

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI**

**MULTİPL SKLEROZ (MS) VE SAĞLIKLI
ELEKTROENSEFALOGRAFİ SİNYALLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN

BÜŞRA KÜBRA KARACA

ANKARA – 2020

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİMDALİ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS
PROGRAMI**

**MULTİPL SKLEROZ (MS) VE SAĞLIKLI
ELEKTROENSEFALOGRAFİ SİNYALLERİNİN
SINIFLANDIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN

BÜŞRA KÜBRA KARACA

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ MEHMET FEYZİ AKŞAHİN

ANKARA – 2020

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı Biyomedikal Mühendisliği Tezli Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Büşra Kübra Karaca tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15/01/2020

Tez Adı: Multipl Skleroz (MS) ve Sağlıklı Elektroensefalografi Sinyallerinin Sınıflandırılması

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı- Soyadı, Kurumu)

İmza

Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Baran Uslu, Atılım Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Emre Sümer, Başkent Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Feyzi Akşahin, Başkent Üniversitesi

ONAY

Prof. Dr. Ömer Faruk Elaldı
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Tarih: / / 2020

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 27 / 01 / 2020

Öğrencinin Adı, Soyadı : Büşra Kübra Karaca

Öğrencinin Numarası : 21710310

Anabilim Dalı : Biyomedikal Mühendisliği

Programı : Tezli Yüksek Lisans

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı : Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Feyzi Akşahin

Tez Başlığı : Multipl Skleroz (MS) ve Sağlıklı Elektroensefalografi Sinyallerinin Sınıflandırılması

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 84 sayfalık kısmına ilişkin, 27 / 01 / 2020 tarihinde tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %5'tir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası :

Onay

27 / 01 / 2020

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Feyzi Akşahin

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca daima akademik bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, her adımda benden desteğini esirgemeyen, aklımdaki her soruya bıkmadan usanmadan sabır ve hoşgörüyle cevap veren çok değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Feyzi Akşahin'e en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Akademik hayata adım atmam konusunda beni teşvik eden ve bana inanan Sayın Prof. Dr. Ömer Faruk Elaldı'ya en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Akademik hayatımı güzelleştiren, her türlü moral ve motivasyonu yanımda olan, tecrübelerinden faydalandığım ve her geçen gün çalışmam için beni daha çok yüreklendiren değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Tansel Uyar'a ve Arş. Gör. Tuğçe Kantar Uğur'a, birlikte çalışmaktan zevk aldığım, destekleriyle her zaman yanımda olan değerli hocalarım Arş. Gör. Gamze Tilbe Şen ve Arş. Gör. Aynur Didem Oktan'a, son olarak enerjisiyle ve samimiyetiyle her zaman desteğini hissettiren bölüm sekreterimiz Işıl Uğur'a teşekkür ederim.

Hem öğrencilik döneminde hem de iş hayatında her zor anımda yanımda olan, ilgisi ve sabrıyla beni her zaman ve her koşulda destekleyen en büyük şansım, dostum Burcu Oltu'ya teşekkür ederim.

Çalışmamda kullandığım verilerin temini için Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Nöroloji Kliniği doktorlarından Sayın Prof. Dr. Münire Kılınç Toprak'a ve Sayın Doç. Dr. Ruhsen Öcal'a, tüm teknisyen ve personele teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca tek bir ricamla gönüllü olarak verilerin toplanmasına katkıda bulunan tüm aile dostlarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugün bu başarıları elde etmemde en çok emeği olan, bu bilgi birikiminin temelini oluşturan sevgili ilkokul öğretmenim Sultan Akkaya'ya en derin saygı ve sevgilerimi sunarım.

Tüm eğitim hayatım boyunca her zaman arkamda olan, emeklerini bir an olsun esirgemeyen, her türlü fedakarlığı karşılıksız gerçekleştiren ve başarılarımla her zaman gurur duyan babam Kadir Karaca, annem Sevim Karaca ve tezimin fikir sahibi en büyük destekçim umutsuz olduğum her an için cesaret kaynağım abim Tolga Kaan Karaca ve sevgili eşi Funda Karaca'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Büşra Kübra KARACA

MULTİPL SKLEROZ (MS) VE SAĞLIKLI ELEKTROENSEFALOGRAFİ SİNYALLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

2020

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin otoimmün olduğu düşünülen kronik, inflamatuvar bir demiyelinizan hastalıdır. MS'in erken tanısı hastalığın tedavisi ve seyri için büyük önem taşımaktadır. Klinikte MS tanısı için manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı (BOS) ve uyarılmış potansiyeller kullanılmaktadır. Kullanılan bu yöntemlerin invaziv veya pahalı olması teşhis için zorluk yaratmaktadır. Hastalığın teşhisi için doğru ve etkili bir yol bulmanın önemi zamanla artmıştır. Bu doğrultuda, MS'de görülen demiyelinizasyon ve aksonal hasar sonucunda beynin serebral korteksinin etkilenmesi ve buna bağlı olarak da nöronların aktivitesinin değişmesi nedeniyle elektroensefalografi (EEG) analizinin hastalığın ön tanısına katkı sağlayacak bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Bunun nedeni, EEG'nin binlerce nöronun senkronize aktivitesi tarafından üretilen elektriksel potansiyeli ölçmesidir. Bu bilgilerden yola çıkılarak, bu çalışmada Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde MS tanısı konulan ve sağlıklı bireylerden alınan EEG sinyalleri analiz edilmiş ve bu iki grubu birbirinden ayırabilecek farklılıklar belirlenmiştir. Bu farklılıklar temel alınarak makine öğrenmesi yaklaşımları ile MS ve sağlıklı bireyleri yüksek doğrulukta sınıflandırabilecek bir yöntem geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın ilk aşamasında göz kapalı dinlenim durumunda alınan EEG sinyalleri için hemisferler arası ve hemisferler içi kanal çiftleri arasında senkronizasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Bu doğrultuda, koherans analizi ve karşılıklı bilgi kestirimi yöntemleri uygulanmıştır. Koherans analizi sonucunda, EEG alt bantlarına (delta, teta, alfa, beta ve gama) karşılık gelen frekans aralıklarının normalize koherans spektrum eğrisinin altında kalan alanları ve kanal çiftlerinin karşılık bilgi değerleri öznitelik olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise 5 Hz, 10 Hz, 15 Hz, 20 Hz ve 25 Hz frekanslarında ışıklı uyarım durumunda alınan EEG sinyallerine sürekli dalgacık dönüşümü yöntemi uygulanmıştır. Analiz sonucunda sırasıyla bu frekans uyarımı bölgelerine karşılık gelen dalgacık dönüşümü katsayıları hesaplanmıştır. Her uyarım bölgesindeki “1-4 Hz” ve “4-13 Hz” frekans aralıklarına karşılık gelen mutlak dalgacık katsayılarının toplamaları, maksimumları, standart sapmaları ve minimumları öznitelik olarak belirlenmiştir.

Göz kapalı ve ışıklı uyarım EEG sinyalleri için belirlenen öznitelikler kullanılarak k en yakın komşu, destek vektör makinesi, karar ağaçları ve topluluk yöntemleri ile sınıflandırma çalışmaları yapılmıştır. Çalışma sonunda, göz kapalı EEG ve ışıklı uyarım EEG sinyalleri için yüksek doğruluk oranında MS ve sağlıklı ayrımı yapabilen bir karar destek sistemi geliştirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Multipl Skleroz, EEG, Koherans, Sürekli Dalgacık Dönüşümü, Sınıflandırma

Başkent Üniversitesi, Proje No: KA 19/23

ABSTRACT

Büşra Kübra KARACA

CLASSIFICATION OF MULTIPLE SCLEROSIS (MS) AND HEALTHY ELECTROENCEPHALOGRAPHY SIGNALS

Başkent University Institute of Science and Engineering

Department of Biomedical Engineering

2020

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory demyelinating disease of the central nervous system that is thought to be autoimmune. Early diagnosis of MS is of great importance for the treatment and course of the disease. Magnetic resonance imaging (MRI), cerebrospinal fluid (CSF) and evoked potentials are used in the diagnosis of MS. These methods are invasive or expensive, making it difficult to diagnose. In this respect, electroencephalography (EEG) analysis may be a method that will contribute to the pre-diagnosis of the disease due to the effect of cerebral cortex of the brain as a result of demyelination and axonal damage seen in MS. This is because EEG measures the electrical potential generated by the synchronized activity of thousands of neurons. Based on this information, in this study, EEG signals obtained from healthy individuals diagnosed with MS in Neurology Clinic of Başkent University Ankara Hospital were analyzed and the differences that could distinguish these two groups were determined. Based on these differences, it is aimed to develop a method that can classify MS and healthy individuals with high accuracy by machine learning approaches.

In the first stage of the study, synchronization analysis was performed between inter-hemispheric and intra-hemispheric channel pairs for EEG signals taken in eyes closed resting position. As a result of the coherence analysis, the areas of the frequency ranges corresponding to the EEG subbands (delta, theta, alpha, beta and gamma) under the normalized coherence spectrum curve and the mutual information values of the channel pairs were determined as features.

In the second stage of the study, continuous wavelet transform method was applied to the EEG signals received in the case of photic stimulation at 5 Hz, 10 Hz, 15 Hz, 20 Hz and 25 Hz frequencies. As a result of this analysis, wavelet transform coefficients corresponding to these stimulation regions were calculated respectively. Sums, maximums, standard

deviations and minimums of absolute wavelet coefficients corresponding to frequency ranges “1-4 Hz” and “4-13 Hz” in each stimulation regions were determined as features. Using the features determined for the eye closed and photic stimulation EEG signals, classification studies were performed with the nearest neighbor, support vector machine, decision trees and ensemble methods. At the end of the study, a decision support system was developed for eye-closed EEG and photic stimulation EEG signals that can distinguish MS and healthy at high accuracy rate.

KEYWORDS: Multiple Sclerosis, EEG, Coherence, Continuous Wavelet Transform, Classification

Başkent University, Project No: KA 19/23

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Konusu.....	1
1.2. Çalışmanın Amacı ve Önemi.....	2
1.3. Literatür Özeti	3
1.4. Genel Bakış	7
2. KURAMSAL TEMELLER	9
2.1. İnsan Sinir Sistemi	9
2.1.1. Merkezi sinir sistemi	10
2.1.1.1. Beyin	10
2.1.1.2. Omurilik	11
2.1.2. Periferik sinir sistemi	12
2.1.2.1. Somatik sinir sistemi	12
2.1.2.2. Otonom sinir sistemi	12
2.2. İnsan Bağışıklık Sistemi	13
2.2.1. Doğal bağışıklık	13
2.3. Elektroensefalografi.....	16
2.3.1. Delta (δ)	18
2.3.2. Teta (θ)	18
2.3.3. Alfa (α)	18
2.3.4. Beta (β).....	18
2.3.5. Gama (γ).....	19
2.4. Multipl Skleroz.....	19
2.4.1. Tanım	19
2.4.2. Epidemiyoloji	19

2.4.3. Etiyoloji.....	19
2.4.4. Patoloji ve patogeneze.....	20
2.4.5. Klinik semptomlar	21
2.4.6. MS alt tipleri.....	22
2.4.6.1. Relaps-remisyon MS (RRMS)	22
2.4.6.2. Sekonder-progresif MS (SPMS).....	23
2.4.6.3. Primer-progresif MS (PPMS)	23
2.4.6.4. Progresif-relaps MS (PRMS)	23
2.4.7. MS tanısı	24
2.4.8. MS tanısında kullanılan tetkikler	26
2.4.8.1. Manyetik rezonans görüntüleme	26
2.4.8.2. Beyin omurilik sıvısı.....	27
2.4.8.3. Uyarılmış potansiyeller	27
2.4.8.4. Kan testleri.....	28
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	29
3.1. Çalışmada Kullanılan Veriler	29
3.2. Spektral Analiz.....	30
3.2.1. Fourier dönüşümü.....	30
3.2.2. Burg yöntemi.....	31
3.3. Senkronizasyon Analizi	33
3.3.1. Koherans	33
3.4. Hilbert Dönüşümü	34
3.5. Karşılıklı Bilgi	35
3.6. Dalgacık Dönüşümü.....	37
3.6.1. Sürekli dalgacık dönüşümü.....	37
3.7. İstatistiksel Ölçütler	38
3.7.1. Ortalama	38
3.7.2. Standart sapma.....	38
3.8. Sınıflandırma Yöntemleri	39
3.8.1. K en yakın komşu algoritması.....	39
3.8.2. Destek vektör makinesi.....	40
3.8.3. Karar ağaçları.....	41
3.8.4. Topluluk yöntemleri.....	42
3.8.5. K-katlamalı (k-fold) çapraz doğrulama algoritması.....	42

3.9. Algoritma Başarısının Değerlendirilmesi	42
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	44
4.1. Göz Kapalı EEG Sinyallerinden Elde Edilen Araştırma Bulguları	44
4.1.1. Hemisferler arası bipolar kanal çiftlerinin analizi	44
4.1.2. Hemisferler içi bipolar kanal çiftlerinin analizi.....	50
4.2. Işıklı Uyarım EEG Sinyallerinden Elde Edilen Araştırma Bulguları.....	71
5. SINIFLANDIRMA SONUÇLARI	74
5.1. Göz Kapalı EEG Sinyallerinin Sınıflandırılması	74
5.1.1. Hemisferler arası analiz sonuçları	74
5.1.2. Hemisferler içi analiz sonuçları.....	76
5.2. Işıklı Uyarım EEG Sinyallerinin Sınıflandırılması.....	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	83

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 3.2. Çalışmaya katılan hasta ve sağlık bireylere ait bilgiler.....	29
Tablo 3.1. Karışıklık matrisi.....	43
Tablo 5.1. Simetrik bipolar kanal çiftleri için ayrı ayrı eğitim ve test sonuçları.....	75
Tablo 5.2. Tüm veri seti için öznitelik seçimi öncesi ve sonrası için eğitim sonucu performansları.....	75
Tablo 5.3. Öznitelik seçimi öncesi ve sonrası için eğitim ve test sonuçları.....	76
Tablo 5.4. Tüm veri setinin sol hemisfer, sağ hemisfer ve iki hemisfer için eğitim sonucunun performansı.....	77
Tablo 5.5. Sol hemisfer, sağ hemisfer ve bu iki hemisferin birleşiminden elde edilen tüm kanal çiftleri için eğitim ve test sonuçları.....	77
Tablo 5.6. Sol ve sağ hemisfer için incelenecek bölgelerdeki kanal çiftleri	78
Tablo 5.7. Sol hemisfer bölgelerinden elde edilen tüm veri setinin eğitim sonucu performansı	78
Tablo 5.8. Sağ hemisfer bölgelerinden elde edilen tüm veri setinin eğitim sonucu performansı	79
Tablo 5.9. Sol hemisfer için üç ayrı bölgeden elde edilen eğitim ve test sonuçları	79
Tablo 5.10. Sağ hemisfer için üç ayrı bölgeden elde edilen eğitim ve test sonuçları.....	80
Tablo 5.11. Sol ve sağ hemisferdeki bölgelerin birleşimi sonucu tüm veri setinin eğitim sonuçları.....	80
Tablo 5.12. Sol ve sağ hemisferdeki bölgelerin birleşimi sonucu elde edilen eğitim ve test sonuçları.....	81
Tablo 5.13. Işıklı uyurım EEG sinyalleri için eğitim ve test sonuçları	82

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Beyin lobları	10
Şekil 2.2. Beynin bölümleri	11
Şekil 2.3. Uluslararası EEG 10-20 elektrot yerleşimi	17
Şekil 2.4. Beyin dalgaları	18
Şekil 2.5. MS semptomları	22
Şekil 2.6. MS tipleri ve sakatlık derecesi	23
Şekil 3.1. Karşılıklı bilgi diyagramı	36
Şekil 3.2. Frekans ve ölçek arasındaki ilişki	37
Şekil 3.3. Dalgacık fonksiyonunun kaydırılması	38
Şekil 3.4. KNN sınıflandırma örneği	40
Şekil 3.5. Doğrusal ayrılabilen DVM	40
Şekil 3.6. Karar ağacı yapısı	41
Şekil 3.7. Topluluk yöntemleri mimarisi	42
Şekil 4.1. Göz kapalı EEG sinyalleri için yapılan çalışmanın blok diyagramı	44
Şekil 4.2. Hemisferler arası simetrik bipolar kanal çiftleri kombinasyonları	45
Şekil 4.3. (Fp1-F3) & (Fp2-F4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	45
Şekil 4.4. (F3-C3) & (F4-C4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	46
Şekil 4.5. (C3-P3) & (C4-P4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	46
Şekil 4.6. (P3-O1) & (P4-O2) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	46
Şekil 4.7. (O1-T5) & (O2-T6) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	47
Şekil 4.8. (T5-T3) & (T6-T4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	47
Şekil 4.9. (T3-F7) & (T4-F8) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	47
Şekil 4.10. (F7-Fp1) & (F8-Fp2) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	48
Şekil 4.11. (Fp1-F3) & (Fp2-F4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	48
Şekil 4.12. (C3-P3) & (C4-P4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	49
Şekil 4.13. (F3-C3) & (F4-C4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	49
Şekil 4.14. (P3-O1) & (P4-O2) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	49
Şekil 4.15. (O1-T5) & (O2-T6) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	49
Şekil 4.16. (T5-T3) & (T6-T4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	50
Şekil 4.17. (T3-F7) & (T4-F8) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	50

Şekil 4.18.	(F7-Fp1) & (F7-Fp2) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	50
Şekil 4.19.	Hemisferler içi belirlenen kanal çiftlerinin kombinasyonları.....	51
Şekil 4.20.	(Fp1-F3) & (F3-C3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	51
Şekil 4.21.	(F3-C3) & (C3-P3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	52
Şekil 4.22.	(C3-P3) & (P3-O1) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	52
Şekil 4.23.	(P3-O1) & (O1-T5) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	52
Şekil 4.24.	(O1-T5) & (T5-T3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	53
Şekil 4.25.	(T5-T3) & (T3-F7) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	53
Şekil 4.26.	(T3-F7) & (F7-Fp1) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	53
Şekil 4.27.	(Fp1-F3) & (F7-Fp1) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	54
Şekil 4.28.	(F3-C3) & (T3-F7) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	54
Şekil 4.29.	(C3-P3) & (T5-T3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	54
Şekil 4.30.	(Fz) & (Fp1-F3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	55
Şekil 4.31.	(Fz) & (F3-C3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	55
Şekil 4.32.	(Cz) & (F3-C3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	55
Şekil 4.33.	(Cz) & (C3-P3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	56
Şekil 4.34.	(Pz) & (C3-P3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	56
Şekil 4.35.	(Pz) & (P3-O1) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	56
Şekil 4.36.	(Fp2-F4) & (F4-C4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	57
Şekil 4.37.	(F4-C4) & (C4-P4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	57
Şekil 4.38.	(C4-P4) & (P4-O2) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	57
Şekil 4.39.	(P4-O2) & (O2-T6) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	58
Şekil 4.40.	(O2-T6) & (T6-T4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	58
Şekil 4.41.	(T6-T4) & (T4-F8) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	58
Şekil 4.42.	(T4-F8) & (F8- Fp2) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	59
Şekil 4.43.	(Fp2-F4) & (F8- Fp2) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	59
Şekil 4.44.	(F4-C4) & (T4-F8) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	59
Şekil 4.45.	(C4-P4) & (T6-T4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	60
Şekil 4.46.	(Fz) & (Fp2-F4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	60
Şekil 4.47.	(Fz) & (F4-C4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	60
Şekil 4.48.	(Cz) & (F4-C4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	61
Şekil 4.49.	(Cz) & (C4-P4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları.....	61
Şekil 4.50.	(Pz) & (C4-P4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	61
Şekil 4.51.	(Pz) & (P4-O2) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları	62

Şekil 4.52.	(Fp1-F3) & (F3-C3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	62
Şekil 4.53.	(F3-C3) & (C3-P3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	63
Şekil 4.54.	(C3-P3) & (P3-O1) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	63
Şekil 4.55.	(P3-O1) & (O1-T5) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	63
Şekil 4.56.	(O1-T5) & (T5-T3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	63
Şekil 4.57.	(T5-T3) & (T3-F7) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	64
Şekil 4.58.	(T3-F7) & (F7-Fp1) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	64
Şekil 4.59.	(Fp1-F3) & (F7-Fp1) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	64
Şekil 4.60.	(F3-C3) & (T3-F7) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	64
Şekil 4.61.	(C3-P3) & (T5-T3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	65
Şekil 4.62.	(Fz) & (Fp1-F3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	65
Şekil 4.63.	(Fz) & (F3-C3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	65
Şekil 4.64.	(Cz) & (F3-C3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	65
Şekil 4.65.	(Cz) & (C3-P3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	66
Şekil 4.66.	(Pz) & (C3-P3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	66
Şekil 4.67.	(Pz) & (P3-O1) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	66
Şekil 4.68.	(Fp2-F4) & (F4-C4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	67
Şekil 4.69.	(F4-C4) & (C4-P4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	67
Şekil 4.70.	(C4-P4) & (P4-O2) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	67
Şekil 4.71.	(P4-O2) & (O2-T6) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	67
Şekil 4.72.	(O2-T6) & (T6-T4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	68
Şekil 4.73.	(T6-T4) & (T4-F8) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	68
Şekil 4.74.	(T4-F8) & (F8-Fp2) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	68
Şekil 4.75.	(Fp2-F4) & (F8-Fp2) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	68
Şekil 4.76.	(F4-C4) & (T4-F8) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	69
Şekil 4.77.	(C4-P4) & (T6-T4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	69
Şekil 4.78.	(Fz) & (Fp2-F4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	69
Şekil 4.79.	(Fz) & (F4-C4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	69
Şekil 4.80.	(Cz) & (F4-C4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	70
Şekil 4.81.	(Cz) & (C4-P4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	70
Şekil 4.82.	(Pz) & (C4-P4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri.....	70
Şekil 4.83.	(Pz) & (P4-O2) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri	70
Şekil 4.84.	İşıkli uyarım EEG sinyalleri için yapılan çalışmanın blok diyagramı	71
Şekil 4.85.	MS'li birey için işıkli uyarım EEG sinyali ve skalogram grafiği	72

Şekil 4.86. Sağlıklı birey için ışıklı uyarım EEG sinyali ve skalogram grafiği	72
Şekil 5.1. Sol ve sağ hemisfer için incelenecek bölgelerin gösterimi	78
Şekil 5.2. ROC eğrisi.....	82



SİMGELER VE KISALTMALAR

BMS	Benign Multipl Skleroz
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
DVM	Destek Vektör Makinesi
EDSS	Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği)
EEG	Elektroensefalografi
FD	Fourier Dönüşümü
GSY	Güç Spektral Yoğunluğu
HFD	Hızlı Fourier Dönüşümü
KİS	Klinik İzole Sendrom
KNN	K En Yakın Komşu
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multipl Skleroz
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
OKB	Oligoklonal Bant
PPMS	Primer Progresif Multipl Skleroz
PRMS	Progresif Relaps Multipl Skleroz
PSS	Periferik Sinir Sistemi
RİS	Radyolojik İzole Sendrom
RRMS	Relaps Remisyon Multipl Skleroz
SDD	Sürekli Dalgacık Dönüşümü
SPMS	Sekonder Progresif Multipl Skleroz

1. GİRİŞ

1.1. Çalışmanın Konusu

Multipl Skleroz (MS), gri ve beyaz maddede gelişen fokal lezyonlar ve doku çevresindeki lezyonlarda aksonal hasarın göstergesi olan yaygın değişiklikler ile karakterize edilen kronik, enflamatuvar bir demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıktır. [1]. MS günümüzde yaklaşık 2,5 milyon insanı etkilemekle birlikte, insidansı son 5 yılda özellikle kadınlarda erkeklere oranla artmıştır. MS genellikle 15-50 yaş aralığında görülür [2].

MS etiyojisi bilinmemektedir. MS muhtemelen çevresel ve genetik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanmaktadır, bu durum da anormal bir bağışıklık tepkisine sebep olur ve bunun sonucunda miyelin kılıf, oligodendrositler, aksonlar ve nöronlar zarar görür [3].

MS’de görülen semptomlar, demiyelinizasyonun beynin beyaz maddesi, beyin sapı veya omurilikte olduğu bölgeye bağlı olarak farklılık gösterir. MS’de sık görülen semptomlar; uzuvlarda özellikle bacaklarda zayıflık veya duyuşal değişiklikler, denge bozulması, mesane kontrolü ile ilgili zorluk, optik sinirin tutulmasından dolayı görsel değişiklikler, baş dönmesi, yüz uyuşması veya çift görmedir [4].

Klinikte MS’in 4 farklı alt tipi tanımlanmıştır. Relaps-Remisyon MS (RRMS), tekrarlayan ataklar veya remisyonlar (dinlenme) ile karakterize edilir. Bununla birlikte, bazen bir atak, hiçbir zaman tamamen normale dönmeyebilir ve birçok hastada kalıcı bir sakatlık bırakabilir. Sekonder-Progresif MS (SPMS), en az bir atak ve ardından zaman içinde ilerleyen klinik kötüleşme ile karakterizedir. SPMS, RRMS’nin başlamasından 3 veya daha fazla yıl sonra görülür ve RRMS hastalarının %90’ı, 25 yıl sonra SPMS’e dönüşür. SPMS ilerledikçe hastalar genellikle daha fazla sakatlanır ve bu MS formu bu hastalıkta görülen sakatlıkların çoğunu oluşturur. Primer-Progresif MS (PPMS), MS popülasyonunun yaklaşık %15’ini oluşturan nadir görülen bir formdur ve genellikle hastalık durmadan ilerler. Progresif-Relaps MS (PRMS) ise hastalığın başlangıcından itibaren hem ataklı hem de hastalık disfonksiyonunun ilerlemesine sebep olur [5].

Klinik bulgular ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nörologların MS’i teşhis etmede kullandıkları iki ana parametredir. Tanıyı doğrulamak için bazen beyin omurilik sıvısı (BOS) ve uyarılmış potansiyeller kullanılmaktadır. MS için henüz spesifik bir tedavi yoktur ve bu durum hastadan hastaya değişmektedir. Tedavilerin çoğu hastalığın

ilerlemesini yavaşlatmaya veya mevcut aşamasında durdurmaya çalışır. Aynı zamanda yeni atakları önleyebilir ve yeni semptomların ortaya çıkmasını engelleyebilir [6].

MS hastalığının tanısı diğer nörolojik hastalıklara göre çok daha karmaşıktır. MS’de demiyelinizasyon ve aksonal hasarın meydana gelmesi beyaz maddeyi ve serebral korteksi etkilemektedir. Bu durum, MSS’de bulunan nöronların fizyolojik aktivitelerini değiştirir. Bu bilgiler doğrultusunda, elektroensefalografi (EEG) analizi, korteksteki ağ aktivitesini inceleyerek MS ile ilişkili olarak beyin aktivitesinde ortaya çıkabilecek değişikliklerin saptanmasına yönelik bir yöntem olarak kullanılabilir.

1.2. Çalışmanın Amacı ve Önemi

Günümüzde yapılan çalışmalar, MS’de erken tanı ve tedavinin hastalığın seyrini yavaşlattığını ve ilerlemesini geciktirdiğini göstermiştir. MS’de erken teşhisi sağlayacak yalnız bir tanı testinin mevcut olmaması ve sık rastlanan semptomların çeşitli hastalıklar ile ortak özellik göstermesi ciddi bir problemdir. Bu bağlamda, MS’e yakalanma olasılığı taşıyan kişilerin erken ve doğru saptanması hastalığın ön tanısı için oldukça önemlidir. Klinikte MS tanısına yönelik birçok yöntem (MRG, BOS, uyarılmış potansiyeller) kullanılmaktadır. Ancak, kullanılan bu yöntemler genellikle invaziv veya pahalıdır. Tek başına tanısal olmayan ancak MS’in ön tanısına katkı sağlayacak EEG ise maliyeti uygun, girişimsel olmayan ve uygulanması kolay bir yöntemdir.

Literatürde, MS ve EEG ile ilişkili fazla çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, EEG sinyallerinin analizi ile MS hastalığında farklılıklar saptanmış, bu farklılıkları istatistiksel olarak sunmuşlardır ancak bu konuda bir ilerleme kaydedilmemiştir. Literatürde yer alan bazı diğer çalışmalar ise EEG analizini bilişsel görevler sırasında uygulayarak bilişsel bozulmayı MRG bulgularıyla da destekleyerek MS ve sağlıklı bireyler arasındaki farklılıkları elde etmeye yöneliktir.

Yapılacak çalışmada, literatürdeki mevcut çalışmalar da dikkate alınarak MS tanısı alan kişilerden ve sağlıklı kişilerden EEG kayıtları elde edilecek, ardından toplanan kayıtlar analiz edilerek birbirleri arasındaki farklılıklar çıkarılacaktır. Elde edilen bu farklılıklar temel alınarak makine öğrenmesi yaklaşımları ile MS’li ve sağlıklı kişileri yüksek doğrulukta sınıflandırabilecek bir yöntem geliştirilecektir. Bu yöntem ile MS hastalığı tanısının hızlı ve kolay bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlayan bir karar destek sistemi geliştirilmesi hedeflenmektedir.

1.3. Literatür Özeti

1977 yılında Czopf J et al., tarafından yapılan çalışmada, 178 MS hastasına ait 245 kayıt 110 adet EEG parametresi ve 18 adet klinik bakış açısı ile istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu bu kayıtların %64'ünün anormal olduğu, bilateral (iki taraflı) ve genelleşmiş anormalliklerin sıklığı, beyin sapı lokalizasyonu ile anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Hastalığın ilerleyen evresinde, bilateral yavaş EEG anormallikleri ve bilateral potansiyel epileptik bulguların (keskin dalgalar, bilateral paroksizmler) ortaya çıkması açısından önemli görülmüştür [7].

1978 yılında Levic ZM, kesin MS tanısı almış 260 hastada hastalığın farklı evrelerinde EEG değişikliklerini analiz etmiştir. Anormal EEG sıklığı benign grupta en yüksek %80.4, malign grupta ise en yüksek % 24.1 olarak görülmüştür. İlerleyen evrede malign MS'de ana karakteristik düz EEG'dir. Benign MS (BMS)'de dominant aktiviteler yavaş (6-10 c/sn) ve genellikle "centrencefalik" deşarjlarla ilişkili olan tüm korteksin üzerine yayılan yüksek voltaj (80-180 mV) alfa-teta ritimleri olduğu sonucuna varmışlardır [8].

1985 yılında Harrer G et al., 96 MS'li hastadan elde edilen EEG kayıtlarının bilgisayarlı analizinin (%79), normal görsel EEG değerlendirmesine (%39) kıyasla yaklaşık iki kat daha fazla anormal sonuç saptayabildiğini ifade etmişlerdir. Tüm EEG gücüne katkı sağlayan toplam alfa yüzdesindeki azalma, MS hastaları ile normal popülasyon arasında belirgin şekilde farklı çıkmıştır. Bunun sonucunda yalnızca alfa indeksi ile normal popülasyonun %87'si doğru sınıflandırılırken, normal görsel EEG kayıtları olan MS hastalarının %73'ü doğru şekilde sınıflandırılmıştır. Hasta grubunun patolojik görsel EEG kayıtlarını içerecek şekilde genişletilmesi sonucunda karşılık gelen rakamlar sırasıyla %95 ve %89'ye çıkmıştır. Bunun sonucunda da bilgisayarlı EEG analizinin görsel incelemeden açıkça üstün olduğunu ifade etmişlerdir [9].

1994 yılında Facchetti et al., MS tanısı alan 16 hastanın EEG'lerini hem görsel hem de kantitatif EEG yardımı ile değerlendirmek ve nörofizyolojik verileri MRG, Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) ve Fonksiyonel Sistem Skorları ile ilişkilendirmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Fokal ve yaygın yavaşlamaya bakılarak geleneksel görsel analizde 16 hastadan sadece 4'ünde, kantitatif EEG analizinde ise 16 hastadan 9'unda anormal EEG elde edilmiştir. Alfa bant toplam gücünün artması, alfa bant tepe frekansının asimetrisi, alfa bant toplam gücünün asimetrisi gibi arka plan aktivitesindeki anormallikler göz önüne alındığında, 16 hastadan 13'ü (%81.2) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anormal olduğu gözlemlenmiştir. Ek olarak, teta ve delta toplam gücünün, MS grubunda, özellikle teta bandında, kontrollere kıyasla yaygın bir artış gösterdiğini saptamışlardır

($p<0.05$ ve $p<0.01$). Ayrıca, EEG anormalliklerinin MRG bulguları ve fonksiyonel sakatlık ölççekleriyle ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır [10].

2000 yılında Leocani et al., MS'deki kortiko-kortikal bağlantıları EEG'nin koherans analizi ile incelemek, aynı zamanda MRG ile değerlendirilen beyin lezyon yükü ve kognitif bozukluk derecesi ile korelasyonlarını değerlendirmek amacıyla 28 MS ve 22 kontrol grubunda çalışma yapmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MS'li hastalarda frontotemporal-santral bölgelerde artmış teta gücü görülürken ($p<0.005$), teta ve alfa bantlarının koheransında azalma görülmüştür (teta: $p<0.02$, alfa: $p<0.0005$). Bu bulgular hem yüksek MRG subkortikal lezyon yükü olan hastalarda, hem de bilişsel tutulum olan hastalarda dikkat çekici olmuştur [11].

2008 yılında Vazquez-Marrugo et al., bir görsel-uzamsal bilişsel görev sırasında 21 sağlıklı, 19 RRMS ve 10 benign MS (BMS) hastasından elde edilen EEG sinyallerinin spektral içeriğini incelemek için araştırma yapmışlardır. Farklı EEG bantlarının (delta, teta, alfa, beta ve gama) güç spektral yoğunluğu (GSY), Hızlı Fourier Dönüşümü (HFD) ile hesaplanmış, spektral modülasyonlar için her bir deney grubundaki bireysel profilleri gözlemek adına Z-dönüşümü gerçekleştirilmiştir. Son olarak, kantitatif EEG değerleri ile çalışmadaki katılımcıların diğer değişkenleri (yaş, EDSS, evrim yılları ve bilişsel performans) arasında korelasyon analizleri yapılmıştır. RRMS grubunun (%42), bilateral oksipital bölgesinde (O1 ve O2) ve sağ hemisferin ön bölgesinde (F4) EEG spektrumun yüksek bantları için (beta-2 (22-30 Hz) ve gama (31-45 Hz) sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel olarak bir artış gözlemlenmiştir ($F = 2.074$, $p = 0.004$). BMS ile kontrol grupları arasında fark bulunamamıştır. Bu değerler ile analiz edilen diğer değişkenler (yaş, EDSS, evrim yılları veya davranış performansı) arasında anlamlı bir ilişki elde edilememiştir. Sonuç olarak, dikkat gerektiren bilişsel bir görev sırasında MS hastalarında yüksek EEG spektrumundaki (beta-2 ve gama) değişiklikler, normalde spontan EEG analizi ile saptanamayan fizyolojik değişiklikler göstermektedir [12].

2012 yılında Carubba et al., beynin elektriksel aktivitesinin yarattığı karmaşıklığın çeşitli beyin hastalıkları ile ilişkili olduğu düşüncesi temel alınarak MS hastalığına yönelik bir araştırma yapmışlardır. 10 SPMS ve 10 normal bireyden elde edilen EEG kayıtlarının spektral analizi sonucunda belirlenen frekans bantları (0.5-7 Hz, 8-12 Hz, 13-20 Hz ve 21-35 Hz) için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vermemiştir. Buna karşılık, Tekrarlama Niceliği Analizi (Recurrence Quantification Analysis-RQA) sonucunda ise %80 duyarlılık ve %80 özgüllük elde edilmiştir, bu da çalışmanın ön niteliğini göz önüne alarak umut verici bir sonuç olmuştur [13].

2013 yılında Lenne et al., kortikal iletişimdeki rahatsızlığın, MS’de bilişsel bozukluğun ortaya çıkmasında önemli bir faktör olduğu varsayımı ile bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada kortikal iletişim, 20 kontrol grubunda ve 31 RRMS’li hastalarda, delta, teta, alfa, beta ve gama bantlarındaki ortalama koherans ve bipolar EEG sinyal çiftleri arasında hesaplanan karşılıklı bilginin kullanılmasıyla nicelleştirilmiştir. Aynı zamanda her MS hastası için, bir nöropsikolojik test bataryası kullanılarak bilişsel bir değerlendirme alınmıştır. Yapılan analizler sonucunda MS’li hastalarda kontrol grubuna göre koherans endeksleri açısından bir fark gözlenmezken, hemisferler arasından ($p=0.06$) ve sağ hemisferden ($p=0.004$) elde edilen karşılıklı bilgi değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. Ayrıca, hemisferler arası karşılıklı bilginin hastalığın süresi ile önemli ölçüde azaldığı ve sağ hemisferdeki karşılıklı bilginin de hastaları bilişsel anlamda yeterli ve yetersiz olarak ayırt ettiği sonucuna varılmıştır. [14]

2016 yılında Nikzad et al., MS’li ve normal kişilerin EEG’lerini karşılaştırmak yönelik bir çalışma yapmışlardır. 30 MS ve 30 normal bireyden toplanan EEG sinyallerine HFD uygulanmış ve sırasıyla frontal, santral (merkezi) ve oksipitaldeki delta, teta, alfa ve beta bantlarının mutlak gücü elde edilmiştir. Bu alt bantların mutlak gücünün ortalama ve standart sapma değerlerini hesaplanmıştır. Sonuçlar, iki grup arasında frontal bölgedeki delta ($p<0.024$), teta ($p<0.001$) ve beta ($p<0.001$) bantlarında istatistiksel olarak farklılık olduğunu kanıtlamıştır. Ek olarak, oksipital ve santral bölgelerinde de beta bandında ($p<0.001$) farklılıklar gözlemlenmiştir [15].

2016 yılında Babiloni et al., dinlenme durumundaki EEG ritimlerinin MS’in alt tipi olan RRMS ve SPMS’de farklılık gösterip göstermediğini analiz etmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma kapsamında, 36 RRMS, 23 SPMS ve 41 sağlıklı bireyden dinlenme durumunda göz kapalı elde ettikleri EEG sinyallerinde geçiş frekansı (transition frequency-TF), tek alfa ve beta frekansına karşılık gelen EEG bantları ile ilgilenmişlerdir. Yaygın TF - 4 Hz (delta) ve tek alfa frekansının kortikal kaynakları, MS alt gruplarında kontrol grubuna kıyasla anormallik göstermiştir. Ayrıca, merkezi, parietal ve limbik bölgelerdeki TF -4 Hz (delta) kaynakları, SPMS’in RRMS alt grubuna kıyasla daha yüksek genlikte olduğunu saptamışlardır ($p<0.05$). Sonuç olarak, kortikal dinlenme durumundaki EEG ritmi kaynakları MS hastalarında grup düzeyinde anormal olup, RRMS ve SPMS alt grupları arasında farklılık gösterdiği ifadesine varmışlardır [16].

2017 yılında Torabi et al., yaptıkları çalışmanın temel amacı, sağlıklı ve MS’li bireylerin yön ve renk bazlı bilişsel görevler sırasında elde edilen EEG sinyallerinin doğrusal olmayan özelliklerini kullanarak sınıflandırmaktır. Bu amaçla 5 sağlıklı ve 7 MS’li bireyden

elde edilen EEG sinyalleri çeşitli ön işlemlerden geçirilmiş, orijinal sinyal ve 5 alt banda ayrılmış EEG sinyallerinden lineer olmayan yöntemler kullanılarak öznitelikler çıkarılmıştır. Öznitelik boyutunu azaltmak amacıyla T-testi ve Bhattacharyya kriterleri kullanılarak skaler öznitelik seçimleri yapılmıştır. Daha sonra veriler doğrusal destek vektör makinesi (DVM) ve k-en yakın komşu (KNN) yöntemi kullanılarak sınıflandırılmıştır. Yön ve renk bazlı görevler için en iyi sonuçlar T-testi kriteri ve DVM sınıflandırıcısı kullanılarak, sırasıyla %93.08 ve %79.79 olarak elde edilmiştir. Sonuçlar, EEG sinyallerinin lineer olmayan dinamik özniteliklerinin MS hastalıkları tanısında yararlı ve etkili olduğunu göstermektedir [17].

2018 yılında Barrientos et al., 35 sağlıklı ve 33 MS hastasından alınan EEG kayıtlarının analiz etmek için Ampirik Mod Ayrışımı (Empirical Mode Decomposition-EMD) yöntemini araştırmışlardır. EMD algoritması, EEG sinyalini İçsel Mod İşlevleri (Intrinsic Mode Functions-IMFs) olarak adlandırılan birkaç moda ayırır. Ayrışmadan sonra, 45 Hz'nin üzerinde frekanslara sahip IMF'ler elimine edilmiştir. Öznitelik çıkarımı kapsamında, zaman ve frekans uzayında uygulanan yöntemler ile lineer olmayan yöntemler kullanılmıştır. Bu çalışma devam eden bir çalışma olup EMD algoritması ve DVM yöntemi ile %67 pozitif tahmin değeri ve %50 negatif tahmin değeri elde edilmiştir [18].

2019 yılında Carubba et al., 2012'deki yaptıkları çalışmanın devamı olarak, 10 MS ve 10 kontrol grubundan elde edilen EEG'lerin dinamik sistemlerin araştırılması için doğrusal olmayan bir veri analizi yöntemi olan Tekrarlama Niceliği Analizi (Recurrence Quantification Analysis-RQA) ile istatistiksel olarak karşılaştırarak bir değerlendirme yapmışlardır. MS hastalarının EEG'lerinden hesaplanan RQA niceleyicilerinin değerleri, gösteren kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha büyük olduğu hesaplanmıştır. MS ve kontrol grupları arasındaki anlamlı farklar en çok santral ve oksipital derivasyonlarında gözlemlenmiştir. Buna karşılık, spektral analiz ile gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Sonuç olarak, tekrarlar grafikleri (recurrence plots), MS varlığına bağlı olarak EEG'de değişiklikler meydana geldiğini saptayarak, beyin hastalığı ile ilişkili olarak beyin elektriksel aktivitesinin karmaşıklığının (artan düzende) azaldığını göstermektedir [19].

2019 yılında Torabi et al., 2017 yılında yaptıkları çalışmanın devamı olarak EEG sinyallerine dayanan yeni bir bilgisayar destekli tanı (Computer Aided Diagnosis, CAD) sistemi geliştirilmeyi amaçlamışlardır. CAD sisteminin gelişimi için EEG sinyalleri, 5 sağlıklı ve 7 MS hastasından yeni görsel dikkat görevlerini yerine getirirken kaydedilmiştir. MS'i teşhis etmek için EEG sinyallerinin faz-genlik eşleşmesinin (Phase-Amplitude

Coupling, PAC) kullanımı değerlendirilmiştir. MS'te görsel dikkat sırasında PAC'nin bilgi kodlaması için rolü bilinmediğinden dolayı CAD sistemleri aracılığıyla araştırmışlardır. EEG sinyallerini, hastalığın var olup olmadığını tanımlamak için makine öğrenme algoritmaları da kullanılmıştır. Çıkarılan özniteliklerin boyutsallığı ile ilgili zorluk, T-testi ve Bhattacharyya uzaklık kriterleri kullanılarak ilgili ve etkili özelliklerin seçilmesiyle giderilmiştir. Elde edilen bulgular, T-testi özelliği seçme yöntemine sahip çevrimiçi sıralı aşırı öğrenme makinesi (Online Sequential Extreme Machine Learning, OS-ELM) sınıflandırıcısının hem renk hem de yön bazlı görevlerinde en yüksek doğruluk, hassasiyet ve özgüllüğü sağladığını göstermiştir. Bu değerler renk çalışması için %91, %83 ve %96, yön çalışması için ise %90, %82 ve %96 olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, bu prosedürün MS'in erken ön tanısı için kullanılabileceği ve ayrıca hastaların tedavi değerlendirmesinde olanak sağlayacağı sonucuna varılabilir [20].

1.4. Genel Bakış

Bu çalışma temel olarak altı bölümü kapsamaktadır. İlk bölümde çalışmanın konusu, amacı ve önemi sunulmuştur. Ayrıca, MS ve EEG sinyalinin ilişkilendirilmesi üzerine bugüne kadar yapılan çalışmalar ve ek olarak MS hastalığının belirlenmesine yönelik çalışmalara özetlenmiştir.

Tez çalışmasının ikinci bölümü, kuramsal bilgiler kapsamında insan sinir sistemi ve bağışıklık sistemi, MS hastalığı ve EEG konularını içermektedir.

Üçüncü bölümde, çalışma kapsamında elde edilen EEG kayıtları ile ilgili bilgiler verilmiş, ardından uygulanan tüm yöntemler ve yöntemlere ait denklemler/eşitlikler anlatılmıştır.

Çalışmanın dördüncü bölümünde, materyal ve yöntem başlığı altında anlatılan EEG sinyalleri göz kapalı ve ışıklı uyarmı durumlarında elde edilmesine göre analiz edilip, her iki durumda uygulanan yöntemler sonucu elde edilen araştırma bulguları sunulmuş ve sonuçlar grafiklerle desteklenmiştir.

Beşinci bölümde, dördüncü bölümde her iki durum için elde edilen sonuçlar kapsamında öznitelik çıkarımı yapılmış ve bu özniteliklerle yapılan sınıflandırma çalışmaları sunulmuştur.

Altıncı bölümde tez çalışması kapsamında elde edilen tüm sonuçların değerlendirilmeleri ve önerileri yer almaktadır. Sonuç olarak, göz kapalı durumunda ve ışıklı

uyarım durumunda alınan EEG sinyalleri için yüksek doğrulukta MS ve sağlıklı ayrımı yapabilen karar destek sistemi geliştirilmiştir.



2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. İnsan Sinir Sistemi

Sinir sistemi, insan yaşamını mümkün kılan tüm süreçlerden ve vücudun en temel faaliyetlerinden sorumludur [21], [22]. İnsan sinir sistemi, yüksek hızlı bir anatomik ve fizyolojik birim olarak işlev görür. Vücudun hareketlerini kontrol eder, kimyasal ve elektriksel sinyaller şeklinde bilgi alma, işleme ve iletme yeteneğine sahiptir. Aynı zamanda beyindeki kimyasal ve elektriksel sinyal yollarının entegrasyonunu, algı, düşünce, hafıza ve duygu gibi bilişsel yetenekleri sağlamaktadır [22].

Nöronlar, sinir sistemine özgü olan fonksiyonlardan sorumlu olan sinir hücreleri olarak adlandırılır. Tipik bir nöron, hücre gövdesinden (soma), dendritlerden ve aksondan oluşur. Çoğu nöron, dendritler ve soma yoluyla sinyalleri alır ve aksondan sinyalleri gönderir. Sinapslar aracılığıyla sinyaller bir nöronun aksonundan diğerinin dendritine geçer. Nöronlar, elektriksel boşalma, sinir impulsu ve ayrıca sinir impulsunun uzun mesafeler boyunca hızlı iletimleriyle uyarılara cevap verme yetenekleriyle karakterize edilir. Bu yolla, sinyaller milisaniye cinsinden bir yerden bir yere ya MSS içinde ya da bununla vücudun diğer sistemlerindeki organlar arasında iletilir. Birçok akson impuls yayılım hızını artırmak için bir miyelin kılıf ile çevrilidir. Miyelin, MSS’de oligodendrositler adı verilen glial hücreler ve periferik sinir sisteminde (PSS) ise Schwann hücreleri tarafından oluşturulan lipid (yağ) bakımından zengin bir maddedir [23], [24].

Nöronlar işlevsel olarak 3 tiptedir. Bunlar; duyuşal nöronlar, motor nöronlar ve internöronlar (ara) olarak adlandırılmaktadır. Duyuşal nöronlar, iç ve dış ortamlardan gelen uyarılara cevap olarak sinir impulsu oluşturur. Bu sinir dürtüleri, beyne iletilir. Motor nöronlar, beyin ve omurilikten kaslara ve salgı bezlerine impuls göndererek harekete ve salgı salgılanmasına neden olurlar. İnternöronlar, bağlandıkları duyuşal ve motor nöronları arasında bilgi aktarırlar [23].

İnsan sinir sistemi, merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

2.1.1. Merkezi sinir sistemi

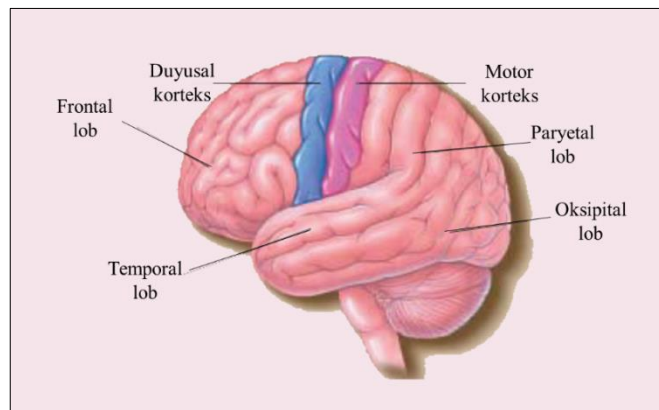
MSS, beyin ve omuriliği kapsamaktadır [22]. MSS yapısı ise gri maddeden ve beyaz maddeden oluşur. Gri madde nöronal hücre gövdeleri, dendritler, akson terminalleri, sinapslar ve glial hücrelerden oluşur ve oldukça vaskülerdir. Beyaz madde, çoğu miyelinli olan akson demetlerinden ve oligodendrositlerden oluşur; beyaz renk miyelin tarafından verilir. Nöronal hücre gövdelerinden yoksundur ve gri maddeden daha az vaskülerdir [25].

2.1.1.1. Beyin

Beyin temel olarak vücudun bilgi işlem merkezi olarak görülen vücuttaki en karmaşık organdır. Duyusal nöronlardan gelen sinyalleri alır ve vücudun ilgili kısmının hareket etmesini veya tepki göstermesini sağlayacak yeni sinyaller gönderir [21], [22].

Beyin yaklaşık 1.500 gram ağırlığında ve toplam vücut ağırlığının yaklaşık yüzde 2'sini oluşturur [22]. Yaklaşık 100 milyar sinir hücresine veya nöronlara ve glia adı verilen trilyonlarca destek hücresine sahiptir [21].

Beyin; serebrum, beyin sapı ve beyincik (serebellum) olmak üzere üç ana bölümden oluşmaktadır. Serebrum; beynin en büyük ve en üst kısmıdır. Duyusal bütünleşme, istemli hareketlerin kontrolü, konuşma ve soyut düşünce gibi daha çok mental işlevlerle ilgilenmektedir. Serebrum sağ ve sol hemisfer olmak üzere iki simetrik yarım küreye sahiptir. Bu hemisferlerin her birinin dış tabakası, beyin korteksi (serebral korteks) adı verilen kıvrımlı (buruşuk) bir gri maddeden oluşur [22]. Her hemisfer frontal, parietal, temporal ve oksipital olmak üzere dört loba ayrılmıştır. Frontal lob düşünmeyi, konuşmayı, duyguyu ve hareketlerin üretilmesini ve planlanmasını kontrol etmede, parietal lob duyusal işlem ve algılamada, temporal lob işitsel algı, koku ve tat almada, son olarak oksipital lob görsel bilgilerin işlenmesinde rol oynar [23]. Beynin lobları Şekil 2.1'de verilmiştir.

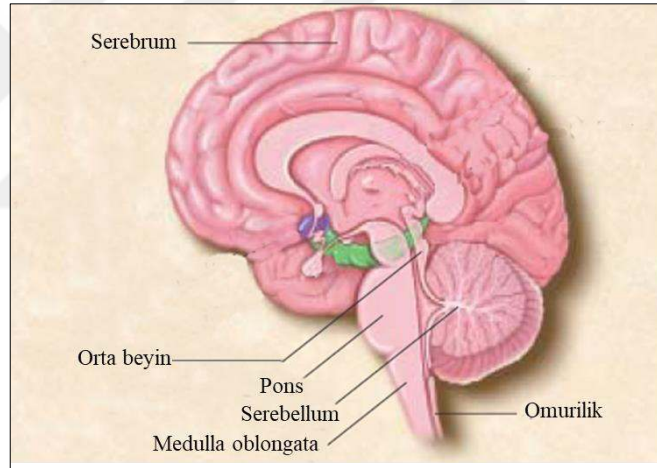


Şekil 2.1. Beyin lobları

Beyin sapı; beyni omuriliğe bağlayan yapı olup, orta beyin, pons ve medulla oblongata olmak üzere üç bölümden oluşur. Orta beyin, göz hareketi, ağrı algısı, vücut ısısının düzenlenmesi ve basit hareketlerin organizasyonunda rol oynar. Pons ile orta beyin ayrıca uyku / uyanıklık döngüsünün kontrol edilmesine yardımcı olur. Pons içinde rüya ve uykuyu başlatan, dikkat seviyesini düzenleyen ve kulak, göz, dil ve yüz kaslarının duyu ve motor işlevlerini bütünleştiren alanlar bulunmaktadır. Medulla oblongata, uzuv pozisyonunu ve baş oryantasyonunu kontrol eder, solunum ve kalp atış hızını düzenler ve hapsirme, yutma ve öksürme gibi bazı refleksleri gerçekleştirir [23].

Beyincik; beyin sapının arkasında olup küçük beyin (serebellum) olarak adlandırılır. Beyincik, hareketlerin koordinasyonu, duruşun korunması ve motor becerilerin öğrenilmesi gibi birçok kritik işlevi yerine getirir. Aynı zamanda beyinciklerin düşünme, akıl yürütme, hafıza, konuşma ve duygular gibi süreçlerde yer alabileceğine dair kanıtlar da vardır [22], [23].

Beynin bölümleri Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Beynin bölümleri

2.1.1.2. Omurilik

Omurilik, medulla oblongata’dan omurganın birinci ve ikinci bel omurları arasındaki bir düzeye kadar uzanan yaklaşık 45 cm uzunluğunda, uzun bir silindirik yapıdır [22].

Omurilik MSS hacminin sadece %2’sini oluşturmalarına rağmen işlevleri çok önemlidir. Beyne duyu girişi sağlarken, beyinden gelen motor komutlarının da iletimini gerçekleştirir. Omurilikteki motor nöronlar kaslara ve iç organlara komutlar gönderir. Bir anlamda omurilik, beyin ve vücut arasındaki bağlantıdır [23].

BOS suya benzeyen, ventrikülleri ve omurilik kanalını dolduran berrak, renksiz bir çözeltilidir. BOS, su, az miktarda protein, çözeltildeki gazlar (oksijen ve karbon dioksit), sodyum, potasyum, magnezyum ve klorür iyonları, glikoz ve birkaç beyaz hücreden (çoğunlukla lenfositler) oluşur. BOS, beyni darbelere karşı korur ve beynin kafatasının içinde yüzmesini sağlar. Ayrıca beyinden atık ürünleri uzaklaştırır [23], [25].

2.1.2. Periferik sinir sistemi

PSS, MSS dışındaki tüm sinirlerden oluşur. Bunlar, beyin ve omurilikten ayrılan ve vücudun tüm bölgelerine yayılan sinirleri içerir. PSS temel olarak, duyu reseptörlerinden topladığı bilgiyi MSS'ne gönderir. Mesajlar elektriksel sinyaller veya sinir uyarıları şeklinde iletilir. Daha sonra MSS aldığı mesajları yorumlayarak vücudun ilgili bezlerine, kaslarına ve organlarına uygun cevapları gönderir [21].

PSS, somatik sinir sistemi ve otonom sinir sistemi olmak üzere ikiye ayrılır:

2.1.2.1. Somatik sinir sistemi

Somatik sinir sistemi duyu nöronları ve istemli kasların duyu ve motor sinirlerini içerir. Duyusal sinirler omuriliğe duyu organlarından ve ciltteki duyu alıcılarından, iskelet kaslarından ve eklemlerden bilgi iletir. Omurilikten istemli kaslara akan düşük motor nöronların aksonları da somatik sinir sisteminin bir parçasıdır ve istemli kas hareketlerini kontrol eder [23].

2.1.2.2. Otonom sinir sistemi

Otonom sinir sistemi, sempatik ve parasempatik sinir sistemi olmak üzere iki ana bölüme ayrılmaktadır. Sempatik sinir sistemi, stres dönemlerinde veya duygusal olaylarda vücuda enerji sağlar. Vücutta meydana getirdiği değişiklikler terleme, kalp atış hızı ve kan basıncında bir artış, solunum yollarının genişlemesi ile solunumun hızlanması, göz bebeklerinin genişlemesi (dilasyonu) olarak sıralanabilir. Parasempatik sinir sistemi ise sempatik sinir sistemi ile tam tersi çalışır. Parasempatik sinir sisteminin vücutta ürettiği etkiler, kalp atış hızının yavaşlaması, solunum yolunun daralması ve göz bebeklerinin daralmasını içerir. Sempatik sinir sistemi etkinleştirildikten sonra vücut fonksiyonlarını normale döndürür [23].

2.2. İnsan Bağışıklık Sistemi

Bağışıklık sistemi, insanın hayatta kalması için çok önemli olup ve asıl amacı insan vücudunu bulaşıcı hastalıklardan korumaktır. İnsanların yaşadığı bulaşıcı hastalıkların hemen hepsine tek bir insan hücresinden daha küçük mikroorganizmalar neden olur [26]. Başka bir deyişle, bağışıklık sistemi; cildi, solunum yollarını, bağırsak ve diğer bölgeleri mikroplar (bakteri, mantarlar ve parazitler gibi organizmalar), virüsler, kanser hücreleri ve toksinler gibi yabancı antijenlerden koruyan bir hücre ve protein topluluğunu belirtir [27].

Bağışıklık sistemi, enfeksiyonlara karşı ilk korumaya aracılık eden doğal (doğuştan gelen) bağışıklık ve daha yavaş gelişen, enfeksiyonlara karşı daha uzmanlaşmış ve etkili bir savunma sağlayan adaptif (kazanılmış) bağışıklıktan oluşur [28].

2.2.1. Doğal bağışıklık

Doğal bağışıklık, enfeksiyonlara karşı savaşmak için ilk immünolojik ve spesifik olmayan (antijen-bağımsız) bir mekanizmadır. Saldırıdan sonraki birkaç dakika veya saat içinde oluşan, immünolojik bir hafızası olmayan, hızlı oluşan bir bağışıklık tepkisidir. Doğal bağışıklığın birincil işlevi, sitokinlerin (hücre-hücre iletişimde yer alan küçük proteinler) üretilmesi yoluyla bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon ve iltihaplanma bölgelerine alınmasıdır. Doğal bağışıklık tepkisi aynı zamanda ölü hücrelerin veya antikor komplekslerinin temizlenmesine yardımcı olur ve organlarda, dokularda, kanda ve lenfte bulunan yabancı maddeleri uzaklaştırır. Antijen sunumu olarak bilinen bir işlemle kazanılmış immün yanıtı da aktive edebilir [27].

Fagositler (nötrofiller ve makrofajlar), dendritik hücreler, mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller, doğal öldürücü hücreler gibi çok sayıda hücre doğal immün yanıtında rol oynar [27].

Nötrofiller çoğu enfeksiyona, özellikle bakteriyel ve mantar türü enfeksiyonlara cevap veren ilk hücre tipidir ve bu nedenle akut enflamasyonun baskın hücreleridir. Nötrofiller dolaşımda mikropları yutarlar ve enfeksiyon yerlerinde ekstrasvasküler dokulara hızla girerler, burada mikropları da alıp yok ederler. Bu hücreler ayrıca enfeksiyon yokluğunda doku hasarı bölgelerine toplanır ve burada hücre döküntülerinin temizlenmesini başlatırlar. Nötrofiller dokularda sadece birkaç saat yaşarlar, bu yüzden uzun süre savunma sağlayamazlar [27], [28].

Monositler nötrofillerden daha az miktarda bulunur. Ekstrasvasküler dokulara giren monositler, nötrofillerin aksine, bu bölgelerde uzun süre hayatta kalan makrofaj adı verilen

hücrelere dönüşür. Kan monositleri ve doku makrofajları, genellikle mononükleer (tek çekirdekli) fagosit sistemi olarak adlandırılan aynı hücre kökeninin iki türüdür. Makrofajlar birçok önemli role hizmet eder; iltihaplanmayı başlatan ve düzenleyen sitokinler üretir, mikropları alır ve yok eder, ölü dokuları temizler ve doku onarımı sürecini başlatır [27], [28].

Makrofajlar, klasik ve alternatif olmak üzere iki farklı yolla aktive edilebilir. Klasik makrofaj aktivasyonu, Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) gibi doğal immün sinyaller ve hem doğal hem de adaptif immün yanıtlarda üretilebilen sitokin IFN- γ ile indüklenir. Ayrıca M1 olarak da adlandırılan klasik olarak aktive edilmiş makrofajlar, mikropların yok edilmesinde ve iltihaplanmanın tetiklenmesinde rol oynar. Alternatif makrofaj aktivasyonu, güçlü TLR sinyallerinin yokluğunda meydana gelir ve sitokinler IL-4 ve IL-13 tarafından indüklenir; M2 olarak adlandırılan bu makrofajların doku onarımı ve inflamasyonu kontrol etmek için daha önemli olduğu görülmektedir. Bu iki aktif makrofaj formunun nispi bolluğu, konakçı reaksiyonların sonucunu etkileyebilir ve çeşitli hastalıklara katkıda bulunabilir [29].

Dendritik hücreler, iltihapları başlatma ve adaptif immün yanıtını uyarma şeklinde iki ana fonksiyonu yerine getirmeyi sağlayan sayısız sitokin üreterek mikroplara yanıt verir. Bu hücreler mikropları algılayarak ve özellikle de T lenfositleri ile etkileşerek doğal ve adaptif bağışıklık arasında önemli bir köprü oluşturur [28].

Mast hücreleri, deride ve mukozal epitelde bulunan bol miktarda sitoplazmik granül içeren kemik iliği kaynaklı hücrelerdir. Mast hücreleri, Toll benzeri reseptörlere (TLR) bağlanan mikrobiyal ürünlerle, doğal immünitinin bir parçası olarak veya antikora bağlı özel bir mekanizma ile aktive edilebilir. Mast hücreleri ve bazofiller birçok belirgin özelliği birbiriyle paylaşır ve her ikisi de alerji ve astımda görülen akut enflamatuvar tepkilerin başlamasında etkilidir. Genellikle kan damarlarını çevreleyen bağ dokusunda bulunan mast hücrelerinin aksine, bazofiller dolaşımda bulunur [28], [29].

Eozinofiller, fagositik özelliklere sahip olan ve fagositozlanmayacak kadar büyük olan parazitlerin yok edilmesinde önemli bir rol oynayan granülositlerdir [26].

Doğal öldürücü hücreler, enfekte olmuş ve gerilmiş hücreleri tanıyan ve bu hücreleri öldürerek ve sitokin aktifleştirici sitokin IFN- γ 'yi makrofaj salgılayarak yanıt veren bir lenfosit sınıfıdır. Doğal öldürücü hücreleri kanda ve periferik lenfoid organlardaki lenfositlerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Doğal öldürücü hücreleri bol miktarda sitoplazmik granül içerir ve bazı eşsiz yüzey proteinlerini ifade eder, ancak sırasıyla B ve T lenfositlerinin antijen reseptörleri olan immünoglobulinleri veya T hücre reseptörlerini eksprese etmez [28], [29].

Başka bir lenfosit sınıfı, enfekte olmuş konakçı hücreleri de öldüren doğal öldürücü (NK) hücreler olarak adlandırılır, ancak B ve T lenfositlerinin aksine, klonal olarak dağıtılmış antijen reseptörleri ifade etmezler. NK hücreleri, hızlı bir şekilde enfekte olmuş hücrelere saldırabilen doğal bağışıklığın bileşenleridir [28].

2.2.2. Adaptif bağışıklık

Adaptif bağışıklık ise antijene özgüdür. Bu bağışıklık türünün kritik bir özelliği, immünolojik belleğin gelişmesi veya sistemin çeşitli patojenlerle deneyimlerini öğrenme veya kaydetme yeteneğidir; bu durum, aynı veya benzer patojenlere maruz kaldıktan sonra etkili ve hızlı immün tepkilerine yol açmaktadır [27].

Adaptif bağışıklık sistemi, lenfositlerden ve bunların antikorlarından oluşur. Lenfositler, farklı antijenlere özgü reseptörler üreten tek hücrelerdir ve kazanılmış bağışıklığın kilit araçlarıdır. Tüm lenfositler hem morfolojik olarak benzer olması hem de görünüş olarak oldukça belirgin olmasına rağmen; soy, işlev ve fenotip açısından heterojendirler ve karmaşık biyolojik tepkiler ve aktiviteler yapabilirler [28].

Adaptif bağışıklık, humoral bağışıklık ve hücresel tipte bağışıklık olmak üzere iki bileşene ayrılır:

B lenfositleri, tek antikor üretebilen hücreler olup humoral bağışıklığa aracılık ederler. B lenfositleri, antijenleri tanıyan ve hücrelerin aktivasyon sürecini başlatan reseptörler olarak görev yapan antikorların (immünoglobulin reseptör) membran formlarını ifade eder. Mikropların yüzeyindeki antijenler, çözünür antijenler ve diğer hücreler, B hücresi aktivasyon işlemini başlatan bu B lenfosit antijen reseptörlerine bağlanabilir. Bu olay, membran reseptörleri ile aynı antijen spesifikliğine sahip çözünür antikor formlarının salgılanmasına yol açar.

T lenfositleri ise hücresel tipte bağışıklıktan sorumludur. T lenfositlerin çoğu, antijen sunan hücrelerin (Mikrobiyal antijenleri yakalayan ve bunları T lenfositleri tarafından tanınması için gösteren hücreler (APC'ler)) majör histokompatibilite kompleksi (MHC) moleküllerine bağlı ve sergilenen peptit antijenlerini tanır. T lenfositleri arasında, CD4 + T lenfositleri, yardımcı T lenfositleri (T helper (Th)= T yardımcı lenfosit) olarak adlandırılır, çünkü B lenfositlerinin antikor üretmelerine ve fagositlerin yutulan mikropları yok etmelerine yardımcı olurlar.

CD8 + T lenfositlerine hücre içi mikropları barındıran hücreleri öldürdükleri için sitotoksik T lenfositleri (T cytotoxic) denir. Bazı CD4 + T hücreleri, bağışıklık tepkilerini önleme

veya sınırlama işlevi gören özel bir alt kümeye aittir; Bunlara da düzenleyici T lenfositleri denir.

Bağışıklık dokuları birincil ve ikincil lenfoid organlara ayrılabilir. Primer lenfoid organları kemik iliği ve timustan oluşur aynı zamanda lenfositlerin oluştuğu ve olgunlaştığı yerlerdir. B ve T lenfositlerinin her ikisi de ilk önce kemik iliğinde ilgili progenitör kök hücrelerinden üretilir. B lenfositleri kemik iliğinde olgunlaşma geçirirken, T lenfositleri de timusa göç eder ve orada olgunlaşır [30].

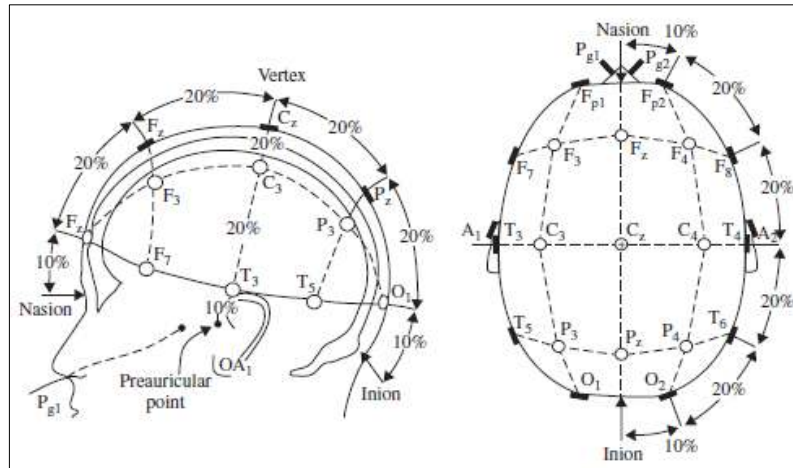
2.3. Elektroensefalografi

EEG ilk olarak 1929'da Alman Nöropsikiyatrist Hans Berger tarafından insanlarda ölçülmüştür. EEG temel olarak kafatası üzerine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla beyin elektriksel aktivitesinin invaziv olmayan bir şekilde izlenmesini sağlayan yöntemdir. Bu elektriksel aktivite, her bir nöronun binlerce başka nörona bağlanmasına neden olan nöronlar olarak bilinen milyarlarca sinir hücresi tarafından üretilir ve böylece alıcı nöronda toplanması sonucu EEG dalgası oluşur. Elde edilen EEG kaydına elektroensefalogram denir. Elektroensefalogram beynin elektriksel fonksiyonunun benzersiz ve değerli bir ölçüsü olup zaman içinde kaydedilen beynin iki farklı bölgesinden gelen gerilimlerdeki farkın grafiksel bir gösterimidir [31].

EEG testi sırasında, elektrot adı verilen bir dizi küçük disk, geçici olarak kafa derisinin yüzeyinde farklı yerlere yerleştirilir. Her elektrot bir amplifikatöre (bir çift elektrot başına bir amplifikatör) ve bir EEG kayıt makinesine bağlanır. Son olarak, beyinden gelen elektrik sinyalleri, sonuçları kaydetmek için bir bilgisayar ekranında dalgalı çizgilere dönüştürülür. [32].

EEG'nin hem klinikte ve hem de deneysel çalışmalarda kullanılması, elektrot yerleşimi ile ilgili bazı standardizasyonların geliştirilmesini gerektirmiştir [33]. Uluslararası EEG Toplulukları Federasyonu tarafından oluşturulan 10-20 elektrot sistemi dünyadaki çeşitli laboratuvarlardan elde edilen verilerin güvenilir bir şekilde karşılaştırılmasını sağlayan standart bir elektrot konumlandırması yöntemidir [34].

Şekil 2.3'de EEG 10-20 elektrot sistemi gösterilmiştir [32].

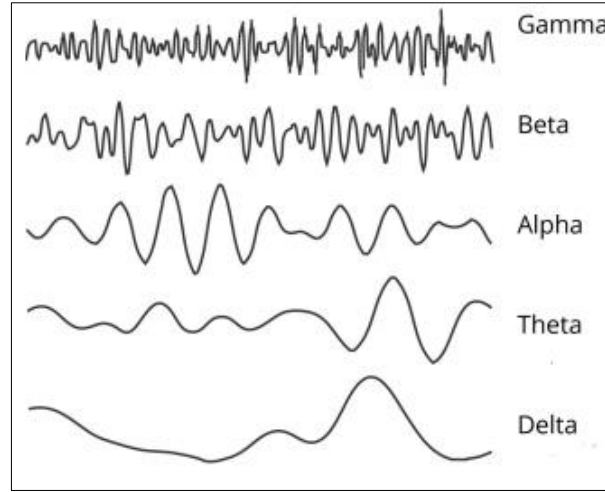


“10” ve “20”, komşu elektrotlar arasındaki gerçek mesafeleri temsil eder. Baş nasion,inion, sol ve sağ preauriküler noktalar (kulaklar) olmak üzere dört anatomik bölgeye bölünmüştür. Her bölge lobu tanımlamak için bir harf ve hemisfer konumunu tanımlamak için bir sayı kullanır. F, T, C, P ve O harfleri sırasıyla frontal, temporal, central (santral), paryetal ve oksipital anlamına gelir. “z” ise orta hatta yerleştirilen bir elektrodu ifade eder. Sağ hemisfer üzerindeki elektrot pozisyonlarını belirtirken çift rakamlar kullanılırken, sol hemisfer için tek rakamlar kullanılır. Bu ölçüm sistemi, orta hat üzerindeki elektrotlar (Fz, Cz ve Pz) ve iki referans kulak elektrotu (A2 ve A1) dahil olmak üzere 21 standart elektrot pozisyonunu tanımlar [32].

EEG’de, kafa derisi üzerindeki elektrot konumlandırmanın yanı sıra, elektrot bağlantı kombinasyonu (montaj) da önemli bir rol oynar [34]. EEG ölçümünde bipolar ve unipolar (referans) olmak üzere iki farklı elektrot bağlantı sistemi vardır. Unipolar kayıt, kafa derisindeki aktif bir elektrot ile kulak lobundaki bir referans elektrot arasındaki voltaj farkını algılar. Bipolar kayıt, kafa derisindeki iki elektrot arasındaki voltaj farkını ifade eder [35].

Beyin sinyalleri doğada oldukça karmaşık ve rastgeledir. Sağlıklı yetişkinlerde, bu tür sinyallerin genliği ve sıklıkları, uyanıklık ve uyku gibi durumlarda farklılık gösterir. Dalgaların özellikleri de yaşla birlikte değişir. EEG sinyalinin genliği 10-100 μV , frekansı 0.5-100 Hz aralığında değişebilir [36].

Farklı frekans aralıkları ile ayırt edilen beş ana beyin dalgası vardır (Şekil 2.4). Bu frekans bantları sırasıyla delta (δ), teta (θ), alfa (α), beta (β) ve gama (γ) dalgalarıdır [32], [37].



Şekil 2.4. Beyin dalgaları [38]

2.3.1. Delta (δ)

Delta dalgası 0.5-4 Hz aralığında yer alır. Genliği en yüksek fakat en yavaş dalgalar olarak gözlemlenir. Öncelikle derin uyku, ciddi beyin bozuklukları ve uyanıklık durumu ile ilişkilidir [32], [37].

2.3.2. Teta (θ)

Teta dalgası 4-8 Hz aralığında yer alır ve genellikle 20 μV 'den daha büyük bir genliğe sahiptir. Teta duygusal stres, hayal kırıklığı ve bilinçdışı materyal, yaratıcı ilham ve derin meditasyondan kaynaklanmaktadır. Teta dalgası bebeklik döneminde ve çocuklukta önemli bir rol oynar [32], [37].

2.3.3. Alfa (α)

Alfa dalgası, gözler kapalı olduğunda veya gevşeme durumundayken, esas olarak başın arka bölgelerinde (oksipital lob) görülür. 30-50 μV genlik ve 8-13 Hz frekans aralığına sahip alfa dalgası sinüzoidal şekilli bir sinyal olarak görünür. Genellikle yoğun zihinsel aktivite, stres ve gerginlik ile ilişkilidir [32], [37].

2.3.4. Beta (β)

Beta, 13-30 Hz frekans aralığındadır. Ritmik beta aktivitesine özellikle frontal ve santral bölgelerde rastlanmaktadır. Frontal alanda her iki tarafta düşük genlikli ve değişken frekanslarda simetrik olarak görülmektedir. Beyin uyandırıldığında ve zihinsel faaliyetlerde

aktif olarak yer aldığında, beta dalgaları oluşturur. Beta dalgası, aktif düşünme, aktif dikkat, dış dünyaya odaklanma veya somut problemleri çözme ile ilgili beyin dalgasıdır ve normal yetişkinlerde bulunur [32], [37].

2.3.5. Gama (γ)

Gama dalgaları 30 Hz ve üzeri frekanslara sahiptir. Bu ritim bazen 80 veya 100 Hz civarında maksimum frekansa sahip olarak tanımlanır. Çeşitli bilişsel ve motor fonksiyonlarla ilişkilidir [32], [37].

2.4. Multipl Skleroz

2.4.1. Tanım

MS kronik bir inflamatuvar hastalığı olup, MSS'deki sinir aksonlarını kaplayan miyelin kılıfının parçalanması ve aksonların dejenerasyonu ile karakterize edilir. MS'in ne zaman meydana geleceği, görülecek klinik bulguları ve seyri bilinmemektedir. Ayrıca, bu parametreler kişiler arasında da değişiklik göstermektedir [2], [3].

2.4.2. Epidemiyoloji

MS, görülme yaşı genellikle 20 – 50 arasındır ve nadir de olsa ilk klinik bulgular 10 yaş öncesi veya 60 yaş sonrasında ortaya çıkabilir. Dünya çapında MS ile yaşayan toplam insan sayısının yaklaşık 2,5 milyon olduğu tahmin edilmektedir [3], [5]. Aynı zamanda kadınların MS'e yakalanma riski erkeklere göre 2-3 kat daha fazladır [39].

Epidemiyolojik çalışmalar, MS prevalansının Kuzey Avrupa ülkelerinde ve daha çok ılıman bölgelerde yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle yüksek oranda MS görülen ülkeler arasında İngiltere, Kanada, Almanya, Danimarka, Norveç, İsveç, Finlandiya ve ABD bulunmaktadır. MS, Asya ve tropik bölgelerde ise daha az yaygındır. Bu durum, MS görülme sıklığının ve gelişim riskinin kıtalar arası ve coğrafi enlemlere göre değişiklik gösterdiğini ifade etmektedir [40].

2.4.3. Etiyoloji

MS'in nedeni hala bilinmemektedir. Bununla beraber, hastalığa genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin sebep olduğu düşünülmektedir [5].

İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen-HLA) MS duyarlılığını etkileyen en güçlü genetik faktör olarak bulunmuştur [3]. Özellikle “HLA DRB1*15:01” aleli taşıyan bireylerde MS gelişme olasılığı, taşıyıcı olmayanlara göre üç kat daha fazladır. Aynı zamanda, HLA lokusları MS’de genetik duyarlılığın %20-30’unu oluşturmaktadır [41]. Genetik yatkınlığa ilişkin bazı ek kanıtlar; MS’li kişilerin birinci derece yakınlarında MS oluşma olasılığı 20-40 kat oranında daha fazladır, ayrıca monozigot ikizlerde MS görülme olasılığı %25-30 civarında iken dizigot ikizlerde %5’tir [3].

Epstein-Barr virüsü (EBV), D vitamini eksikliği (güneş ışığına maruz kalmanın azalması), diyet, erken yaşamdaki obezite ve sigara içme gibi çevresel risk faktörlerinin MS gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir [41], [42].

Göç çalışmaları da MS varlığını desteklemektedir. Batı Hint Adaları gibi düşük riskli ülkelerden Avrupa’ya göç eden yetişkin göçmenlerde MS gelişme riski düşüktür. Ancak, Avrupa’da göçmen olarak doğan çocuklar yüksek risk altındadır. Göç çalışmaları, çevrenin genetiğe zarar verdiğini ve bilinen çevresel risk faktörlerini hedef alan önleme çalışmaları için güçlü bir şekilde savunduğunu göstermektedir [42].

2.4.4. Patoloji ve patogeneze

MS’in patogeneze ilişkin ipuçları, geleneksel olarak MS’li hastaların MSS dokularının temel patolojik karakterizasyonundan elde edilmiştir [43].

MS plakları, MSS’nin herhangi bir yerinde, ventriküllerin çevresindeki beyaz maddede, optik sinirlerde, korpus kallosum (corpus callosum), serebellar pediküller, omurilik ve beyin sapının uzun veya alt bölgelerinde, ayrıca gri maddede de oluşabilir. Bu plaklar, mononükleer enflamatuar hücrelerin (T-lenfositleri, monositler / makrofajlar, B ve plazma hücreleri) perivenüler infiltratlarından, demiyeline aksonlardan, elde edilen gliosis (glial hücre artışı) ile azaltılmış oligodendrositler ve astrosit (MSS’nin yıldız şeklindeki bir glial hücresi) gibi hücrelerin artıp birikmesinden oluşur. MS lezyonları akut, kronik aktif ve kronik sessizlik şeklinde incelenebilir. Lezyonlar farklı MS hastaları arasındaki demiyelinizasyon ve oligodendrosit patolojisinin yapısal ve immünopatolojik modellerinde derin heterojenlik gösterir ve bu da MS’in tek bir hastalıktan ziyade nörolojik bir sendrom olduğunu öne sürer.

Geleneksel olarak, MS, bir T hücre aracılı otoimmün hastalık olarak kabul edilmiştir. Son zamanlarda, akut inflamasyonun yanı sıra, yavaş ilerleyen nörodejenerasyona sahip

doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin de tüm kollarını içeren MS patogenezinin çok daha karmaşık bir hastalık olduğu anlaşılmıştır.

MS muhtemelen periferdeki MSS antijenlerine karşı yönlendirilen otoreaktif CD4 + T yardımcı tip 1 (Th1) hücrelerinin aktivasyonu ile başlar. Aktive edilmiş immün hücreler, yüzey hücresi adezyon moleküllerini ve sitokin reseptörlerini yeniden düzenler ve interlökin-2 (IL-2), interferon gama (IFN- γ) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) gibi pro-enflamatuar sitokinleri salgırlar. Endotel hücrelerinde karşılıklı değişikliklere neden olan matriks metaloproteinazlar (MMP'ler), aktif hücrelerin endotele yapışmasını sağlar ve kan-beyin bariyeri (KBB) boyunca geçişlerini kolaylaştırır. MSS, Th17 hücrelerinde iltihaplanma ve hastalık için başka bir T hücresi soyunun kritik rolü de yakın zamanda belirlenmiştir. MSS'ye girdikten sonra, otoreaktif T hücreleri, mikroglia gibi yerleşik antijen sunan hücreler (APC) veya lokal MSS antijenlerini sunan dendritik hücreleri istila ederek yeniden aktive edilebilir. Bu yeniden etkinleştirme, iltihaplanma alanlarına ilave hücrelerin (örneğin B ve doğal öldürücü hücreler), çeşitli sitokinlerin salgılanması, kemokinler, matris metaloproteinazlarının (MMP'ler) ve diğer mediatörlerin, yerleşik mikroglia ve astrositlerin alınması ve aktivasyonu ile sonuçlanır. Ek olarak, miyelin proteinlerini tanıyan çok sayıda MHC sınıf II sınırlandırılmış CD8 + sitotoksik T hücresi, antijene özgü ve antijene özgü olmayan bir yaralanma sonucu miyelin, oligodendrositler ve aksonlar için hasarı arttıran hem enflamatuar lezyonların kenarında hem de perivasküler bölgelerde bulunur. B hücreleri, enflamatuar sızıntısının sadece küçük bir kısmını içermesine rağmen, kompleman fiksasyonu veya antikora bağlı sitotoksikite yoluyla miyelin hasarına katkıda bulunan bir plazma hücreleri ve antimiyelin antikörleri kaynağı olarak enflamatuar yanıtta önemli bir rol oynarlar. Hasara ayrıca, makrofajlara, mast hücrelerine veya reaktif mikroglia ve bunların toksik ürünlerine ve çeşitli diğer humoral faktörlere sızarak antijen spesifik olmayan bir şekilde aracılık edilebilir. Destekleyici astrositlere dolaylı hasar NK hücreleri tarafından da meydana gelebilir.

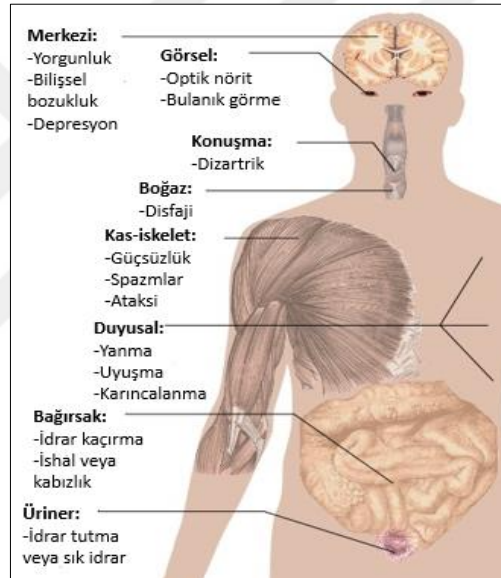
İmmün yanıtın hatalı oluşması da MS'in patogenezinde yer almaktadır. Düzenleyici T-hücrelerinin birkaç alt kümesinin MS hastalarında işlevsiz olduğu ve bunun da tahrip edici iltihapla mücadelede zayıflama kabiliyetine yol açtığı gösterilmiştir [5], [44].

2.4.5. Klinik semptomlar

MS'li kişilerin yaşadığı semptomlar, MSS'de lezyonların meydana geldiği yere ve büyüklüğüne bağlı olarak önemli ölçüde değişmektedir. Örneğin, frontal ve parietal lob

lezyonları genellikle bilişsel ve duygusal etkilerle sonuçlanırken; beyin, beyin sapı ve omurilikteki lezyonlar ekstremitelerin fiziksel işleyişi ile ilgili sorunlara neden olma eğilimindedir. Görme bozuklukları, optik sinirin veya oksipital lobun doğrudan hasar görmesinden kaynaklanabilir [40].

Semptomlar MS'li kişiler arasında değişkenlik göstermesine rağmen, bazı semptomlar diğerlerinden daha yaygındır. Bu semptomlar; uyuşukluk, karıncalanma, bulanık ve çift görme gibi görme bozuklukları, baş dönmesi, koordinasyon bozukluğu, yürüme bozukluklarıdır. Diğer semptom ve bulgular ise yorgunluk, spastisite, ataksi, duyuşsal kayıp, nöropatik ağrı, bağırsak ve mesane disfonksiyonu, cinsel işlev bozukluğu, depresyon, anksiyete veya diğer duygusal değişiklikler, bilişsel işlev bozukluğu ve daha fazlasını içerebilir [3], [45]. Şekil 2.5'te MS semptomları görsel olarak özetlenmiştir.



Şekil 2.5. MS semptomları

2.4.6. MS alt tipleri

Literatürde tanımlanan dört temel MS tipi vardır. Bu tipler, relaps veya atak ve remisyonların türlerine, sürelerine ve zaman içerisinde neden olabileceği sakatlık derecesi dikkate alarak sınıflandırılırlar [6].

2.4.6.1. Relaps-remisyon MS (RRMS)

MS'in en yaygın formu olup, tekrarlayan relapslar (nüksler) ile karakterizedir. Bir relaps, platolaşmadan önce tipik olarak günler veya haftalar içinde gelişen ve daha sonra

değişken bir iyileşme derecesi ile remisyona giren semptomlarla nörolojik fonksiyon bozukluğunun bir bölümüdür [46].

2.4.6.2. Sekonder-progresif MS (SPMS)

Başlangıçta RRMS olarak başlayıp ancak daha sonra ilerleyici sakatlık birikimi gelişen bir hasta grubunu ifade eder. İlerleyici aşamada üst üste binmiş relapslar görülür. SPMS görülen hastaların oranı hastalık süresi ile artar. RRMS hastalarının yaklaşık %90'ı 25 yıl sonra SPMS'e dönüşür [46].

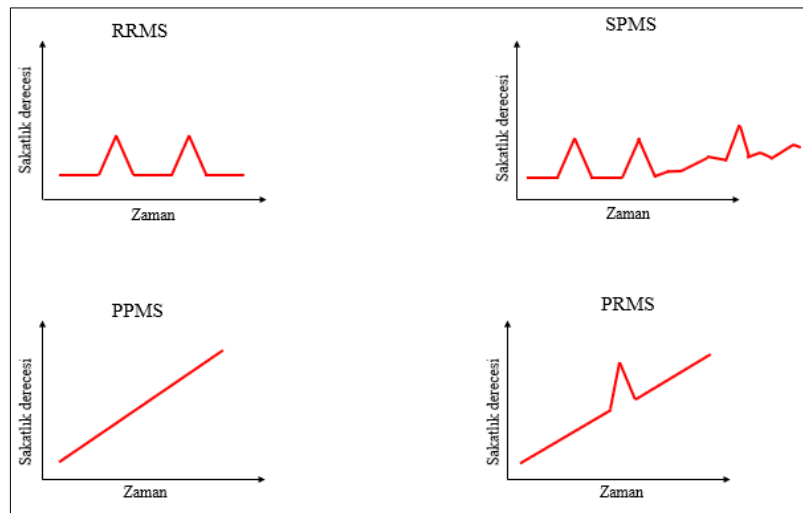
2.4.6.3. Primer-progresif MS (PPMS)

Bu MS tipi hastaların yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Hastalığın bu formunda, nörolojik fonksiyonun sürekli ve genellikle kademeli olarak bozulması görülür. Arada bir plato ve hafif dalgalanmalar olabilir, ancak tekrarlama olmaz [3].

2.4.6.4. Progresif-relaps MS (PRMS)

PRMS, başlangıçtan itibaren progresif yetersizliği olan fakat aynı zamanda üst üste binmiş relapslarla karakterize edilen nadir görülen bir MS formudur [45].

MS tipleri ve sakatlık derecesi arasındaki ilişki Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. MS tipleri ve sakatlık derecesi

Ek olarak görülen MS tipleri şunlardır:

- **Klinik İzole Sendrom (KİS):** KİS, MS'i düşündüren özelliklere sahip ilk klinik bölüm olarak tanımlanır. Genellikle MS tanısı alan genç erişkinlerin %85'inde görülür ve optik

sinirleri, beyin sapını veya omuriliği etkiler. Bu bölüm, en az 24 saat sürmeli ve ensefalopatinin hiçbir klinik özelliği olmadan ateş veya enfeksiyon yokluğunda ortaya çıkmalıdır [47].

- Radyolojik İzole Sendrom (RİS): RİS, MSS'nin demiyelinizasyonuyla ilişkili klinik semptomatolojiye sahip olmayan sağlıklı bireylerde MS'i düşündüren ve rastlantısal olarak beyaz madde lezyonlarının saptandığı klinik durumdur [48]. RIS'li hastalarda erken akson kaybı, beyin atrofisi, bilişsel eksiklikler, anksiyete ve depresyon artışı gibi hastalık kanıtları vardır. Tipik olarak, hastaların üçte biri klinik olarak kesin MS'e 5 yıl içinde dönüşür [49].

- Benign (İyi Huylu) MS: BMS, hastalığın başlamasından on yıl sonra dahi minimal sakatlığı olan MS hastaları için kullanılan tartışmalı bir terimdir. Bu hastaların MS'in farklı bir klinik alt grubunu temsil edip etmediği veya sadece bir hastalık süresine eşit olup olmadıkları henüz açık değildir; aynı zamanda MS'nin iyi huylu seyrini tahmin etmek için hiçbir güvenilir belirteç mevcut değildir. Çoğu durumda, benign MS formu, EDSS skoru ve hastalık süresi ile belirlenir. EDSS, MS hastalarının nörolojik muayenelerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir ölçüttür. BMS vakalarını seçmek için en yaygın kullanılan tanım $EDSS \leq 3.0$ olması ve hastalığın başlamasından en az on yıl geçmesi olarak ifade edilir [50].

2.4.7. MS tanısı

MS'in erken tanısı hastalığın tedavisi ve geleceği için büyük önem taşımaktadır. MS'in kesin tanısı, MRG, BOS, uyarılmış potansiyeller ve kan örnekleri analizi gibi çeşitli teknikler kullanılarak yapılan tıbbi öykü ve nörolojik muayeneye dayanmaktadır [51].

MS tanısının konulabilmesi için klinik bulguların zamanda ve mekanda yayılımının gerçekleşmesi gerekir. Mekanda yayılım multifokal tutulumunu (birden fazla bölgede görülmesi) ifade ederken, zamanda yayılım ise atakları (hastalığın tekrarlaması) ve progresyonu (hastalığın seyrini) gösterir.

MS tanısına yönelik ilk kriterler 1965 yılında Schumacher tarafından öne sürülmüştür. Bu kriterlere göre hastalık yaşı 10 ile 50 arasında olup, ataklı ve progresif bir seyire sahip olduğu kabul edilmiştir. Atakların en az 24 saat sürmesi ve bu ataklar arasında geçen sürenin en az 1 ay olması gerektiği belirtilmiştir. Schumacher tanı kriterleri günümüzde hala geçerli olan laboratuvar ve klinik bulguların hem zamanda hem de mekanda yayılımı prensibine dayanmaktadır. Ayrıca, bu kriterlere yardımcı tanı yöntemleri eşlik etmemekle birlikte ayırıcı diğer tanı yöntemlerinin de dışlanması gerektiği ifade edilmiştir [52].

1983 yılında Poser ve arkadaşları araştırma protokollerinde kullanılmak üzere MS’i “klinik olarak kesin MS” ve “olası MS” olmak üzere iki ana grupta tanımlamış; her bir MS grubu da klinik ve laboratuvar destekli tanı grupları olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Hastalık yaşı 10-59 arasında şeklinde değiştirilmiştir. Ayrıca klinik parametrelere ek olarak radyolojik ve/veya elektrofizyolojik, BOS incelemeleri gibi yardımcı olacak tanı yöntemlerinin de kullanılmasını önermişlerdir. Laboratuvar destekli tanı için BOS ve oligoklonal bant (OKB) gerektiği kabul edilmiştir [53].

McDonald öncülüğünde 2001 yılında toplanan uluslararası bir panelde MS tanısı için McDonald kriterleri olarak önerilen yeni tanı kriterleri sunulmuştur. Bu kriterlerin odak noktası, lezyonların hem zaman hem de mekanda yayılmasının objektif bir şekilde gösterilmesidir. MRG, klinik ve diğer paraklinik tanı yöntemleri ile entegre edilmiştir. MRG, BOS ve görsel uyartılmış potansiyellerin analizi ön plana çıkarılarak klinik tanıya katkıda bulunabileceği vurgulanmıştır. Bunun yanında, pozitif BOS durumu yalnızca OKB’nin pozitif olması durumu değil, ek olarak IgG indeksinin yüksek olması da kabul edilmiştir. Ayrıca “klinik olarak kesin MS” ve “olası MS” gibi önceden kullanılan terimler artık önerilmemektedir. Yeni kriterlere göre bir tanısal değerlendirmenin sonucu “MS”, “olası MS” ya da “MS değil” şeklinde değiştirilmiştir [54].

2005 yılında Polman öncülüğünde 2001 McDonald kriterleri değerlendirilerek revize edilmiştir. Revize kriterler orijinal McDonald kriterlerinin temel özelliklerini korumaktadır. Yeni kanıtlar ve fikir birlikleri, lezyonların zamanla yayıldığını göstermek, omurilik lezyonlarının kullanımını netleştirmek ve PPMS’in teşhisini kolaylaştırmak için MS tanı çalışmasında bu kriterlerin rolünü güçlendirmektedir. Aynı zamanda bu revizenin amacı, McDonald kriterlerinin yayınlanmasından bu yana kafa karışıklığına veya yanlış yorumlamaya neden olan sorunları basitleştirip açıklığa kavuşturmadır [55].

Yeni kanıtlar ve ortak görüşler, MS tanısı için 2010 yılında McDonald kriterlerinin daha da revize edilmesine yol açmıştır. 2010 revizyonunda, MSS lezyonlarının mekanda ve zamanda yayılma durumunun ifadesi basitleştirilmiştir. Bu revizyon kriterleri basitleştirilirken, diğer yandan teşhis duyarlılığı ve özgüllüğünün korunmasına özen gösterilmiştir [56].

2017 yılında Uluslararası Panel toplanarak 2010 McDonald kriterleri ve önerilen revizyonlar gözden geçirilmiştir. 2017 McDonald kriterleri, öncelikle tipik olarak KİS’li hastalara uygulanmaya devam etmekte, MSS'deki lezyonların zaman ve mekanda yayılma durumunun doğru tanımlanmasına yönelik gereklilikleri vurgulamaktadır. 2017 revizyonunda, KİS olan ve mekanda yayılmanın klinik veya MRG gösterdiği hastalarda,

BOS'a özgü OKB'nin varlığı MS'in teşhisine izin vermektedir. Ayrıca semptomatik lezyonlar, supratentoryal, infratentoryal veya spinal kord sendromu olan hastalarda mekanda veya zamanda yayılımı göstermek için; kortikal lezyonlar ise mekanda yayılımı göstermek için kullanılabilir. Kriterleri daha da iyileştirmek için yapılan araştırmalar, optik sinir tutulumu, farklı popülasyonlarda validasyon ve ileri görüntüleme, nörofizyolojik ve vücut sıvı belirteçlerinin dahil edilmesine odaklanılmasının gerektiğini ifade etmiştir [57].

2.4.8. MS tanısında kullanılan tetkikler

MS için güncel tanı kriterleri, laboratuvar, MRG ve BOS bulgularını birleştirip erken tedaviyi kolaylaştırarak tek başına klinik bulgulardan daha güvenilir MS tanısı sağlar. Bu kriterler, MS tanısını desteklemenin yanında MS ile karışabilecek hastalıkların dışlanmasında da yardım olur [58].

2.4.8.1. Manyetik rezonans görüntüleme

MS tanısına yönelik sıklıkla kullanılan testlerden biri MRG'dir. Çünkü MRG, beyinde klinik olarak sessiz olan lezyonların görselleştirilmesini sağlayarak MS'in erken teşhisine yardımcı olmaktadır [59]. MS teşhisi, hastalığın mekanda ve zamanda yayılma prensibine; klinik ve laboratuvar bulgularına MS'i taklit edebilen diğer hastalıkların dışlanmasının kanıtına dayanır. MRG, erken ve doğru tanıyla birlikte MS tanısı için klinik bulguları destekleyebilir veya yerine geçebilir [60].

McDonald tanı kriterlerine göre MS'i düşündüren lezyonların yerleşim alanları; periventriküler, infratentoryal, kortikal veya juktakortikal, omurilik ve optik sinir bölgeleridir [60]. Aynı zamanda bu bölgelere ek olarak korpus kallosumda da MS plakları görülür. MS plakları genellikle oval bir görünüme sahiptir ve korpus kallosuma dik açılarla düzenlenir. Lezyonlar T2-ağırlıklı görüntülerde hiperintens (yüksek sinyal intensitesi), T1-ağırlıklı görüntülerde hipointens (düşük sinyal intensitesi) olarak görülür [61].

Klinik olarak kesin MS'li hastalarda, MRG'de vakaların %90'ından fazlasında tipik beyaz madde lezyonları vardır. Bununla birlikte, diğer bazı hastalıklardan kaynaklanabilecek MSS lezyonları, MRG'de MS lezyonlarına benzer görünebilir. Bu durum, özellikle MRG kriterlerinin 50 yaşından büyük hastalarda MS tanısı için daha az güvenilir olmasını sağlayan iskemik lezyonlar için geçerlidir. Buna karşılık, normal bireylerde omurilik MRG'de anormal sinyallerin görülme sıklığı sadece %3'tür, çünkü kraniyal MRG'deki yaşlı hastalarda görülen MS dışı hiperintens sinyal omurilikte oluşmaz.

Yeni teknolojiye sahip MRG’de, kesin MS’li hastaların %75’inde omurilikteki lezyonları tespit edilebilir [61].

2.4.8.2. Beyin omurilik sıvısı

BOS analizi, nörodejeneratif hastalıklar için ortaya çıkan biyobelirteçlerin kaynağı olarak önemli bir potansiyele sahiptir, çünkü spesifik MSS’nin enflamatuvar süreçlerini doğrudan değerlendirme ve hastalığın ilerlemesi nedeniyle immünolojik düzendeki değişiklikleri belirleme fırsatı sunar. McDonald kriterlerine göre, klinik değerlendirme ve görüntüleme (MRG) MS tanısını desteklemek için yeterli kanıt sağlamadığında BOS incelemesinin “değerli bir tanı testi” olduğunu vurgulamaktadır [62].

BOS örneğine, izoelektrik odaklama yöntemi ile yapılan elektroforez sonucunda OKB’ler saptanması buna ek olarak IgG indeksinde meydana gelen artış ($\text{IgG (BOS) / IgG (Serum)} / (\text{Albümin (BOS) / Albümin (Serum)})$ oranının 0,7’ nin üzerinde olması) MS tanısına işaretir.

Hem BOS’da hem de serumda OKB’lerin tespiti, MS’in laboratuvar teşhisinde “altın standart” olarak kabul edilir ve OKB’ler klinik olarak kesin MS’li hastaların %85-95’inde bulunur [62].

2.4.8.3. Uyarılmış potansiyeller

Uyarılmış potansiyeller, vücudun belirli bölümlerini uyardıktan sonra beyinde elektriksel bir tepki üretmek için gereken zamanın bir ölçüsüdür. Aynı zamanda, uyarılmış potansiyeller MSS’deki sessiz lezyonları saptayabilmek için yapılan elektrofizyolojik testlerdir. Örneğin, test beynin görsel stimülasyona tepkisini incelerken, beynin oksipital bölgesi üzerinde görsel görüntüleri işleyen elektrotlar kafanın arkasına uygulanır. Ardından sinir stimülasyonundan sonra elektrotlar tarafından tespit edilen beyin dalgaları kaydedilir. Stimülasyon ile beynin elektriksel tepkisi arasındaki süreye gecikme denir ve bu sinirlerin sinyallerini iletme hızını gösterir. Sinir iletim hızı normalden daha yavaşsa, test MS tanısını önerir [63], [64].

MS’in tanısall çalışmalarda üç tür uyarılmış potansiyel testi yapılır:

- Görsel uyarılmış potansiyeller, hastaların gözlerinin (görsel görüntüleri ileten sinirlerin) ekrandaki flaş ışığı veya dama tahtası deseni tarafından uyarılmasıdır. Gecikmiş dalga formu optik sinir lezyonunu göstermektedir. Kesin MS’li kişilerin %85’inde anormal sonuçlar vardır.

- Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BAEP), hastaların kulaklarının (ses işlemeye dahil olan sinirlerin) kulaklıklardan gelen sesler veya ses tonları tıklayarak uyarılmasıdır. Alt beyin sapı işitsel yolu değerlendirilir. BAEP, beyin sapı demiyelinizasyon içerdiğinde anormal yanıt elde edilir. Uyarılan MS'li kişilerin %67'sinde anormal sonuçlar vardır.

- Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller, hastaların el/ayak bileğine veya dizine (duyu ve motor sinirleri), uygulanan hafif elektrik şokları ile uyarılmasıdır. Kesin MS'li kişilerin %77'sinde anormal sonuçlar vardır [63], [64].

2.4.8.4. Kan testleri

MS tanı çalışmalarının bir parçası olarak kan testlerinde; tam kan sayımı, enflamatuar belirteçler, kalsiyum, glikoz, tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamini ve HIV serolojisi gibi parametreler istenmektedir [63].

MS'de kan testleri, sistemik otoimmün hastalıklar, vitamin ve mineral eksiklikleri, bazı enfeksiyonlar ve nadir kalıtsal hastalıklar dahil olmak üzere, MS'e benzer semptomlara neden olan diğer hastalıkları dışlamak için kullanılmaktadır [65].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Çalışmada Kullanılan Veriler

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA 19/23) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Onaylanan etik kurulu izni uyarınca EEG sinyallerinin elde edilebilmesi için nöroloji kliniğinde çalışmaya başlanmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri, hastanenin nöroloji kliniğinde McDonald kriterlerine göre MS tanısı almış olmak, 20 ile 50 yaş grubu arasında yer almaktır. Buna karşılık, kontrol grubunun sağlıklı gönüllüler arasından seçilerek, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzer olması sağlanmalıdır. Aynı zamanda bu kişilerin bilinen bir hastalığının olmaması ve ilaç kullanmaması gerekmektedir. Çalışmadaki dışlanma kriterleri genel olarak kronik sistemik hastalıklar, steroid, psikoaktif veya antiepileptik, antideprasan ilaçların kullanımı, çeşitli duygu-durum bozuklukları, uyuşturucu veya alkol bağımlılığı ve diğer nörolojik veya psikiyatrik bozukluklardır.

Çalışma kapsamında 25 MS ve 25 sağlıklı bireyden EEG sinyalleri elde edilmiştir. Çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı bireyler ile ilgili bilgiler Tablo 3.2’de özetlenmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmaya katılan hasta ve sağlık bireylere ait bilgiler

Kişi	Cinsiyet	Yaş ortalaması	EDSS skor ortalaması
MS	16 kadın 9 erkek	37,6	3,56
Sağlıklı	14 kadın 11 erkek	35,3	-

EEG kayıtları Uluslararası 10-20 elektrot sistemine göre Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, T3, T4, T5, T6, O1, O2, Fz, Cz, Pz, A1, A2 kanallarından bipolar metot ile elde edilmiştir. EEG çekimi karanlık bir odada gözler kapalı sırtüstü yatar pozisyonda “göz açık, göz kapalı, derin nefes alıp verme ve ışıklı uyarı” durumlarında gerçekleştirilmiştir.

Kullanılan sinyaller 200 Hz örnekleme frekansına ve 12 bitlik çözünürlüğe sahiptir. Ayrıca sinyaller ASCII formatında elde edilmiş olup MATLAB’da analiz aşamasında “.mat” formatına dönüştürülmüştür. Çalışma kapsamında 25 MS ve 25 sağlıklı bireyden toplanan EEG sinyalleri göz kapalı ve ışıklı uyarım durumu için ayrı ayrı incelenmiştir.

3.2. Spektral Analiz

Spektral analiz, istatistiksel sinyal işlemede ve rastgele sinyallerin tahmininde ve tespitinde önemli bir rol oynar. Düşük varyanslı ve yüksek çözünürlüklü bir spektral yoğunluk tahmincisi geliştirmek, spektral analiz alanında önemlidir. GSY, parametrik olmayan ve parametrik yöntemler olmak üzere ikiye ayrılmıştır [66].

Parametrik olmayan yöntemler; Periodogram, Bartlett, Welch ve Blackman-Tukey yöntemleridir. Parametrik yöntemler arasında ise Burg, Yule-Walker ve Kovaryans bulunur.

Parametrik olmayan yöntemlerin avantajı HFD kullanılarak gerçekleştirilebilmeleri; dezavantajları ise pencerelemeden kaynaklanan spektral sızıntı ve sınırlı frekans çözünürlüğüne sahip olmalarıdır. Parametrik olmayan yöntemlerde frekans çözünürlüğünün iyi olması için kullanılan verinin uzun olması gerekir. Bu problemler, daha az hesaplama karmaşıklığıyla bile en az spektral sızıntı ve daha iyi frekans çözünürlüğü veren parametrik yöntemler kullanılarak çözülebilir [67].

3.2.1. Fourier dönüşümü

Fourier dönüşümü (FD), sinyallerin frekans uzayındaki özelliklerini incelemek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.

$X(\omega)$, sürekli-zamanlı bir $x(t)$ sinyalinin FD alınmış halini ifade eder (eşitlik 3.1) ve ω açısal frekansı (eşitlik 3.2) gösterir.

$$X(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)e^{-j\omega t} dt \quad (3.1)$$

$$\omega = 2\pi f \quad (3.2)$$

FD, sürekli-zamanlı ve sonsuz sinyaller için uygulanmaktadır. Sonsuz uzunluktaki bir sinyalin fourier katsayılarının bulunması için de ayrık-zamanlı FD kullanılmaktadır. Ayrık-zamanlı ve sonsuz uzunluktaki bir $x[n]$ sinyalinin, ayrık-zamanlı FD alınmış hali aynı şekilde $X(\omega)$, eşitlik (3.3) ile gösterilir [68], [69].

$$X(\omega) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} x(n)e^{-j\omega n} \quad (3.3)$$

3.2.2. Burg yöntemi

Parametrik yöntemler, aynı zamanda model tabanlı yöntemler olarak da tanımlanmaktadır. Eşitlik (3.4)'de verilen formun rasyonel bir sistem fonksiyonu ile ifade edilen doğrusal sistemin çıktısı olarak, $x(n)$ veri dizisinin modellenmesini içerir [69].

$$H(z) = \frac{B(z)}{A(z)} = \frac{\sum_{k=0}^q b_k z^{-k}}{1 + \sum_{k=1}^p a_k z^{-k}} \quad (3.4)$$

Yukarıdaki denkleme karşılık gelen fark denklemi eşitlik (3.5)'de verilmiştir:

$$x(n) = - \sum_{k=1}^p a_k x(n-k) + \sum_{k=0}^q b_k \omega(n-k) \quad (3.5)$$

Burada, a_k ve b_k model parametrelerini, $\omega(n)$ girdi dizisini, $x(n)$ ise çıktı dizisini göstermektedir. Verinin GSY'si denklem eşitlik (3.6) ile gösterilmiştir.

$$\Gamma_{xx}(f) = |H(f)|^2 \Gamma_{\omega\omega}(f) \quad (3.6)$$

Burada, $\Gamma_{\omega\omega}(f)$ girdi dizisinin GSY'sini, $H(f)$ ise modelin frekans tepkisini ifade eder.

Denklem 1 ve 2 model tabanlı yöntemlerin temelini oluşturur. Model tabanlı yöntemler, özbağımlı (Autoregressive, AR), yürüyen ortalama (Moving Average, MA) ve özbağımlı yürüyen ortalama (Autoregressive Moving Average, ARMA) olmak üzere üç farklı modele sahiptir. ARMA modeli denklem 1'deki sistem fonksiyonuna sahiptir. AR modelinde ise $q=0$ ve b_0 olduğunda sistem fonksiyonu $H(z) = 1/A(z)$ olarak elde edilir. Son olarak MA modelinde ise $A(z) = 1$ olarak kabul edilerek sistem fonksiyonu $H(z) = B(z)$ olur [69].

Bir model seçilirken, işlem kolaylığı açısından modelin optimum çözümünü sağlayacak parametrelerin az sayıda olması gerekir. Bu üç modelden en çok kullanılan AR modelidir. Bunun nedeni; dar yani keskin tepeli spektrumların ifadesinde uygun olması ve AR parametrelerinin basit doğrusal eşitliklerle hesaplanabilmesidir.

1968'de geliştirilen AR parametrelerinin tahmini için Burg yöntemi, ileri ve geri tahmin hatalarının en aza indirgenmesine ve yansıma katsayısının tahminine dayanan en küçük kareler kafes metodu olarak ifade edilebilir [69].

p model derecesine sahip $x(n)$, $x=0,1,\dots,N-1$ verisi için ileri ve geri doğrusal tahminleri eşitlik (3.7) ve (3.8) ifade edilebilir.

$$\hat{x}(n) = \sum_{k=1}^m a_p(k)x(n-k) \quad (3.7)$$

$$\hat{x}(n-p) = \sum_{k=1}^m a_p^*(k)x(n+k-p) \quad (3.8)$$

Burada $a_p(k)$, $0 \leq k \leq p-1$, $p = 1, 2 \dots q$ tahmin katsayılarını gösterir.

Ayrıca, bu ifadeleri temsil edecek ileri ve geri hatalar eşitlik (3.9) ve (3.10)'da verilmiştir.

$$f_p(n) = x(n) - \hat{x}(n) \quad (3.9)$$

$$g_p(n-p) = x(n-p) - \hat{x}(n-p) \quad (3.10)$$

En küçük kareler hatası eşitlik (3.11)'de verilmiş olup, tahmin katsayılarını seçer.

$$\varepsilon_p = \sum_{n=p}^{N-1} \left[|f_p(n)|^2 + |g_p(n)|^2 \right] \quad (3.11)$$

Eşitlik (3.12)'deki hatanın en aza indirgenmesi sonucunda Levinson-Durbin özyinelemesinin sağlama kısıtına uygun tahmin katsayıları belirlenir ve belirlenen bu tahmin katsayıları aşağıda verilen eşitlik (3.12) sağlamalıdır:

$$a_p(k) = a_{p-1}(k) + K_p a_{p-1}^*(p-k), \quad 1 \leq k \leq p-1, 1 \leq p \leq q \quad (3.12)$$

Yukarıdaki denklemde $K_p = a_p(p)$ tahmincinin kafes süzgeç gerçekleştirimindeki p . yansıma katsayısını gösterir. Bu yansıma katsayısı eşitlik (3.13) ile hesaplanır.

$$\hat{K}_p = \frac{-\sum_{n=p}^{N-1} f_{p-1}(n)g_{p-1}^*(n-1)}{\frac{1}{2}\sum_{n=p}^{N-1} \left[|f_{p-1}(n)|^2 + |g_{p-1}(n-1)|^2 \right]}, \quad p = 1, 2 \dots q \quad (3.13)$$

Eşitlik (3.13)'ün payı, ileri ve geri tahmin hataları arasındaki çapraz korelasyonun kestiriminin ifadesidir. Denklemin paydasındaki normalizasyon çarpanı pay kısmındaki ifadeye göre daha büyük olur, yani < 1 'dir. Bu durum modeli kararlı kılmaktadır.

Eşitlik (3.13)'ün paydasındaki ifadeler sırasıyla, $\hat{E}_{p-1}^f$ (ileri yöndeki hataların en küçük kareler kestirimi) ve $\hat{E}_{p-1}^b$ (geri yöndeki hataların en küçük kareler kestirimi) ile değiştirilirse eşitlik (3.14)'de verilen ifade elde edilir:

$$\hat{K}_p = \frac{-\sum_{n=p}^{N-1} f_{p-1}(n)g_{p-1}^*(n-1)}{\frac{1}{2}\sum_{n=p}^{N-1} [\hat{E}_{p-1}^f + \hat{E}_{p-1}^b]}, \quad p = 1, 2 \dots q \quad (3.14)$$

İleri ($\hat{E}_p^f$) ve geri ($\hat{E}_p^b$) yöndeki hataların en küçük kareler kestirimlerinin toplamı $\hat{E}_p = \hat{E}_p^f + \hat{E}_p^b$ şeklinde gösterilebilir.

Özetle; bu yöntem, Levinson-Durbin özyinelemesini sağlayan AR parametrelerinin kısıtlanmasına sahip olan doğrusal tahmincilerde ileri ve geri hataların en aza indirilmesine dayanan en küçük kareler kafes yöntemidir. AR parametrelerinin tahminlerinden yola çıkarak güç spektrumu tahmini eşitlik (3.15) ile ifade edilir [69]:

$$P_{xx}^{BU}(f) = \frac{\hat{E}_p}{|1 + \sum_{k=1}^p a_{p(k)} e^{-j2\pi f k}|^2} \quad (3.15)$$

Burg yönteminin avantajları, verilere pencereleme işlemi uygulamaması, yüksek frekans çözünürlüğüne sahip olması, hesaplanması açısından kolay ve verimli olması, her zaman kararlı bir AR model üretmesidir [70].

3.3. Senkronizasyon Analizi

3.3.1. Koherans

Koherans analizi, beyin bölgeleri arasındaki farklı frekanslardaki beyin elektrik aktivitelerinin senkronizasyonunu tanımlayabilen spektrum analizine dayalı bir çalışmadır [71].

Koherans en basit tabiriyle sinyaller arasındaki benzerliğin frekans bölgesindeki ölçütüdür. Koherans fonksiyonu eşitlik (3.16) ile tanımlanır:

$$C_{xy}(\omega) = \frac{|G_{xy}(\omega)|}{\sqrt{G_{xx}(\omega)G_{yy}(\omega)}} \quad (3.16)$$

Burada, $G_{xx}(\omega)$ ve $G_{yy}(\omega)$, sırasıyla $x(t)$ ve $y(t)$ sinyallerinin güç spektral yoğunluğudur ve eşitlik (3.17) ile bulunur. $G_{xy}(\omega)$ ise $x(t)$ ve $y(t)$ sinyallerinin çapraz spektral yoğunluğunu ifade eder ve eşitlik (3.18) ile hesaplanır [72], [73].

$$G_{xx}(\omega) = P_x(\omega).P_x^*(\omega), \quad G_{yy}(\omega) = P_y(\omega).P_y^*(\omega) \quad (3.17)$$

$$G_{xy}(\omega) = P_x(\omega).P_y^*(\omega) \quad (3.18)$$

$C_{xy}(\omega)$, ise ω frekansındaki tahmini koherans değeridir. Bu değer, 0 ile 1 arasında değişmekte olup; “0” her iki sinyalin karşılık gelen frekans bileşenlerinin doğrusal olarak bağımsız olduğu anlamına gelirken, “1” iki sinyalin frekans bileşenlerinin maksimum doğrusal korelasyonu sağladığı anlamına gelir [72], [73].

Bu çalışmada, $P_x(\omega)$ ve $P_y(\omega)$ dağılımları Burg yöntemi ile hesaplanmıştır. Bu yöntemin performansını belirleyen parametre AR model derecesidir ve bu derece “ARfıt” adı ile verilen MATLAB paketi kullanılarak hesaplanmıştır [74].

3.4. Hilbert Dönüşümü

Sinyal işlemede yaygın olarak kullanılan Hilbert dönüşümü, rastgele sinyaller için faz farkının elde edilmesine olanak sağlar. Rastgele bir sinyalin fazını belirlemenin tutarlı bir yolu, sinyal işlemede analitik sinyal kavramı olarak bilinir. Hilbert dönüşümüne dayanan ve başlangıçta Gabor (1946) tarafından tanımlanan bu genel yaklaşım, analitik sinyalin $\zeta(t)$ oluşturulmasıyla bir sinyal $s(t)$ için anlık faz ve genlik verir [75].

Rastgele bir $s(t)$ sinyal için, analitik sinyal $\zeta(t)$, eşitlik (3.19)’daki gibi tanımlanan zamanın karmaşık bir fonksiyonudur [76]:

$$\zeta(t) = s(t) + j\tilde{s}(t) = A(t) e^{j\phi(t)} \quad (3.19)$$

$s(t)$ sinyalinin, anlık genliği $A(t)$ ve anlık fazı $\phi(t)$ sırasıyla eşitlik (3.20) ve (3.21)’de gösterilmiştir.

$$A(t) = \sqrt{s(t)^2 + \tilde{s}(t)^2} \quad (3.20)$$

$$\phi(t) = \arctan\left(\frac{\tilde{s}(t)}{s(t)}\right) \quad (3.21)$$

Denklem (3.19)’daki $\tilde{s}(t)$, $s(t)$ ’nin Hilbert dönüşümüdür ve eşitlik (3.22)’de verilmiştir:

$$\tilde{s}(t) = \frac{1}{\pi} P.V. \int_{-\infty}^{\infty} \frac{s(\tau)}{t - \tau} d\tau \quad (3.22)$$

P.V. (Principle Values) integralin Cauchy ana değeri anlamında alındığı anlamına gelir.

$s(t)$ 'nin Hilbert dönüşümü olan $\tilde{s}(t)$, $s(t)$ 'nin $1/\pi t$ ile konvolüsyonu olarak düşünülebilir.

Hilbert dönüşümünde orijinal sinyalin her frekans bileşeni için $\pi/2$ 'lik faz kayması gerçekleşir.

Eşitlik (3.23)'de verilen anlık frekans, zamanın tek bir değer fonksiyonudur.

$$\omega = \frac{d\theta}{dt} \quad (3.23)$$

3.5. Karşılıklı Bilgi

Entropi ve karşılıklı bilgi kavramları ilk kez Shannon tarafından tanıtılmıştır. Entropi, rastgele bir değişkenin belirsizliği veya bilgi içeriği ile ilgilidir [77].

Entropi, rastgele bir değişken X hakkında temel bir bilgi ölçü birimidir ve X üzerindeki belirsizliği ölçer. $H(X)$ ile ifade edilen bu belirsizlik eşitlik (3.24) ile gösterilir [78].

$$H(X) = - \sum_{x \in X} p(x) \log p(x) \quad (3.24)$$

Burada “ X ” ayrık verileri ifade eden bir uzay, “ x ” ise bu uzaydaki rastgele bir değişkeni ifade eder [79].

Bir çift rastgele değişkenin (X, Y) ortak entropisi ise bu değişkenlerin birleşimiyle ilgili belirsizliği ifade eder (3.25):

$$H(X; Y) = - \sum_{x \in X, y \in Y} p(x, y) \log p(x, y) \quad (3.25)$$

Koşullu entropi eşitlik (3.26)'da verilen olasılık denklemi kullanarak belirlenir [78].

$$H(X|Y) = - \sum_{x \in X, y \in Y} p(x, y) \log p(x|y) \quad (3.26)$$

Koşullu entropi, Y'nin çıktısının öğrenilmesinden sonra X'ten elde edilen geri kalan bilgidir.

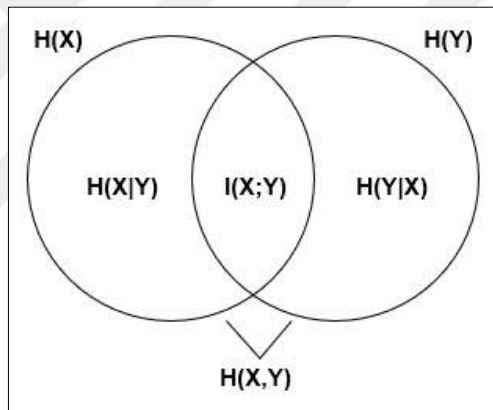
Aşağıda verilen eşitlik (3.27) ile karşılıklı bilgi ve entropi arasındaki ilişki elde edilebilir [77]:

$$I(X; Y) = H(X) - H(X|Y) = H(Y) - H(Y|X) \quad (3.27)$$

Bu tanımlar doğrultusunda, karşılıklı bilgi iki rastgele değişken arasındaki bağımlılığın genel bir ölçüsüdür şeklinde ifade edilebilir. X ile elde edilen bilgi miktarını Y ye bakarak ifade eder. Ayırık bir uzayda, iki rastgele değişken X ve Y'nin karşılıklı bilgileri eşitlik (3.28)'de gösterildiği gibi tanımlanır [79]:

$$I(X; Y) = \sum_{x \in X, y \in Y} p(x, y) \log \left(\frac{p(x, y)}{p(x)p(y)} \right) \quad (3.28)$$

Karşılıklı bilgi diyagramı Şekil 3.1'de gösterilmiştir [79].



Şekil 3.1. Karşılıklı bilgi diyagramı

Karşılıklı bilgi, her zaman sıfıra eşit veya daha büyüktür ($I(X, Y) \geq 0$). Aynı zamanda da simetrik özelliğine sahiptir ($I(X; Y) = I(Y; X)$) [79].

Eğer X ve Y değişkenleri istatistiksel olarak birbirinden bağımsız ise, karşılıklı bilginin değeri sıfır olur, çünkü $p(x, y) = p(x)p(y)$ 'dir [78].

Bu çalışmada karşılıklı bilgi değerlerinin hesaplanması için Information Theory Toolbox v1.0. kullanılmıştır [80].

3.6. Dalgacık Dönüşümü

Fourier analizi, bir sinyali çeşitli frekanslardaki sinüs dalgalarına bölmekten ibarettir. Benzer şekilde, dalgacık analizi ise bir sinyalin orijinal (veya ana) dalgacıkların kaydırılmış ve ölçeklendirilmiş versiyonlarına parçalanmasıdır [81].

Dalgacık işlevi, zaman bölgesi ve frekans bölgesi arasında bir denge kurmak için tasarlanmıştır.

Dalgacık dönüşümü, sürekli dalgacık dönüşümü ve ayrık dalgacık dönüşümü olmak üzere ikiye ayrılır. Bu çalışmada, sürekli dalgacık dönüşümü yöntemi kullanılmıştır.

3.6.1. Sürekli dalgacık dönüşümü

Sürekli dalgacık dönüşümü (SDD), orijinal sinyalin, dalgacık fonksiyonu (ψ) ile ölçeklenerek ve kaydırılarak tüm zaman boyunca çarpımının toplanması ile bulunur. Eşitlik (3.29)'da SDD işlemi sonucunda birçok dalgacık katsayısı elde edilir [82], [83]:

$$W_f(a, b) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \overline{\psi_{a,b}}(t) dt \quad (3.29)$$

Burada, $f(t)$ orijinal sinyali, “a” ölçekleme ve “b” kaydırma katsayılarını, $\overline{\psi_{a,b}}(t)$ dalgacık fonksiyonunun kompleks eşleniğini ifade eder. İntegral içerisinde belirtilen $\psi_{a,b}(t)$ dalgacık fonksiyonu eşitlik (3.30)'da verilmiştir [84].

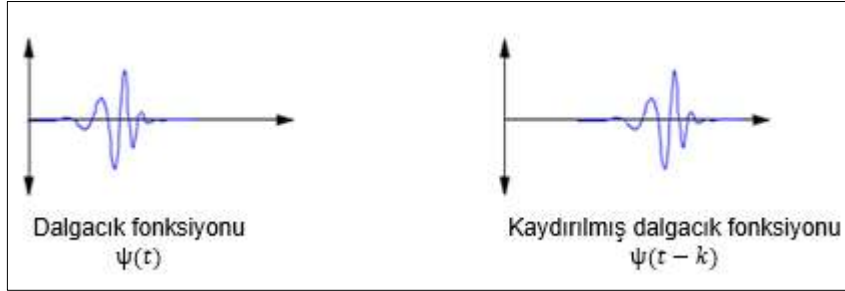
$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{|a|}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (3.30)$$

Bir dalgacığı ölçeklemek, basitçe onu sıkıştırmak veya genişletmek anlamına gelir. Düşük ölçek (a), sıkıştırılmış dalgacık, hızlı değişen detaylar ve yüksek frekans karakteristiğini ifade ederken; yüksek ölçek (a) ise genişletilmiş dalgacık, yavaş değişen detaylar ve düşük frekans karakteristiğini ifade etmektedir (Şekil 3.2) [81].



Şekil 3.2. Frekans ve ölçek arasındaki ilişki

Bir dalgacığı kaydırmak ise onu geciktirmek veya hızlandırmak anlamına gelir. Matematiksel olarak, bir $f(t)$ fonksiyonunu k ile geciktirmek şu şekilde temsil edilir (Şekil 3.3) [81]:



Şekil 3.3. Dalgacık fonksiyonunun kaydırılması

Skalogram, SDD'nin genlik karesi olarak tanımlanır. Zamanın ve frekansın bir fonksiyonu olan skalogram farklı renk haritalarından meydana gelen görüntüler olarak temsil edilir [82].

3.7. İstatistiksel Ölçütler

3.7.1. Ortalama

Ortalama, bir değişkene ait mevcut tüm verilerin toplamının veri sayısına bölümüdür ve eşitlik (3.31) ile ifade edilir.

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (3.31)$$

Burada, x_i değişkeni, n veri sayısını ve $\bar{x}$ ortalamayı ifade eder.

3.7.2. Standart sapma

Standart sapma, bir veri grubunda bulunan verilerin ortalamadan ne kadar uzaklaşmış olduğunun ölçüsüdür ve eşitlik (3.32) ile ifade edilir.

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (3.32)$$

Burada, x_i değişkeni, n veri sayısını, $\bar{x}$ ortalamayı ve S ise standart sapmayı ifade eder.

3.8. Sınıflandırma Yöntemleri

3.8.1. K en yakın komşu algoritması

KNN algoritması parametrik olmayan örnek tabanlı bir yöntemdir. KNN kuralında, sınıflandırılacak bir veri örneği için eğitim setindeki k en yakın komşuları aranır ve ardından veri, komşularının çoğunun ait olduğu sınıf etiketine atanır. k seçimi, aynı zamanda en yakın komşu algoritmasının performansını da etkiler [85].

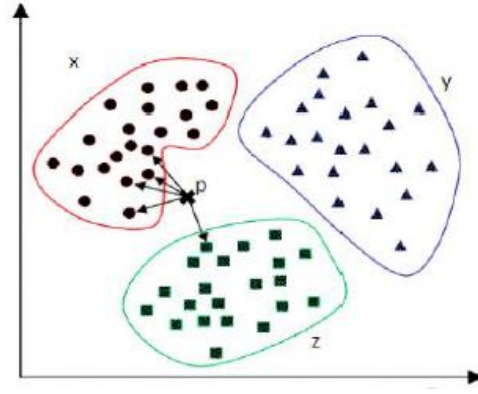
Örnek tabanlı öğrenme basit ve etkili olsa da genellikle yavaştır. Eğitim setinin hangi üyesinin bilinmeyen bir test örneğine en yakın olduğunu bulmanın açık yolu, eğitim setinin her örneğinden test örneğine olan mesafeyi hesaplamak ve en küçük olanı seçmektir. Test setinin tamamını işlemek, eğitim ve test setlerindeki örneklerin sayısı ile orantılı olarak zaman alır [86].

Mesafeyi hesaplamak için çeşitli yöntemler vardır ve bu çalışmada mesafe ölçüm yöntemlerinden eşitlik (3.33)'de verilen Öklid uzaklığı kullanılmıştır [87]:

$$D(x, x_i) = \sqrt{\sum_{i=1}^k (x - x_i)^2} \quad (3.33)$$

Ayrıca, k değerinin seçimi algoritmada bir başka önemli faktördür. k değeri 1'e eşitse, algoritma basitçe en yakın komşu sınıflandırıcı olarak adlandırılır. k'nın daha yüksek değerleri daha yüksek yanlılığa ve daha az kesinliğe sahiptir; Öte yandan, daha düşük k değerleri aşırı uyum problemine neden olur ve gürültüye daha duyarlı hale gelir. Bu nedenle, k yumuşatmanın derecesini belirler. Genel olarak, k tek sayı olarak seçilir [87].

Şekil 3.4'te verilen örnek üzerinden anlatılmak istenirse X, Y ve Z olmak üzere üç sınıf vardır. Etiketlenmemiş veri örneği P'nin sınıf etiketinin bulunması için k=5 için Öklid mesafesi değerleri her biri için hesaplanır. P için en yakın dört komşu örneğin X sınıfı etiketine düşerken, bir tanesi Z sınıfı etiketine ait olduğu tespit edilir. Bu yüzden, etiketlenmemiş P örneği X sınıfına atanır [85].

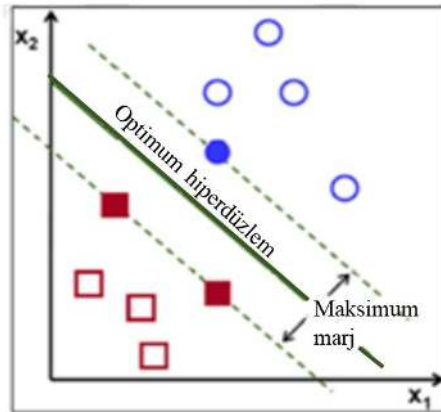


Şekil 3.4. KNN sınıflandırma örneği

3.8.2. Destek vektör makinesi

Vapnik tarafından önerilen DVM, regresyon analizi ve sınıflandırma için kullanılan istatistiksel teoriye dayalı bir makine öğrenme algoritması olarak tanımlanabilir [88]. DVM'nin amacı, verileri olabildiğince doğru bir şekilde ayıran en uygun hiperdüzlemi bulmaktır. Ayırıcı hiperdüzlemin optimum olması algoritmayı en yüksek genelleme yeteneğine sahip yapar. Optimum hiperdüzlem, iki sınıfta birbirlerine en yakın nokta olan destek vektörleri kullanılarak oluşturulur. Hiperdüzleme en yakın veriler destek vektörleri olarak adlandırılır. Hiperdüzlem ve destek vektörleri arasındaki boşluğa marj denir ve DVM daha iyi ayrılma için maksimum marjı bulmayı amaçlar [87], [89].

Şekil 3.5'te gösterilen örnekte verilerin doğrusal olarak ayrılabilirliği varsayılmaktadır. Bu nedenle, noktaları iki farklı sınıfa ayıran doğrusal bir hiperdüzlem (veya karar sınırı) vardır. İki boyutlu durumda, hiperdüzlem sadece düz bir çizgidir. Prensip olarak, eğitim verilerini ayırabilen sınırsız sayıda hiperdüzlem bulunmaktadır.

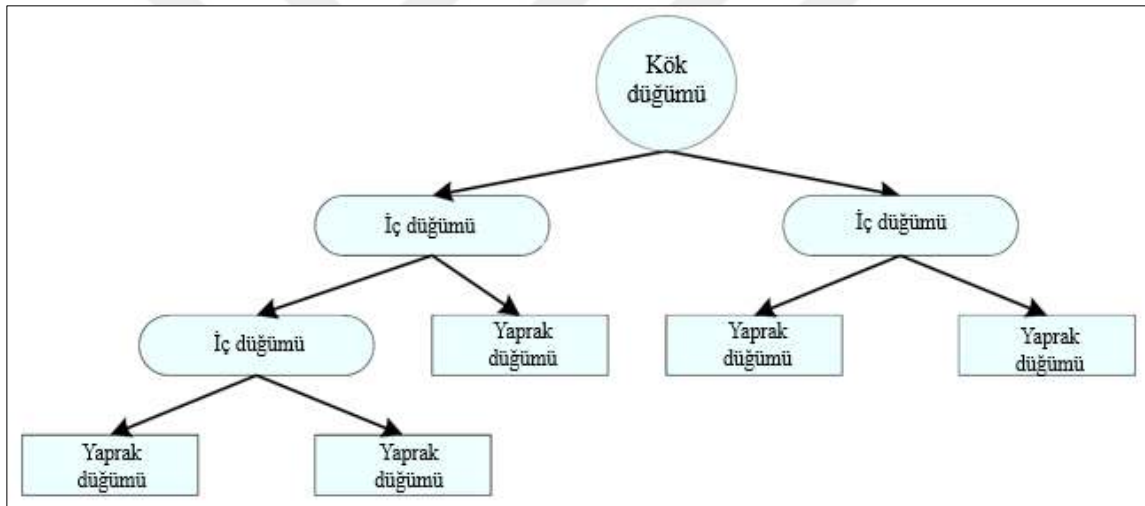


Şekil 3.5. Doğrusal ayrılabilen DVM

DVM, sınıflandırma görevlerini doğrusal olmayan koşullarda yerine getiremediği için kernel (çekirdek) yaklaşımları önerilmiştir. Kernel fonksiyonları, verilerin doğrusal bir şekilde ayıramadığı durumda verilerin yüksek boyutlu alana yansıtılmasına ve sınıflandırmasına olanak sağlar [90]. Kullanılan kernel fonksiyonlarına göre DVM isim alır. Örneğin, eğer kübik kernel fonksiyonu kullanılırsa kübik DVM, kuadratik kernel fonksiyonu kullanılırsa kuadratik DVM olarak adlandırılır. DVM yüksek boyutlu verileri işleme yeteneği, güçlü teorik temelleri ve genelleme performansı ile öne çıkar [91].

3.8.3. Karar ağaçları

Karar ağacı, sınıflandırma modellerini temsil etmek için yaygın olarak kullanılan akış şeması benzeri ağaç yapısı ile temsil edilen bir sınıflandırıcıdır. Karar ağacı algoritmaları “yukarıdan aşağı” prensibi ile oluşturulur (Şekil 3.6) [92].



Şekil 3.6. Karar ağacı yapısı

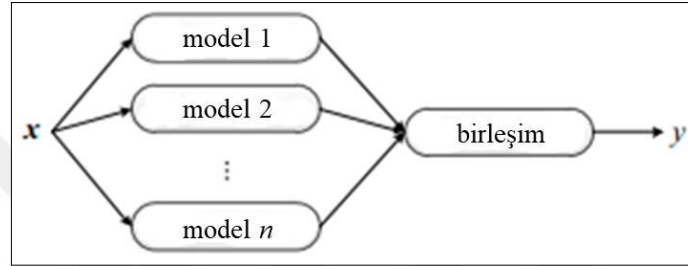
Karar ağaçları temel olarak üç farklı düğümden meydana gelir. Karar düğümü olarak da adlandırılan bir kök düğümü, ağacı başlatan ilk düğümdür. İç düğümler, girdi verisinin bazı niteliklerini kullanarak girdi verilerini iki veya daha fazla alt veriyi böler. Ayrıca düğümün üst kenarı ana düğüme ve alt kenarı alt düğümlerine veya yaprak düğümlerine bağlanmıştır. Son düğüm olarak da yaprak düğümleri, verilerin sınıf etiketlerini tutar [87], [92].

Uygulamaları hesaplama karmaşıklığı açısından basit ve etkili olup nesne sınıflandırma işleminde de oldukça önemlidir. Aynı zamanda bir sınıflandırıcı topluluğu oluşturma sürecinin basitleştirilmesine de izin vermektedir [93].

3.8.4. Topluluk yöntemleri

Topluluk yöntemleri, bir problemi çözmek için birden fazla modeli (learner) eğitir. Eğitim setinden tek bir model kurmaya çalışan sıradan öğrenme yaklaşımlarının aksine, topluluk yöntemleri bir dizi modeli oluşturmaya ve bunları birleştirmeye çalışır [94].

Şekil 3.7 bir topluluk mimarisini göstermektedir. Bir topluluk, temel öğrenciler (base learner) adı verilen çok sayıda modeli içerir. Temel öğrenciler genellikle eğitim verilerinden karar ağacı, sinir ağı veya diğer tür öğrenme algoritmaları olabilen temel öğrenme algoritması ile oluşturulur [94].



Şekil 3.7. Topluluk yöntemleri mimarisi

Topluluk yöntemlerinden biri olan torbalama, sınıflandırıcılar topluluğunu oluşturmak için basit ama etkili bir yöntemdir. Bu yöntemle oluşturulan topluluk sınıflandırıcısı, öğrenilen çeşitli sınıflandırıcıların çıktılarını tek bir sınıflandırmada birleştirir. Bu, doğruluğu her bir sınıflandırıcının doğruluğundan daha yüksek olan bir sınıflandırıcı ile sonuçlanır [95].

3.8.5. K-katlamalı (k-fold) çapraz doğrulama algoritması

K-katlamalı çapraz doğrulama, en temel şekliyle, verileri k alt örneklerine bölmekten oluşur. (k-1) alt örneklerden oluşan veri grubu eğitim için kullanılırken, 1 adet alt örnek grubu test için kullanılır. Kısacası, her alt örnek, kalan k-1 alt örneklerinden oluşturulan sınıflandırma kuralı ile tahmin edilir ve tahmini hata oranı, bu k alt örneklerinden gelen ortalama hata oranıdır. Bu şekilde hata oranı verimli ve tarafsız bir şekilde tahmin edilir [96].

3.9. Algoritma Başarısının Değerlendirilmesi

Algoritma başarısının ölçülmesi aşamasında genellikle karışıklık matrisi kullanılır. Karışıklık matrisi, sınıf sayısını belirten satır ve sütundan oluşup her hücre farklı bir değer bulundurmaktadır (Tablo 3.1). Karışıklık matrisinde satırlar gerçek sınıflandırma sonuçlarını belirtirken, sütunlar ise tahmin edilen sonuçları göstermektedir [97].

Tablo 3.2. Karışıklık matrisi

		Tahmin Edilen Sınıf	
		Pozitif	Negatif
Gerçek Sınıf	Pozitif	Doğru Pozitif (DP)	Yanlış Negatif (YN)
	Negatif	Yanlış Pozitif (YP)	Doğru Negatif (DN)

Bir sınıflandırıcı performansını belirlemek için sınıflandırıcının hassasiyeti, özgüllüğü, doğruluğu ve pozitif tahmin değeri hesaplanır. Hassasiyet, gerçek sınıfı pozitif olan hastaların ne kadarının doğru bir şekilde sınıflandırıldığını, özgüllük ise gerçek sınıfı negatif olan hastaların ne kadarının doğru bir şekilde sınıflandırıldığını ifade eder. Pozitif tahmin değeri, pozitif test sonucuna sahip bir hastanın gerçekten hasta olma olasılığını belirtir. Doğruluk ise hasta ve sağlıklı kişileri doğru bir şekilde ayırt edebilmesidir. Doğruluk, hassasiyet, özgüllük ve pozitif tahmin değeri sırasıyla eşitlik (3.34), (3.35), (3.36) ve (3.37)'de verilmiştir [86], [98].

$$\text{Doğruluk} = \frac{DP + DN}{DP + DN + YP + YN} \quad (3.34)$$

$$\text{Hassasiyet} = \frac{DP}{DP + YN} \quad (3.35)$$

$$\text{Özgüllük} = \frac{DN}{DN + YP} \quad (3.36)$$

$$\text{Pozitif Tahmin Değeri} = \frac{DP}{DP + YP} \quad (3.37)$$

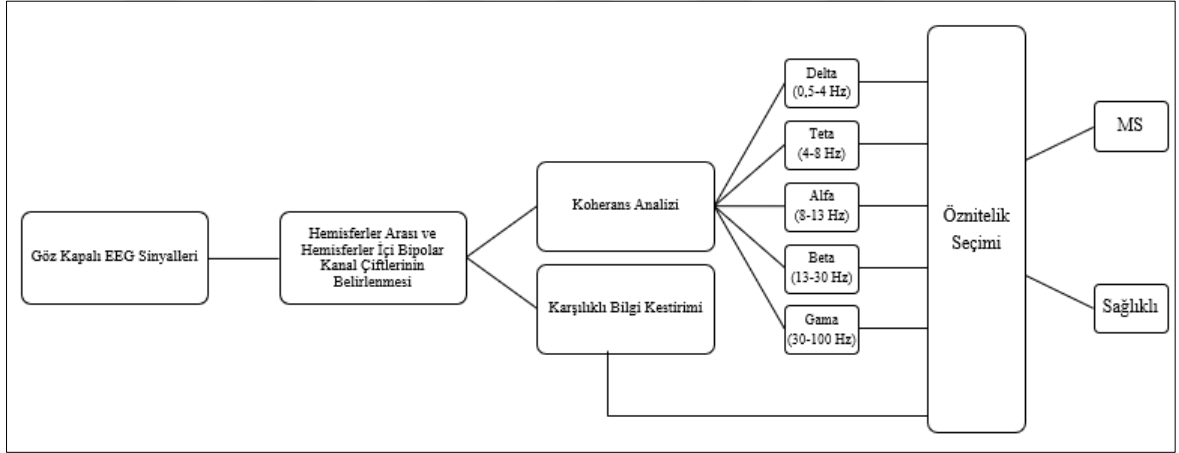
4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Çalışma kapsamında elde edilen araştırma bulguları göz kapalı ve ışıklı uyarmı sinyalleri için ayrı ayrı sunulmuştur.

4.1. Göz Kapalı EEG Sinyallerinden Elde Edilen Araştırma Bulguları

25 MS ve 25 sağlıklı bireyden alınan 200 Hz örnekleme frekansına sahip 3,5 dakikalık göz kapalı sinyalleri 30 saniyelik epoklar halinde incelenmiştir [99], [100]. Bu durumda, toplam 175 adet MS'li epok ile 175 adet sağlıklı epok elde edilmiştir.

Göz kapalı sinyallerin incelenmesi kapsamındaki yapılan çalışmanın blok diyagramı Şekil 4.1'de verilmiştir.

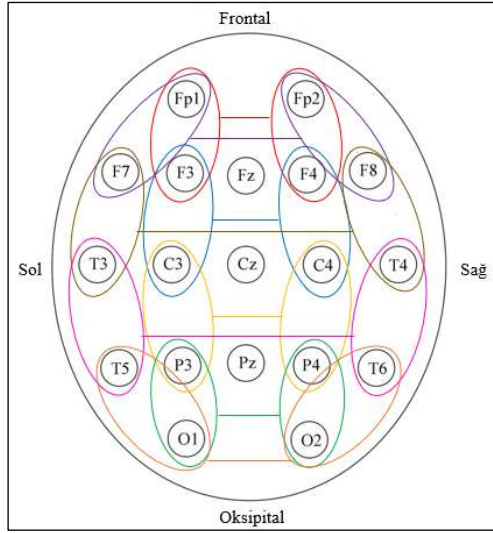


Şekil 4.1. Göz kapalı EEG sinyalleri için yapılan çalışmanın blok diyagramı

Koherans analizi, hemisferler arası bipolar kanal çiftlerinde incelenebildiği gibi aynı zamanda hemisfer içinde birbirine yakın bipolar kanal çiftleri arasında da incelenebilir. Bu çalışmada her iki durum için de analiz yapılmıştır.

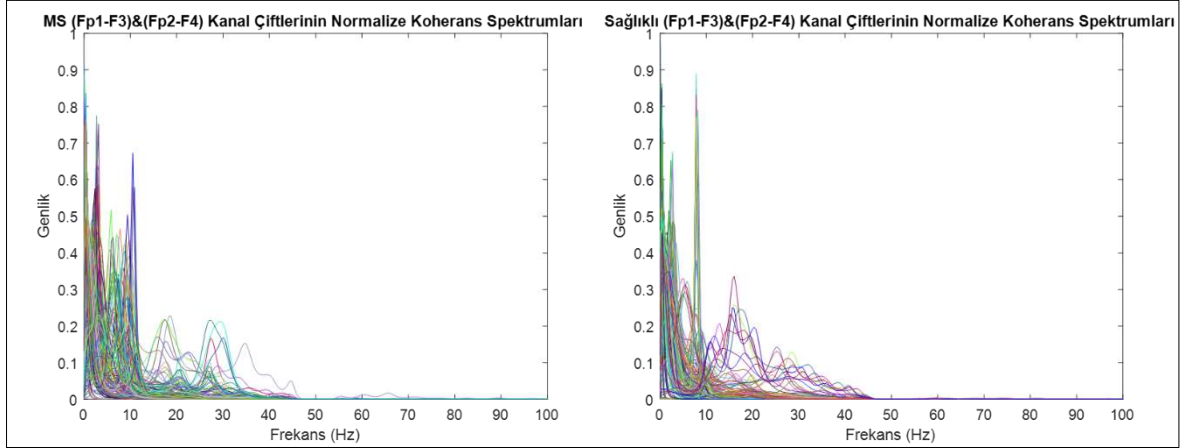
4.1.1. Hemisferler arası bipolar kanal çiftlerinin analizi

İncelenecek hemisferler arası simetrik bipolar kanal çiftleri kombinasyonları Şekil 4.2'de verilmiştir.

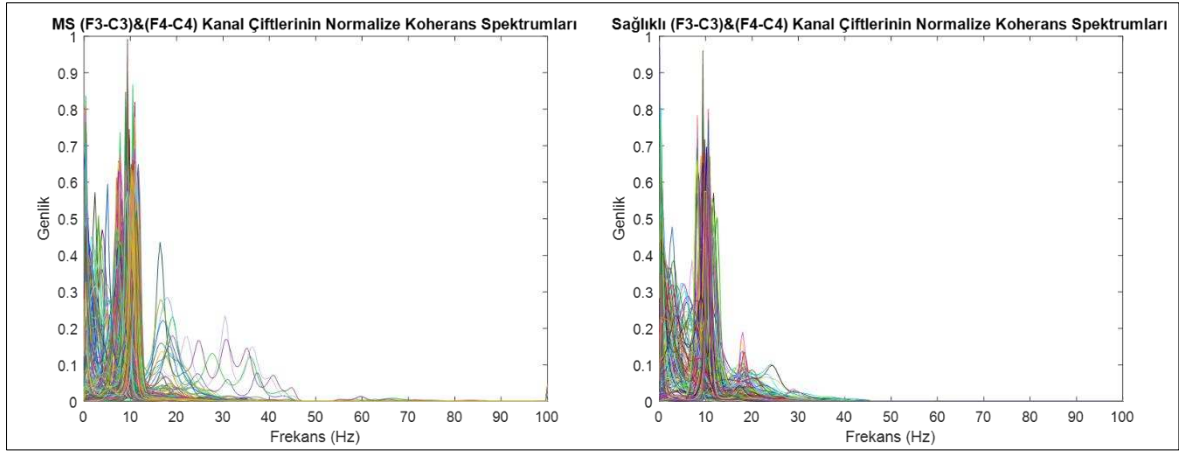


Şekil 4.2. Hemisferler arası simetrik bipolar kanal çiftleri kombinasyonları

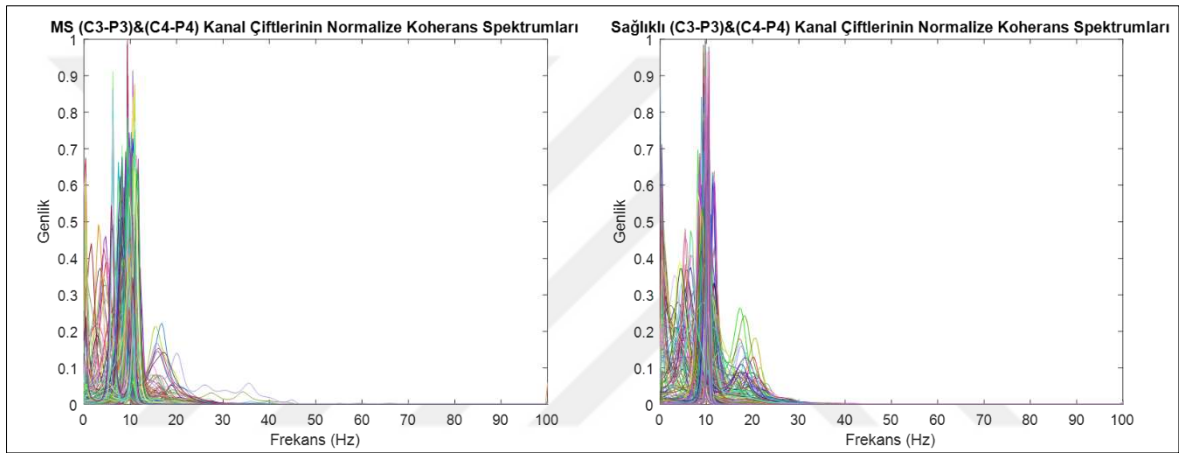
İlk olarak hemisferler arası 8 farklı simetrik bipolar kanal çiftlerinden elde edilen göz kapalı EEG sinyallerine herhangi bir ön işlem uygulanmadan epok bazında koherans spektrumları hesaplanmıştır. Koherans spektrumlarının hesaplaması aşamasında “Burg” GSY yöntemi kullanılmış olup, yöntemin derecesi 23 olarak belirlenmiştir. Her simetrik kanal çifti için MS ve sağlıklı bireylerden elde edilen normalize koherans spektrumları ayrı ayrı grafiklerde sunulmuştur (Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10).



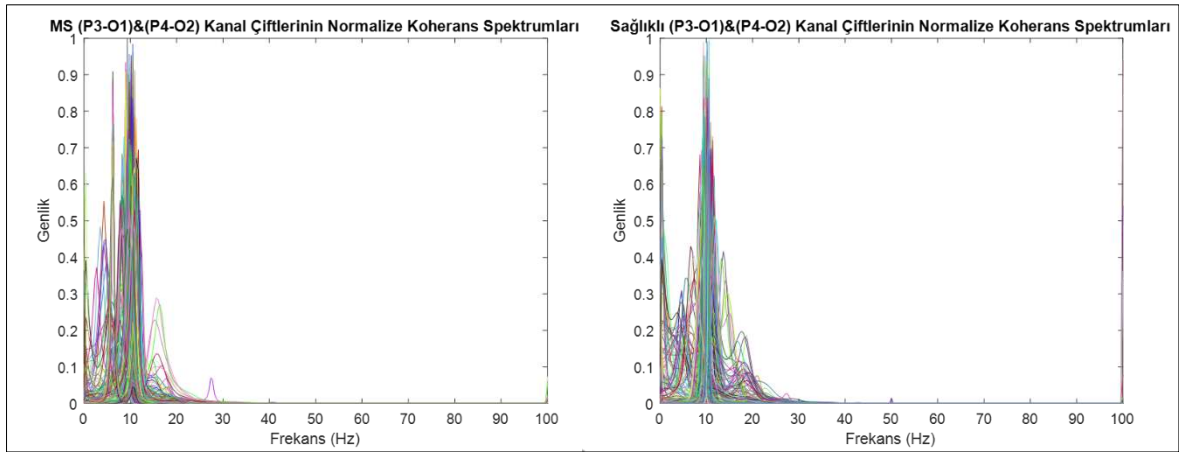
Şekil 4.3. (Fp1-F3) & (Fp2-F4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



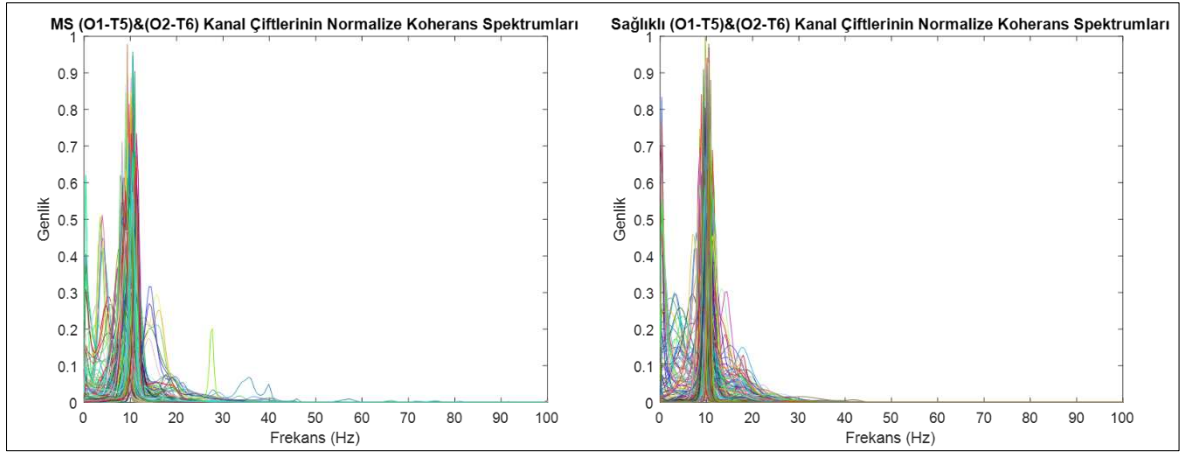
Şekil 4.4. (F3-C3) & (F4-C4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



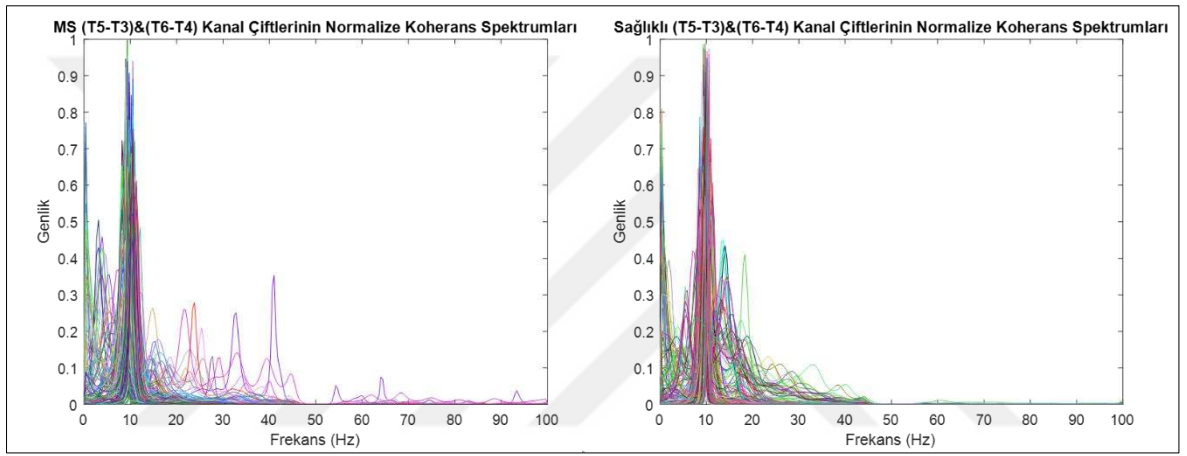
Şekil 4.5. (C3-P3) & (C4-P4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



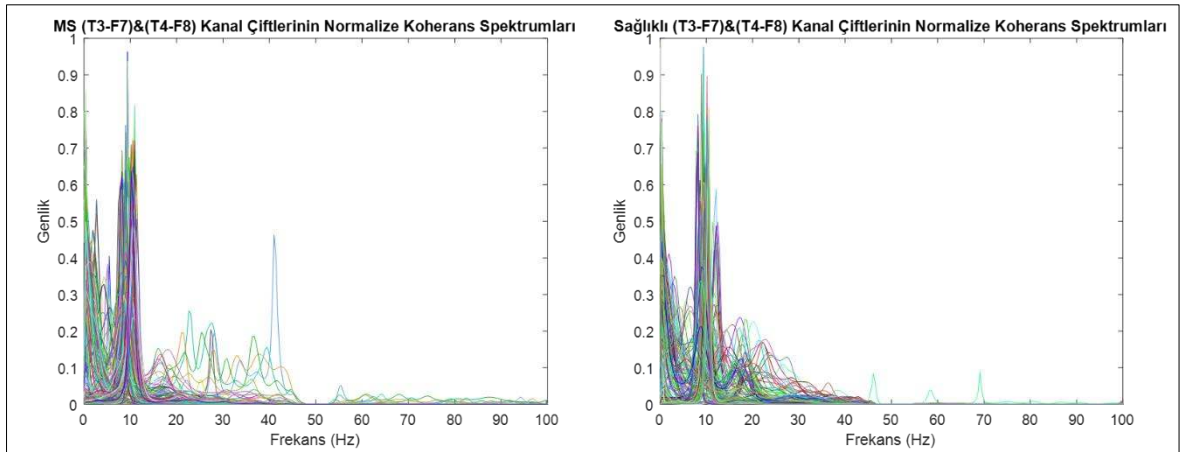
Şekil 4.6. (P3-O1) & (P4-O2) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



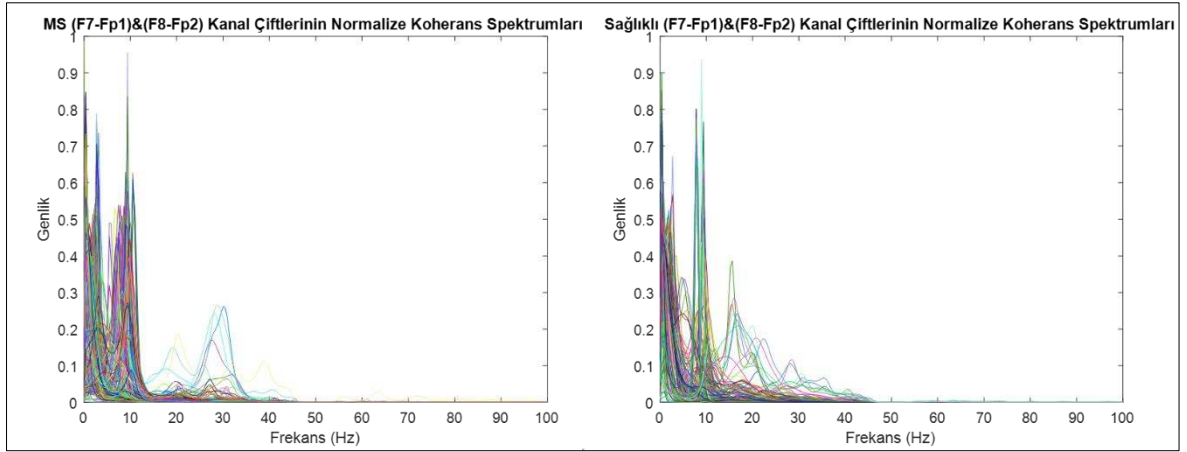
Şekil 4.7. (O1-T5) & (O2-T6) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



Şekil 4.8. (T5-T3) & (T6-T4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



Şekil 4.9. (T3-F7) & (T4-F8) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları

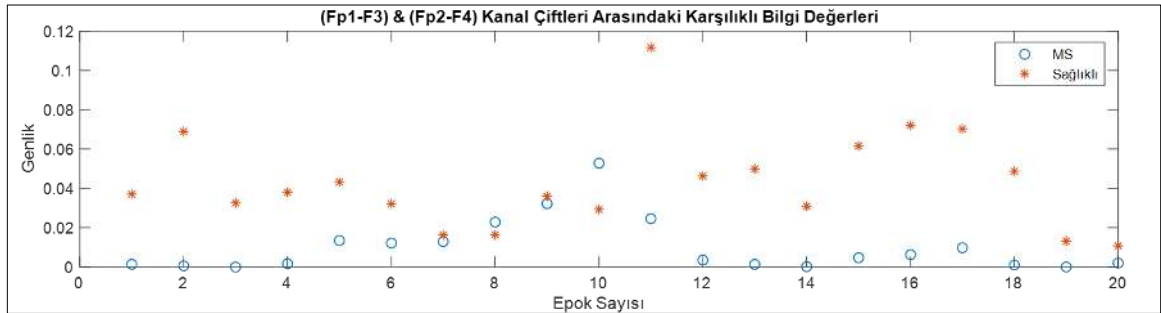


Şekil 4.10. (F7-Fp1) & (F8-Fp2) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları

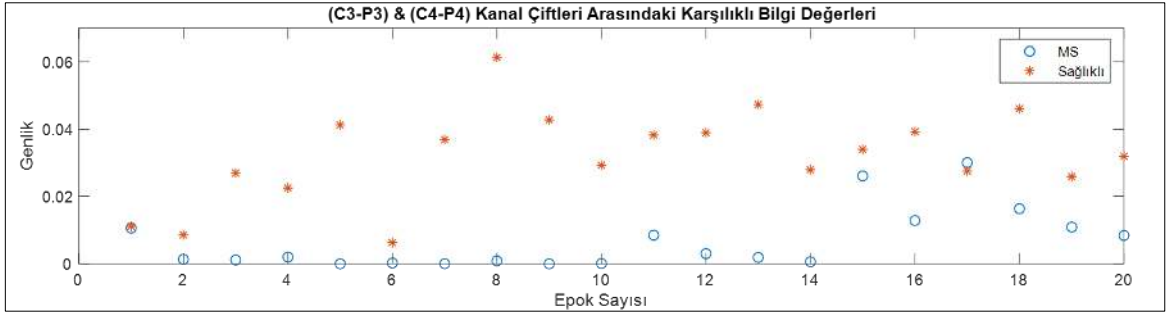
MS'li ve sağlıklı bireylerin her simetrik kanal çifti için koherans spektrumları incelendiğinde EEG sinyalinin alt bantlarına karşılık gelen ilgili frekanslarda farklılık gözlemlenmiştir. Bu farklılıklardan yola çıkılarak sırasıyla delta (0,5-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (13-30 Hz) ve gama (30-100 Hz) dalgalarının frekans aralığına karşılık gelen koherans eğri altında kalan alanlar hesaplanmıştır.

Ek olarak hemisferler arası bipolar kanal çiftlerinden elde edilen sinyallerin epok bazında karşılıklı bilgi değerleri hesaplanmıştır.

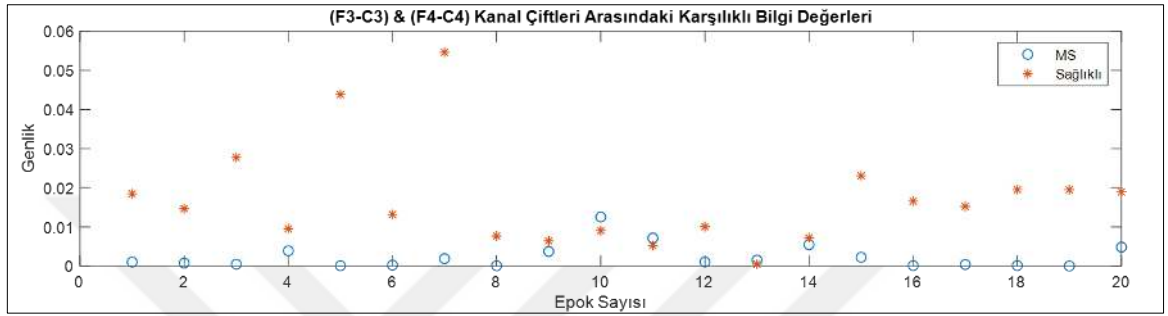
MS ve sağlıklı bireylere ait tüm simetrik bipolar kanal çiftlerinden elde edilen karşılıklı bilgi değerleri örnek olarak seçilen 20 epok için çizdirilmiştir (Şekil 4.11, Şekil 4.12, Şekil 4.13, Şekil 4.14, Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.17, Şekil 4.18).



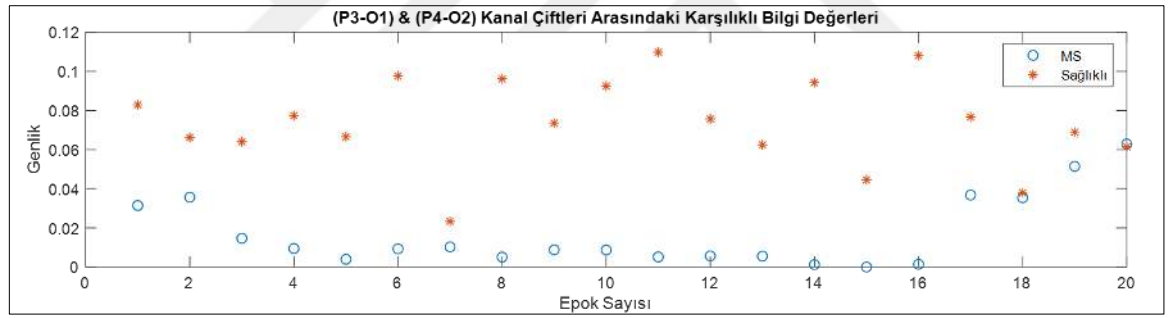
Şekil 4.11. (Fp1-F3) & (Fp2-F4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



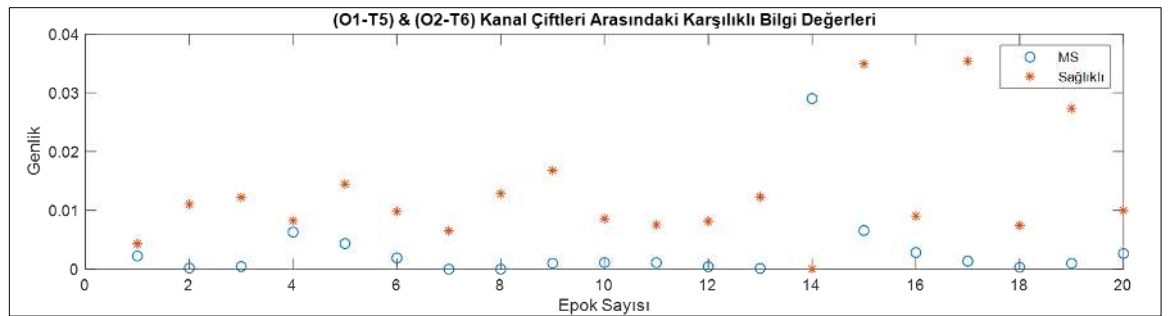
Şekil 4.12. (C3-P3) & (C4-P4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



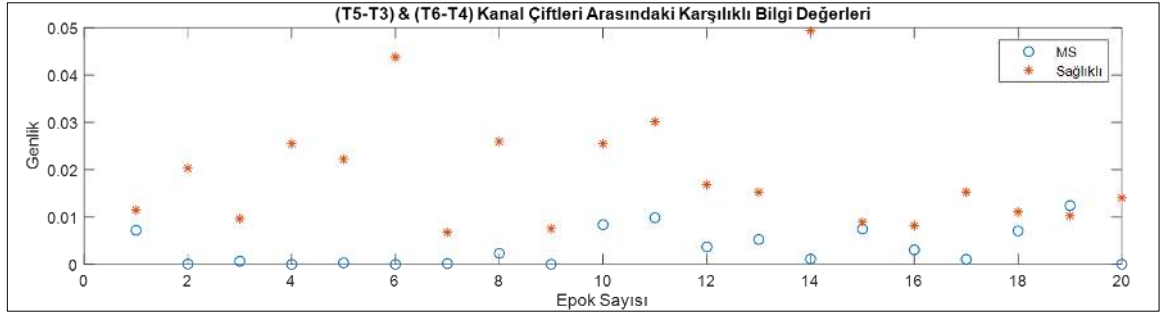
Şekil 4.13. (F3-C3) & (F4-C4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



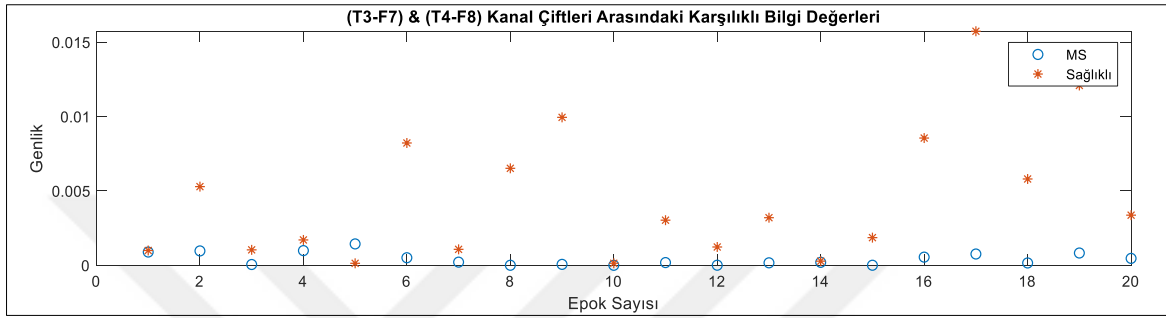
Şekil 4.14. (P3-O1) & (P4-O2) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



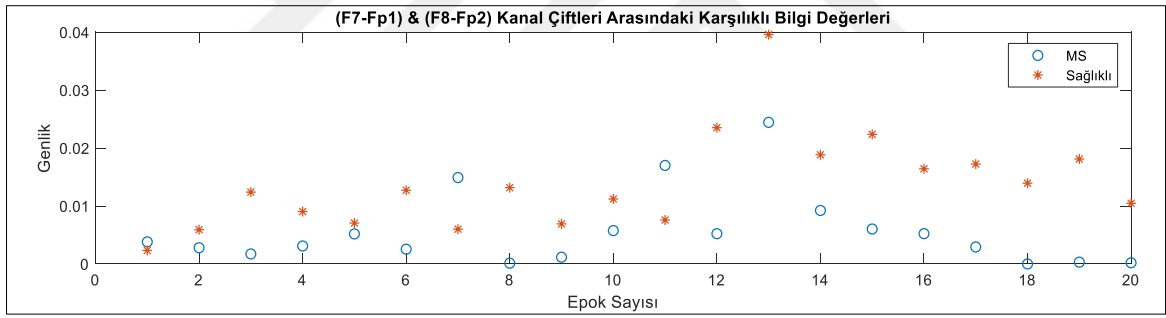
Şekil 4.15. (O1-T5) & (O2-T6) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



Şekil 4.16. (T5-T3) & (T6-T4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



Şekil 4.17. (T3-F7) & (T4-F8) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri

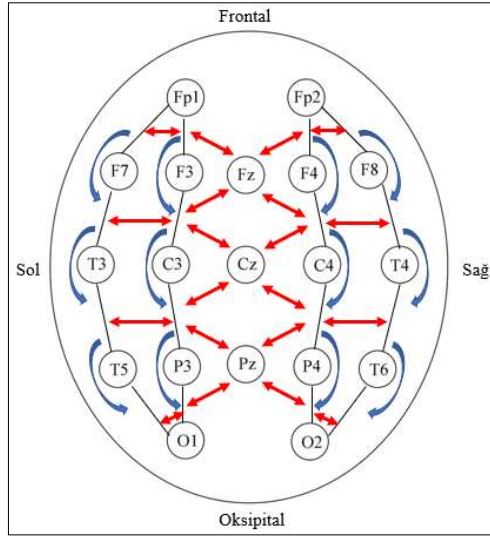


Şekil 4.18. (F7-Fp1) & (F8-Fp2) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri

Simetrik bipolar kanal çiftlerinin karşılıklı bilgi kestirimleri incelendiğinde MS ve sağlıklı bireyler arasında farklılıklar olduğu gözlemlenmektedir.

4.1.2. Hemisferler içi bipolar kanal çiftlerinin analizi

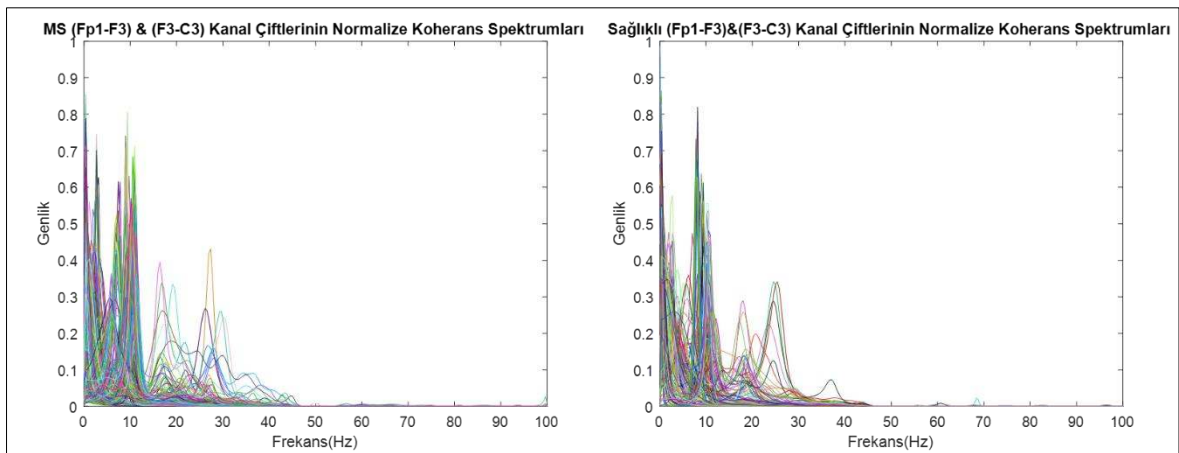
Hemisferler içi bipolar kanal çiftlerinin analizinde, incelenecek kanal kombinasyonları Şekil 4.19’da verilmiştir. Seçilen kanal çiftlerinin ardışık veya birbirine yakın bulunma durumlarına dikkat edilmiştir.



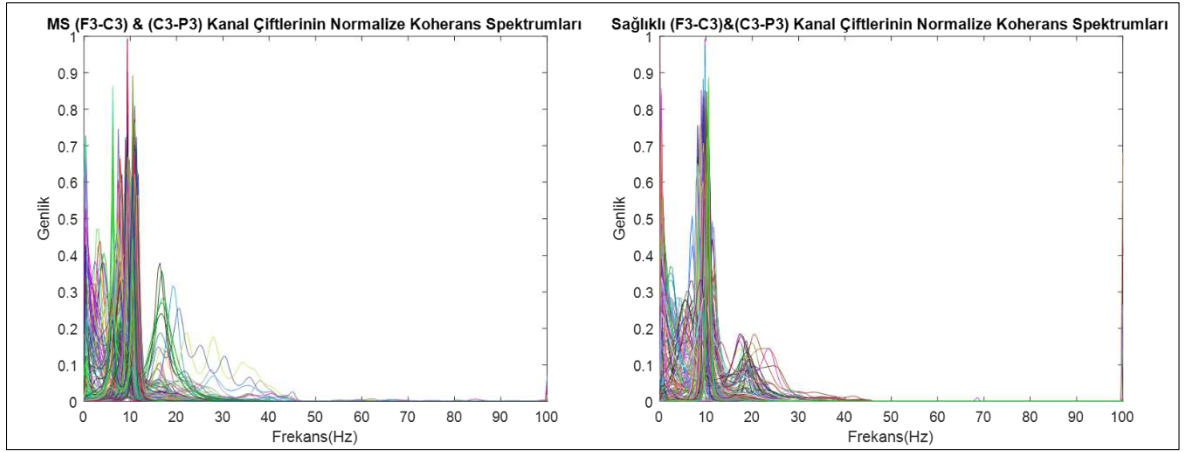
Şekil 4.19. Hemisferler içi belirlenen kanal çiftlerinin kombinasyonları

Hemisferler içi analizde sol hemisferde ve sağ hemisferde 16 bipolar kanal çifti ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Her iki hemisfer için belirlenen tüm bipolar kanal çiftlerinden elde edilen EEG sinyallerine yukarıda da anlatıldığı gibi bir ön işlem olmaksızın epok bazında koherans spektrumları hesaplanmıştır. Koherans spektrumunun elde edilebilmesi için Burg yöntemi kullanılmış ve yöntemin derecesi 23 olarak belirlenmiştir.

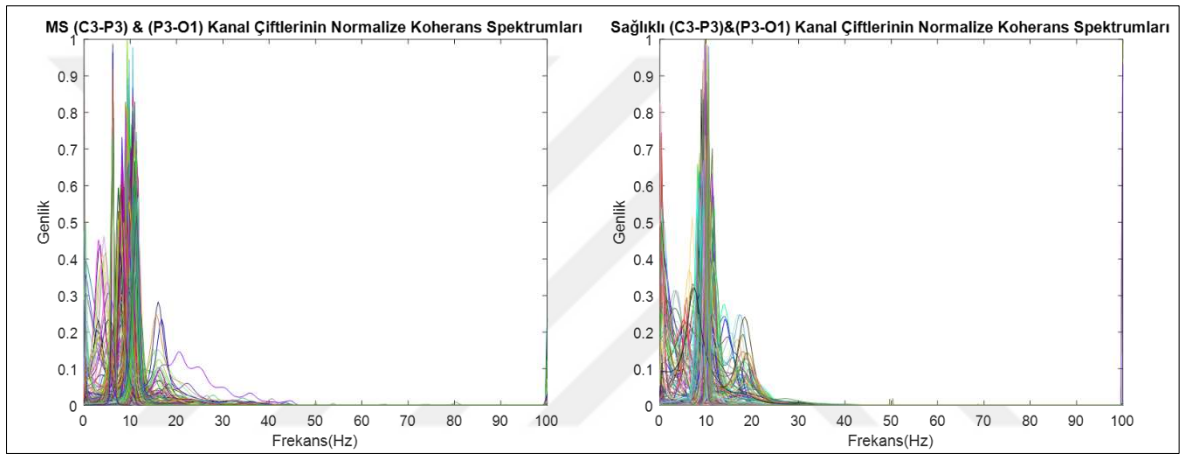
Sol hemisferde bulunan tüm kanal çiftlerinin kombinasyonları için normalize koherans spektrumları ayrı ayrı grafiklerde çizdirilmiştir (Şekil 4.20, Şekil 4.21, Şekil 4.22, Şekil 4.23, Şekil 4.24, Şekil 4.25, Şekil 4.26, Şekil 4.27, Şekil 4.28, Şekil 4.29, Şekil 4.30, Şekil 4.31, Şekil 4.32, Şekil 4.33, Şekil 4.34, Şekil 4.35).



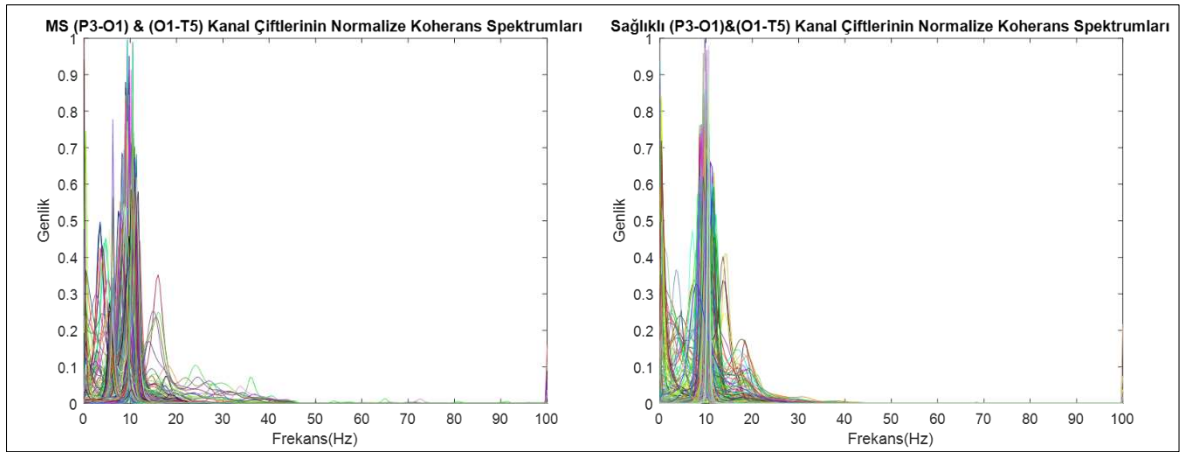
Şekil 4.20. (Fp1-F3) & (F3-C3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



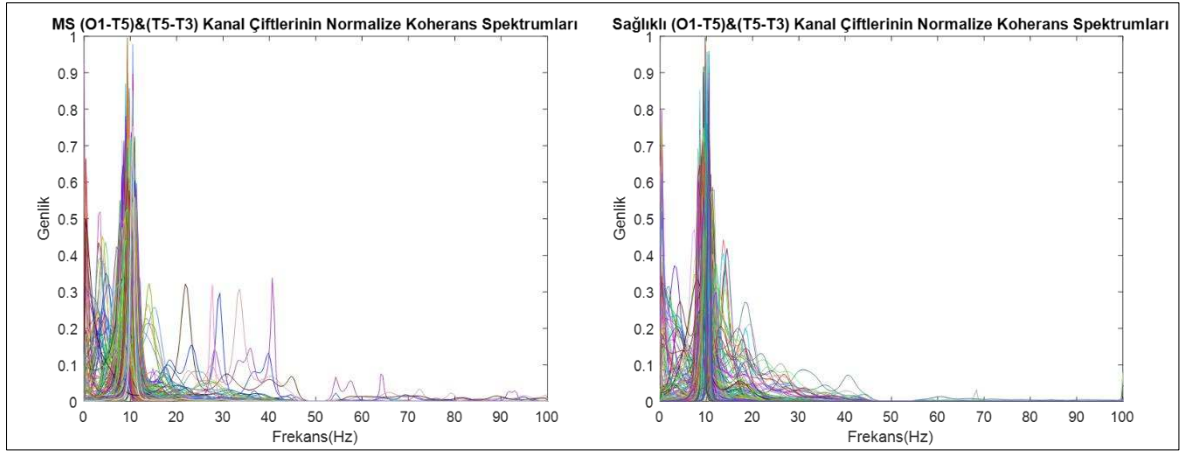
Şekil 4.21. (F3-C3) & (C3-P3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



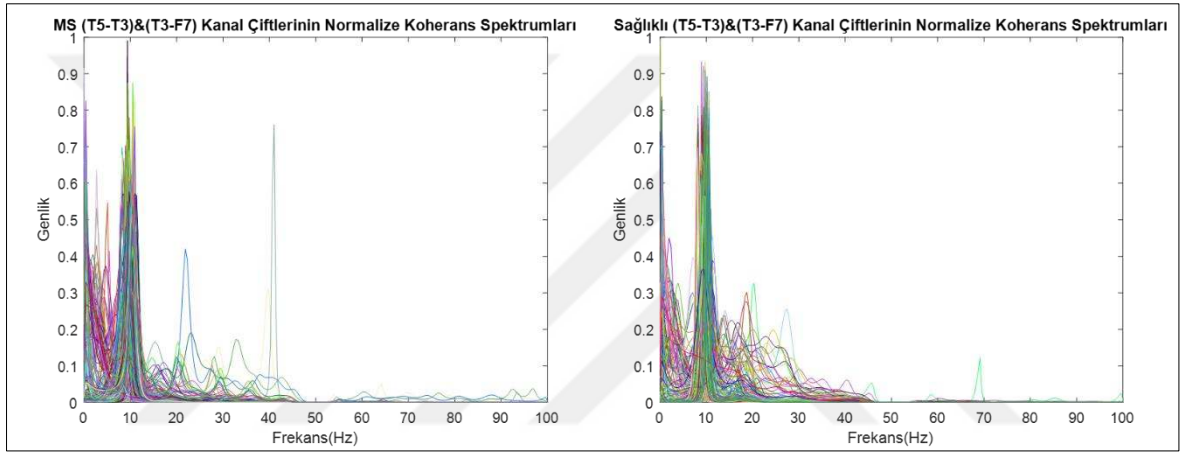
Şekil 4.22. (C3-P3) & (P3-O1) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



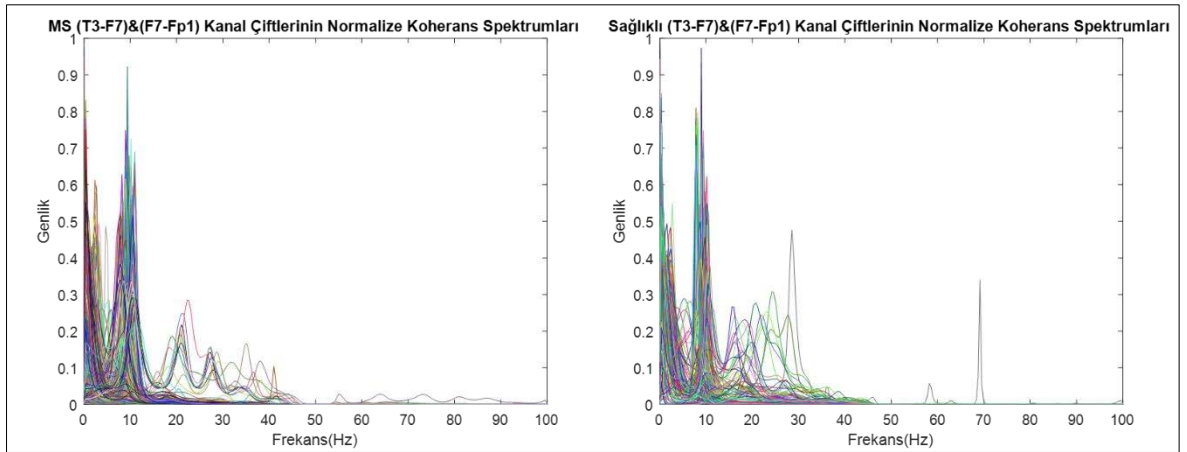
Şekil 4.23. (P3-O1) & (O1-T5) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



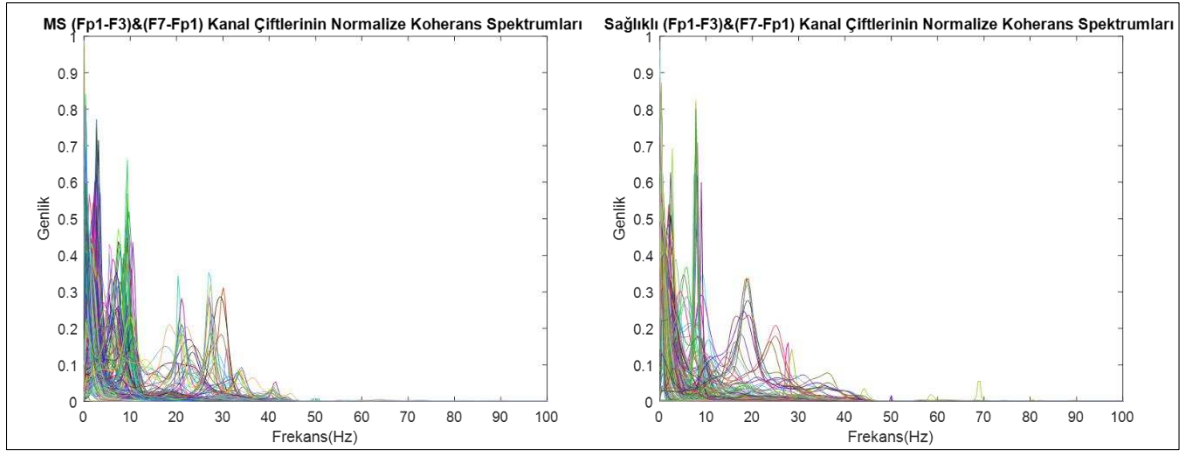
Şekil 4.24. (O1-T5) & (T5-T3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



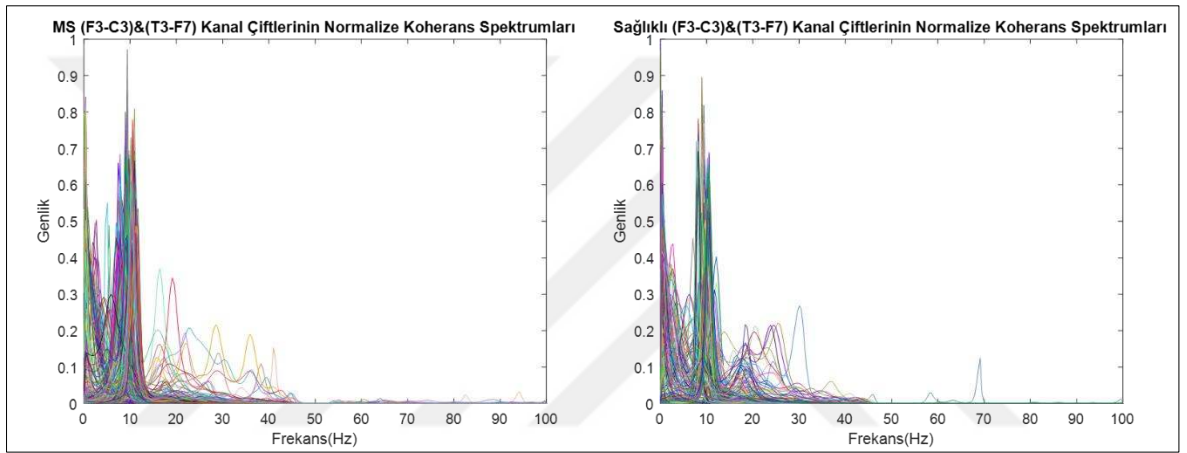
Şekil 4.25. (T5-T3) & (T3-F7) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



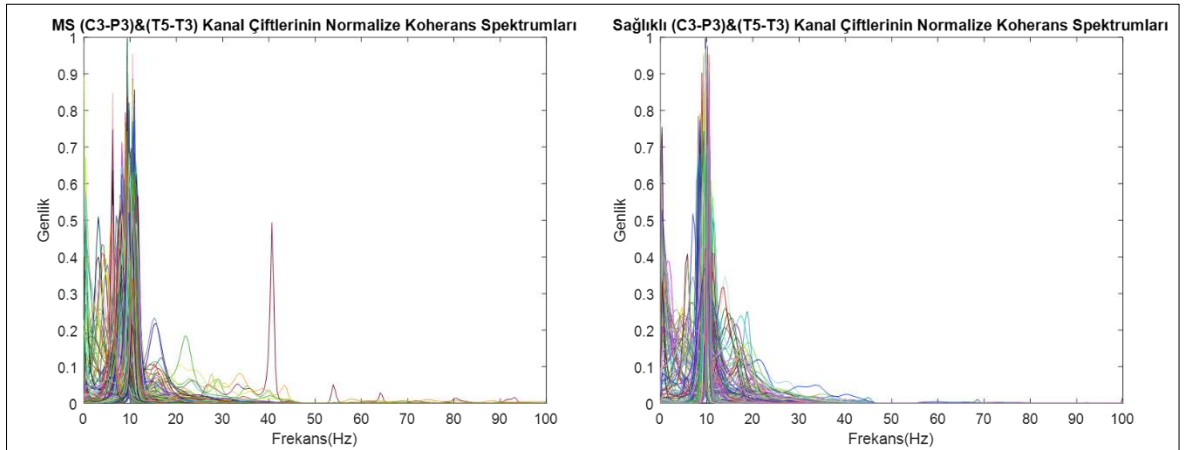
Şekil 4.26. (T3-F7) & (F7-Fp1) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



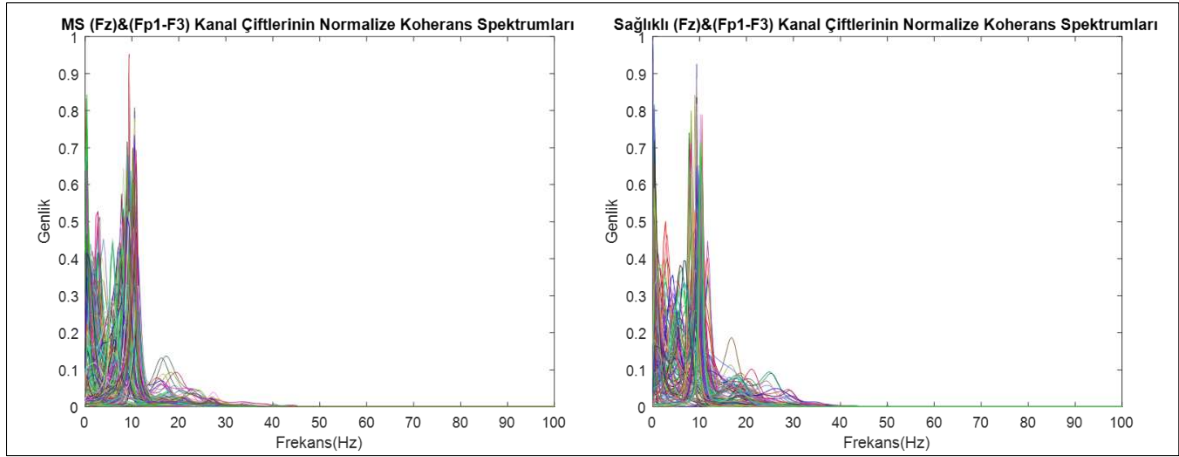
Şekil 4.27. (Fp1-F3) & (F7-Fp1) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



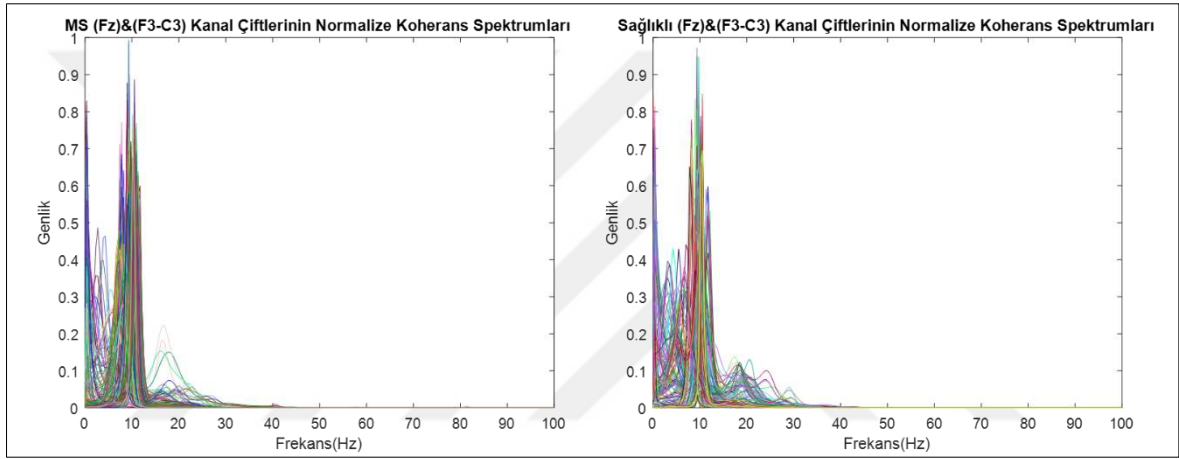
Şekil 4.28. (F3-C3) & (T3-F7) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



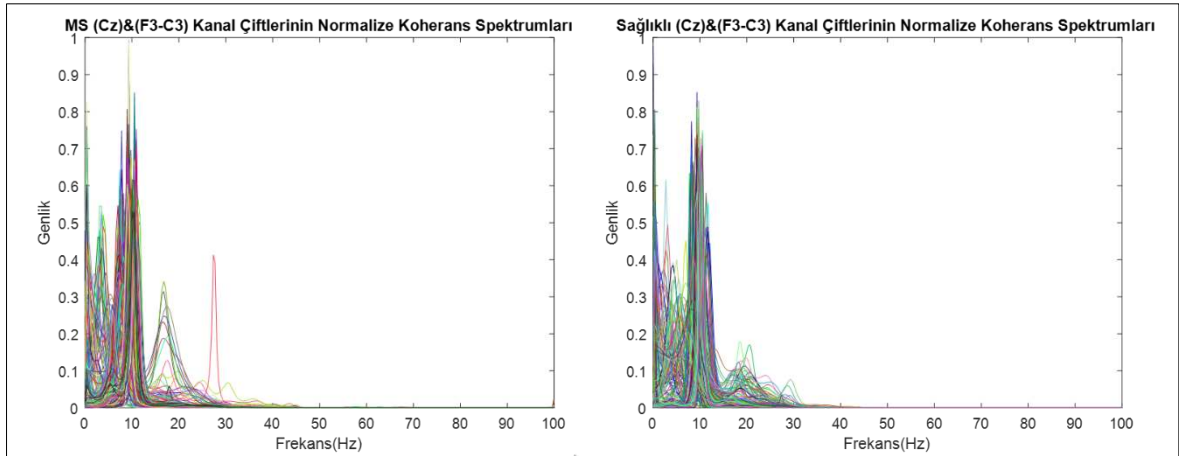
Şekil 4.29. (C3-P3) & (T5-T3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



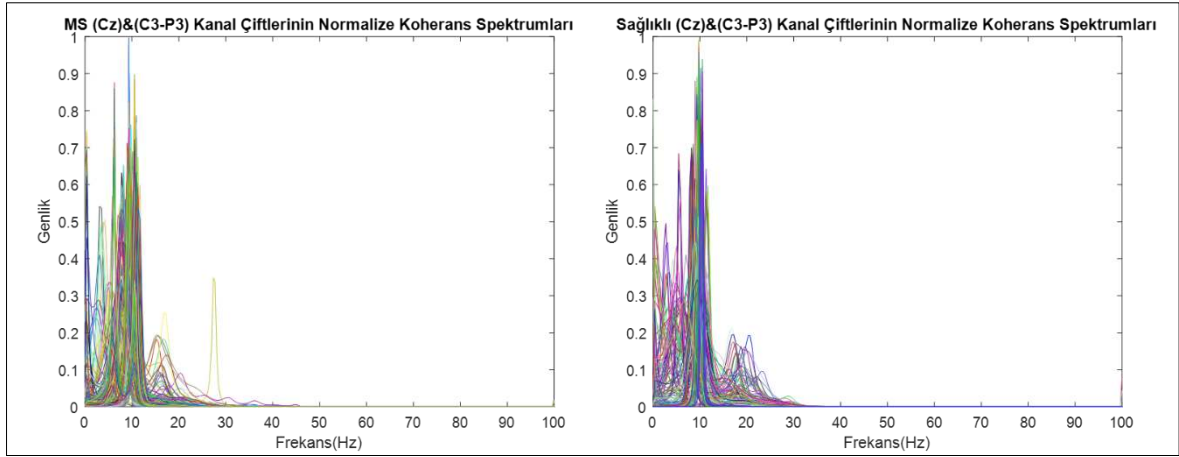
Şekil 4.30. (Fz) & (Fp1-F3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



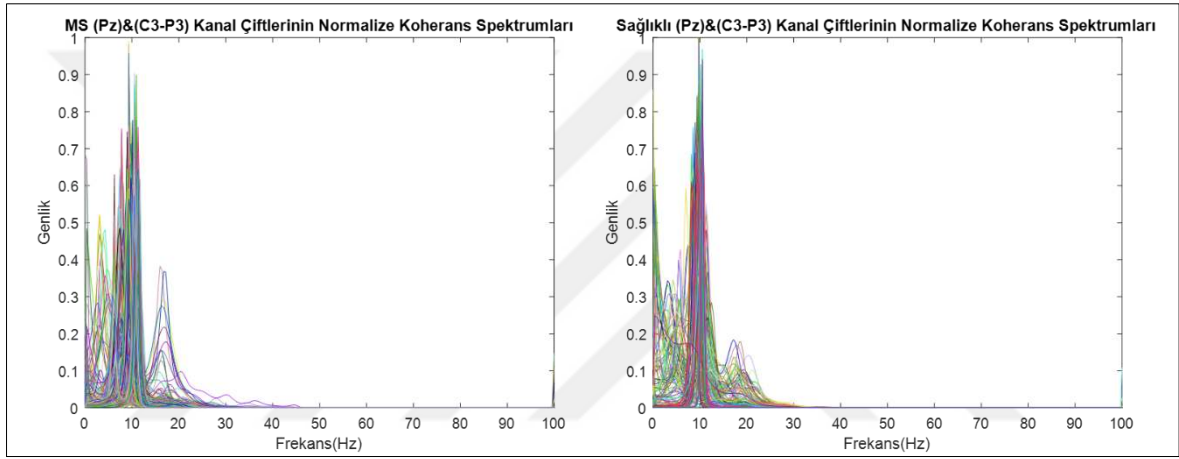
Şekil 4.31. (Fz) & (F3-C3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



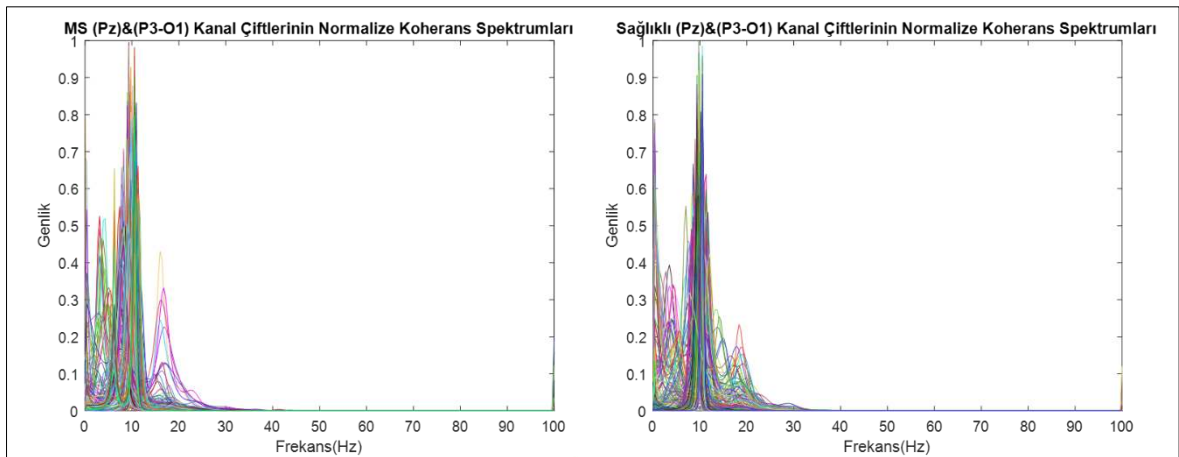
Şekil 4.32. (Cz) & (F3-C3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



Şekil 4.33. (Cz) & (C3-P3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



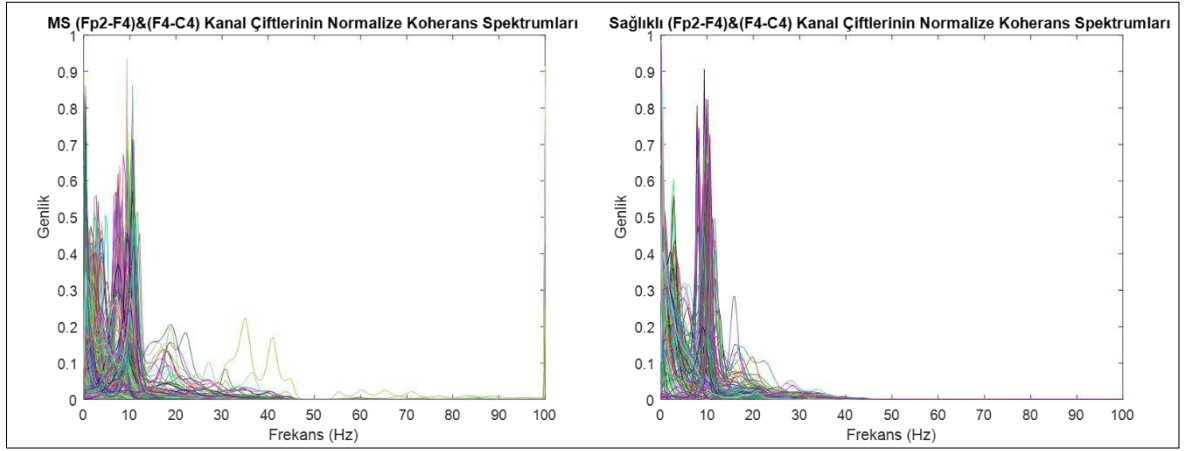
Şekil 4.34. (Pz) & (C3-P3) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



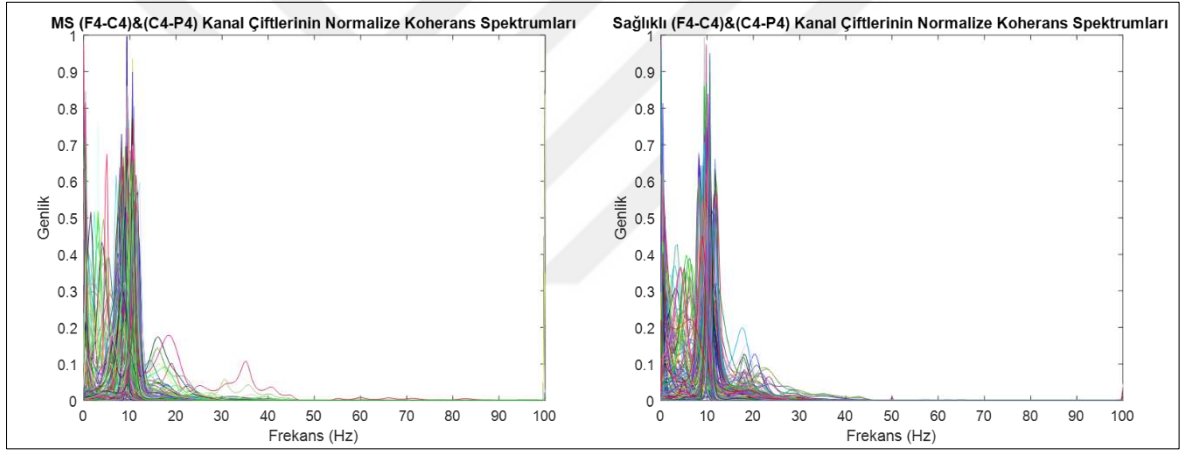
Şekil 4.35. (Pz) & (P3-O1) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları

Sağ hemisferde bulunan tüm kanal çiftlerinin kombinasyonları için normalize koherans spektrumları ayrı ayrı grafiklerde çizdirilmiştir (Şekil 4.36, Şekil 4.37, Şekil 4.38,

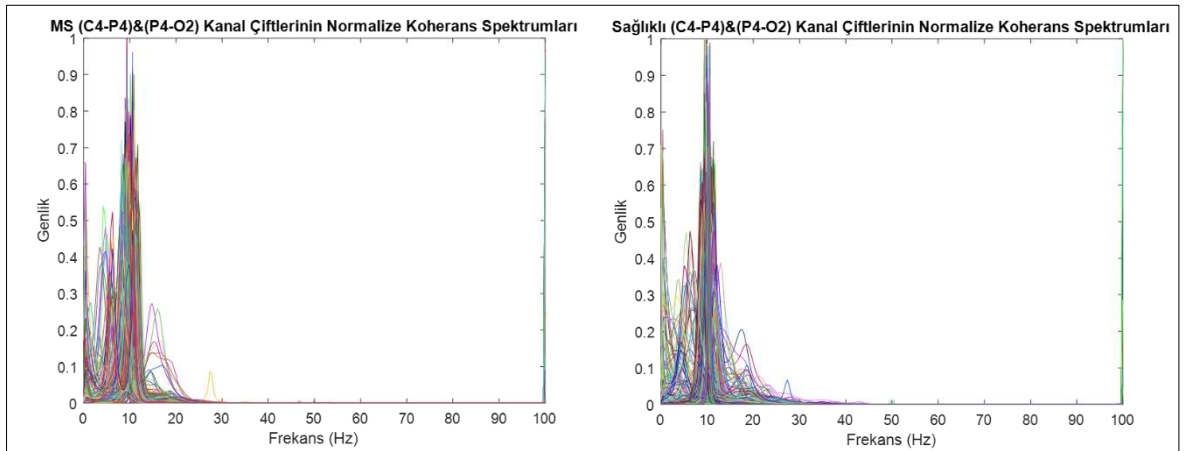
Şekil 4.39, Şekil 4.40, Şekil 4.41, Şekil 4.42, Şekil 4.42, Şekil 4.43, Şekil 4.44, Şekil 4.45, Şekil 4.46, Şekil 4.47, Şekil 4.48, Şekil 4.49, Şekil 4.50, Şekil 4.51).



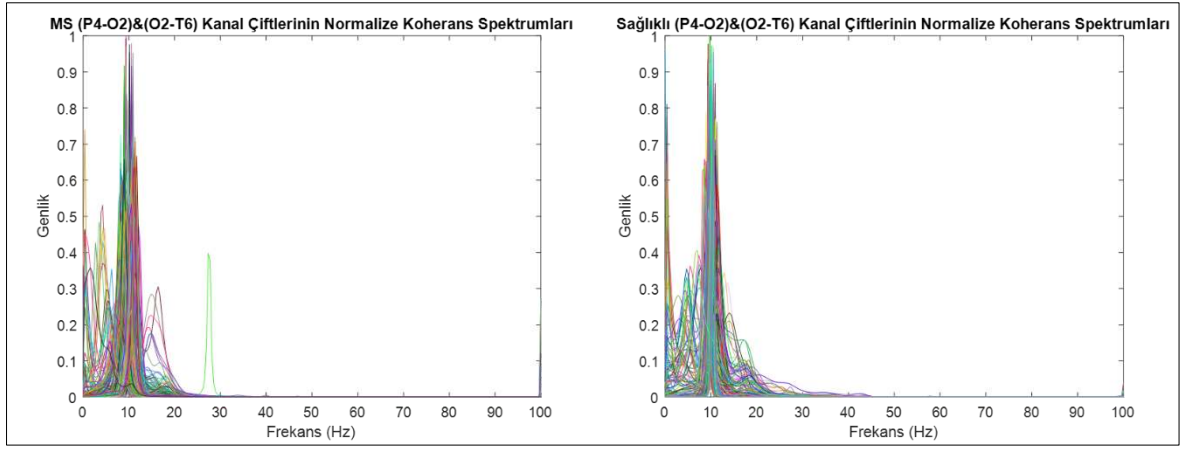
Şekil 4.36. (Fp2-F4) & (F4-C4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



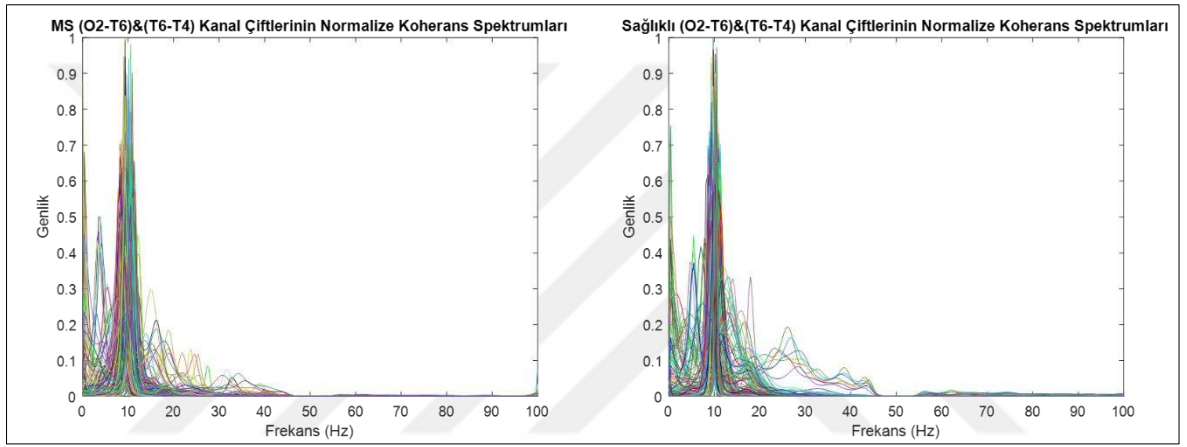
Şekil 4.37. (F4-C4) & (C4-P4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



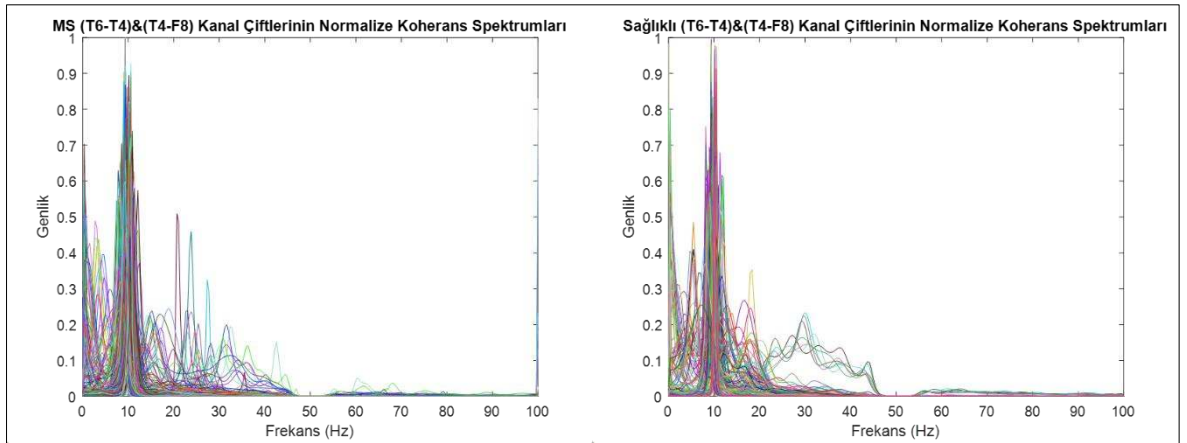
Şekil 4.38. (C4-P4) & (P4-O2) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



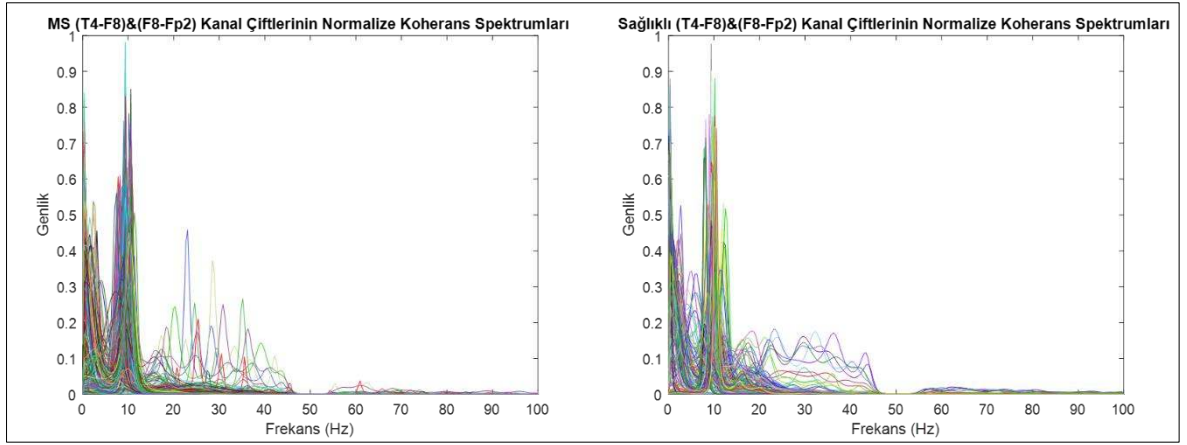
Şekil 4.39. (P4-O2) & (O2-T6) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



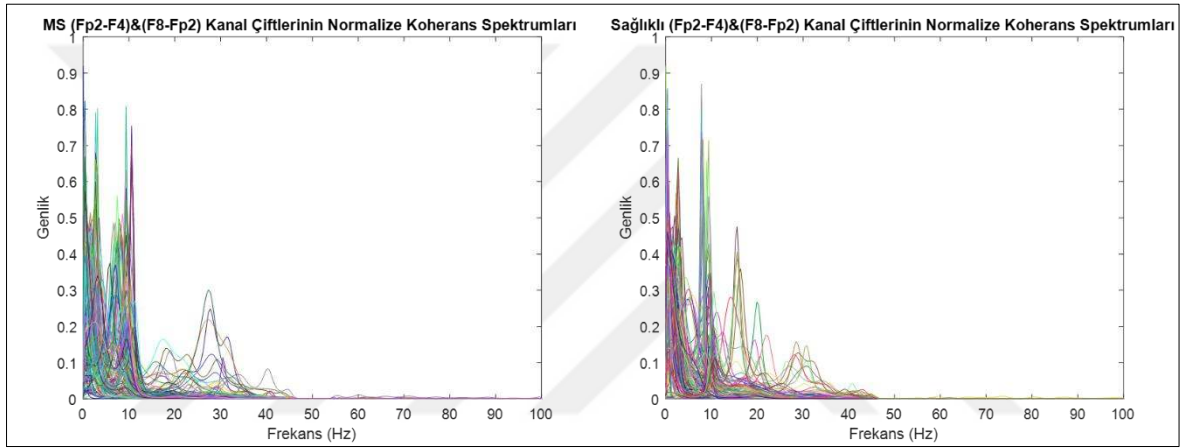
Şekil 4.40. (O2-T6) & (T6-T4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



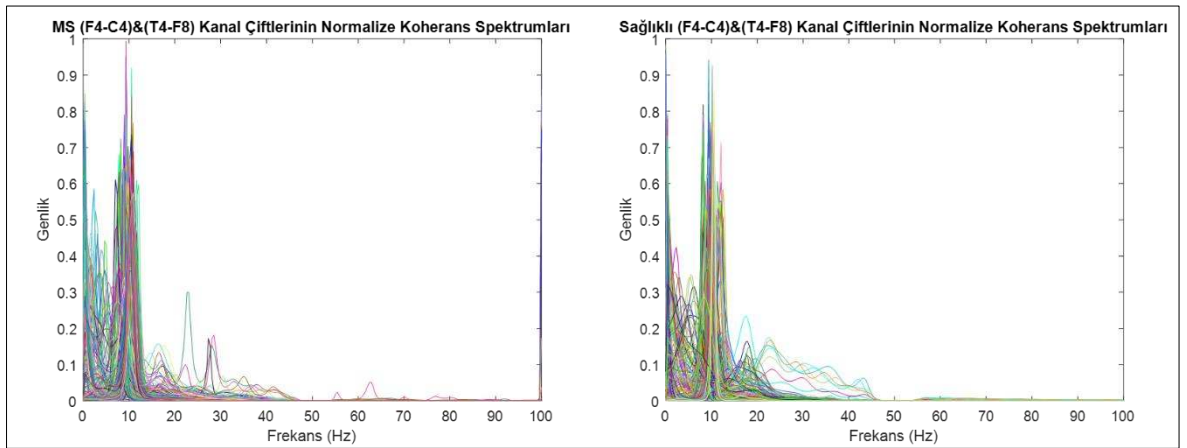
Şekil 4.41. (T6-T4) & (T4-F8) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



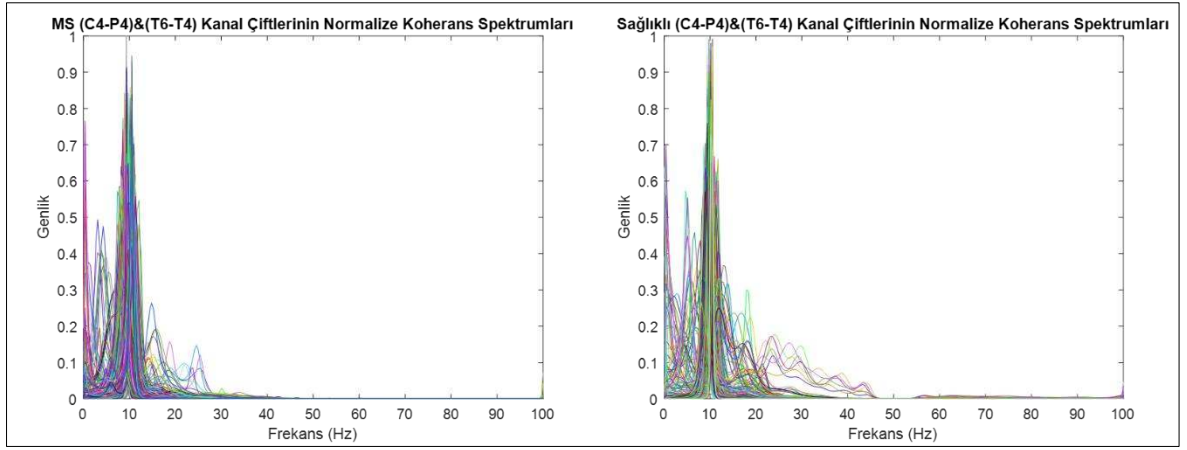
Şekil 4.42. (T4-F8) & (F8- Fp2) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



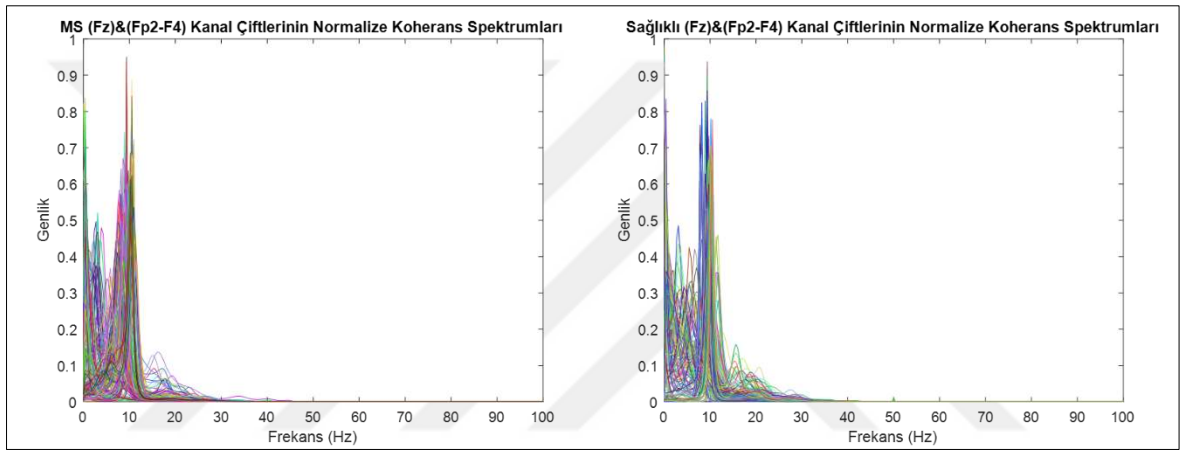
Şekil 4.43. (Fp2-F4) & (F8- Fp2) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



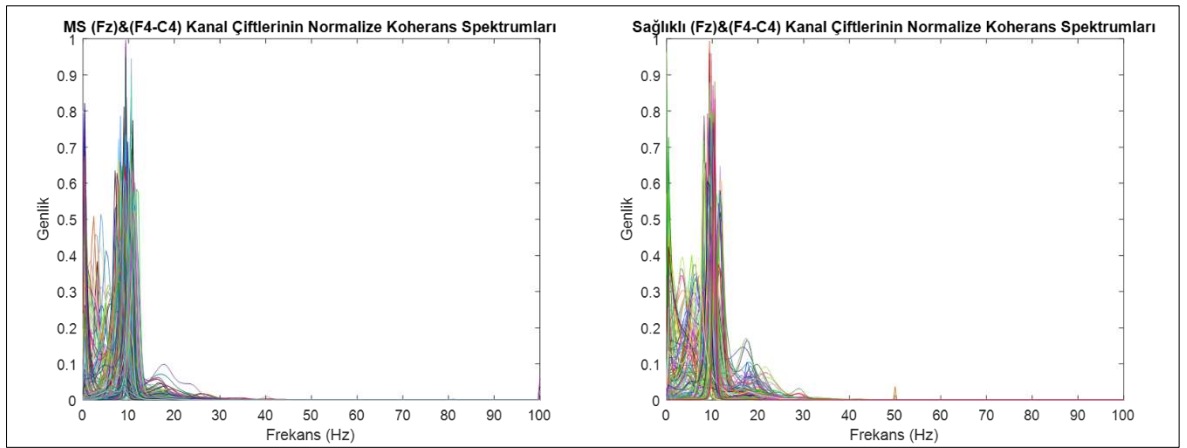
Şekil 4.44. (F4-C4) & (T4-F8) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



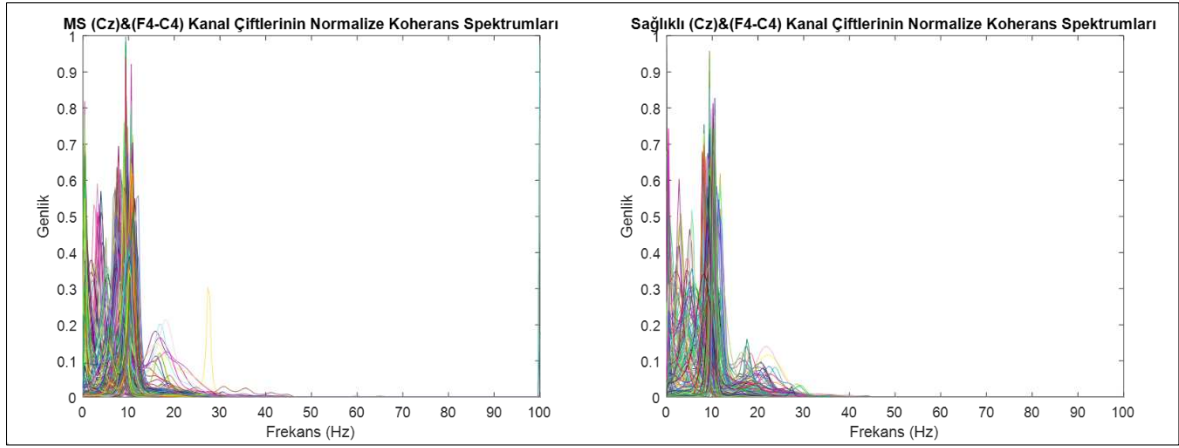
Şekil 4.45. (C4-P4) & (T6-T4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



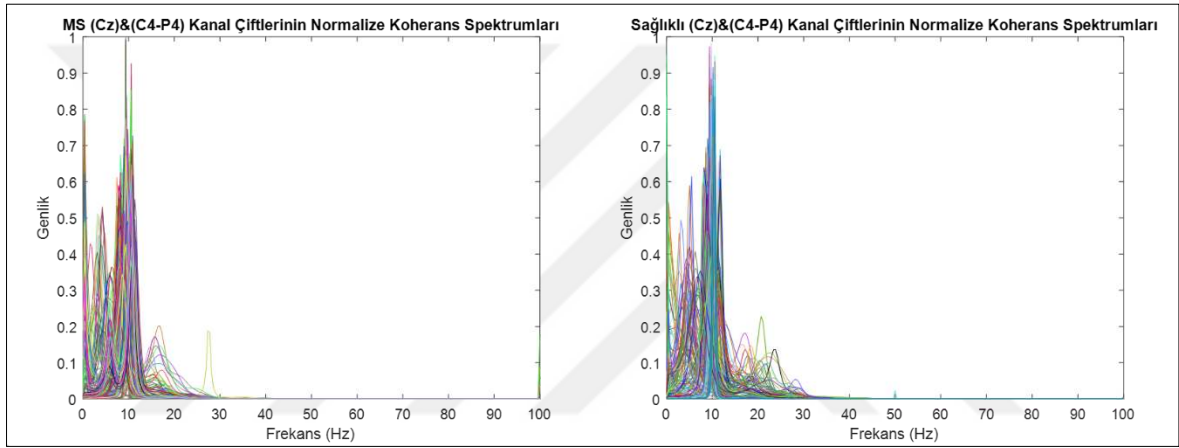
Şekil 4.46. (Fz) & (Fp2-F4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



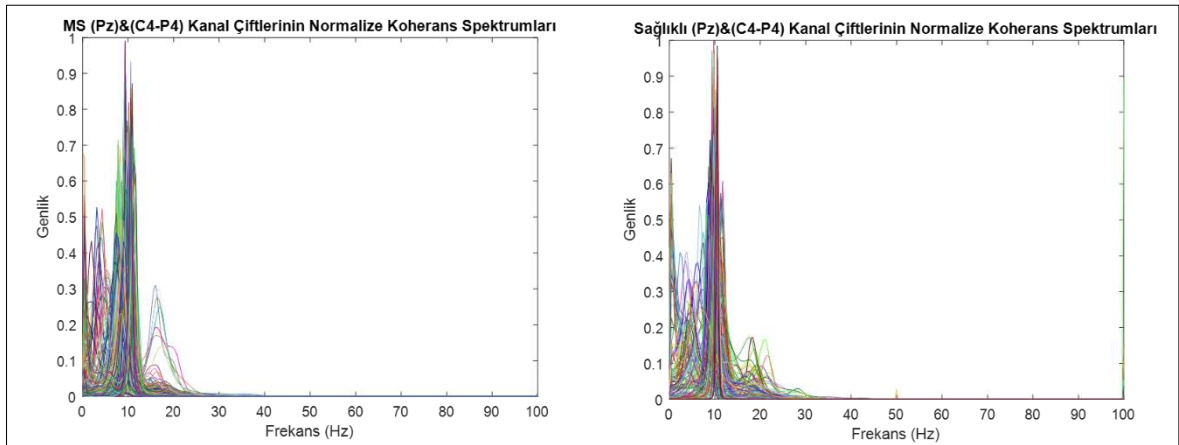
Şekil 4.47. (Fz) & (F4-C4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



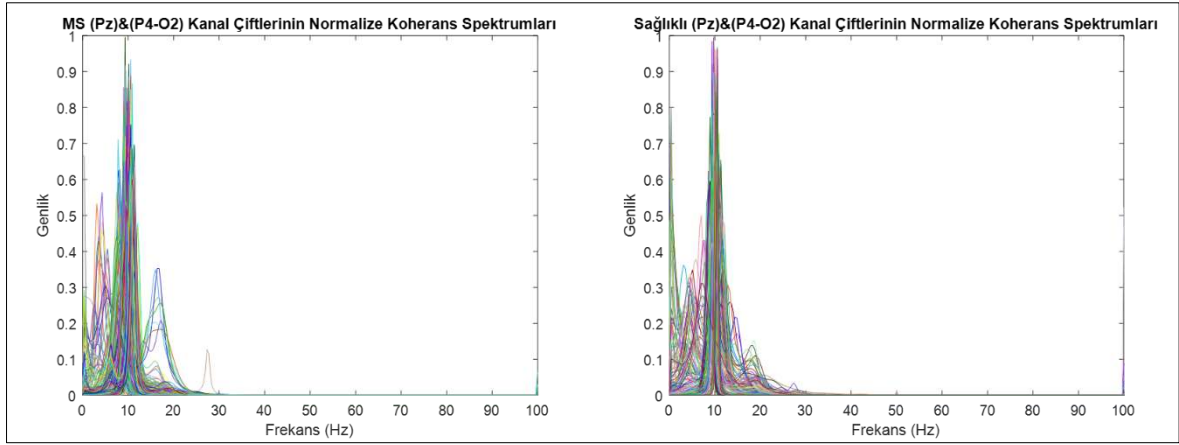
Şekil 4.48. (Cz) & (F4-C4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



Şekil 4.49. (Cz) & (C4-P4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları



Şekil 4.50. (Pz) & (C4-P4) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları

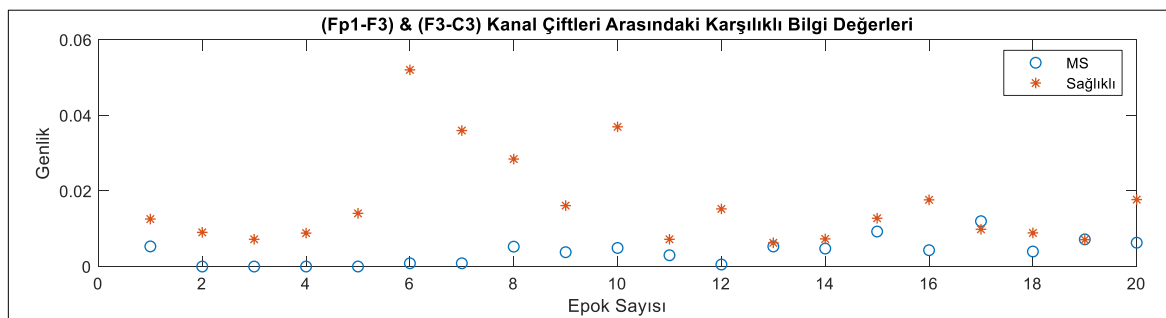


Şekil 4.51. (Pz) & (P4-O2) kanal çiftlerinin normalize koherans spektrumları

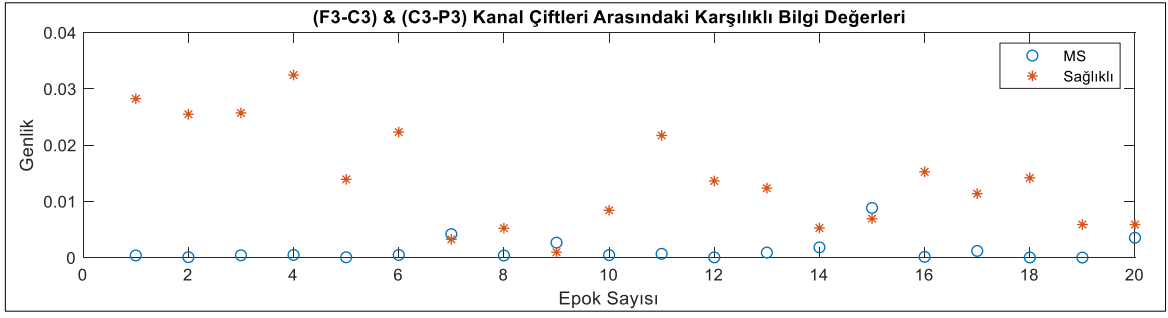
Sol hemisfer ve sağ hemisferden elde edilen koherans spektrumları MS'li ve sağlıklı bireyler için ayrı ayrı incelendiğinde, EEG'nin delta (0,5-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (13-30 Hz) ve gama (30-100 Hz) alt bantlarına karşılık gelen frekans bölgelerinde farklılıklar gözlemlenmiştir. Bu farklılıkları daha iyi belirleyebilmek adına koherans eğrilerinde tüm alt bantların frekans bölgelerine karşılık gelen alanlar elde edilmiştir.

Aynı zamanda, her hemisferde bulunan eşlenik kanal çiftlerinin karşılıklı bilgi değerleri de hesaplanmıştır.

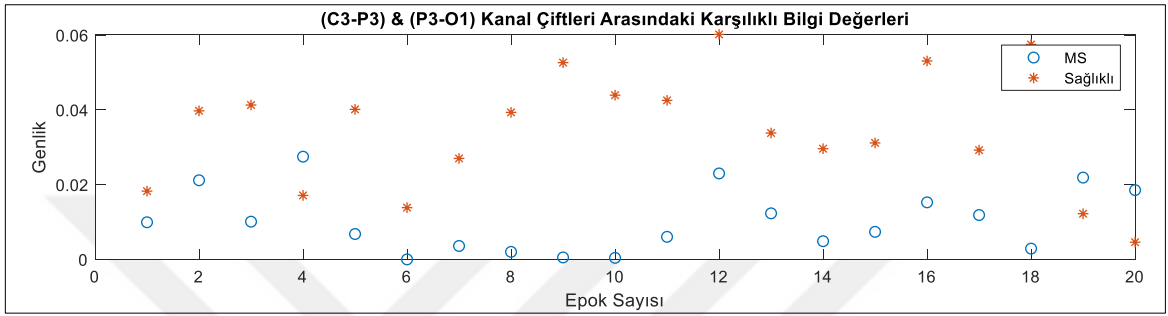
Sol hemisferde incelenen bipolar kanal çiftlerinin karşılıklı bilgi kestirimlerini içeren grafikler sırasıyla verilmiştir (Şekil 4.52, Şekil 4.53, Şekil 4.53, Şekil 4.54, Şekil 4.55, Şekil 4.56, Şekil 4.57, Şekil 4.58, Şekil 4.59, Şekil 4.60, Şekil 4.61, Şekil 4.62, Şekil 4.63, Şekil 4.64, Şekil 4.65, Şekil 4.66, Şekil 4.67).



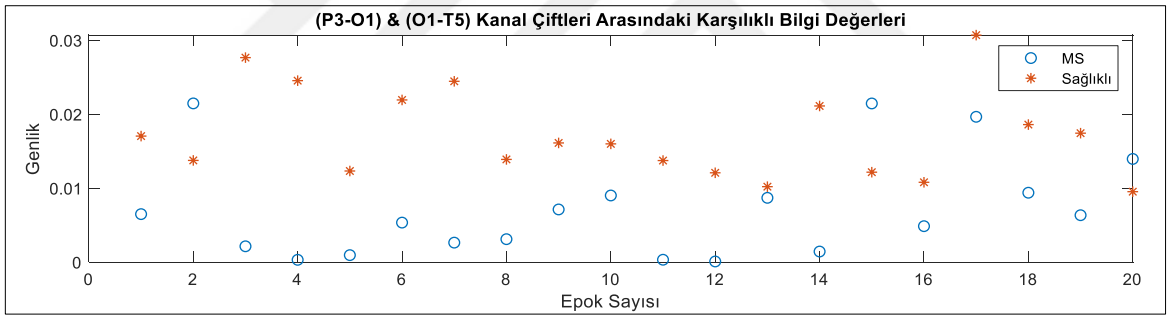
Şekil 4.52. (Fp1-F3) & (F3-C3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



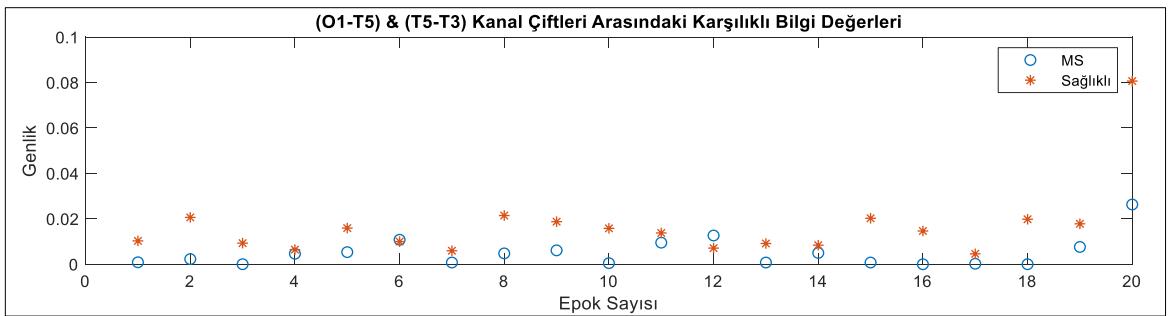
Şekil 4.53. (F3-C3) & (C3-P3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



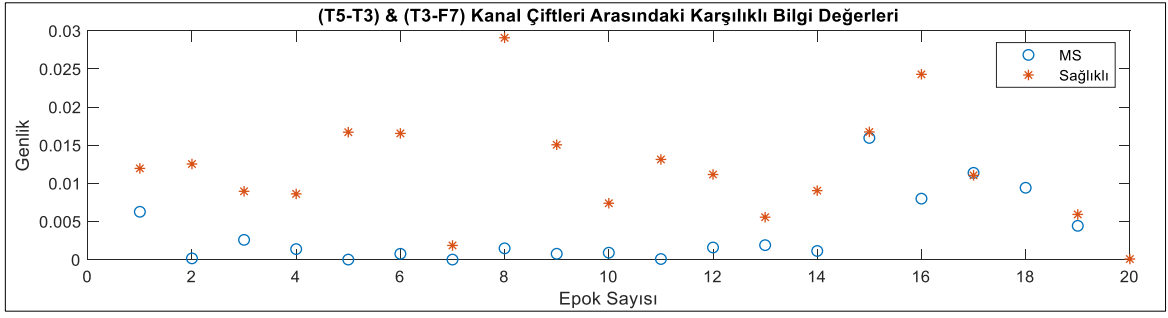
Şekil 4.54. (C3-P3) & (P3-O1) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



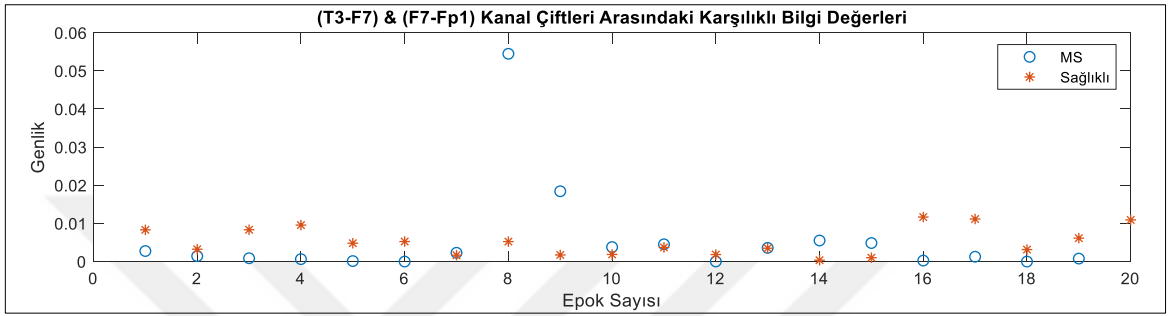
Şekil 4.55. (P3-O1) & (O1-T5) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



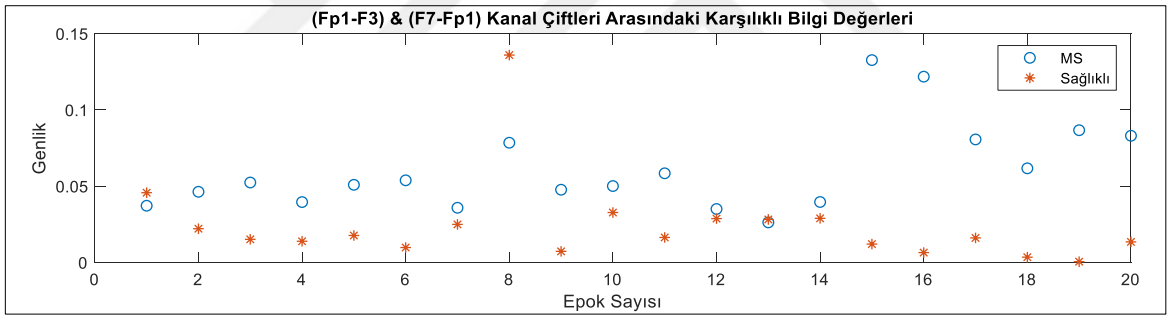
Şekil 4.56. (O1-T5) & (T5-T3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



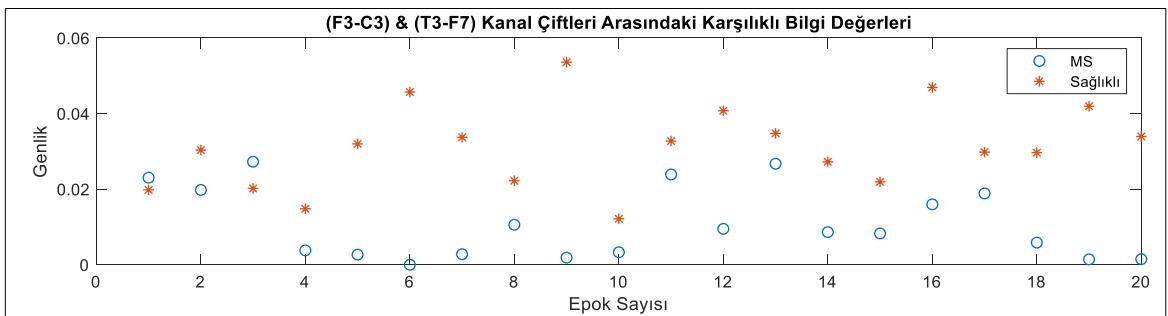
Şekil 4.57. (T5-T3) & (T3-F7) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



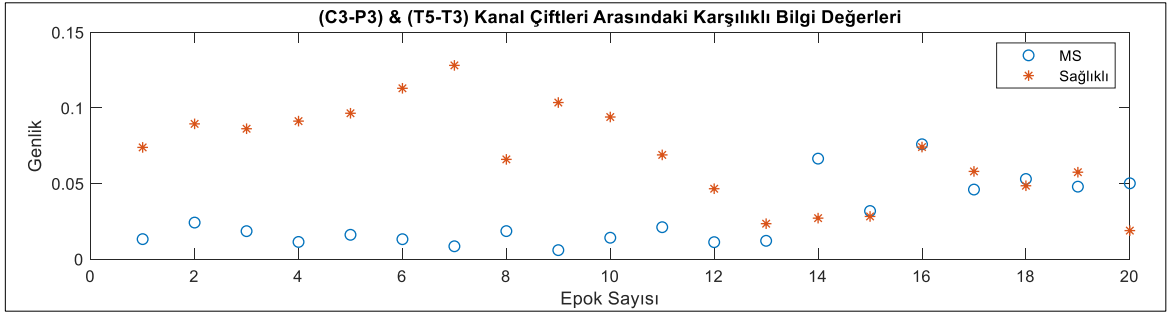
Şekil 4.58. (T3-F7) & (F7-Fp1) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



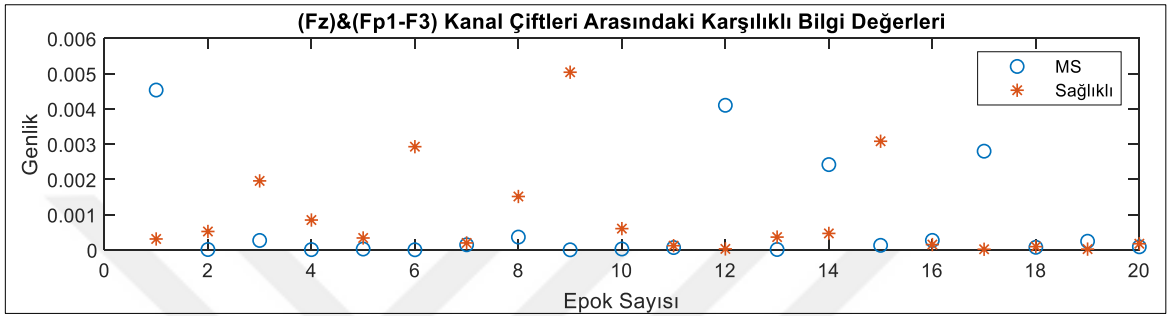
Şekil 4.59. (Fp1-F3) & (F7-Fp1) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



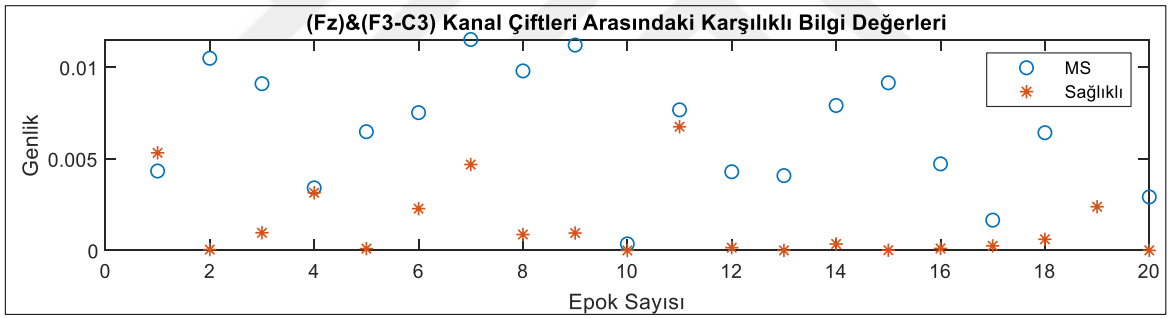
Şekil 4.60. (F3-C3) & (T3-F7) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



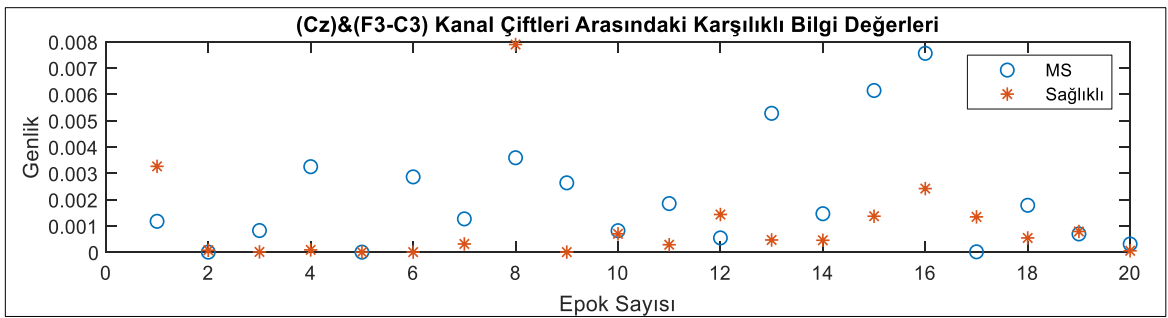
Şekil 4.61. (C3-P3) & (T5-T3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



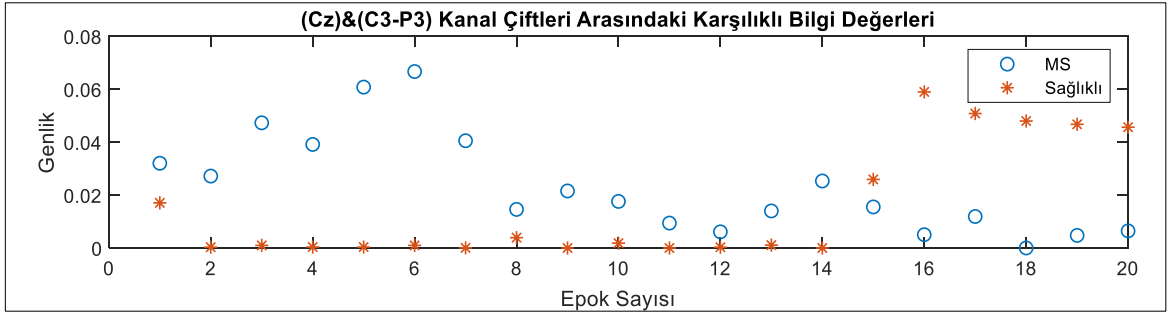
Şekil 4.62. (Fz) & (Fp1-F3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



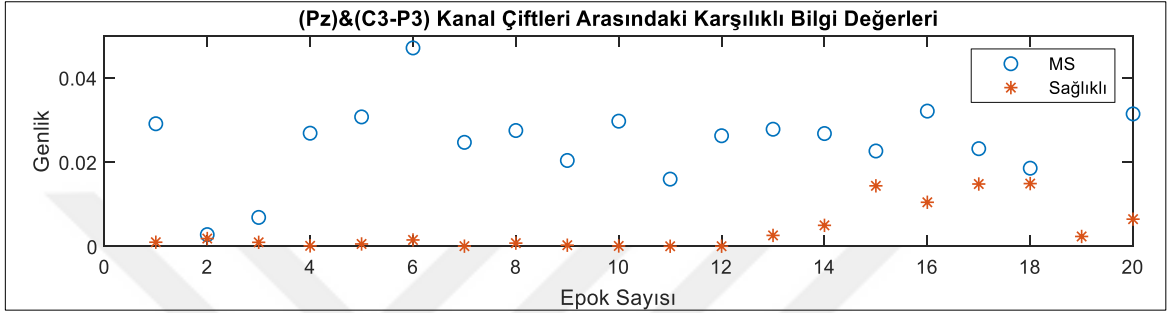
Şekil 4.63. (Fz) & (F3-C3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



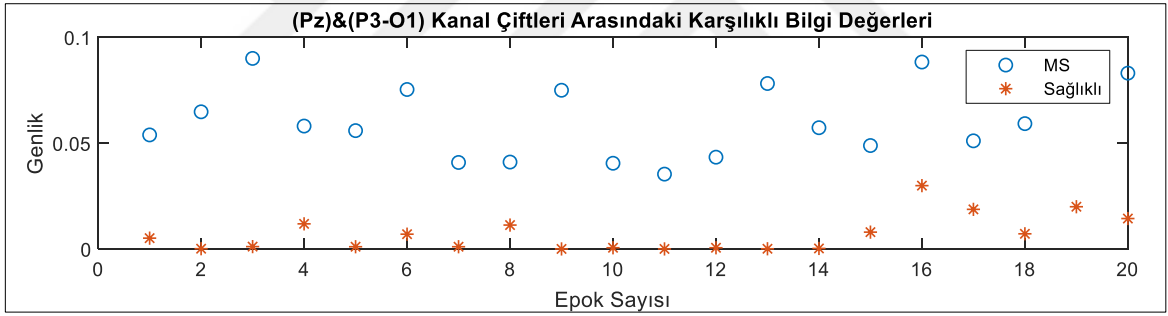
Şekil 4.64. (Cz) & (F3-C3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



Şekil 4.65. (Cz) & (C3-P3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri

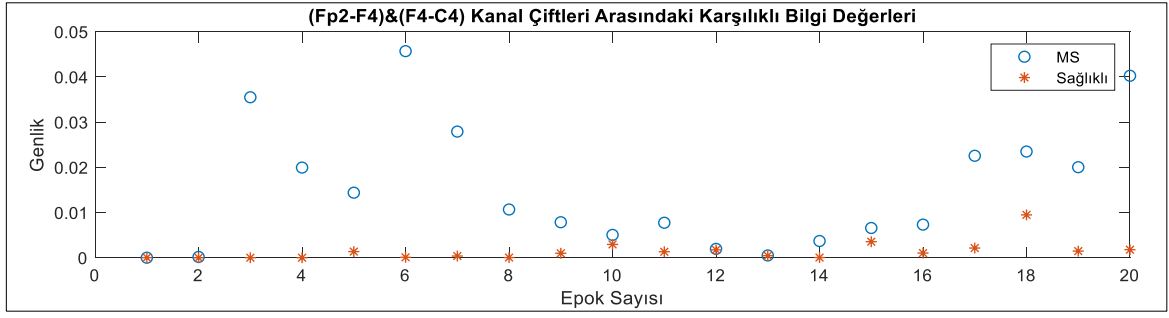


Şekil 4.66. (Pz) & (C3-P3) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri

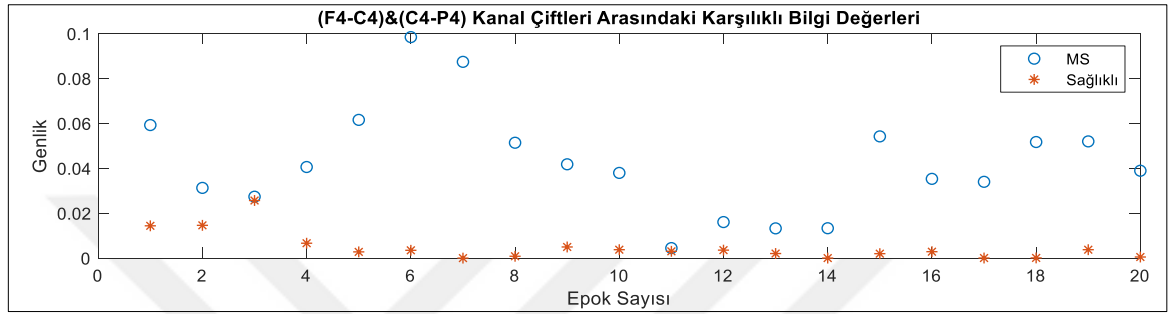


Şekil 4.67. (Pz) & (P3-O1) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri

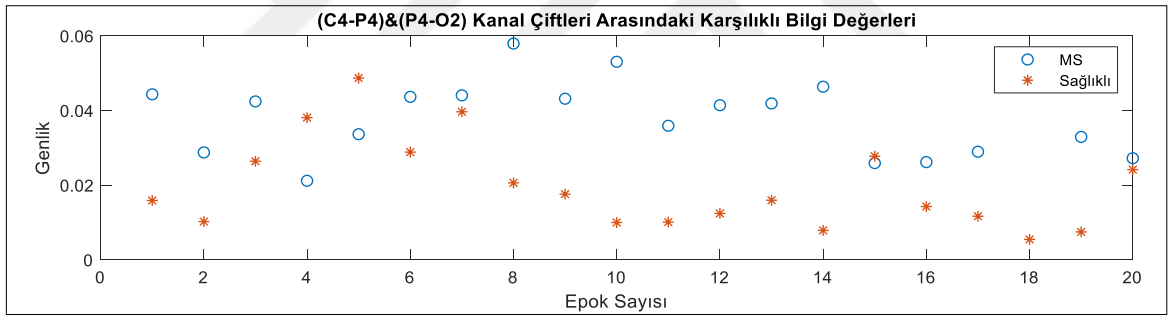
Sağ hemisferde incelenen bipolar kanal çiftlerinin karşılıklı bilgi kestirimlerini içeren grafikler sırasıyla verilmiştir (Şekil 4.68, Şekil 4.69, Şekil 4.70, Şekil 4.71, Şekil 4.72, Şekil 4.73, Şekil 4.74, Şekil 4.75, Şekil 4.76, Şekil 4.77, Şekil 4.78, Şekil 4.79, Şekil 4.80, Şekil 4.81, Şekil 4.82, Şekil 4.83).



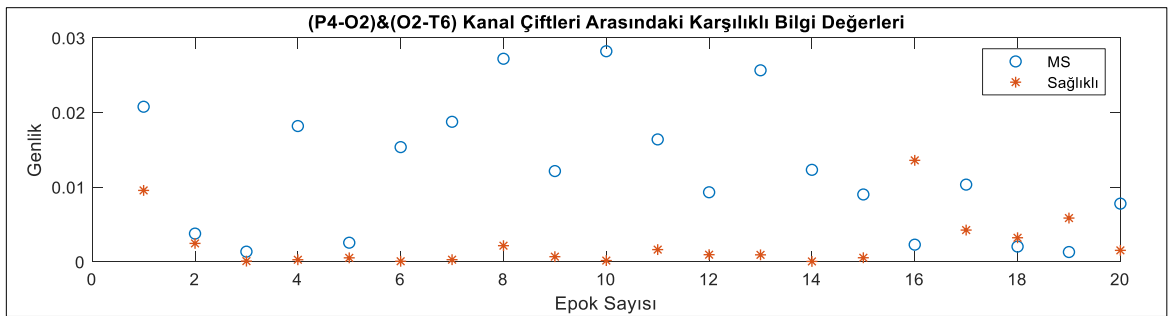
Şekil 4.68. (Fp2-F4) & (F4-C4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



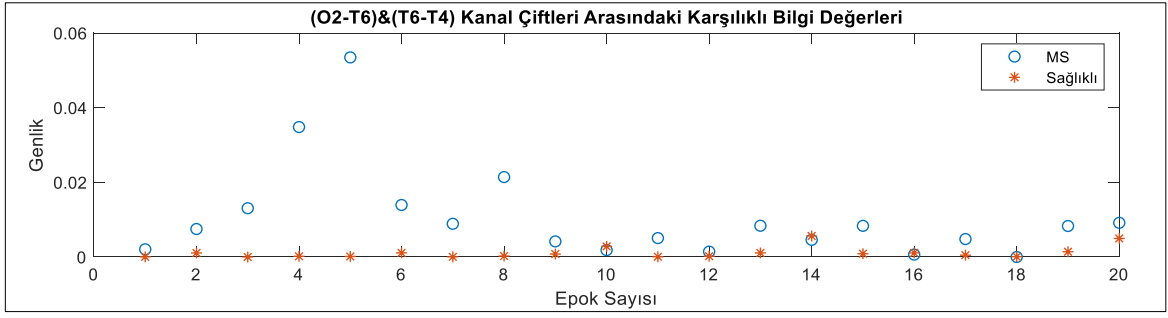
Şekil 4.69. (F4-C4) & (C4-P4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



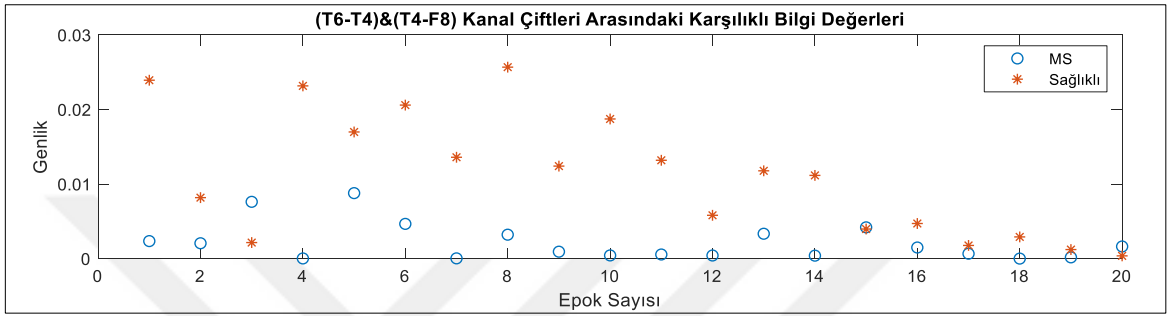
Şekil 4.70. (C4-P4) & (P4-O2) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



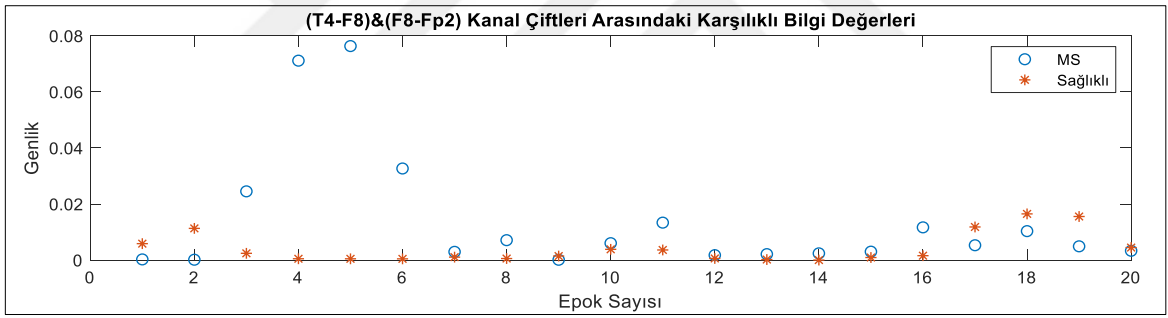
Şekil 4.71. (P4-O2) & (O2-T6) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



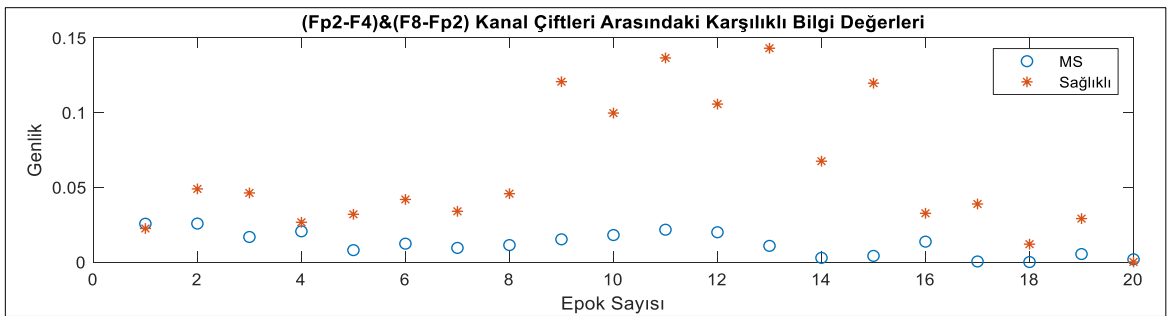
Şekil 4.72. (O2-T6) & (T6-T4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



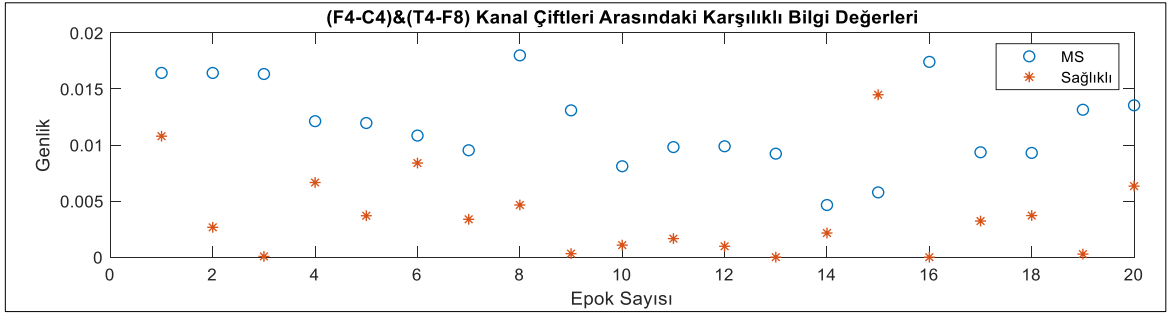
Şekil 4.73. (T6-T4) & (T4-F8) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



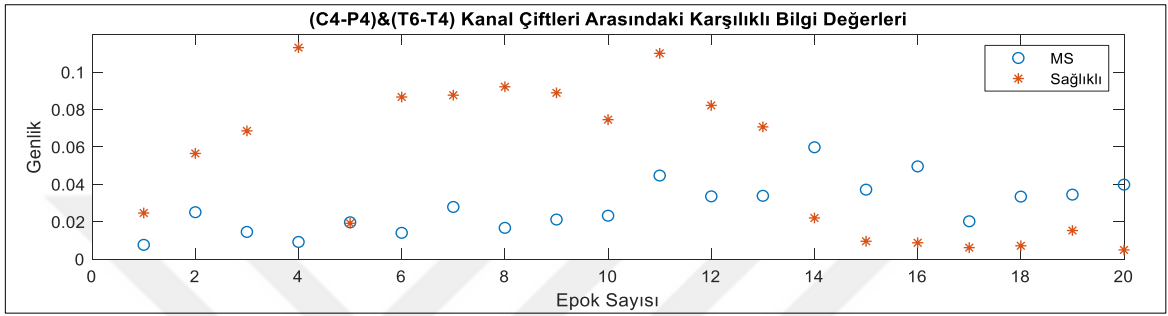
Şekil 4.74. (T4-F8) & (F8-Fp2) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



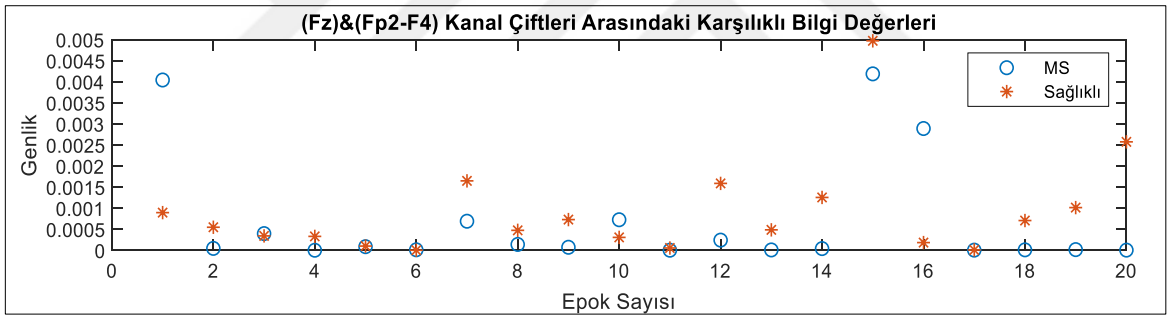
Şekil 4.75. (Fp2-F4) & (F8-Fp2) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



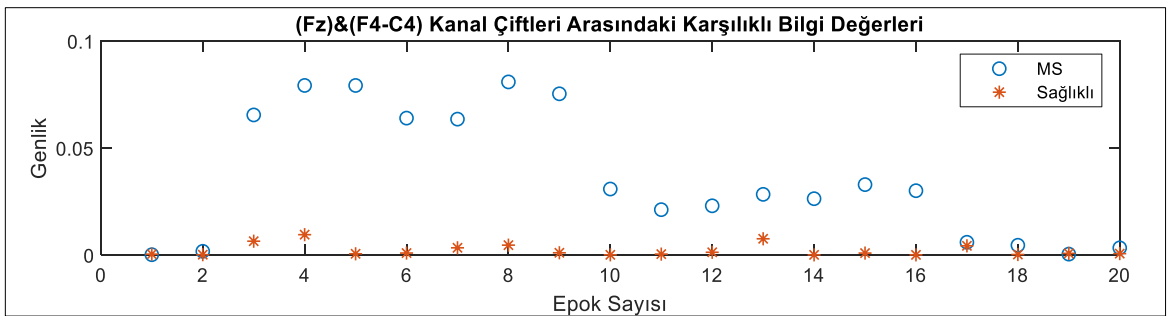
Şekil 4.76. (F4-C4) & (T4-F8) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



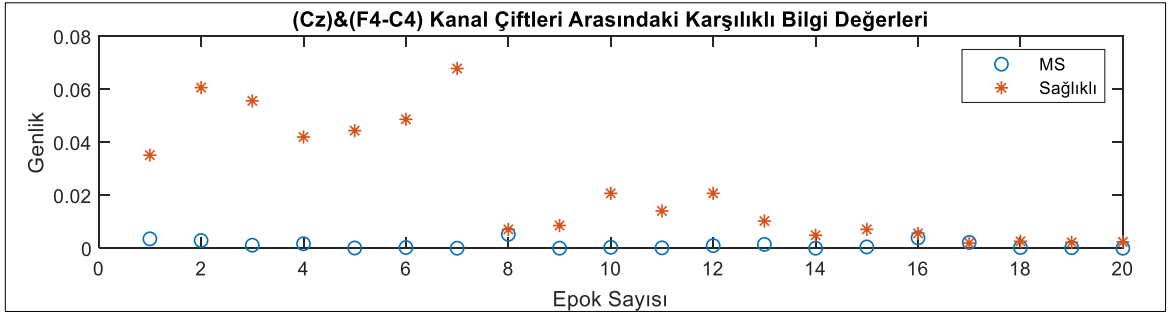
Şekil 4.77. (C4-P4) & (T6-T4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



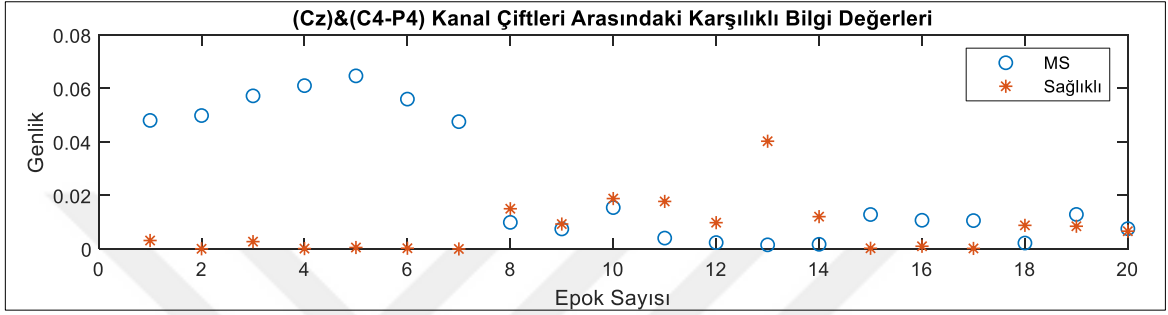
Şekil 4.78. (Fz) & (Fp2-F4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



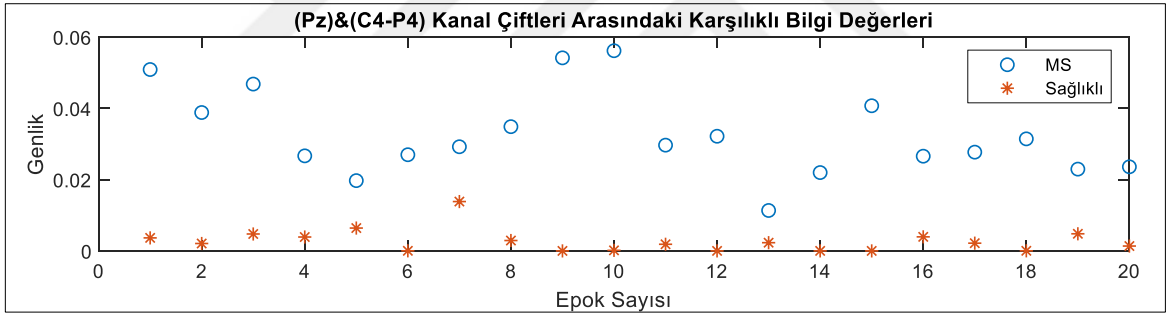
Şekil 4.79. (Fz) & (F4-C4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



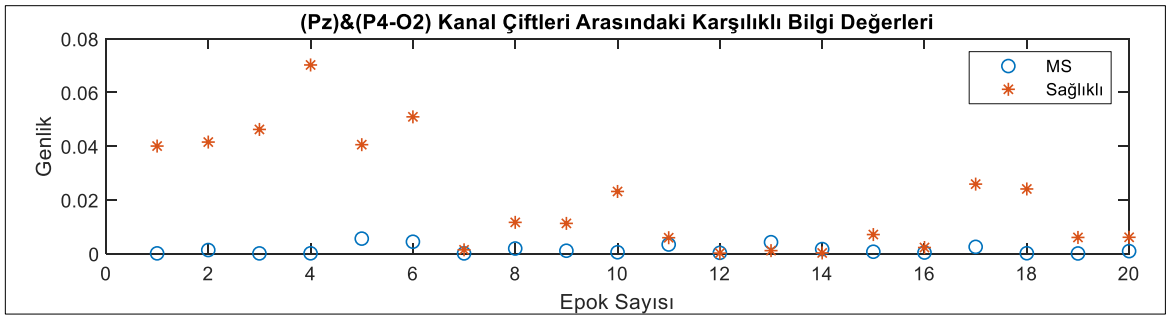
Şekil 4.80. (Cz) & (F4-C4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



Şekil 4.81. (Cz) & (C4-P4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



Şekil 4.82. (Pz) & (C4-P4) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri



Şekil 4.83. (Pz) & (P4-O2) kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi kestirimleri

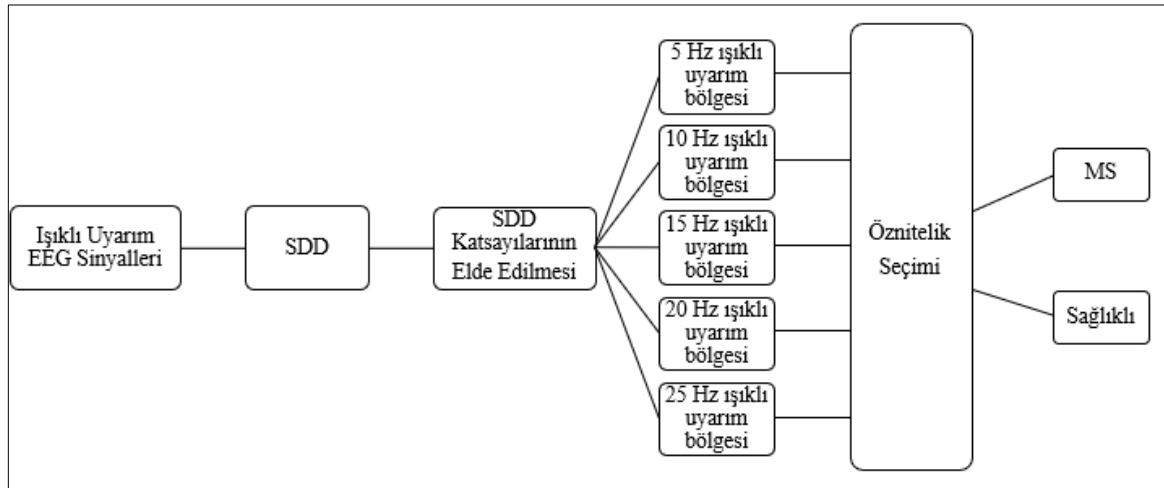
Sol ve sağ hemisfer için seçilen bipolar kanal çiftleri arasındaki karşılıklı bilgi değerleri örnek olarak verilen 20 epok incelendiğinde MS ve sağlıklı bireyler arasında farklılık göstermektedir.

4.2. Işıklı Uyarım EEG Sinyallerinden Elde Edilen Araştırma Bulguları

Klinikte gerçekleştirilen rutin EEG çekiminin bir bölümü aralıklı ışık uyarımıdır. Bu bölümde sırasıyla 5 Hz, 10 Hz, 15 Hz, 20 Hz ve 25 Hz frekanslarında ışık uyarımı gerçekleştirilir. Her bir uyarım 20 saniye olup toplamda 100 saniyelik bir ışıklı uyarım EEG sinyali elde edilir.

Çalışmanın bu aşamasında 25 MS ve 25 sağlıklı bireyden alınan EEG sinyalleri epok bazlı değil kişi bazlı incelenmiştir. Ancak bir adet MS hastasının ışıklı uyarım EEG sinyali olmadığından analiz dışı bırakılmıştır. Analizde ‘Cz’ kanalı kullanılmıştır.

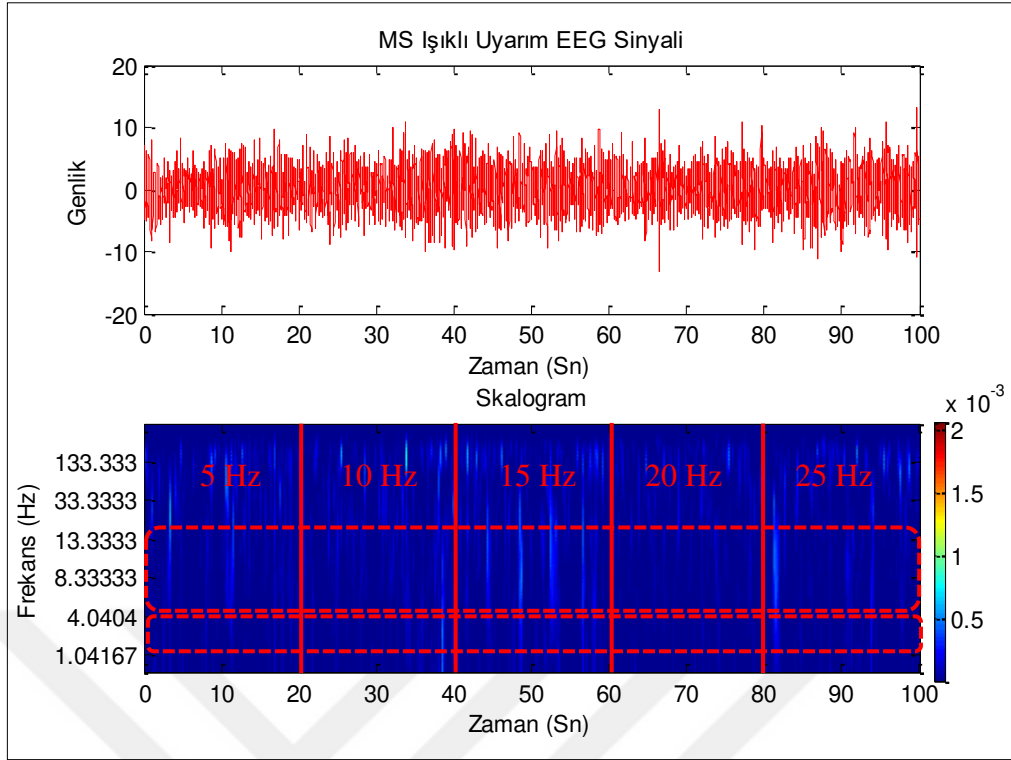
Işıklı uyarım EEG sinyallerinin analizine yönelik yapılan çalışmanın blok diyagramı Şekil 4.84’te verilmiştir.



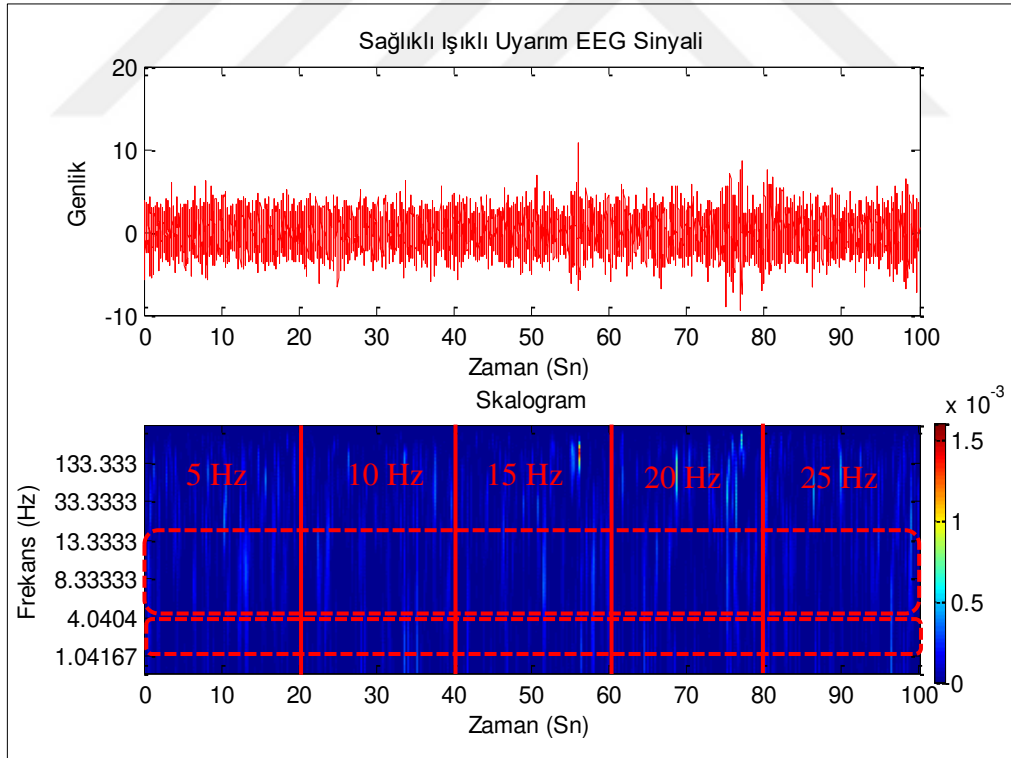
Şekil 4.84. Işıklı uyarım EEG sinyalleri için yapılan çalışmanın blok diyagramı

İlk olarak 100 saniyelik ışıklı uyarım sinyallerine SDD uygulanmıştır. SDD uygulanma aşamasında, MS’de ışıklı uyarım sırasında gerçekleşecek EEG sinyali bozulmalarının şekil veya frekans özelliklerine uygun dalgacık tipleri deneysel olarak denenmiş, en iyi sonuç ‘Daubechies 2 (db2)’ dalgacık tipinde elde edilmiş ve ölçek 128 olarak belirlenmiştir.

Şekil 4.85 ve Şekil 4.86’te bir MS ve bir sağlıklı bireye ait 100 saniyelik ışıklı uyarım EEG sinyali ve SDD uygulanması sonucu elde edilen skalogram grafikleri verilmiştir.



Şekil 4.85. MS'li birey için ışıklı uyarım EEG sinyali ve skalogram grafiği



Şekil 4.86. Sağlıklı birey için ışıklı uyarım EEG sinyali ve skalogram grafiği

Şekil 4.85 ve 4.86'te de görüldüğü gibi ışıklı uyarım sinyaline SDD uygulandıktan sonra alt bantlara karşılık gelen frekans aralıklarında elde edilen dalgacık katsayıları

belirlenmiş, delta bandına karşılık gelen 1-4 Hz frekans bölgesi, teta ve alfa bandının tamamına karşılık gelen 4-13 Hz frekans bölgesinde farklılık gözlenmiştir. Belirlenen bu frekans aralıklarında her uyarım bölgesi (5-10-15-20-25 Hz) için ayrı ayrı elde edilen mutlak dalgacık katsayılarının toplamı, maksimumu, standart sapması ve minimum değerleri hesaplanmıştır. Daha sonra 1-4 Hz bölgesinden elde edilen değerler, 4-13 Hz bölgesinden elde edilen değerlere oranlanmıştır. Bu oranlardan elde edilen öznelitliklerin hasta ve sağlıklı grubu birbirinden ayırabileceği öngörölmüştür.



5. SINIFLANDIRMA SONUÇLARI

Bu çalışmada, 25 MS ve 25 sağlıklı bireylerden elde edilen EEG sinyalleri, göz kapalı ve ışıklı uyarım olmak üzere iki farklı durum için incelenmiştir. Göz kapalı EEG sinyalleri epok bazında, ışıklı uyarım EEG sinyalleri için ise hasta bazında analiz yapılmıştır. Daha sonra her iki analiz için belirlenen öznitelikler ile MATLAB’da bulunan “Classification Learner” uygulamaları aracılığıyla göz kapalı ve ışıklı uyarım durumundaki veriler için ayrı ayrı sınıflandırılma çalışmaları yapılmış ve elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

5.1. Göz Kapalı EEG Sinyallerinin Sınıflandırılması

Bir önceki bölümde, göz kapalı EEG sinyalleri için hemisferler arası ve hemisferler içi olmak üzere iki farklı analiz yapıldığı ifade edilmiştir. Her iki durumda da öncelikle 350 epokluk veri seti (175 epok MS ve 175 epok sağlıklı) eğitilmiş, ardından daha objektif olması için 350 epokluk veri setinin yarısı (88 epok MS-87 epok sağlıklı) eğitim, kalan yarısı test (87 epok MS-88 epok sağlıklı) için ikiye ayrılmıştır. Sistem 5 katlamalı çapraz doğrulama yöntemi kullanılarak eğitilmiştir.

5.1.1. Hemisferler arası analiz sonuçları

İlk olarak hemisferler arası simetrik bipolar kanal çiftlerinin (Şekil 4.2) her biri için hesaplanan koherans spektrumlarında sırasıyla delta, teta, alfa, beta ve gama dalgalarına karşılık gelen spektrum eğrisinin altında kalan alan elde edilmiş ve bu değerler öznitelik olarak seçilmiştir. Ardından simetrik bipolar kanal çiftleri için karşılıklı bilgi kestirimi hesaplanmış ve öznitelik olarak belirlenmiştir. Her bir simetrik bipolar kanal çifti için toplam 6 öznitelik elde edilmiştir.

8 bipolar kanal çifti için toplamda 48 öznitelikten oluşan 350 epokluk veri setinin ne kadar ayrıştığını gözlemleyebilmek için tüm veri sınıflandırıcıya verilmiştir. Tüm veri setine ait eğitim sonucu “Hassas KNN” yöntemi ile %96 doğruluk, %96.57 hassasiyet, %95.43 özgüllük ve %95.48 pozitif tahmin değerine sahiptir.

Daha sonra veri seti eğitim ve test olarak ikiye ayrılmış, eğitim verisi (175 epok) sınıflandırıcıya verildiğinde sistem “Hassas KNN” yöntemiyle %91.4 doğruluk oranında eğitilmiştir. Ardından sistem test edilmiş ve algoritma performansı aşamasında doğruluk %92.57, hassasiyet %92, özgüllük %93.1 ve pozitif tahmin değeri %93.1 olarak elde edilmiştir.

Hangi kanal çiftlerinin daha iyi sonuç verdiğini gözlemek adına 8 bipolar kanal çifti için ayrı ayrı sınıflandırma çalışmaları yapılmış, eğitim ve test sonuçları Tablo 5.1’de verilmiştir.

Tablo 5.1. Simetrik bipolar kanal çiftleri için ayrı ayrı eğitim ve test sonuçları

	Simetrik Kanal Çiftleri	Eğitim	Test			
		Sınıflandırıcı Doğruluk	Doğruluk	Hassasiyet	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri
1	(Fp1-F3) & (Fp2-F4)	Karesel DVM %69.7	%65.71	%70.14	%62.96	%54.02
2	(F3-C3) & (F4-C4)	Hassas KNN %74.9	%73.71	%72.04	%75.41	%77.01
3	(C3-P3) & (C4-P4)	Torbalı Ağaç %77.7	%74.29	%74.42	%74.16	%73.56
4	(P3-O1) & (P4-O2)	Hassas KNN %77.7	%73.14	%71.74	%74.7	%75.86
5	(O1-T5) & (O2-T6)	Hassas KNN %70.9	%80.0	%80.23	%79.77	%79.31
6	(T5-T3) & (T6-T4)	Torbalı Ağaç %72.0	%74.86	%74.7	%75.0	%74.71
7	(T3-F7) & (T4-F8)	Hassas KNN %70.9	%76.0	%75.28	%76.74	%77.01
8	(F7-Fp1) & (F8-Fp2)	Torbalı Ağaç %73.7	%69.71	%71.79	%68.04	%71.79

Tablo 5.1 incelendiğinde, frontal bölgede yer alan (Fp1-F3) & (Fp2-F4) ve (F7-Fp1) & (F8-Fp2) kanal çiftlerinden test sonuçlarının diğer kanal çiftlerine göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu doğrultuda (Fp1-F3) & (Fp2-F4) ve (F7-Fp1) & (F8-Fp2) kanal çiftlerinden elde edilen öznelilikler çıkarıldığında kalan 6 kanal çifti için 36 adet özneliliğe sahip tüm veri seti (350 epok) ve eğitim seti (175 epok) sınıflandırıcıya verilmiştir.

Öznelilik seçimi yapılmadan önceki durum ve yapıldıktan sonraki durum için tüm veri setine (350 epok) ait eğitim sonucu performansları Tablo 5.2’de verilmiştir.

Öznelilik seçimi yapılmadan önceki durum ve yapıldıktan sonraki durum için eğitim (175 epok) ve test (175 epok) sonuçları ise Tablo 5.3’te verilmiştir.

Tablo 5.2. Tüm veri seti için öznelilik seçimi öncesi ve sonrası için eğitim sonucu performansları

	Eğitim (tüm veri seti)				
	Sınıflandırıcı	Doğruluk	Hassasiyet	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri
8 bipolar kanal çifti (48 öznitelik)	Hassas KNN	%96.0	%96.57	%95.43	%95.48
6 bipolar kanal çifti (36 öznitelik)	Hassas KNN	%97.1	%97.71	%96.57	%96.61

Tablo 5.3. Öznitelik seçimi öncesi ve sonrası için eğitim ve test sonuçları

	Eğitim		Test			
	Sınıflandırıcı	Doğruluk	Doğruluk	Hassasiyet	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri
8 bipolar kanal çifti (48 öznitelik)	Hassas KNN	%91.4	%92.57	%92.0	%93.1	%93.1
6 bipolar kanal çifti (36 öznitelik)	Hassas KNN	%94.3	%93.14	%91.21	%95.24	%95.40

5.1.2. Hemisferler içi analiz sonuçları

Hemisferler içi analizde sol ve sağ hemisfer ayrı ayrı değerlendirilerek beyin bölgeleri arasında daha spesifik bir çalışma elde edilmiştir (Şekil 4.19). Her iki hemisferde seçilen kanal çiftlerinin her biri için delta, teta, alfa, beta ve gama dalgalarının koherans spektrum eğrisinin altında kalan alanı ve karşılıklı bilgi kestirimi olmak üzere 6 öznitelik belirlenmiştir. Sol ve sağ sol hemisferde analiz edilen 16 adet kanal çiftinin her biri için 6 öznitelikten toplam 96 adet öznitelik elde edilmiştir.

Sol ve sağ hemisfer için belirlenen tüm kanal çiftlerinden elde edilen toplamda 96 adet özniteliğe sahip 350 epokluk iki ayrı veri seti ve bu iki hemisferin birleşiminden oluşan 192 adet özniteliğe sahip 350 epokluk veri seti sırayla sınıflandırıcıya verilerek veri setinin bu durumlar için ne kadar ayrıştığı gözlemlenmiştir. Tüm veri setine ait eğitim sonucunun performansı Tablo 5.4'te verilmiştir.

Tablo 5.4. Tüm veri setinin sol hemisfer, sağ hemisfer ve iki hemisfer için eğitim sonucunun performansı

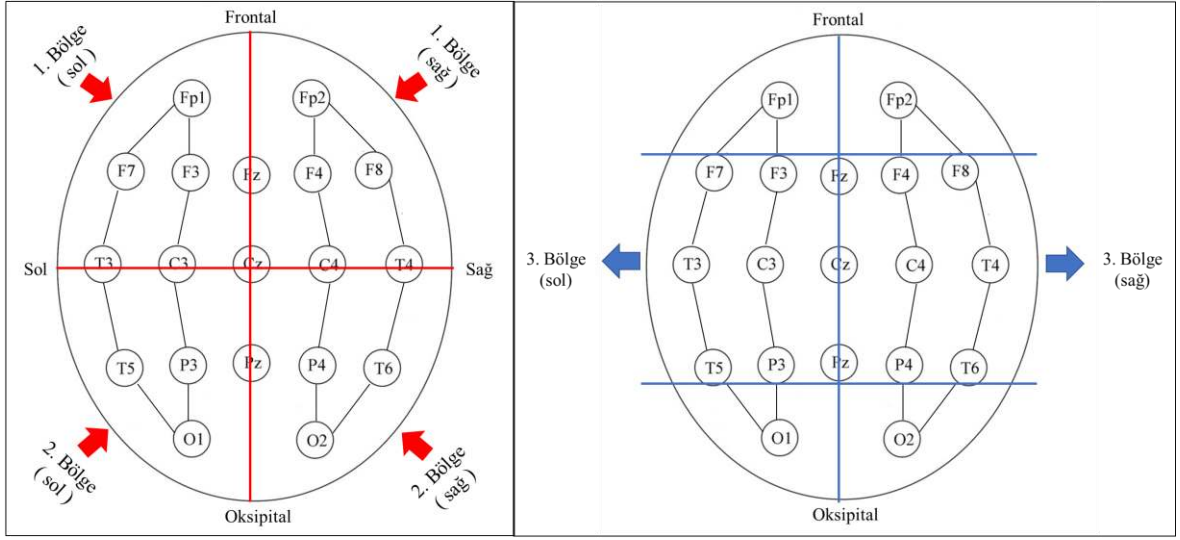
	Eğitim (tüm veri seti)				
	Sınıflandırıcı	Doğruluk	Hassasiyet	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri
Sol Hemisfer	Hassas KNN	%96.9	%98.86	%94.86	%95.05
Sağ Hemisfer	Hassas KNN	%96.0	%96.57	%95.43	%95.48
Sol ve Sağ Hemisfer	Hassas KNN	%97.4	%93.43	%97.14	%97.21

Daha sonra, veri seti eğitim (175 epok) ve test (175 epok) olarak ikiye ayrılmış; her iki hemisfer için 96 öznitelik ve birleşimi için ise 192 öznitelikten oluşan eğitim ve test verilerinin sonuçları ise Tablo 5.5'te verilmiştir.

Tablo 5.5. Sol hemisfer, sağ hemisfer ve bu iki hemisferin birleşiminden elde edilen tüm kanal çiftleri için eğitim ve test sonuçları

	Eğitim		Test			
	Sınıflandırıcı	Doğruluk	Doğruluk	Hassasiyet	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri
Sol Hemisfer	Altuzay KNN	%92.6	%90.29	%88.89	%91.76	%91.95
Sağ Hemisfer	Hassas KNN	%93.7	%94.86	%92.39	%97.59	%97.7
Sol ve Sağ Hemisfer	Hassas KNN	%94.9	%96.0	%93.48	%98.48	%98.80

Başka bir analizde sol ve sağ hemisfer Şekil 5.1'de gösterildiği gibi üç ayrı bölgeye ayrılmıştır. 1. bölge anterior, 2. bölge posterior ve 3. bölge de santral olarak ifade edilir ve bu bölgelerde kalan kanal çiftleri Tablo 5.4'te sunulmuştur. Her bölge için 7 kanal çifti mevcut olup, toplam 42 öznitelikten oluşan tüm veri seti (350 epok) hem sol hem sağ hemisferdeki bölgeler için sınıflandırıcıya verilerek veri setinin belirlenen bölgelerde hangi oranda ayrıştığı gözlemlenmiştir. Sol ve sağ hemisfer için tüm veri setine ait eğitim sonucunun performansları Tablo 5.7 ve Tablo 5.8'de verilmiştir.



Şekil 5.1. Sol ve sağ hemisfer için incelenen bölgelerin gösterimi

Tablo 5.6. Sol ve sağ hemisfer için incelenen bölgelerdeki kanal çiftleri

Sol Hemisfer		
1. Bölge (anterior)	2. Bölge (posterior)	3. Bölge (santral)
(Fp1-F3) & (F3-C3)	(C3-P3) & (P3-O1)	(F3-C3) & (C3-P3)
(F7-Fp1) & (T3-F7)	(O1-T5) & (T5-T3)	(T5-T3) & (T3-F7)
(Fp1-F3) & (F7-Fp1)	(C3-P3) & (T5-T3)	(F3-C3) & (T3-F7)
(F3-C3) & (C3-P3)	(P3-O1) & (O1-T5)	(C3-P3) & (T5-T3)
Fz & (Fp1-F3)	Cz & (C3-P3)	Cz & (F3-C3)
Fz & (F3-C3)	Pz & (C3-P3)	Cz & (C3-P3)
Cz & (F3-C3)	Pz & (P3-O1)	Pz & (C3-P3)
Sağ Hemisfer		
1. Bölge (anterior)	2. Bölge (posterior)	3. Bölge (santral)
(Fp2-F4) & (F4-C4)	(C4-P4) & (P4-O2)	(F4-C4) & (C4-P4)
(F8-Fp2) & (T4-F7)	(O2-T6) & (T4-T6)	(T6-T4) & (T4-F8)
(Fp2-F4) & (F8-Fp2)	(C4-P4) & (T6-T4)	(F4-C4) & (T4-F8)
(F4-C4) & (C4-P4)	(P4-O2) & (O2-T6)	(C4-P4) & (T6-T4)
Fz & (Fp2-F4)	Cz & (C4-P4)	Cz & (F4-C4)
Fz & (F4-C4)	Pz & (C4-P4)	Cz & (C4-P4)
Cz & (F4-C4)	Pz & (P4-O2)	Pz & (C4-P4)

Tablo 5.7. Sol hemisfer bölgelerinden elde edilen tüm veri setinin eğitim sonucu performansı

Sol Hemisfer	Eğitim (tüm veri seti)				
	Sınıflandırıcı	Doğruluk	Hassasiyet	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri
1. Bölge (anterior)	Hassas KNN	%92.0	%93.14	%90.86	%91.06
2. Bölge (posterior)	Hassas KNN	%92.9	%94.29	%91.43	%91.67
3. Bölge (santral)	Hassas KNN	%92.3	%96.0	%88.57	%89.36

Tablo 5.8. Sağ hemisfer bölgelerinden elde edilen tüm veri setinin eğitim sonucu performansı

Sağ Hemisfer	Eğitim (tüm veri seti)				
	Sınıflandırıcı	Doğruluk	Hassasiyet	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri
1. Bölge (anterior)	Hassas KNN	%93.1	%92.0	%94.29	%94.15
2. Bölge (posterior)	Hassas KNN	%92.9	%93.71	%92.0	%92.13
3. Bölge (santral)	Hassas KNN	%95.7	%96.57	%94.86	%94.94

Daha sonra ise sol ve sağ hemisfer için üç ayrı bölgeden elde edilen eğitim (175 epok) ve test (175 epok) sonuçları Tablo 5.9 ve Tablo 5.10'da sunulmuştur.

Tablo 5.9. Sol hemisfer için üç ayrı bölgeden elde edilen eğitim ve test sonuçları

Sol Hemisfer	Eğitim		Test			
	Sınıflandırıcı	Doğruluk	Doğruluk	Hassasiyet	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri
1. Bölge (anterior)	Hassas KNN	%91.4	%85.14	%88.61	%82.29	%80.46
2. Bölge (posterior)	Hassas KNN	%89.7	%86.86	%82.0	%93.33	%94.25
3. Bölge (santral)	Hassas KNN	%91.4	%88.57	%83.17	%95.95	%96.55

Tablo 5.10. Sağ hemisfer için üç ayrı bölgeden elde edilen eğitim ve test sonuçları

Sağ Hemisfer	Eğitim		Test			
	Sınıflandırıcı	Doğruluk	Doğruluk	Hassasiyet	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri
1. Bölge (anterior)	Hassas KNN	%90.3	%89.71	%90.59	%88.89	%88.51
2. Bölge (posterior)	Hassas KNN	%93.7	%91.43	%91.86	%91.01	%90.8
3. Bölge (santral)	Hassas KNN	%92.6	%94.86	%93.33	%96.47	%96.55

Tablo 5.9 ve 5.10 incelendiğinde her iki hemisferde de 3. bölgeden yani santral bölgesinden elde edilen test sonuçları diğer bölgelere göre daha yüksektir. Ayrıca sağ hemisferin sol hemisfere göre MS-Sağlıklı ayırımını daha yüksek oranda gerçekleştirdiği de gözlemlenmiştir.

Son olarak, sol ve sağ hemisfer için ayrı ayrı belirlenen üç bölge birleştirilmiştir. Tüm veri seti (350 epok) için eğitim performansı Tablo 5.11’de sunulmuştur. Ardından, eğitim (175 epok) ve test (175 epok) sonuçları elde edilmiş ve Tablo 5.12’de verilmiştir.

Tablo 5.11. Sol ve sağ hemisferdeki bölgelerin birleşimi sonucu tüm veri setinin eğitim sonuçları

Sol-Sağ Hemisfer	Eğitim (tüm veri seti)				
	Sınıflandırıcı	Doğruluk	Hassasiyet	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri
1. Bölgeler (anterior)	Hassas KNN	%95.4	%96.57	%94.29	%94.41
2. Bölgeler (posterior)	Hassas KNN	%95.7	%96.57	%94.86	%96.57
3. Bölgeler (santral)	Hassas KNN	%95.7	%98.86	%92.57	%93.01

Tablo 5.12. Sol ve sağ hemisferdeki bölgelerin birleşimi sonucu elde edilen eğitim ve test sonuçları

Sol-Sağ Hemisfer	Eğitim		Test			
	Sınıflandırıcı	Doğruluk	Doğruluk	Hassasiyet	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri
1. Bölgeler (anterior)	Hassas KNN	%91.4	%90.86	%92.77	%88.13	%88.51
2. Bölgeler (posterior)	Hassas KNN	%94.3	%93.14	%91.21	%95.24	%95.4
3. Bölgeler (santral)	Hassas KNN	%93.1	%95.43	%92.47	%98.78	%98.85

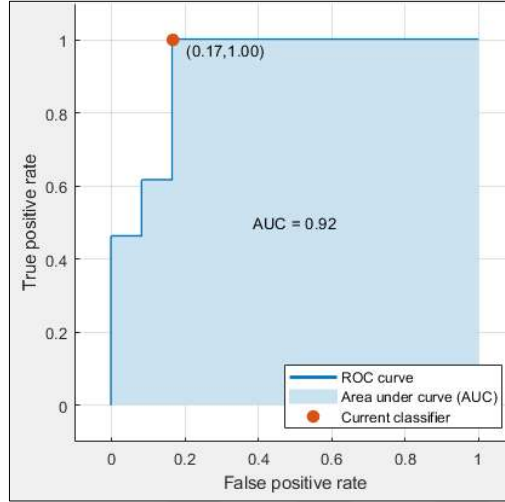
Tablo 5.12 incelendiğinde sol ve sağ hemisferin 3. bölgeleri yani santral birleştirildiğinde elde edilen performans sonuçları diğer birleşim bölgelerine göre daha yüksek olduğu gözlemlenmektedir.

5.2. Işıklı Uyarım EEG Sinyallerinin Sınıflandırılması

Daha önce 4.2 bölümünde anlatıldığı gibi 100 saniyelik ışıklı uyarım EEG sinyaline SDD uygulanmış ve elde edilen dalgacık katsayıları 5 Hz, 10 Hz, 15 Hz, 20 Hz ve 25 Hz frekans uyarımı gerçekleşen bölümlere göre ayrı ayrı incelenmiştir. Her uyarım bölgesindeki “1-4 Hz” ve “4-13 Hz” frekans aralıklarına karşılık gelen mutlak dalgacık katsayılarının toplamaları, maksimumları, standart sapmaları ve minimumlarının ortalaması bulunarak (1-4 Hz) / (4-13 Hz) oranı (delta bandının, teta ve alfa bandlarının tamamına oranı) hesaplanmıştır. Her frekans uyarımı bölgesinden 4 öznitelik elde edilerek toplamda 5 frekans bölgesi için toplam 20 öznitelikten oluşan bir öznitelik matrisi oluşturulur.

Çalışmanın bu aşamasında veri setinde bulunan MS hastalarından birinde ışıklı uyarım sinyali olmadığından analiz 24 MS ve 25 sağlıklı birey üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kişi bazlı yapılan analizde tüm veri seti sınıflandırıcıya verildiğinde “Altuzay KNN” yöntemi ile %88.9 doğruluk, %83.3 hassasiyet, %96 özgüllük ve %95.24 pozitif tahmin değeri ile eğitildiği gözlemlenmiştir. Daha sonra, veri seti eğitim ve test olarak ikiye ayrılmıştır. 12 MS ve 13 sağlıklı içeren eğitim seti sınıflandırıcıya verildiğinde “Altuzay KNN” yöntemi

ile %92.0 doğrulukla ayrıldığı görülmüştür. Şekil 5.2’de eğitilen sistemin ROC eğrisi verilmiştir.



Şekil 5.2. ROC eğrisi

12 MS ve 12 sağlıklıdan oluşan test veri seti kullanılarak algoritma performansı değerlendirilmesi aşamasında doğruluk %91.67, hassasiyet %85.71, özgüllük %100 ve pozitif tahmin değeri %100 olarak hesaplanmıştır (Tablo 5.13).

Tablo 5.13. Işıklı uyarım EEG sinyalleri için eğitim ve test sonuçları

	Eğitim		Test			
	Sınıflandırıcı	Doğruluk	Doğruluk	Hassasiyet	Özgüllük	Pozitif Tahmin Değeri
Işıklı uyarım EEG Sinyalleri	Altuzay KNN	%92.0	%91.67	%85.71	%100	%100

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, MS'li ve sağlıklı bireylerden elde edilen EEG sinyalleri analiz edilerek bu iki grubu birbirinden ayıracak bir karar destek sisteminin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Nörolojik hastalıklar içerisinde MS'in tanısı oldukça karmaşıktır. Erken MS tanısı hastalığın prognozu için çok kritiktir. MS tanısı adına kullanılan farklı yöntemler (MRG, BOS, uyarılmış potansiyeller) mevcuttur. Bu çalışmada ise MS'in ön tanısına yardımcı olacak bir yöntem olarak EEG analizi önerilmiştir. Klinikte sıklıkla kullanılan rutin EEG genellikle görsel incelemeye bağlıdır. Ancak rutin görsel incelemeye dayalı yaklaşımlar hem subjektif sonuçlara hem de gözden kaçabilen değişikliklere sebep olabilmektedir. Bu doğrultuda, EEG sinyalini sayısal değere çevirmeyi temel alan kantitatif EEG olarak adlandırılan yaklaşım ise rutin görsel EEG analizi ile ortaya çıkarılamayan önemli değişiklikleri belirleyebilme amacı ile kullanılabilmektedir [101].

Literatürde MS ve sağlıklı bireylerden elde edilen dinlenim durumunda göz kapalı EEG sinyallerinin analizine yönelik fazla çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bazı çalışmalar da sonuçlarını istatistiksel olarak sunmuşlardır [14],[15],[16]. Ayrıca, genelde yapılan çalışmalar MS'de bilişsel görevler sırasında elde edilen EEG sinyallerine yönelik olup, bilişsel bozukluk görülen MS'li bireyler sağlıklı bireylerle karşılaştırmaya ve aralarındaki farklılıkların ortaya çıkarılması amaçlanmıştır [11],[12]. Bilişsel bir görev sırasında elde edilen EEG sinyallerine makine öğrenmesi yaklaşımları uygulanmaya ise son yıllarda başlanmıştır [17],[18].

Bu bağlamda yapılan tez çalışmasında, herhangi bir bilişsel görev olmadan MS ve sağlıklı bireylerden dinlenim durumunda elde edilen göz kapalı EEG sinyallerinin analizi sonucunda MS-Sağlıklı sınıflandırmasına olanak sağlayan bir karar destek sistemi geliştirilmiştir. Bu yönüyle bu çalışma literatürde bulunan herhangi bir çalışma ile karşılaştırılamamaktadır.

Yapılan çalışmada, dinlenim durumundaki göz kapalı EEG sinyalleri için hem hemisferler arası simetrik kanal çiftlerine hem de hemisferler içi birbirine yakın konumda bulunan kanal çiftlerine koherans analizi ve karşılıklı bilgi kestirimi yöntemleri uygulanmıştır. Koherans analizi sayesinde farklı kortikal alanların frekans bandındaki senkronizasyonuna bakılırken, karşılıklı bilgi kestirimi ile de bu alanların birbiri arasındaki bağımlılığı incelenir. Her iki durumda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hemisferler arası ve hemisferler içi farklı kombinasyonlarda senkronizasyon analizi için farklı sonuçlar elde

edilmesine, MS’de görülen lezyonlar sebep olabilir. MS’de lezyon oluşumunda rol oynayan nöron kaybı ve anatomik bağlantılarda meydana gelen hasarların muhtemelen senkronizasyonda değişiklik yarattığı düşünülebilir. Ancak lezyon yükü, hacmi ve konumu bilinmediğinden bu aşamada lezyonların senkronizasyona ne derecede etki ettiği konusunda kesin bir şey ifade etmek doğru olmayabilir. Gelecek çalışmalarda, daha çok hasta ve bu hastaların uzun süreli takibi sayesinde bu çalışmadaki hipotezin daha net aydınlatılabileceği düşünülmektedir.

Ek olarak, yapılan bir çalışmada hemisferler içinden elde edilen koheransın MR görüntüleri ile arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmış ve farklı bölgelerde farklı bantlar için koherans ile MR görüntülerindeki lezyon yükü arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır [11]. Bu çalışmada da hemisferler içinde farklı bölgelerin incelenmesi ile elde edilen sonuçların birbirinden farklı olduğu sonucuna varılmıştı. Bu farklılıkların sebebinin lezyondan kaynaklanıp kaynaklanmadığını bilebilmek için MR görüntülerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmanın devamında EEG’si alınan MS hastalarının MR görüntüleri temin edilerek MR ve EEG koheransı arasında bir çalışma yapılabilir.

Literatürde klinikte uygulanan görsel uyarılmış potansiyeller adı altında MS ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Mevcut çalışmalardan farklı olarak, bu çalışmada ise görsel uyarılmış potansiyel yerine rutin EEG çekiminin bir parçası olan ışıklı uyarım durumunda elde edilen EEG sinyalleri analiz edilerek MS ve sağlıklı bireyleri birbirinden ayırabilen bir algoritma geliştirmek hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, geliştirilen algoritma ile yüksek doğruluk oranında MS ve sağlıklı sınıflandırılması yapılmıştır. Fakat, ışıklı uyarım EEG sinyalleri kişi bazlı incelendiği için gelecek çalışmalarda veri sayısının arttırılması durumunda daha yüksek sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] A. T. I. Douglas, J. Kesselring (chair), P. Rompani, B. S. Singhal, “Neurological Disorders public health challenges,” 2006.
- [2] Lawrence M. Samkoff, A. D. Goodman, *Multiple Sclerosis and CNS Inflammatory Disorders*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2014.
- [3] M. J. Tullman, “Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with Multiple Sclerosis,” 2013, vol. 19, no. 2, pp. 15–20.
- [4] T. J. Murray, *Multiple Sclerosis: The History of a Disease*. New York: Demos Medical Publishing, 2005.
- [5] R. Milo, A. Miller, “Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis,” *Autoimmun. Rev.*, vol. 13, no. 4–5, pp. 518–524, Apr. 2014.
- [6] M. Faisal, M. Ahmed, A. Ahmed, and R. F. Bunyan, “Multiple sclerosis prediction and assessment approaches: A comparison framework,” in *2017 9th IEEE-GCC Conference and Exhibition (GCCCE)*, 2017, pp. 1–9.
- [7] J. Czopf, K. Hegedüs, G. Kóczán, G. Pálffy, and M. Kis-Antal, “[The diagnostic value of the EEG in multiple sclerosis (author’s transl)].,” *EEG. EMG. Z. Elektroenzephalogr. Elektromyogr. Verwandte Geb.*, vol. 8, no. 2, pp. 57–64, 1977.
- [8] Z. M. Lević, “Electroencephalographic studies in multiple sclerosis. Specific changes in benign multiple sclerosis,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 44, no. 4, pp. 471–478, 1978.
- [9] G. Harrer, H. Harrer, B. Kofler, and R. Haas, “[Multiple sclerosis and the electroencephalogram (computer EEG studies)].,” *Wien. Med. Wochenschr.*, vol. 135, no. 1–2, pp. 38–40, Jan. 1985.
- [10] D. Facchetti *et al.*, “Limited clinical significance of traditional and quantitative EEG in multiple sclerosis,” *Acta Neurol. Belg.*, vol. 94, no. 4, pp. 245–250, 1994.
- [11] L. Leocani *et al.*, “Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis:

- Correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings,” *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 69, no. 2, pp. 192–198, 2000.
- [12] M. Vazquez-Marrufo *et al.*, “Quantitative electroencephalography reveals different physiological profiles between benign and relapsing-relapsing multiple sclerosis patients,” *BMC Neurol.*, vol. 8, no. 1, p. 44, Dec. 2008.
 - [13] S. Carrubba, A. Minagar, A. L. Chesson, C. Frilot, and A. A. Marino, “Increased determinism in brain electrical activity occurs in association with multiple sclerosis,” *Neurol. Res.*, vol. 34, no. 3, pp. 286–290, Apr. 2012.
 - [14] B. Lenne, J. L. Blanc, J. L. Nandrino, P. Gallois, P. Hautecœur, and L. Pezard, “Decrease of mutual information in brain electrical activity of patients with relapsing-relapsing multiple sclerosis,” *Behav. Neurol.*, vol. 27, no. 2, pp. 201–212, 2013.
 - [15] B. Nikzada, A. A. Taheraghdamb, D. S. Oskoeib, and T. Hassimia, “Comparison of electroencephalography in patients with multiple sclerosis and normal people,” *J. Exp. Clin. Neurosci.*, vol. 3, no. 1, pp. 1–4, 2016.
 - [16] C. Babiloni *et al.*, “Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms differ in relapsing–remitting and secondary progressive multiple sclerosis,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 127, no. 1, pp. 581–590, Jan. 2016.
 - [17] A. Torabi, M. R. Daliri, and S. H. Sabzposhan, “Diagnosis of multiple sclerosis from EEG signals using nonlinear methods,” *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.*, vol. 40, no. 4, pp. 785–797, Dec. 2017.
 - [18] R. V. Barrientos, C. Schaerer, M. García-Torres, and M. Vazquez-Marrufo, “Diagnosis of multiple sclerosis from EEG signal analysis using empirical mode decomposition and support vector machine,” in *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, 2018, no. 6, pp. 358–362.
 - [19] S. Carrubba, C. Frilot, and A. A. Marino, “Optimization of recurrence quantification analysis for detecting the presence of multiple sclerosis,” *J. Med. Biol. Eng.*, vol. 39, no. 5, pp. 806–815, 2019.
 - [20] A. Ahmadi, S. Davoudi, and M. R. Daliri, “Computer aided diagnosis system for

multiple sclerosis disease based on phase to amplitude coupling in covert visual attention,” *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 169, pp. 9–18, Feb. 2019.

- [21] G. Capaccio, *The Amazing Human Body. Nervous System*. Marshall Cavendish Benchmark, 2010.
- [22] R. Kara, Ed., *The Brain and the Nervous System*. Britannica Educational Publishing, 2010.
- [23] F. Fay Evans-Martin, *The Nervous System (The Human Body, How It Works)*. New York: Chelsea House, 2012.
- [24] P. Brodal, *No THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM Structure and Function*. 2010.
- [25] N. L. Strominger, R. J. Demarest, and L. B. Laemle, *Noback’s Human Nervous System, Seventh Edition*, Seventh Ed. Totowa, NJ: Humana Press, 2012.
- [26] P. Parham, *The Immune System*, 3rd ed. Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, 2009.
- [27] R. Warrington, W. Watson, H. L. Kim, and F. R. Antonetti, “An introduction to immunology and immunopathology,” *Allergy, Asthma Clin. Immunol.*, vol. 14, no. S2, p. 49, Sep. 2018.
- [28] S. Abbas, Abul K, Lichtman, Andrew H. and Pillai, *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System, Fifth Edition*. 2015.
- [29] C. W. Reynolds, R. H. Wiltout, Eds., *Functions of the Natural Immune System*. Boston, MA: Springer US, 1989.
- [30] T. P. Monie, *The innate immune system: A compositional and functional perspective*. 2017.
- [31] R. Walia, A. Sharma, “EEG measurement : A review,” *Int. J. Explor. Emerg. Trends Eng.*, vol. Vol. 02, I, no. January, p. 62, 2015.
- [32] S. Siuly, Y. Li, and Y. Zhang, *EEG Signal Analysis and Classification*. Cham: Springer International Publishing, 2016.

- [33] R. F. Thompson, M. M. Patterson, Eds., *Bioelectric Recording Techniques*, vol. I. Elsevier, 1974.
- [34] D. A. Pond, *Clinical Electroencephalography*, vol. 122, no. 569. Cham: Springer International Publishing, 2019.
- [35] D. P. Subha, P. K. Joseph, R. Acharya U, and C. M. Lim, "EEG Signal Analysis: A Survey," *J. Med. Syst.*, vol. 34, no. 2, pp. 195–212, Apr. 2010.
- [36] M. Teplan, "Fundamentals of EEG measurement," *Meas. Sci. Rev.*, vol. 2, no. 2, pp. 1–11, 2002.
- [37] S. Sanei, J. A. Chambers, *EEG Signal Processing*. West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd, 2007.
- [38] S. Sakhavi, "Application of deep learning methods in brain-computer interface systems," National University of Singapore, 2017.
- [39] "How Many People Live with MS?" [Online]. Available: <https://www.nationalmssociety.org/>. [Accessed: 12-Sep-2019].
- [40] M. Bishop, P. D. Rumrill, "Multiple sclerosis: Etiology, symptoms, incidence and prevalence, and implications for community living and employment," *Work*, vol. 52, no. 4, pp. 725–734, 2015.
- [41] A. J. Thompson, S. E. Baranzini, J. Geurts, B. Hemmer, and O. Ciccarelli, "Multiple sclerosis," *Lancet*, vol. 391, no. 10130, pp. 1622–1636, 2018.
- [42] R. Dobson, G. Giovannoni, "Multiple sclerosis - a review," *Eur. J. Neurol.*, vol. 26, no. 1, pp. 27–40, Jan. 2019.
- [43] G. F. Wu, E. Alvarez, "The immunopathophysiology of multiple sclerosis," *Neurol. Clin.*, vol. 29, no. 2, pp. 257–278, 2011.
- [44] N. Ghasemi, S. Razavi, and E. Nikzad, "Multiple Sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy," *Cell J.*, vol. 19, no. 191, pp. 1–10, 2017.
- [45] P. A. Lewis, J. E. Spillane, "Multiple Sclerosis," in *The Molecular and Clinical Pathology of Neurodegenerative Disease*, Elsevier, 2019, pp. 221–251.

- [46] B. Hurwitz, "The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes," *Ann. Indian Acad. Neurol.*, vol. 12, no. 4, p. 226, 2009.
- [47] D. Miller, F. Barkhof, X. Montalban, A. Thompson, and M. Filippi, "Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis," *Lancet Neurol.*, vol. 4, no. 5, pp. 281–288, May 2005.
- [48] C. J. Azevedo, E. Overton, S. Khadka, J. Buckley, and D. T. Okuda, "Early CNS neurodegeneration in radiologically isolated syndrome," pp. 3–8, 2015.
- [49] B. Yamout, M. Al Khawajah, "Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis," *Mult. Scler. Relat. Disord.*, vol. 17, no. August, pp. 234–237, Oct. 2017.
- [50] M. J. Fabis-Pedrini *et al.*, "Natural history of benign multiple sclerosis: Clinical and HLA correlates in a Western Australian cohort," *J. Neurol. Sci.*, vol. 388, no. August 2017, pp. 12–18, May 2018.
- [51] N. Ghasemi, S. Razavi, and E. Nikzad, "Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy," *Cell J.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–10, 2017.
- [52] G. A. Schumacher *et al.*, "Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 122, no. 1, pp. 552–568, Dec. 2006.
- [53] P. CM *et al.*, "New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols," *Ann. Neurol.*, vol. 13, no. 3, pp. 227–231, 1983.
- [54] W. I. McDonald *et al.*, "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis," *Ann. Neurol.*, vol. 50, no. 1, pp. 121–127, Jul. 2001.
- [55] C. H. Polman *et al.*, "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the 'McDonald Criteria,'" *Ann. Neurol.*, vol. 58, no. 6, pp. 840–846, Dec. 2005.
- [56] C. H. Polman *et al.*, "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria," *Ann. Neurol.*, vol. 69, no. 2, pp. 292–302, Feb. 2011.

- [57] A. J. Thompson *et al.*, “Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria,” *Lancet Neurol.*, vol. 17, no. 2, pp. 162–173, Feb. 2018.
- [58] W. J. Brownlee, T. A. Hardy, F. Fazekas, and D. H. Miller, “Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges,” *Lancet*, vol. 389, no. 10076, pp. 1336–1346, Apr. 2017.
- [59] P. Whiting *et al.*, “Accuracy of magnetic resonance imaging for the diagnosis of multiple sclerosis: systematic review,” *BMJ*, vol. 332, no. 7546, pp. 875–884, Apr. 2006.
- [60] M. Filippi *et al.*, “MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines,” *Lancet Neurol.*, vol. 15, no. 3, pp. 292–303, Mar. 2016.
- [61] M. J. Olek, Ed., *Multiple sclerosis etiology, diagnosis, and new treatment strategies*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2005.
- [62] B. Lo Sasso, L. Agnello, G. Bivona, C. Bellia, and M. Ciaccio, “Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis diagnosis: An Update,” *Medicina (B. Aires).*, vol. 55, no. 6, p. 245, Jun. 2019.
- [63] J. Pauline Joseph, “Diagnosis of multiple sclerosis,” in *Multiple Sclerosis [Working Title]*, IntechOpen, 2019.
- [64] L. I. Iezzoni, *Multiple Sclerosis*. Greenwood, 2010.
- [65] “Symtoms & Diagnosis.” [Online]. Available: <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis>. [Accessed: 18-Oct-2019].
- [66] H. Zhao, L. Gui, “Nonparametric and parametric methods of spectral analysis,” *MATEC Web Conf.*, vol. 283, no. 201 9, p. 07002, Jun. 2019.
- [67] P. Sheel, R. Mehra, and P. Singh, “Parametric method based PSD estimation using gaussian window,” *Int. J. Eng. Trends Technol.*, vol. 29, no. 1, pp. 18–22, Nov. 2015.
- [68] M. F. Akşahin, “Uyku apnesi türlerinin sınıflandırılması,” Fen Bilimleri Enstitüsü, 2010.
- [69] J. G. Proakis, D. G. Manolakis, *Digital Signal Processing: Principles, Algorithms,*

and Applications, 3rd ed. Prentice Hall, 1996.

- [70] “<https://www.mathworks.com/help/dsp/ref/burgmethod.html>.” [Online]. Available: <https://www.mathworks.com/help/dsp/ref/burgmethod.html>. [Accessed: 18-Oct-2019].
- [71] S. A. Unde, R. Shriram, “Coherence analysis of EEG signal using power spectral density,” *Proc. - 2014 4th Int. Conf. Commun. Syst. Netw. Technol. CSNT 2014*, pp. 871–874, 2014.
- [72] R. E. Challis, R. I. Kitney, “Biomedical signal processing (in four parts) - Part 3 The power spectrum and coherence function,” *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 29, no. 3, pp. 225–241, 1991.
- [73] A. K. Golińska, “Coherence function in biomedical signal processing: A short review of applications in neurology, cardiology and gynecology,” *Stud. Logic, Gramm. Rhetor.*, vol. 25, no. 38, pp. 73–81, 2011.
- [74] T. Schneider, A. Neumaier, “Algorithm 808: AR,” vol. 27, no. 1, pp. 58–65, 2001.
- [75] M. Rosenblum, J. Kurths, “Analysing synchronization phenomena from bivariate data by means of the Hilbert Transform,” *Nonlinear Anal. Physiol. Data*, no. 1996, pp. 91–99, 1998.
- [76] M. Le Van Quyen *et al.*, “Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 111, no. 2, pp. 83–98, 2001.
- [77] N. Barraza, S. Moro, M. Ferreyra, and A. de la Peña, “Mutual information and sensitivity analysis for feature selection in customer targeting: A comparative study,” *J. Inf. Sci.*, vol. 45, no. 1, pp. 53–67, 2019.
- [78] Ş. Yüzsever, “Mutual information based feature selection for acoustic autism diagnosis,” Istanbul Technical University, 2007.
- [79] L. Batina, B. Gierlichs, E. Prouff, M. Rivain, F. X. Standaert, and N. Veyrat-Charvillon, “Mutual information analysis: A comprehensive study,” *J. Cryptol.*, vol. 24, no. 2, pp. 269–291, 2011.

- [80] J. Goni, I. Martincorena, "Information theory toolbox v1.0," 2007. [Online]. Available: <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/17993>.
- [81] M. Misiti, Y. Misiti, G. Oppenheim, and J.-M. Poggi, "Wavelet Toolbox™ 4 User's Guide," 1997.
- [82] B. Oltu, M. F. Aksahin, and S. Kibaroglu, "Investigation of EEG Signal for diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease," *IEEE*, pp. 1–4, 2019.
- [83] T. Kantar, "Uyku bozukluklarına ait EEG verilerindeki geçici EEG dalga formlarının Analizi," Başkent Üniversitesi, 2017.
- [84] R. S. Pathak, *The Wavelet Transform*. Atlantis Press, 2009.
- [85] S. D. Jadhav, H. P. Channe, "Comparative study of K-NN, naive bayes and decision tree classification techniques," *Int. J. Sci. Res.*, vol. 5, no. 1, pp. 1842–1845, 2016.
- [86] I. H. . E. F. Witten, *Data Mining Practical Machine Learning Tools and Techniques*, 2nd ed. Elsevier, 2005.
- [87] E. Kaya, "Machine learning techniques for surface electromyography based hand gesture recognition," Istanbul Technical University, 2018.
- [88] C. Cortes and V. Vapnik, "Support-vector networks," vol. 297, pp. 273–297, 1995.
- [89] N. Korhan, "Diagnosis Of Thyroid Disease Via Support Vector Machines," Istanbul Technical University, 2015.
- [90] B. Sarıkaya, "Lung mass classification using wavelets and support vector machines," Bahçeşehir University.
- [91] R. O. Duda, P. E. Hart, and D. G. Stork, *Pattern Classification*. John Wiley and Sons, 2001.
- [92] R. C. Barros, A. C. P. L. F. de Carvalho, and A. A. Freitas, *Automatic Design of Decision-Tree Induction Algorithms*. Springer, 2015.
- [93] J. Kozak, *Decision Tree and Ensemble Learning Based on Ant Colony Optimization*, vol. 781. 2019.

- [94] Z.-H. Zhou, *Ensemble Methods: Foundations and Algorithms*. Chapman & Hall/CRC Machine Learning & Pattern Recognition Series, 2012.
- [95] L. Rokach, *Pattern Classification Using Ensemble Methods*. Series in Machine Perception and Artificial Intelligence — Vol. 75 PATTERN, 2010.
- [96] D. Michie, D. J. Spiegelhalter, and C. C. Taylor, *Machine Learning , Neural and Statistical Classification*. Ellis Horwood, 1994.
- [97] Y. Masutani, M. Nemoto, Y. Nomura, and N. Hayashi, *Machine Learning in Action*. Manning Publications, 2012.
- [98] T. Fawcett, “An introduction to ROC analysis,” *Pattern Recognit. Lett.*, vol. 27, no. 8, pp. 861–874, 2006.
- [99] G. Fiscon *et al.*, “Alzheimer’s disease patients classification through EEG signals processing,” *IEEE SSCI 2014 - 2014 IEEE Symp. Ser. Comput. Intell. - CIDM 2014 2014 IEEE Symp. Comput. Intell. Data Mining, Proc.*, pp. 105–112, 2015.
- [100] K. Akrofi, R. Pal, M. C. Baker, B. S. Nutter, and R. W. Schiffer, “Classification of Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment by pattern recognition of EEG power and coherence,” *ICASSP, IEEE Int. Conf. Acoust. Speech Signal Process. - Proc.*, pp. 606–609, 2010.
- [101] İ. Toktaş, “Klinik izole sendrom ve relapsing-remitting multipl skleroz hastalarında kantitatif eektroensefalografi incelemesi ve bilişsel işlevlerle ilişkisi,” Pamukkale Üniversitesi, 2011.