan T1, T2, MRA ve DTI görüntülerini içermektedir. Ayrıca, 15 kişinin beyin damar ağaçları uzmanlar tarafından etiketlenmiş ve veri setine bir damar modeli olarak kaydedilmiştir. Bu nedenle, ITKTubeTK veri seti, beyin damarlarını ele alan çalışmalar için çok önemli bir kaynak haline gelmiştir. Sayısal gösterim için, önerilen hacimsel yerel risk skorlama yöntemi, Python programlama dili ve Torch kütüphanesi kullanılarak açık

kaynaklı 3D Slicer [19-26] programında uygulanmıştır. Şekil 7, önerilen hacimsel risk skorlama yaklaşımı için bir sözdizimi kodunu göstermektedir. Bu kod, beyin lineer-trajectory biyopsisinde 3D damar ağacı risk haritalamasını elde etmek için kullanılmıştır. Hesaplama süresini azaltmak için, paralel hesaplama yöntemleri kullanılmış ve nöroşürjilerin bilgisayar destekli giriş noktası seçim süreci için yerel risk haritaları, yaklaşık 259256 beyin veri noktası için ortalama 48 saniyede elde edilmiştir. Bu simülasyonlar, Intel Core i9-10 çekirdekli işlemci, NVIDIA'nın RTX A6000 GPU grafik kartı, 256 GB RAM gibi bir bilgisayar kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

```
Girişler: BrainSurfacePoints,D,k,β,ξ, VeinPs,TargetP  
Çıktılar: Risks, NotSelects  
  
σ = (D - k)/ξ # standard deviation  
for EnterPs in BrainSurfacePoints:  
     $\vec{VE} = VeinPs - EnterPs$   
     $\vec{TE} = (TargetP - EnterPs) * 1.15$   
     $\|p\| = \|\text{dotProduct}(\vec{VE}, \vec{TE})\| / \|\vec{TE}\|$   
     $d = \text{norm}(\text{cross}(\vec{VE}, \vec{TE}) / \|\vec{TE}\|)$   
    CylinderIn = (d ≤ D) ∧ (‖p‖ ≤ ‖ $\vec{TE}$ ‖)  
    NeedleIn = (d ≤ k)  
    A = NeedleIn * 1 + (NeedleIn) * exp(-(d - k)/σ)2 * CylinderIn  
    Risks.append(Σ(A, dim = 1))  
    NotSelects.append(Σ((A ≥ β), dim = 1))  
return Risks, NotSelects
```

Şekil 7. Önerilen risk hesaplama algoritmasının sözdizimi kodu

Simülasyon Sonuçları:

Önerilen yaklaşım tarafından otomatik olarak tespit edilen yörüngelerin (Giriş-Hedef), iki farklı beyin cerrahı tarafından manuel olarak belirlenen biyopsi cerrahisi için belirlenen yörüngelerle karşılaştırılarak değerlendirilmesi için karşılaştırmalı bir çalışma yapılmıştır. ITKTubeTK veri setindeki 15 bireyin MRA verileri, yörünge karşılaştırması için kullanılmıştır. Her birey için damar ağacı bilgileri veri setinde mevcuttur. Başlangıçta, MRA verilerinden beyin bölgesi otomatik olarak HD BET [27] uygulaması kullanılarak 3D Slicer programının uzantıları içinde bulunur. Beyin bölgesinin çıkarılmasında yüksek doğrulukla, bu uzantı için ortalama işleme süresi kişi başına yaklaşık 15 saniyedir. Beyin bölgesinin çıkarılmasından sonra, beyin merkez noktası hesaplandı ve bu nokta Hedef Nokta olarak tanımlandı. Hedef noktaların beyin merkez noktası olarak seçilmesinin iki avantajı bulunmaktadır. İlk olarak, iç bölgelerde hedef noktaya sahip olmak, cerrahlar için beyin içindeki bir noktaya ulaşmanın zor olacağı anlamına gelir, çünkü damar ağacı gibi yapıları vurmada beyin derinliklerine ulaşmak zordur. İkincisi, tümör tespit sorunu bu çalışmanın kapsamı dışındadır. Okuyucunun ilgisini başka konulara kaydırmamak için, tümör tespiti faaliyetleri gerçekleştirilmemiş ve beyin merkez noktası tümör merkezi olarak seçilmiştir. İlk olarak, 3D Slicer programında, 15 bireyin MRA verilerinde iki farklı beyin cerrahı tarafından manuel olarak belirlenen Giriş Noktalarının kaydedilmesini sağlayan küçük bir eklenti yazılımı geliştirilmiştir. Her cerrah, deneyimlerine dayanarak MRA verilerini titizlikle inceleyerek, tümör biyopsi operasyonu için giriş noktasını belirlemiş, bu noktaya bir işaretçi yerleştirmiş ve geliştirilen eklentiyi kullanarak işaretçi noktalarını kaydetmiştir. Cerrahlar tarafından manuel olarak belirlenen giriş noktaları belirlendikten sonra, her MRA verisi önerilen yaklaşım için giriş noktaları otomatik olarak tespit edilmiştir. Bu bölümde, otomatik veya manuel olarak belirlenen yörüngelerin risk haritası üzerindeki etkileri, k ve Beta parametrelerinin değerlerine dayalı olarak incelenecektir. Beyin bölgesinin üst yüzeyi, çeşitli parametre ayarlarında farklı renklerle gösterilmektedir. Burada, k biyopsi iğnesinin yarıçapını temsil eder ve Beta iğnenin güvenlik marjını belirtir. k=1 ve Beta=0.999 durumu, güvenlik seviyesinin en aza indirildiği durumu ifade eder. Bu durumda, damar vokselini vuran yörünge maksimum risk değerini üretirken, çarpışma olmadığı alanlarda silindirik içindeki toplam risk değeri kullanılır. Beta parametresini 0,999 seviyesinden 0,99 ve 0,9 seviyelerine indirme, iğne etrafındaki güvenli bölgeyi artırır. k=1 ve Beta=0,9 durumunu incelediğimizde, mavi renkle gösterilen tehlikeli bölgenin beyin yüzeyinin önemli bir kısmını kapladığını görüyoruz. Kalan küçük parçalardan girilmesi, yörüngenin boyunca damar ağacı ile çarpışmanın olmadığından emin olur. k=1 seçilmesi, 2mm

çapında bir iğneyi ima eder. Şekildeki ilk sütundaki görüntüler, yüksek güvenlik marjına kalın iğne bağlantısı eklenerek elde edilir. Ancak, $k=1$ seçildiğinde, Beta parametresinin risk haritası üzerindeki etkisinin düşük olduğu gözlemlenir. Bu, kalın bir iğne seçmenin, beyin yüzeyinin büyük bir kısmı için damar yapısına vurma riski üretmesi ve Beta parametresinin risk haritası üzerindeki etkisinin düşük olmasının bir sonucudur.

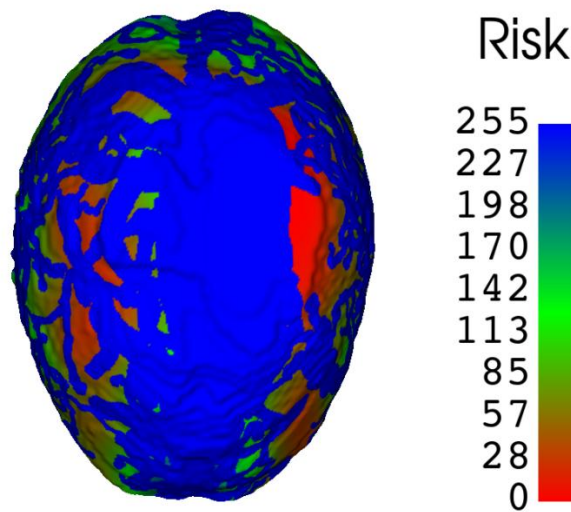
Risk hesaplamasındaki Gauss dağılımının standart sapması, $\sigma = (D - k)/\xi$ formülüyle belirlenir, burada D ve k parametreleri Gauss dağılımının yayılma aralığını belirler. Bu nedenle, düşük D değerleri için dar bir yayılma, yüksek değerler için ise geniş bir yayılma beklenir.

Tablo 1, önerilen yöntemle otomatik olarak tespit edilen ve cerrahlar tarafından manuel olarak belirlenen farklı hastalara ait yolların (Giriş-Hedef) kapsamlı bilgisini sağlar. Tablo 1'deki her bir satır farklı bir hasta için olup, çalışmaya toplamda 15 hasta dahil edilmiştir. Her bir hastaya, iki cerrah ve bir yöntemle hesaplanan üç farklı yol istenmiştir. Daha sonra, her bir yol için damar ağacına dokunma risk değeri (sol), uzunluk (sağ) değeri hesaplanmıştır.

Tablo 1'deki risk değerleri dikkatlice incelendiğinde, önerilen yöntemin cerrahlara kıyasla daha düşük riskli yol noktalarını tespit edebildiği gözlemlenir. Bu gözlem, tüm 15 hastada geçerlidir ve şartıtcı değildir. Önerilen yöntem, hastanın beyin yüzeyindeki tüm noktaları tarar, her nokta için riski hesaplar ve sonunda hesaplanan risk değesi en düşük olan yolu seçer. Bu nedenle, beyin yüzeyinde önerilen yaklaşım tarafından tespit edilen giriş noktasından daha düşük bir risk değerine sahip ikinci bir nokta olmadığından emin olur. Cerrah1, Cerrah2 ve Önerilen Yöntem tarafından belirlenen 15 hastanın yolları için ortalama risk değerleri sırasıyla 1348, 1495 ve 660 olarak hesaplanmıştır. Elde edilen ortalama yol riski sonuçlarına göre, önerilen yöntem, Cerrah1 ve Cerrah2'ye kıyasla sırasıyla %46,66 ve %53,33 yüksek oranda daha düşük riskli yolları belirleyebilir. Bu sonuçlar, önerilen yaklaşımın düşük riskli yolları belirlemedeki başarısını açıkça göstermektedir.

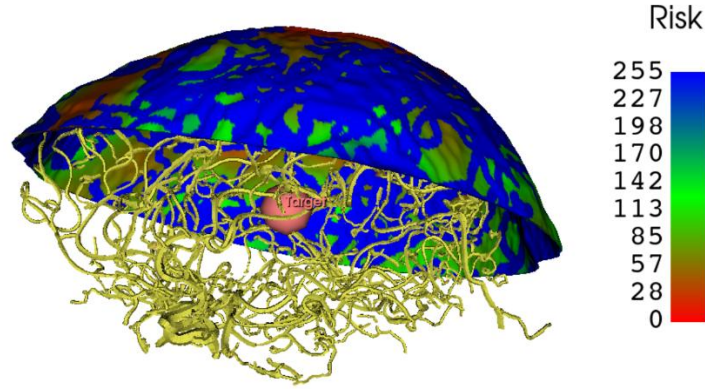
Buna karşın, önerilen yöntem tarafından bulunan en düşük riskli yolun 10 hastada en kısa mesafeye sahip olduğu ve 5 hastada en kısa olmadığı gözlemlenmiştir. Uzunluk açısından her zaman en kısa yolun bulunmaması beklenen bir sonuçtur. Çünkü bu çalışma, vasküler yapıya çarpma riskini en aza indirmeye odaklanmaktadır. Bu nedenle, yol uzunluğu parametresi risk formülasyonuna dahil edilmemiştir.

Önerilen yöntem ile elde edilen ITKTUBETK data setindeki 27 no'lu hastanın beyin risk haritası şekil 4'te sunulmuştur. Risk değerlerine göre en düşük risk kırmızı en yüksek risk mavi olacak şekilde renklendirilmiştir.



Şekil 4. 27 no'lu hastaya ait beyin risk haritası

Önerilen yöntem ile elde edilen ITKTUBETK datasetindeki 27 no'lu hastanın risk derecelendirmesi yapılmış beyin üst kabuğu, damar ağacı ve hedef nokta (Target) şekil 5'te farklı bir açıdan görüntüsü sunulmuştur. Risk değerlerine göre en düşük risk kırmızı en yüksek risk mavi olacak şekilde renklendirilmiştir.



Şekil 5. 27 no'lu hastaya ait beyin risk haritası beyin üst kabuğu, damar haritası, hedef nokta ile birlikte

Tablo 1. Önerilen hacimsel yerel risk haritalarına göre en düşük riskli nokta seçimlerinin iki cerrahın manuel cerrahi işaretlemelerine karşılık gelen risk değerleri ile karşılaştırılması, risk ve yörünge uzunluğuna göre en iyi değerler kalın karakterlerle belirtilmiştir. ($k=10\text{mm}$, $D=30\text{mm}$, $\xi=3$)

	Trajeksiyon Risk Değerleri			En İyi Yörüngelerin Uzunluğu		
	Cerrah 1	Cerrah2	Önerilen	Cerrah 1	Cerrah2	Önerilen
1	688	3580	317	70,39	70,85	63,39
2	1447	973	243	69,74	71,25	87,02
3	719	720	73	68,53	72,68	72,96
4	1328	1438	860	77,17	76,9	64,51
5	1768	862	531	72,21	68,52	63,6
6	1786	1686	833	75,35	76,48	69,06
7	728	1507	377	67,26	59,06	66,38
8	1271	1418	722	84,57	82,57	72,32
9	2064	1364	1107	84,12	79,92	65,52
10	2151	2173	1276	79,9	82,22	62,23
11	1884	2172	1051	67,04	65,4	67,8

12	1142	1348	712		87,42	87	66,98
13	1085	856	395		68,52	81,9	62,84
14	491	302	134		83,66	84,17	86,21
15	1665	2023	1274		92,89	92,95	75,48
ORT.	1348	1495	660		76,58	76,79	69,75

4. TARTIŞMA

Beyin tümörü ameliyatlarında biyopsi noktalarının belirlenmesi için sunulan hacimsel yerel risk analiz modeli, operasyon hacmi içindeki mekânsal risk faktörlerini dikkate alarak en güvenli giriş noktalarını belirlemede umut verici sonuçlar göstermiştir. Risk faktörlerinin genel katkısını tahmin etmek için parçalı Gauss olasılık fonksiyonunun entegrasyonu, risk değerlendirmelerinin doğruluğunu artıran yenilikçi bir yaklaşımdır. Literatürdeki risk haritası çıkaran yaklaşımlar düşük nokta sayılı modeller üretirken önerilen yaklaşım yüksek nokta sayılı hassas modeller üretebilmektedir. Ayrıca literatürdeki risk hesaplama yaklaşımlarının tamamında trajektörü boyunca damara değip değmeme durumu kontrol edilir ve trajektörünün riskli veya risksiz olduğuna karar verilir. Buna karşılık önerilen yöntemde, her bir trajektörünün risk değeri 0-255 aralığında değişmektedir.

Önerilen yöntemin ana avantajlarından biri, pin yörüngesinin merkezinde silindirik bir yapı kullanarak giriş risk haritası oluşturma yeteneğidir. Bu yöntem, silindir içindeki damar voksellerinin mesafesini dikkate alarak riskin kapsamlı bir değerlendirmesini sağlar. Sonuç olarak, beyin yüzeyi risk değerlerine göre renklendirilir, bu da düşük riskli biyopsi noktalarının daha kolay belirlenmesini sağlar.

İki beyin cerrahı tarafından işaretlenen 15 hasta verisiyle yapılan doğrulama çalışması, risk modelinin etkinliğini göstermektedir. Sonuçlar, otomatik olarak tespit edilen yörüngeler ile deneyimli cerrahlar tarafından manuel olarak belirlenen yörüngeler arasında önemli bir korelasyon göstermektedir. Bu, modelin güvenilir bir şekilde düşük riskli biyopsi giriş noktalarını tahmin edebileceğini ve beyin ameliyatları sırasında vasküler yaralanma olasılığını potansiyel olarak azaltabileceğini göstermektedir.

Gelecekteki çalışmalar, risk modeline fonksiyonel MRI (fMRI) verilerinin entegrasyonuna odaklanacaktır. Bu ekleme, cerrahi sırasında önemli nörolojik işlevlerin korunması açısından kritik olan fonksiyonel beyin aktivitesini bilgisini de içerecek şekilde risk değerlendirmelerinin doğruluğunu daha da artırmayı amaçlamaktadır. Bu iyileştirmenin, cerrahi risk manzarasının daha bütünsel bir görünümünü sağlayarak hasta sonuçlarını iyileştirmesi beklenmektedir.

Hacimsel yerel risk analiz modeli, ayrıntılı ve doğru risk haritaları sağlayarak mevcut yöntemlere kıyasla önemli bir ilerleme sunmaktadır. Klinik verilerle yapılan başarılı doğrulama, bu modelin nöroşirürjik planlamada değerli bir araç olma potansiyelini vurgulamaktadır. Özellikle fMRI verilerinin entegrasyonu, bu modelin daha güvenli ve etkili beyin tümörü ameliyatlarını destekleme kapasitesini geliştirmeye devam edecektir. Bununla birlikte çalışmada kullanılan veri kümesi hastaya ait damar ağacı içerse de çalışmanın yaygın olarak kullanılabilmesi için hasta MRA veya MR görüntülerinin yanı sıra damar ağacı modeline de ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yüzden çalışmanın gerçek hayatta uygulanabilirliği beyin damarı ağacı modelinin de üretilir ve ulaşılabilir olmasına da bağlıdır.

5. SONUÇ

Bu çalışmada beyin kritik bölgelerinde olabilen bir noktaya güvenli bir şekilde ulaşabilmek için bir yaklaşım sunulmaktadır. Bu yaklaşım, trajeksiyon boyunca beyin damar ağacına değme riskinin hesaplanması ve risk değerine göre kafatasının renklendirilmesine dayanmaktadır. Buna göre cerrahi operasyon esnasında beyin cerrahına renkli bir kafatası haritası gösterilerek en doğru noktadan giriş yapılabilmesi hedeflenmiştir. Böylelikle beyin operasyonlarında komplikasyon riskini minimize etme konusunda etkileyici sonuçlar sunulmakta ve cerrahlara düşük riskli bölgelerden operasyon yapma imkânı tanınmaktadır.

Bu çalışmanın çıktısı, açık kaynaklı 3d Slicer programı içerisinde çalışabilen yeni bir beyin hedefleme yazılımının geliştirilmesidir. Bu yazılım girdi olarak hastaya ait bir MRA verisini almakta ve üç aşamalı (beyin modeli tahmini, beyin üst kabuk kısmının elde edilmesi, aday giriş noktalarının üst kabukta beyin vasküler yapısı ve hedef nokta kullanılarak risk değerlerinin hesaplanması) bir çalışma sonucunda hedefe olan tüm trajeksiyonların risk değerlerini gösteren bir harita üretilmektedir. Cerrah hedefe ulaşabileceği en az riskli giriş noktasını belirlerken üretilen haritayı kullanmaktadır.

Önerilen yöntemin doğrulama faaliyetleri için farklı iki nörocerrah tarafından manuel olarak işaretlenmiş trajeksiyonlar kullanılmıştır. 15 farklı hastanın MRA verileri kullanılarak yapılan çalışmalar sonucunda, önerilen yaklaşımın cerraha risk haritasını tamamen sunabildiği ve bu sayede serebral vasküler ağ ile temas riskini neredeyse ortadan kaldırdığı görülmüştür. Bir sonraki çalışmada, risk haritasının hesaplanmasında sadece vasküler yapı değil, aynı zamanda farklı katsayılarla sahip beyin fonksiyonel bölgeleri de dikkate alınacaktır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 122E495 numaralı proje ile desteklenmiştir. Projeye verdiği destekten ötürü TÜBİTAK'a teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Mitchell, V.W. (1995) Organizational Risk Perception and Reduction: A Literature Review. *British Journal of Management*, 6, 115-133.
2. Macdonald, D. (2004) *Practical Hazops, Trips and Alarms*. Elsevier, Oxford.
3. Smith, P. G., & Merritt, G. M. (2020). *Proactive risk management: Controlling uncertainty in product development*. CRC Press.
4. Caplan, J. M., Kennedy, L. W., Barnum, J. D., & Piza, E. L. (2015). Risk terrain modeling for spatial risk assessment. *Cityscape*, 17(1), 7-16
5. Queiroz, N., Humphries, N. E., Couto, A., Vedor, M., Da Costa, I., Sequeira, A. M., ... & Sousa, L. L. (2019). Global spatial risk assessment of sharks under the footprint of fisheries. *Nature*, 572(7770), 461-466.
6. Bai, F., Chisholm, R., Sang, W., & Dong, M. (2013). Spatial risk assessment of alien invasive plants in China. *Environmental Science & Technology*, 47(14), 7624-7632.
7. Li, F., Huang, J., Zeng, G., Yuan, X., Li, X., Liang, J., ... & Bai, B. (2013). Spatial risk assessment and sources identification of heavy metals in surface sediments from the Dongting Lake, Middle China. *Journal of Geochemical Exploration*, 132, 75-83.
8. Carlon, C., Pizzol, L., Critto, A., & Marcomini, A. (2008). A spatial risk assessment methodology to support the remediation of contaminated land. *Environment International*, 34(3), 397-411.
9. Li, S., Li, Z., Dong, Y., Shi, T., Zhou, S., Chen, Y., ... & Qin, F. (2023, May). Temporal-spatial risk assessment of COVID-19 under the influence of urban spatial environmental parameters: The case of Shenyang city. In *Building simulation* (Vol. 16, No. 5, pp. 683-699). Beijing: Tsinghua University Press.
10. Winters, A. M., Eisen, R. J., Delorey, M. J., Fischer, M., Nasci, R. S., Zielinski-Gutierrez, E., ... & Eisen, L. (2010). Spatial risk assessments based on vector-borne disease epidemiologic data: importance of scale for West Nile virus disease in Colorado. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 82(5), 945.
11. Gaffari Çelik. Muhammed Fatih Talu , A new 3D MRI segmentation method based on generative adversarial network and atrous convolution *Biomed. Signal Process. Control* (2022) Volume 71, Part A, 2022, 103155, ISSN 1746-8094
12. Lynagh R, Ishak M, Georges J, Lopez D, Osman H, Kakareka M, et al. Fluorescence-guided stereotactic biopsy: a proof-of-concept study. *J Neurosurg.* (2019) 22:1–7. doi: 10.3171/2018.11.JNS18629
13. Zanello, M., Carron, R., Peeters, S. et al..Automated neurosurgical stereotactic planning for intraoperative use: a comprehensive review of the literature and perspectives.*Neurosurg Rev* 44, 867-888 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01315-1>.
14. Hu Yue, Cai Pu, Zhang Huawei, Adilijiang Aihemaitiniyazi, Peng Jun, Li Yun, Che Shanli, Lan Fei, Liu Changqing, (2022), A Comparison Between Frame-Based and Robot-Assisted in Stereotactic Biopsy, *Frontiers in Neurology*, Vol=13, Issn=1664-2295, <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.928070>.

15. Jung, I-H, Chang, KW, Park, SH, et al. Stereotactic biopsy for adult brainstem lesions: A surgical approach and its diagnostic value according to the 2016 World Health Organization Classification. *Cancer Med.* 2021; 10: 7514–7524. <https://doi.org/10.1002/cam4.4272>
16. Trope, M., Shamir, R.R., Joskowicz, L. et al. The role of automatic computer-aided surgical trajectory planning in improving the expected safety of stereotactic neurosurgery. *Int J CARS10*, 1127–1140 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11548-014-1126-5>
17. ITKTubeTK dataset shared on <https://public.kitware.com/Wiki/TubeTK> [Online] Erişim Tarihi: 16.04.2022.
18. Nagwa, “Lesson explainer: The Perpendicular distance between points and straight lines in Space Mathematics,” Nagwa. [Online].
19. Kikinis R, Pieper SD, Vosburgh K (2014) 3D Slicer: a platform for subject-specific image analysis, visualization, and clinical support. *Intraoperative Imaging Image-Guided Therapy*, Ferenc A. Jolesz, Editor 3(19):277–289 ISBN: 978-1-4614-7656-6 (Print) 978-1-4614-7657-3 (Online)
20. Kapur, Tina; Pieper, Steve; Fedorov, Andriy; Fillion-Robin, J-C; Halle, Michael; O'Donnell, Lauren; Lasso, Andras; Ungi, Tamas; Pinter, Csaba; Finet, Julien; Pujol, Sonia; Jagadeesan, Jayender; Tokuda, Junichi; Norton, Isaiah; Estepar, Raul San Jose; Gering, David; Aerts, Hugo J W L; Jakab, Marianna; Hata, Nobuhiko; Ibanez, Luiz; Blezek, Daniel; Miller, Jim; Aylward, Stephen; Grimson, W Eric L; Fichtinger, Gabor; Wells, William M; Lorensen, William E; Schroeder, Will; Kikinis, Ron; 2016. “Increasing the Impact of Medical Image Computing Using Community-Based Open-Access Hackathons: The NA-MIC and 3D Slicer Experience.” *Medical Image Analysis* 33 (October): 176–80.
21. Fedorov A., Beichel R., Kalpathy-Cramer J., Finet J., Fillion-Robin J-C., Pujol S., Bauer C., Jennings D., Fennessy F.M., Sonka M., Buatti J., Aylward S.R., Miller J.V., Pieper S., Kikinis R. 3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging*. 2012 Nov;30(9):1323-41. PMID: 22770690. PMID: PMC3466397.
22. Pieper S, Lorensen B, Schroeder W, Kikinis R. The NA-MIC Kit: ITK, VTK, Pipelines, Grids and 3D Slicer as an Open Platform for the Medical Image Computing Community. *Proceedings of the 3rd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro 2006*; 1:698-701.
23. Pieper S, Halle M, Kikinis R. 3D SLICER. *Proceedings of the 1st IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro 2004*; 1:632-635.
24. Gering D.T., Nabavi A., Kikinis R., Hata N., O'Donnell L., Grimson W.E.L., Jolesz F.A., Black P.M., Wells III W.M. An Integrated Visualization System for Surgical Planning and Guidance using Image Fusion and an Open MR. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Jun;13(6):967-75. PMID: 11382961.
25. Gering D.T., Nabavi A., Kikinis R., Grimson W.E.L., Hata N., Everett P., Jolesz F.A., Wells III W.M. An Integrated Visualization System for Surgical Planning and Guidance using Image Fusion and Interventional Imaging. *Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv*. 1999 Sep;2:809-19.
26. 3D Slicer application available at: <https://www.slicer.org/> [Online] Date of Access: 09.04.2022.
27. Isensee F, Schell M, Tursunova I, Brugnara G, Bonekamp D, Neuberger U, Wick A, Schlemmer HP, Heiland S, Wick W, Bendszus M, Maier-Hein KH, Kickingereder P. Automated brain extraction of multi-sequence MRI using artificial neural networks. *Hum Brain Mapp*. 2019; 1–13.