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

SAĞLIKLI, HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK VE ALZHEİMER HASTALIĞI ELEKTROENSEFALOGRAFİ SİNYALLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN

BURCU OLTU

ANKARA- 2020

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

SAĞLIKLI, HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK VE ALZHEİMER HASTALIĞI ELEKTROENSEFALOGRAFİ SİNYALLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN

BURCU OLTU

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 Burcu Oltu tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15/01/2020

Tez Adı: Sağlıklı, Hafif Bilişsel Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı Elektroensefalografi Sinyallerinin Sınıflandırılması

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

Doç. Dr. Mustafa Doğan, İstanbul Teknik Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Aykut Erdamar, 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 ORİJİNALLİK RAPORU

Tarih: 27 /01 / 2020

Öğrencinin Adı, Soyadı: Burcu Oltu

Öğrencinin Numarası: 21710309

Anabilim Dalı: Biyomedikal Mühendisliği

Programı: Tezli Yüksek Lisans

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

Tez Başlığı: Sağlıklı, Hafif Bilişsel Bozukluk ve Alzheimer Hastalığı Elektroensefalorafi Sinyallerinin Sınıflandırılması

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 68 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 boyunca yaptığım tüm çalışmalarda beni destekleyen, akademik bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman ışık tutan, ne olursa olsun çaresizliğe kapılmamamı sağlayan, hep arkamda olduğunu ve bana güvendiğini bildiğim çok değerli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Feyzi Akşahin'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Akademik hayatımda yol gösterici olduğu, bana güvendiği ve desteklerini hiç esirgemediği için Prof. Dr. Ömer Faruk Elaldı'ya şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Akademik bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösterdiği, bana olan inancını hiç kaybetmediği ve beni her zaman desteklediği için Dr. Öğr. Üyesi Aykut Erdamar'a şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimde hep yanımda oldukları ve bu sürecin sorunsuz bir şekilde geçmesine yardımcı oldukları için değerli çalışma arkadaşlarıma ve birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım kıymetli dostlarım Arş. Gör. Gamze Tilbe Şen'e, Arş. Gör. Aynur Didem Oktan'a ve Işıl Uğur'a en içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İkinci evimiz B-301 numaralı odanın en kıdemli üyesi Arş. Gör. Tuğçe Kantar'a ve manevi üyesi Dr. Öğr. Üyesi Tansel Uyar'a lisans hayatımızdan bu yana hem bilgi birikimleriyle hem de kendi tecrübeleriyle yolumuza ışık tutmaya çalıştıkları, bu süreçte her türlü nazımı çektikleri, bana benden çok güvendikleri, desteklerini her zaman hissettirdikleri ve her zaman yol gösterici oldukları için teşekkür ederim.

Lisans hayatından beri her adımı birlikte attığım değerli dostum, yol arkadaşım Arş. Gör. Büşra Kübra Karaca'ya attığım her adımda yanımda olduğu, bana her zaman güvendiği ve beni hep desteklediği için en derin şükranlarımı sunarım.

Tez projemi destekleyerek bana maddi olanak sağlayan Başkent Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu'na, proje boyunca bana yardımcı olan tüm Başkent Üniversitesi Hastanesi Personeli'ne, bu süreçte akademik bilgi birikimiyle bana yol gösteren ve proje için tüm desteği veren Sayın Öğr. Gör. Dr. Seda Kibaroğlu'na ve gönüllü olarak projeye katkı sağlayan herkese en içten şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Lise yıllarımdan beri beni her zaman destekleyen, bana benden çok güvenen, aldığım her kararda yanımda olan çok değerli dostlarım Ayşe Karayalçın'a, Bengisu Eğilmez'e ve Berra Zeynep Özdemir'e özellikle tez sürecimde tüm nazımı çektikleri ve her anımda yanımda oldukları için teşekkür ederim.

Doğumumdan itibaren beni her zaman sevgiyle büyüten, bana asla pes etmemeyi öğreten, verdiğim her karara saygı duyan, maddi ve manevi desteklerini asla esirgemeyen, benimle sonsuz gurur duyan, hayatımın en önemli parçası olan annem Ülkü Oltu'ya, babam Mehmet Haşim Oltu'ya, biricik kardeşim Tolga Oltu'ya, çok sevgili anneannem İkbal Tunçer'e, dedem Güngör Tunçer'e, halam Füsun Oltu Ersoy'a ve attığım her adımda beni izlediklerini ve beni destekledikleri hissettiğim canım dayım Hasan Tunçer'e, babaannem Güzin Oltu'ya ve dedem Mükerrem Oltu'ya bu süreçte de hayatımın her döneminde olduğu gibi beni ne olursa olsun destekledikleri, yanımda oldukları ve bana güvendikleri için, en derin sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Burcu OLTU

SAĞLIKLI, HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK VE ALZHEİMER HASTALIĞI ELEKTROENSEFALOGRAFİ SİNYALLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı
2020

Demans terimi, beyin hücrelerinin ölümü veya hasar görmesi nedeniyle bilişsel ve davranışsal fonksiyonların bozulması ile karakterize edilen nörodejeneretif bozukluğu tanımlar. Demansın en yaygın görülen türü olan Alzheimer Hastalığı (AH) bilişsel, entelektüel eksiklikler ve davranış bozuklukları ile karakterize edilen progresif bir hastalıktır. Hafif bilişsel bozukluk (HBB) ise yaşları için beklenenin ötesinde bilişsel bozukluk gösteren; fakat AH tanı ölçütlerini karşılayacak kadar kuvvetli semptomlar göstermeyen bireyleri tanımlar. Her yıl yaklaşık %10-15 oranında HBB hastası, AH'ye ilerlemektedir. Bu hastalıkların teşhisi; bilişsel testlerin, fiziksel ve nörolojik muayenelerin, nörogörüntüleme yöntemlerinin, kan ve beyin omurilik sıvısı incelemelerinin sonuçlarının yorumlanmasıyla yapılır. Dolayısıyla tanı süreci zaman alan, hedef hasta popülasyonu için zorlukları olan ve subjektif sonuçlar verebilen bir süreçtir. Bunun yanında demansın erken teşhisi hastalara ve yakınlarına bu süreci planlamaları için zaman tanımaktadır. Aynı zamanda bu hastalıkların tedavisi olmasa da erken evrede başlanan tedavi süreçleri, hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir ve semptomların hafiflemesini sağlayabilir. Bu tez çalışmasında da AH ve HBB'nin tanısını sağlamak için, invaziv olmayan, ucuz, objektif sonuçlar verebilen bir yöntem olan elektroensefalografi (EEG) sinyallerinin kullanılabilirliği araştırılmıştır. Yapılan araştırmada Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Nöroloji Kliniği'ndeki uzman doktorlar tarafından yapılan teşhis doğrultusunda gerçek hastalardan toplanan EEG sinyalleri incelenmiştir.

Çalışmada EEG sinyalleri, ayrık dalgacık dönüşümü (ADD), güç spektral yoğunluğu (GSY), koherans, sürekli dalgacık dönüşümü (SDD) yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda farklı yöntemler için farklı öznitelik çıkarımları yapılmıştır. Ayrık dalgacık yöntemi ile yapılan analizlerde sinyaller 6 alt banda (delta (0-4 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta1 (12-16 Hz), beta2 (16-32 Hz), gama (32-48 Hz)) ayrıştırılmış. Elde

edilen 6 bandın ortalama, maksimum-minimum değerleri, varyansı ve standart sapması öznitelik seti olarak belirlenmiştir. Ayrıca elde edilen alt bantların GSY'sinin genlik toplamı ve varyansı frekans öznitelikleri olarak belirlenmiştir. Bunun yanında interhemisfer kanal çiftleri arasındaki koherans analizi sonucunda elde edilen normalize alt bant koheransları öznitelik olarak çıkartılmıştır. Son olarak sinyale uygulanan SDD sonucunda elde edilen, alt bant frekanslarına ait katsayıların ortalama, standart sapma ve kendi aralarındaki oranları kullanılarak farklı bir öznitelik seti oluşturulmuştur. Elde edilen öznitelik setlerinin AH, HBB ve sağlıklı kontrol EEG sinyallerini ayrıştırma başarısının ölçülmesi için destek vektör makineleri, k-en yakın komşu, karar ağaçları gibi sınıflandırıcı algoritmaları ile sınıflandırma çalışmaları yapılmıştır.

Çalışma sonucunda literatürdeki doğruluk oranlarına göre yüksek ya da aynı seviyede sonuçlar verebilen ve başarılı bir şekilde teşhis koyabilen bir karar destek sistemi geliştirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Alzheimer Hastalığı, Hafif Bilişsel Bozukluk, EEG, Sınıflandırma.

Başkent Üniversitesi, Proje No: KA19/24

ABSTRACT

Burcu OLTU

CLASSIFICATION OF HEALTHY, MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND ALZHEIMER'S DISEASE ELECTROENCEPHALOGRAPHY SIGNALS

Baskent University Institute of Science and Engineering
Department of Biomedical Engineering

2020

The term dementia refers to neurodegenerative disorder characterized by impaired cognitive and behavioral functions due to death or damage of brain cells. Alzheimer's Disease (AD), the most common form of dementia, is a progressive disorder characterized by cognitive, intellectual deficits and behavioral disorders. Mild cognitive impairment (MCI), on the other hand, refers to individuals with cognitive impairment beyond their expectations for age, but not strong enough to meet the diagnostic criteria for AD. Every year, approximately 10-15 percent of MCI patients progress to AD. Diagnosis of these diseases is made by interpreting the results of cognitive tests, physical and neurological examinations, neuroimaging methods, and blood and cerebrospinal fluid examinations. Therefore, the diagnostic process is time-consuming, has difficulties for the target patient population and can yield to subjective results. In addition, early diagnosis of dementia gives patients and their families time to plan this process. At the same time, even there is no treatment for these diseases, treatment processes initiated at an early stage may slow down the progression of the disease and alleviate the symptoms.

In this thesis, we've investigated the feasibility of electroencephalography (EEG), a noninvasive, inexpensive, objective method for the diagnosis of AD and MCI. In this study, EEG signals collected from real patients were examined in accordance with the diagnosis made by specialists in Neurology Clinic of Baskent University Ankara Hospital. In this study, EEG signals were examined by using discrete wavelet transform (DWT), power spectral density (PSD), coherence, continuous wavelet transform (CWT) methods. As a result of the investigations, different features were extracted for each different method. In the analysis made by DWT, the signals are decomposed into 6 sub bands (delta (0-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), beta1 (12-16 Hz), beta2 (16-32 Hz), gamma (32-48 Hz)). Mean, maximum-minimum values, variance and standard deviation of the 6 sub bands were

determined as a feature set. Moreover, the amplitude sum and variance of the PSD of the sub bands obtained were determined as frequency features. In addition, the normalized sub band coherences, obtained as a result of the coherence analysis between the interhemispheric channel pairs, were extracted as a feature set. Finally, a different feature set was formed by using the mean, standard deviation and the ratio of the coefficients of the sub-band frequencies obtained from the CWT analysis of the signal. In order to measure the success of discrimination of AD, MCI and healthy control EEG signals, classification studies were performed with classifier algorithms such as support vector machines, k-nearest neighbor and decision trees.

As a result of this study, a decision support system was developed that can diagnose successfully and can yield higher or equal results in the means of accuracy of the literature.

KEYWORD: Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, EGG, Classification.

Baskent University, Project No: KA19/24

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET i
ABSTRACT iii
İÇİNDEKİLER v
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ xi
1. GİRİŞ 1
1.1. Çalışmanın Konusu 1
1.2. Çalışmanın Amacı ve Önemi 3
1.3. Literatür Özeti 4
1.4. Genel Bakış 8
2. KURAMSAL TEMELLER 10
2.1. Sinir Sistemi 10
2.2. Beynin Anatomisi 10
2.2.1. Serebrum 11
2.2.2. Diensefalon 12
2.2.3. Beyin Sapı 12
2.2.4. Serebellum 13
2.3. Elektroensefalografi 13
2.3.1. Delta 15
2.3.2. Teta 16
2.3.3. Alfa 16
2.3.4. Beta 16
2.3.5. Gama 16
2.4. Demans 16
2.5. Hafif Bilişsel Bozukluk 17
2.5.1. Hafif bilişsel bozukluk bulguları 18
2.5.1.1. Amiloid plak patolojisi 18
2.5.1.2. Nörofibriler yumaklar 18

2.5.1.3. Kolinerjik enzim değişimleri 19
2.6. Alzheimer Hastalığı 19
2.6.1. Alzheimer hastalığının bulguları 20
2.6.1.1. Amiloid hipotezi 20
2.6.1.2. Nörofibriler yumaklar 20
2.6.1.3. Genetik faktörler 20
2.6.1.4. Nörokimyasal bulgular 21
2.6.2. Alzheimer ve hafif bilişsel bozukluk tanı kriterleri 21
3. MATERYAL VE METOT 24
3.1. Çalışmada Kullanılan Sinyaller 24
3.2. Spektral Analiz 26
3.2.1. Fourier dönüşümü 26
3.2.1.1. Sürekli zamanlı Fourier dönüşümü 26
3.2.1.2. Ayrık Fourier dönüşümü 27
3.3. Güç Spektral Yoğunluğu 27
3.3.1. Parametrik olmayan (klasik) yöntemler 28
3.3.2. Parametrik (model tabanlı) yöntemler 29
3.3.2.1. Burg yöntemi 29
3.4. Dalgacık Dönüşümü 29
3.4.1. Sürekli dalgacık dönüşümü 30
3.4.2. Ayrık dalgacık dönüşümü 32
3.5. Senkronizasyon Analizi 33
3.5.1. Koherans 33
3.6. İstatistiksel Analiz 34
3.6.1. Ortalama 34
3.6.2. Standart sapma 34
3.6.3. Varyans 35
3.7. Sınıflandırma Yöntemleri 35
3.7.1. Destek vektör makineleri 36
3.7.2. K en yakın komşu algoritması 37
3.7.3. Karar ağaçları 38
3.7.3.1. Torbalı karar ağaçları 39
3.8. Sınıflandırıcı Performansının Değerlendirilmesi 39
3.8.1. K-katlı (K-Fold) çapraz doğrulama algoritması 39

3.8.2. Sınıflandırıcı başarısının hesaplanması 40
4. ARAŞTIRMA BULGULARI 41
4.1. Ayrık Dalgacık Dönüşümü 41
4.2. Koherans 45
4.3. Sürekli Dalgacık Dönüşümü 48
5. SINIFLANDIRMA SONUÇLARI 50
5.1. Ayrık Dalgacık Dönüşümü 50
5.1.1. Zaman analizi öznitelikleri 51
5.1.2. Frekans analizi öznitelikleri 54
5.2. Koherans 56
5.3.Ayrık Dalgacık Dönüşümü ve Koherans Analizi Özniteliklerinin Birleştirilmesi 59
5.4. Sürekli Dalgacık Dönüşümü 61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 64
KAYNAKLAR 69
EKLER
EK 1: ADD Zaman Analizi ile Çıkartılan Özniteliklerin Ortalama Değer Grafikleri
EK 2: Hastalık Gruplarının Alt Bantları İçin GSY Grafikleri
EK 3: İnterhemisfer Normalize Koherans Grafikleri

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. Kanallar ve elektrot çiftleri 25
Tablo 3.2. Çalışmaya katılan kişi bilgileri 26
Tablo 3.3. Karışıklık matrisi 40
Tablo 4.1. Koheransı hesaplanan kanal çiftleri 46
Tablo 5.1. ADD zaman analizi sınıflandırma sonuçları 51
Tablo 5.2. ADD zaman analizinde öznitelik seçimi sonucunda elde edilen sınıflandırıcı performansı 53
Tablo 5.3. ADD GSY analizi sınıflandırma sonuçları 54
Tablo 5.4. ADD GSY analizinde öznitelik seçimi sonucunda elde edilen sınıflandırıcı performansı 56
Tablo 5.5. İnterhemisfer koherans analizi sınıflandırma sonuçları 57
Tablo 5.6. İnterhemisfer EEG kanalları koherans analizinde öznitelik seçimi sonucunda elde edilen sınıflandırıcı performansı 58
Tablo 5.7. İnterhemisfer EEG kanalları koherans analizi ve ADD GSY analizinin birleştirilmesi sonucunda elde edilen sınıflandırıcı performansı 60
Tablo 5.8. Birleştirilen interhemisfer EEG kanalları koherans analizi ve ADD GSY analizinde yapılan öznitelik seçimi sonucunda elde edilen sınıflandırıcı performansı 61
Tablo 5.9. SDD analizi sınıflandırma sonuçları 61
Tablo 5.10. SDD analizi öznitelik seçimi sonucunda elde edilen sınıflandırıcı performansı 63
Tablo 6.1. Literatürdeki çalışmalar ile tezde elde edilen sonuçların karşılaştırılması 66

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Beynin bölümleri 11
Şekil 2.2. Beyin lobları 11
Şekil 2.3. Uluslararası 10-20 elektrot yerleşimi 14
Şekil 2.4. Standartlaştırılan elektrotların yer ve isimleri 14
Şekil 2.5. a) Bipolar kayıt, b) Unipolar kayıt 15
Şekil 2.6. EEG alt bantları 15
Şekil 2.7. Avrupa Alzheimer Konsorsiyumu HBB konsensüsü 18
Şekil 3.1. Elektrot yerleşimi ve kayıt kanalları 25
Şekil 3.2. Dalgacık ailesi örnekleri 30
Şekil 3.3. Ölçeklendirilip kaydırılmış dalgacık 31
Şekil 3.4. ADD uygulanan sinyalin filtre çıkışları 32
Şekil 3.5. Dalgacık ayrışım ağacı 33
Şekil 3.6. Doğrusal olarak ayrılan veri kümesi ve optimum hiper düzlem 36
Şekil 3.7. Doğrusal olarak ayrılamayan veri seti 37
Şekil 3.8. K en yakın komşu algoritması 38
Şekil 3.9. Basit bir karar ağacı algoritması 39
Şekil 4.1. ADD blok diyagramı 41
Şekil 4.2. Çalışmada kullanılan dalgacık ayrışım ağacı 42
Şekil 4.3. SK EEG sinyalinin bir epokluk örneği ve 6 alt bandı 42
Şekil 4.4. HBB EEG sinyalinin bir epokluk örneği ve 6 alt bandı 43
Şekil 4.5. AH EEG sinyalinin bir epokluk örneği ve 6 alt bandı 43
Şekil 4.6. Hastalık gruplarının alt bantlarının GSY grafikleri 44
Şekil 4.7. Koherans blok diyagramı 45
Şekil 4.8. 1-9 Kanalları arasındaki koherans grafiği 46
Şekil 4.9. SDD blok diyagramı 48
Şekil 4.10. Hastalık grupları için skalogram grafikleri 49
Şekil 5.1. Öznitelik seçimi sonrası elde edilen ADD zaman öznitelikleri ile eğitilen sistemin test sonucu 53
Şekil 5.2. Öznitelik seçimi sonrasında elde edilen ADD-GSY öznitelikleri ile eğitilen sistemin test sonucu 56

Şekil 5.3. Öznitelik seçimi sonrasında elde edilen koherans öznitelikleri ile eğitilen sistemin test sonucu 58
Şekil 5.4. İnterhemisfer EEG kanalları koherans analizi ve ADD GSY analizinin birleştirilmesi ile elde edilen öznitelikler ile eğitilen sistemin test sonucu 59
Şekil 5.5. Birleştirilen interhemisfer EEG kanalları koherans analizi ve ADD GSY analizinde yapılan öznitelik seçimi sonrası eğitilen sistemin test sonucu 60
Şekil 5.6. SDD analizi öznitelik seçimi sonrasında eğitilen sistemin test sonucu 63

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Aβ	Beta Amiloid Proteini
ACh	Asetilkolin
AFD	Ayrık Fourier Dönüşümü
AH	Alzheimer Hastalığı
APP	Amiloid Prekürsör Proteini
AR	Autoregressive (Öz- bağlaşımlı)
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
ÇSS	Çevresel Sinir Sistemi
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual IV (Tanısal ve Sayımsal El Kitabı IV)
DVM	Destek Vektör Makineleri
EEG	Elektroensefalografi
FD	Fourier Dönüşümü
GAS	Global Alan Senkronizasyonu
GSY	Güç Spektral Yoğunluğu
HBB	Hafif Bilişsel Bozukluk
MMSE	Mini Mental State Exam (Mini Mental Durum Testi)
MOCA	Montreal Cognitive Asssessment (Montreal Bilişsel Değerlendirme)
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NFY	Nörofibriler Yumak
NIA-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association (Ulusal Yaşlanma Enstitüsü- Alzheimer Derneği)
NINCDS-ARDRA	National Instutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
SK	Sağlıklı Kontrol

1. GİRİŞ

1.1. Çalışmanın Konusu

İnsan beyni, karmaşık bir sinir ağıyla birbirine bağlanmış milyarlarca nöron arasındaki bilişsel süreçler ve etkileşimler tarafından yönetilen son derece karmaşık bir sistemdir [1, 2].

Demans terimi, bu nöronların hasar görmesi, apoptozu, ölümü ya da kortiko-kortikal bağlantılarının kaybolması sonucunda meydana gelen nörodejeneratif bozuklukları karakterize etmek için kullanılır, bilişsel ve davranışsal işlevlerin bozulmasıyla sonuçlanır [2, 3]. Demans esas olarak yaşlı insanları etkilese de yaşlanmanın normal bir parçası değildir. Hafızayı, düşünceyi, davranışı ve günlük aktiviteleri gerçekleştirme yeteneğini etkileyen, genellikle kronik veya ilerleyici nitelikte bir sendromdur [4]. Demansın farklı türleri vardır. Bunlardan biri olan Alzheimer hastalığı (AH) ise dünyadaki demans vakalarının yaklaşık % 70'ini oluşturan en yaygın demans türüdür [3].

AH, bilişsel ve entelektüel eksiklikler ve davranış bozuklukları ile karakterize en yaygın nörodejeneratif bozukluktur. Bu anormalliklerin, kortikal nöronların ölümü, aksonal patoloji, kolinerjik eksiklikler vb. sonucu oluştuğu düşünülmektedir. AH'nin nöropatolojisi, yaygın nöronal hücre kaybı, nörofibriler düğümler ve hipokampusta, entorhinal kortekste, neokortekste ve diğer beyin bölgelerindeki senil plaklar ile karakterizedir [5].

Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) ise AH tanı ölçütlerini karşılayacak kadar şiddetli olmayan fakat yaşları için beklenenin ötesinde bir bilişsel bozukluk sergileyen bireyleri tanımlamak için kullanılan terimdir [3, 6]. HBB'nin AH'ye dönüşüm oranı yılda yaklaşık % 15'tir, bu oranın küresel popülasyonun % 1-2'si olduğu tahmin edilmektedir [6].

Geçen yüzyılda özellikle sağlık hizmetlerindeki gelişmeler, insanların daha uzun ve daha sağlıklı bir yaşama sahip olmasını sağlamıştır; bu nedenle dünya nüfusu yaşlanmaktadır. Bu doğrultuda da demans gibi yaşlılığa bağlı ortaya çıkan hastalıklarda bir artış olmuştur. Demans sadece hastalar için değil, aynı zamanda bakıcıları ve aileleri için de yıpratıcı bir sendromdur ve dünyadaki yaşlı insanlar arasında engellilik ve bağımlılığın en büyük nedenlerinden biridir. Günümüzde çoğu ülkede demans konusunda farkındalık ve anlayış eksikliği, damgalanma, tanı ve bakım önündeki engeller, bakıcıları, aileleri ve toplumları fiziksel, psikolojik ve ekonomik açıdan etkilemektedir [4]. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 yılında yayınladığı rapora göre 2018'de dünya çapında 50 milyon kişi demansa sahipken bu sayı 2050 yılına kadar 152 milyondan fazla olacaktır. Bunun yanında 2018 yılında demansın dünya çapında toplam maliyeti tahmini 1 trilyon ABD dolarıdır ve

bu rakamın 2030'a kadar 2 trilyon dolara yükselmesi beklenmektedir [7]. Demansın küresel prevalansı ve insidansı, ilişkili mortalite oranı ve küresel ekonomik maliyeti ile ilgili kanıtlar nedeniyle, Dünya Sağlık Örgütü, farkındalığı arttırmak, erken teşhis yöntemleri geliştirmek ve hastalara, ailelere ve bakıcılara daha iyi bakım ve destek sağlamak için demansın dünya genelinde öncelikli bir sağlık gündemi olması için acil bir çağrı yapmıştır [3]. Bu nedenle, demans araştırmalarında AH'nin erken teşhisi ve etkili tedavisi kritik konulardır [5].

Mevcut farmakolojik veya farmakolojik olmayan tedaviler, AH veya HBB'yi iyileştirememesine rağmen hastalığın evrimini geciktirebileceği için erken teşhis önemlidir [6, 8, 9]. Bununla birlikte erken evrede teşhis, hastalara ve ailelerine gelecek yıllar için kendilerini duygusal ve finansal olarak hazırlamaları ve hastaların gelecekteki ihtiyaçlarını ve bakımını planlamaları için zaman verecektir. Doğru bir erken tanı, hastaların bağımsızlıklarını daha uzun süre korumalarına ve depresyon veya psikoz gibi psikiyatrik semptomları önlemelerine yardımcı olarak ilişkili kişisel ve toplumsal maliyetleri azaltır. Dahası, AH semptom tedavisi için yeni ilaçların etkinliğinin, nörodejenerasyonun geri döndürülemez hale geldiği kalıcı beyin hasarı oluşmadan önce, yani hastalığın erken evrelerinde daha yüksek olması muhtemeldir [3, 9, 10].

AH’nin tıbbi tanısı, özellikle hastalığın erken evresinde zordur. Çünkü semptomlar genellikle yaşlanmanın normal sonuçları olarak göz ardı edilir [8, 9]. Kesin AH tanısı ölüm sonrası beyin incelemeleri ile yapılmaktadır, dolayısıyla klinikte yapılan teşhisler olası AH teşhisidir [10, 11]. Olası AH tanısı genellikle kapsamlı testlerin ve diğer olası nedenlerin ortadan kaldırılması kombinasyonu ile yapılır [9, 12]. Tanı için fiziksel, nörolojik ve psikiyatrik muayeneler, nöropsikolojik testler, kan testleri, beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi yapılmaktadır. Ayrıca, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme teknikleri uygulanmaktadır [9, 12, 13]. Bununla birlikte, tanı için yapılan test sonuçlarının analizi ve tıbbi kayıtların değerlendirilmesi, deneyimli klinisyenler tarafından yapılması gereken ve uzun zaman alan bir işlemdir [3]. Bazı test sonuçları yanlış yorumlanabileceğinden AH'nin erken tespiti, iyi eğitilmiş nörologlar için bile bir sorun olmaya devam etmektedir [13]. Halen tecrübeli klinisyenler bile %85-93 doğrulukta teşhis koyabilmektedir [10, 14]. Bunun yanında giderek daha fazla kullanılmaya başlanan nörogörüntüleme, BOS analizi gibi yöntemler de özellikle hedef kitle için çok uygun değildir. Yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri pahalı, zaman alıcı ve uzman müdahalesi gerektiren yöntemlerdir [11]. Ayrıca görüntülerdeki değişikliklerin çıplak gözle fark edilebildiği evreler genelde erken tanı için geç olduğu anlamına gelir [10]. Teşhiste biyobelirteçlerin kullanımı ile yapılan BOS analizi ise invaziv

olduğu için pratik bir uygulama değildir [3]. Dolayısıyla günümüzde hastalığın erken tanısı için invaziv olmayan, hızlı, ucuz ve güvenilir yöntem arayışları vardır [10].

Elektroensefalografi (EEG), serebral korteksteki binlerce nöronun postsinaptik potansiyeli tarafından oluşturulan elektriksel aktivitenin zamandaki değişiminin kaydedilmesini sağlayan bir tekniktir [3]. EEG, diğer klasik nörogörüntüleme tekniklerine kıyasla iletimin, kortikal nöronal senkronizasyonun ve uzun menzilli sinir ağları arasındaki bağlantının işleyişi hakkında yararlı bilgiler sağlamaktadır [2]. Bununla birlikte EEG'nin, serebral korteksteki fonksiyonel değişiklikleri yansıtmasından dolayı AH'nin nöropatolojisi hakkında verimli ipuçları sağlayacağı düşünülmektedir [3, 5]. Ayrıca, EEG diğer nörogörüntüleme yöntemlerine nazaran yüksek zamansal çözünürlüğe sahip olduğu için farklı frekans aralıklarında spontan ve olayla ilişkili salınımlı aktivitenin araştırılmasında çok önemlidir [2]. EEG aynı zamanda nispeten ucuz, invaziv olmayan, hastada kaygı uyandırmayan veya hastayı yormayan, hastalığın ilerleyişinin izlenmesi sırasında sayısız kez tekrarlanabilecek bir yöntem olduğu için risk altındaki popülasyona uygulanması kolay bir tanı testidir [2, 11].

Bu nedenle bu çalışmada AH ve HBB'nin EEG sinyali üzerine etkileri araştırılacaktır ve EEG'nin uygun bir tanı yöntemi olarak kullanıp kullanılamayacağı değerlendirilecektir.

1.2. Çalışmanın Amacı ve Önemi

AH ve HBB'nin bilişsel olarak sağlıklı kontrol (SK) deneklerinden ayırt edilmesi önemlidir. Çünkü erken teşhis, hastalığın bazı semptomlarının tedavi edilebilmesi, hasta ve yakınlarının hastalık sürecini planlayabilmesi ve hastanın kişisel ve toplumsal maliyetlerinin azaltılması için gereklidir. Bu hastalıkların teşhisi pek çok maliyetli ve sonuçlarının yorumlanması zaman alıcı ve tecrübe gerektiren testler sonucunda konulmaktadır; fakat yine de konulan teşhis %10-15 oranında hatalı olabilmektedir [10]. Bu nedenle daha objektif ve yüksek doğruluk oranında teşhis sonuçları üretebilen ve risk altındaki popülasyona uygulanması daha kolay bir tanı yöntemi gereklidir.

Hans Berger, bir AH hastasında patolojik EEG sekansları gözlemlemiştir ve bunun sonrasında AH'nin EEG'ye etkileri hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır [5]. Fakat yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların özgüllük değerleri istenilen düzeyde olmadığı için henüz güvenilir bir teşhis aracı olarak kabul edilmemektedir [15].

Bu tez çalışmasının temel amacı literatürdeki yöntemlerin bazılarının birleştirilmesi, geliştirilmesi veya yeni yöntemlerin eklenmesi ile AH, HBB ve SK EEG kayıtlarının

incelenmesi sonucunda bu hastalık gruplarının sinyal üzerine etkilerinin araştırılması ve sinyallerde oluşan değişimler kullanılarak hastalıkların kendi içinde ve sağlıklı sinyallerden ayrıştırılmasını sağlayacak bir yöntem geliştirmektir.

Sunulan tez çalışmasındaki ana hedef, HBB, AH ve SK gruplarının EEG sinyallerinde oluşan farklılığın gözlenmesi sonucunda bu sinyallerin birbirlerinden yüksek doğruluk oranında ayrışmasını sağlayacak bir yöntem geliştirilmesidir.

Elde edilmesi amaçlanan bilgiler doğrultusunda sinyallerdeki farklılıkların tespit edilmesine bağlı olarak geliştirilecek yöntem sayesinde, AH ve HBB tanısı koymada ve sınıflandırmada daha hızlı ve kesin sonuçlar veren bir karar destek sistemi geliştirilebilir.

1.3. Literatür Özeti

1984 yılında yayınlanan NINCDS- ADRDA (National Instutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği) raporunda EEG'nin olası AH tanısına yardımcı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu raporda Alzheimer hastası olan bazı bireylerin EEG'lerinde yavaş dalga aktivitesinde artış olduğu, bu artışın hastalığın ilerlemesiyle daha da belirgin hale gelebileceği belirtilmiştir [16].

Günümüze kadar da hala AH ve HBB'nin EEG sinyali üzerindeki etkileri ve EEG'nin bu hastalıkların teşhisi için kullanıp kullanılamayacağı üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

1980'li yıllarda ve 1990'lı yılların başlarında yapılan çalışmalarda EEG'nin spektral analizinin farklı AH düzeyleri ve sağlıklı sinyaller arasındaki farklılıkları ortaya koymak için kullanışlı bir yöntem olduğu ortaya konmuştur [17–20]. Elde edilen bulgulara göre, demans başlangıcında teta dalgasının gücü artarken, beta dalgasının gücü azalmaktadır, demansın ilerleyen zamanlarında ise alfa dalgasının gücünde de zayıflamalar görülmektedir [18].

1998 yılında Locatelli et al., yaptıkları çalışmada AH'nin kortiko-kortikal veya kortiko-subkortikal bağlantılarda neden olduğu değişiklikleri ölçmek için EEG sinyallerinin koheranslarını incelemiş ve AH'de özellikle alfa bandındaki koheransın önemli bir düşüş, delta koheransının ise artış gösterdiğini gözlemlemişlerdir [21]. Jelic et al., 2000 yılında yaptığı çalışmada, bağıl teta gücünde bir artışın, bağıl alfa gücünde ve ortalama frekansta eşlik eden bir azalmanın, AH ile HBB arasında en iyi ayırt edici parametreler olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada, farklı bölgelerdeki EEG koheransının da AH, HBB ve

sağlıklı bireylerdeki farklılıkları ortaya konmuştur [22]. 2003'te yapılan başka bir çalışmada, yeni bir koherans ölçüsü türü olan senkronizasyon olasılığı (synchronization likehood) her bir EEG kanalı için hesaplanmış ve bu olasılığın AH'de özellikle 14–18 Hz ve 18-22 Hz bantlarında, hem HBB hem de SK ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir. Beta bandındaki senkronizasyon kaybının AH'nin erken döneminde tanı açısından yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır [23].

2005 yılında Kim et al., genetik algoritma ve yapay sinir ağlarını kullanarak tek kanallı EEG ile otomatik AH tanıma yöntemi geliştirmişlerdir, geliştirdikleri yöntemin global tanıma oranı (global recognition rate) %73'tür [24]. Koeniga et al., EEG verilerinin frekans domenindeki senkronizasyonlarını ölçmek için tanıttıkları Global Alan Senkronizasyonu (GAS) yöntemiyle HBB, AH ve SK EEG verilerini incelemiş ve alfa, beta, gama bantlarındaki GAS değerlerinin azaldığını, delta bandındaki GAS değerlerinin arttığını gözlemlemişlerdir [25]. Aynı yılda Vialatte et al., EEG verileri ile AH'nin erken tespiti için zaman- frekans analizi, seyrek bump modelleme (sparse bump modelling) ve kör kaynak ayırma (blind source separation) yöntemleri kullanarak, sinir ağları ile %93 doğrulukta hastalık sınıflandırması yapmıştır [26]. Yapılan başka bir çalışmada senkronizasyon olasılığı (synchronization likehood) yöntemiyle HBB, AH ve SK EEG sinyalleri incelenmiş ve inter-hemisferik elektrot çiftleri yerine fronto-parietaldeki delta ve alfa senkronizasyon olasılığının HBB ve hafif AH gruplarında giderek azaldığını ve delta-alfa bantlarındaki fronto-parietal senkronizasyon olasılığının, tüm denekler için Mini Mental Durum Testi (Mini Mental State Exam (MMSE)) skoru ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır [27].

2007 yılında Massimo et al., geliştirdikleri IFAST (implicit function as squashing time) metodu ve yapay sinir ağları kullanarak AH ve HBB EEG sinyallerini %92,33 doğrulukta ayrıştırmışlardır [28]. Yine 2007 yılında Lehmann et al., yaptıkları çalışmada zaman, spektral ve senkronizasyon analizi sonucunda elde ettikleri öznitelikler ile HBB, AH ve SK EEG sinyallerini farklı sınıflandırıcı metodları ile sınıflandırmaya çalışmış ve yaptıkları ikili sınıflandırma (AH-HBB, AH-SK, HBB-SK) sonucunda destek vektör makineleri (DVM) ve sinir ağları yöntemiyle yüksek duyarlılık ve özgüllük oranına (%89, %88) ulaşmışlardır [12]. Akrofi et al., 2008 yılında çoklu diskriminant analizi ve k-ortalama kümelemesi (k-means clustering) kullanılarak, koherans bazlı otomatik bir AH tespit sistemi tasarlamaya çalışmış ve çıkarttıkları özniteliklerle yaptıkları üçlü sınıflandırma sonucunda %83,99 oranında sınıflandırma oranı elde etmişlerdir [29]. 2008'de yaptıkları çalışmada ise Deursen et al., gama bandının gücünün AH, HBB ve SK EEG'lerindeki farkını incelemiş ve AH'de, HBB ve kontrole göre daha yüksek gama bandı gücü gözlemlemişlerdir [30]. 2010

yılında Mehran et al., dalgacık dönüşümü ve görünürlük grafiği (visibility graph) kullanarak sundukları metot ile AH ve SK EEG'lerini sinir ağları ile %97,75 doğrulukta ayrıştırmışlardır [31]. 2010'da yapılan başka bir çalışmada HBB ve SK EEG'lerinin ayrıştırılması için senkronizasyon ölçütleri kullanılmış ve lineer kuadratik diskriminant analiz ile sınıflandırma oranında %83,3 başarı sağlanmıştır [32]. 2010 yılında yaptıkları çalışmada Akrofi et al., HBB, AH ve SK sınıflarını birbirinden ayırmak için tasarladıkları yöntem ile bağıl güç ve koheranstan çıkardıkları öznitelikler ile %71,4 oranında doğruluk elde etmişlerdir [33]. 2011 yılında Sankari et al., AH ve SK EEG'lerin intrahemisferik, interhemisferik ve distal koheranslarını incelemişlerdir. Bu çalışmada genel olarak AH'nin delta, teta ve alfa bantlarının sol intrahemisferik frontal koheransında önemli bir artış, tüm bandların sol intrahemisferik temporo-parietal koheransında artış ve tüm bandların sağ temporo-parieto-santral koheransında azalış tespit edilmiştir [13]. Falk et al., 2012 yılındaki çalışmalarında SK ve farklı evrelerdeki AH sinyallerini ayrıştırmak için yüzde modülasyon enerjisi (percentage modulation energy) kullanarak elde ettikleri öznitelikler ile DVM kullanarak maksimum %90,9 oranında özgüllük ile ayrışım sağlamışlardır [14]. 2012 yılındaki başka bir çalışmada AH ve SK EEG sinyallerinin ayrıştırılması için ayrık ve sürekli dalgacık dönüşümü yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntemlerle çıkartılan öznitelikler ile karar ağaçları sınıflandırma yöntemi kullanılmış ve dalgacık analizinin bu ayrışımı yapmak için umut verici sonuçlar doğurduğu belirtilmiştir [34].

McBride et al., 2013 yılında sinir ağları kullanarak elde ettikleri öznitelikler ve DVM sınıflandırıcı algoritması ile erken evre AH, HBB ve SK grupları arasında ikili sınıflandırma yapmışlar ve maksimum %90,6 doğruluk elde etmişlerdir [35]. 2013 yılında Kanda et al., dalgacık dönüşümü ve DVM kullanarak kontrol ve AH EEG sinyallerini %92,72 doğrulukta ayrıştırmışlardır [36]. McBride et al., 2013 yılında yaptıkları çalışmada AH ve HBB EEG'sinin kanallar arası koheransının grafiksel analizini ve DVM sınıflandırıcısını kullanmışlar, en yüksek ayrıştırma oranını HBB- AH arasında %97 doğruluk oranında bulmuşlardır [37]. 2014 yılında ise yaptıkları çalışma sonucunda AH, HBB ve SK EEG'lerinin karmaşıklığını ve spektral özelliklerini incelemiş ve elde ettikleri öznitelikler ve DVM kullanarak %79,2 doğruluk oranında üç sınıfı ayrıştırmışlardır [38]. Buscema et al., 2015 yılında yaptıkları çalışmada geliştirilmiş IFAST (implicit function as squashing time) metodu kullanmış ve yapay sinir ağları ile gerçekleştirdikleri ikili sınıflandırma çalışmalarında en yüksek doğruluk oranını SK-HBB arasında %97,88 oranında bulmuşlardır [39]. McBride et al., 2015 yılında yaptığı çalışmada erken evre AH, HBB ve SK gruplarının EEG sinyallerinin transfer entropilerini kullanarak çıkarttıkları öznitelikler ve DVM

algoritması ile %93,8 oranında doğruluk oranı etmişlerdir [40]. Yine aynı yıl yayınlanan çalışmalarında erken evre AH, HBB ve SK gruplarını birbirinden ayırmak için nedensellik analizi yapmış ve DVM kullanarak 3 farklı kayıt protokolü için (göz açık, göz kapalı, göz kapalı sayı sayma) için ortalama %96,5 oranında doğruluk elde etmişlerdir [41]. 2015 yılında Ghorbanian et al., yaptıkları çalışmada AH ve SK EEG'leri birbirinden ayıracak en baskın özniteliğin 4-8 Hz'e (teta bandı) karşılık gelen sürekli dalgacık dönüşümü katsayılarının mutlak ortalama gücü ve standart sapması olduğunu gözlemlemişlerdir [42]. Wang et al., ise aynı yıl yaptıkları çalışmada güç spektral yoğunluğu ve koherans yöntemlerinin AH ve SK EEG'leri birbirinden yüksek doğrulukta ayırmak için kullanılabilecek metotlar olduğunu belirtmişlerdir [43]. 2016 yılında Morabita et al., sürekli dalgacık dönüşümü kullanarak gerçekleştirdikleri zaman-frekans analizi ile elde edilen öznitelikler ile evrişimli sinir ağları kullanarak yaptıkları üçlü sınıflandırma sonucunda %82 doğruluk elde etmişlerdir [44]. Liu et al., yine aynı yıl yaptıkları çalışmada AH ve SK EEG'lerini ayırmak için bağıl güç spektral yoğunluğu ve çok ölçekli Lempel-Ziv karmaşıklık analizinden elde edilen özniteliklerin birlikte kullanılmasıyla bu ayrışımda yüksek performans elde edileceğini belirtmişlerdir [45]. 2016 yılında yapılan başka bir çalışmada ayrık dalgacık dönüşümü ile alt bantlara ayrıştırılan sinyallerin ortalama, standart sapma, medyan, mod, aralık, çarpıklık (skewness), kurtoz (kurtosis) ve güç spektral yoğunluğu kullanılarak çıkartılan öznitelikler ve DVM metodu ile AH ve SK EEG'leri %95 doğrulukta ayrıştırılmıştır [46]. Carmina et al., 2017 yılında EEG'nin entropi özelliklerinin AH'nin tanısal desteğindeki potansiyelini araştırmak amacıyla yaptığı çalışma sonucunda lineer olmayan karmaşıklık yöntemlerinden en çok karşılıklı bilginin (auto mutual-information) hastalığın düzeyiyle yakından ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır [11]. Aynı yıl yapılan başka bir çalışmada Poza et al., AH, HBB ve SK EEG'leri bağıl güç ve nöral dinamiklerin uzaysal-zamansal dalgalanmalarını araştırmak için yararlı olan yeni bir parametre olarak belirttikleri spektral akı ile analiz etmiştir. Doğrusal diskriminant analizi ile yaptıkları sınıflandırma çalışmaları sonucunda beta bandındaki bağıl güç ve spektral akının kontrol ve AH gruplarını %77,3 doğruluk oranında, beta ve gama bantlarındaki spektral akının kontrol ve HBB'yi % 79,2 doğruluk oranında ayrıştırabileceğini gözlemlemişlerdir [1]. Kulkarni and Bairagi, 2017 yılında yaptıkları çalışmada AH'nin tanısı için spektral, dalgacık ve karmaşıklık tabanlı özniteliklerin sınıflandırma doğruluklarını test etmişlerdir. AH ve SK grubu arasındaki sınıflandırma için DVM algoritması kullanmış ve maksimum doğruluk oranına (%96,6) karmaşıklığa dayalı öznitelikler ile ulaşmışlardır [47]. Trambaioli et al., ise yaptıkları çalışmada spektral öznitelikler ve farklı öznitelik seçme algoritmaları kullanarak AH ve SK EEG'lerini

ayrıştırmaya çalışmışlardır. DVM kullanarak yaptıkları çalışmada hasta bazlı ayrışımda %91,18, epok bazlı ayrışımda %88,76 doğruluk oranı elde etmişlerdir [48]. 2018 yılındaki farklı bir çalışmada Fiscon et al., AH, HBB ve SK EEG'lerini ayrıştırmak için Fourier ve dalgacık dönüşümlerini kullanarak elde ettikleri öznitelikler ve ağaç tabanlı sınıflandırıcı algoritması kullanmışlardır. Yaptıkları ikili sınıflandırmalar (AH-HBB, AH-SK, HBB-SK) sonucu ortalama %84,67 doğruluk oranı elde ederken üçlü sınıflandırma sonucunda %50'den düşük bir oran elde etmişlerdir. Bununla birlikte dalgacık dönüşümünden elde edilen özniteliklerin Fourier dönüşümünden (FD) elde edilen özniteliklere göre daha ayırıcı nitelikte olduğunu gözlemlemişlerdir [49]. 2018 yılında Fan et al., farklı AH evrelerindeki ve SK EEG'ler arasında karşılaştırma yapabilmek için zaman serisi sinyallerinin karmaşıklık ölçüsü olan çok ölçekli entropi yöntemini kullanmışlardır. İkili sınıflandırmalar sonucunda yaklaşık %80 doğruluk elde edilmiştir [50]. Houmani et al., 2018 yılında yaptıkları çalışmada epok-bazlı entropi ve bump modeli yöntemleriyle elde ettikleri öznitelikler ile öznel bilişsel bozukluğa sahip hastaları, AH'yi ve HBB'yi yaklaşık %86 oranında birbirinden ayrıştırmışlardır [8]. 2018'de yapılan farklı bir çalışmada AH, HBB ve SK gruplarının sınıflandırılabilmesi için spektral ve doğrusal olmayan analiz yöntemleri ve öznitelik seçim algoritması kullanılarak elde edilen öznitelikler ile 3 farklı sınıflandırıcı modeli eğitilmiş, en yüksek doğruluk oranı olan %63 değeri, çok katmanlı algılayıcı yapay sinir ağları algoritmasında bulunmuştur [6]. Amezquita-Sanchez et al., 2019 yılında yaptıkları çalışmada AH ve HBB'yi birbirinden ayırmak için entegre çoklu sinyal sınıflandırması ve ampirik dalgacık dönüşümü (MUSIC-EWT) yöntemi ile doğrusal olmayan öznitelikleri birleştirerek yapay sinir ağları kullanmış ve %90,3 oranında doğruluk elde etmişlerdir [51]. Yine 2019 yılında Sharma et al., HBB, AH ve SK gruplarını ayrıştırmak için güç spektral yoğunluğu, çarpıklık (skewness), kurtoz, spektral çarpıklık (skewness), spektral kurtoz, spektral kret faktörü (spectral crest factor), spektral entropi ve fraktal boyut yöntemlerini kullanarak çıkarttıkları öznitelikler ve DVM kullanmışlar, göz kapalı durumda ikili sınıflandırmada ortalama %83 oranında doğruluk elde etmişlerdir [52].

1.4. Genel Bakış

Sunulan tez çalışması altı ana başlıktan oluşmaktadır. İlk bölümde çalışmanın konusu, amacı ve önemi, AH ve/veya HBB'nin EEG sinyali üzerindeki etkileri ve bu hastalıkların sınıflandırma çalışmaları üzerine yapılmış araştırmalar ile ilgili literatür özeti verilmiştir. Tezin ikinci bölümü, kuramsal bilgiler başlığı altında tezin temelini oluşturan kavramları

içermektedir. Üçüncü bölümde tez çalışması boyunca kullanılan sinyaller tanıtılmış, uygulanan yöntemlerin matematiksel temelleri açıklanmıştır. Tezin dördüncü bölümünde, üçüncü bölümde açıklanan matematiksel analiz yöntemlerinin yine aynı bölümde anlatılan sinyallere uygulanması sonucunda elde edilen araştırma bulguları anlatılmış, sonuçları açıklayan grafikler verilmiştir. Beşinci bölümde, dördüncü bölümde anlatılan bulgular kullanılarak çıkartılan öznitelikler ile yapılan sınıflandırma çalışmaları ve elde edilen sonuçlar yer almaktadır. Tezin altıncı ve son bölümünde ise elde edilen tüm sonuçların değerlendirilmeleri, literatürdeki çalışmalar ile karşılaştırılmaları ve öneriler yer almaktadır.

Sonuç olarak yapılan tez çalışmasında AH, HBB ve SK EEG sinyallerinin yüksek doğrulukta ayrışmasını sağlayan bir karar destek sistemi geliştirilmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Sinir Sistemi

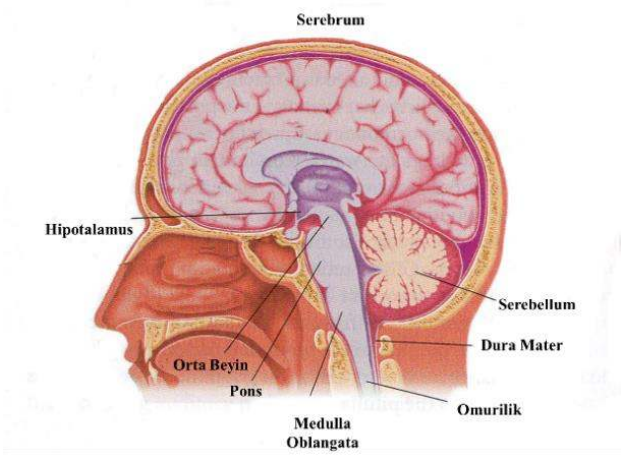
İnsan vücudundaki elektriksel iletim, sinir sistemi sayesinde gerçekleşir. Bu sistem sayesinde dış uyaranlar algılanır, bilişsel görevler gerçekleştirilir ve vücuttaki diğer sistemler kontrol edilir. İç ve dış ortam arasında bağlantı kurularak, farklı çevresel koşullara uyum sağlanması ve vücut iç dengesinin (homeostazis) korunması sinir sisteminin temel görevidir [53].

Sinir sistemi iki temel başlıkta incelenmektedir: beyin ve omuriliği içeren merkezi sinir sistemi (MSS) ve bunlar dışında kalan tüm yapıları içeren çevresel sinir sistemi (ÇSS). MSS, sinir sisteminin komut ve kontrol kısmı olarak düşünülebilir. ÇSS ise MSS'ye duyusal bilgileri taşıyan ve oradan alınan komutları gerekli yapılara ileten kurye ağını temsil eder [54].

Sinir sistemindeki sinyallerin iletimi nöronlar sayesinde gerçekleşir, nöronlar bulundukları bölgelere ve fonksiyonlarına göre yapısal olarak değişkenlik göstermektedir. Sinir sisteminde yer alan bir diğer hücre grubu ise gliyalardır. Gliyaların sayısı nöronların neredeyse 10-50 katı kadardır ve temel görevleri sinir sistemleri için mekanik destek sağlamaktır. Gliyalar, nöronları bir arada tutan lifleri ve onları saran miyelin kılıfları oluştururlar [54]. İnsan beyni de bu sinyal iletiminden sorumlu yaklaşık yüz milyar nöron içermektedir [53].

2.2. Beynin Anatomisi

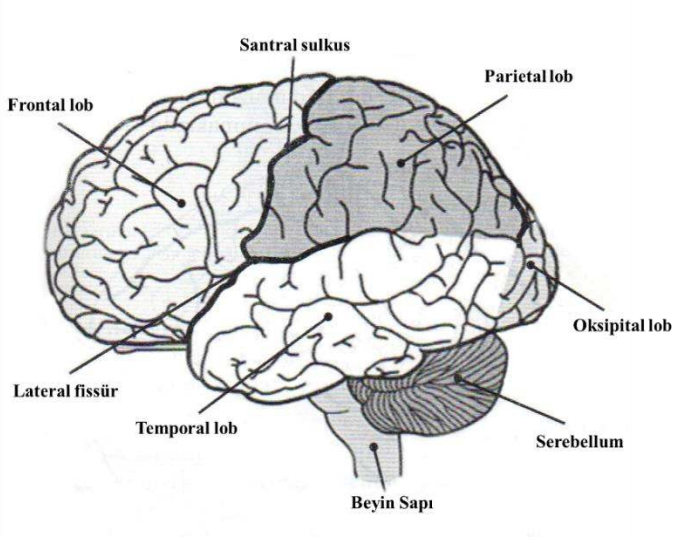
Beyin, gelişmiş canlıların dış dünyayı anlaması ve ona uyum sağlaması için kullandıkları yapıdır. Sinir sisteminin entegrasyonunu sağlayan önemli bir organdır. Beynin temel bölümleri birçok çalışmada farklı olarak ifade edilmektedir [53]. Şekil 2.1'de beynin bölümleri (serebrum, diensefalon, beyin sapı, serebellum) gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Beynin bölümleri [54]

2.2.1. Serebrum

Beynin hacimsel olarak en büyük bölümü olan serebrum sağ ve sol hemisfer olmak üzere iki simetrik kütleden meydana gelmektedir. Serebrum kabaca dört büyük loba ayrılmaktadır: frontal, parietal, oksipital, temporal. Bu lobların farklı fonksiyonel özellikleri vardır [53]. Şekil 2.2'de beynin fonksiyonel lobları görülmektedir.



Şekil 2.2. Beyin lobları [53]

Frontal lob, hareketlerin planlanmasından ve gerçekleştirilmesinden sorumludur [54]. Aynı zamanda bu bölge mizaç, muhakeme, dikkati toplama ve dürtüler gibi duysal işlevleri yerine getirmektedir [55].

Parietal lob, dokunma, acı, sıcaklık gibi duyuların algılanmasından sorumludur. Bu bölge tat duyusunu da içerir [54, 55].

Oksipital lob, görme duyusu ile bağlantılı olan, görsel bilgilerin işlenmesinden sorumlu olan bölgedir [54].

Temporal lob, işitsel bilgilerin işlendiği, kulaktan gelen uyarımların algılandığı bölgedir. Bununla birlikte bu lobun hafıza ile ilgisi olduğu düşünülmektedir [55].

Korteks, serebrumun yaklaşık 3 mm kalınlığındaki dış kabuğudur [54]. Beynin kognitif süreçlerinden, bilgilerin depolanmasından ve kas hareketlerinden sorumludur [53].

Limbik sistem, hipotalamusu çevreleyen serebral ve diensefalik yapılardan oluşmaktadır [53]. Limbik sistem duygusal işleme, öğrenme ve hafıza işlevlerinden sorumludur [54]. Limbik sistemden mezensefalona ve hipotalamusa gönderilen uyarılar ile uyku-uyanıklık, davranışları kontrol etme, beslenme, temel ihtiyaçlar, vücut ısısı gibi vücudun iç mekanizmaları kontrol edilmektedir. Bu işlevlerin yerine getirilmesi için görev yapan başlıca yapılar: amigdala, hippokampus, mamiller cisimler, septum pellusidum, limbik halkadır [53].

Bu yapılardan hippokampus hafıza konusunda önemli bir rol oynar ve kognitif açıdan son derece önemlidir. Hippokampusun MRG incelemesi, AH gibi bilişsel patolojilerin belirlenmesinde kullanılmaktadır [53].

2.2.2. Diensefalon

Beyinde serebrum ile mezensefalonu (orta beyin) birleştiren parçadır. Talamus, hipotalamus, epitalamus ve subtalamustan oluşur.

Talamus koku duyusu dışındaki tüm duyusal bilginin aktarılmasında rol oynamakla birlikte bazal gangliyon, serebellum, neokorteks ve medial temporal lobdan aldığı sinyalleri farklı fonksiyonlar için çalışan motor alanlara aktaran merkezi istasyon işlevi görür [53, 54].

Hipotalamus, otonom sinir sistemi ve endokrin sistem için önemlidir ve homeostazisin sürdürülmesi için gerekli fonksiyonları kontrol eder [54]. Vücudun su metabolizmasını, uyku-uyanıklık durumunu, üşüme-terlemeyi, iştahı, korku ve öfke durumlarında kan basıncındaki değişimi, davranışsal- duygusal yanıtları belirler [55].

2.2.3. Beyin Sapı

Omuriliğin kafatası içerisine bir uzantısı olarak kabul edilebilen beyin sapı; medulla oblangata, pons ve orta beyinden (mezensefalon) oluşmaktadır. Beynin aktif ve uyanık (davranış ve dikkat açısından) tutulmasından, kas tonusu ve denge kontrolü sağlanmasından, solunum, sindirim, dolaşım gibi otonom sinir sistemi fonksiyonlarından sorumludur.

Bununla birlikte duyusal sinyallerin serebruma iletilebilmesi için geçiş bölgesi oluşturmaktadır [53].

2.2.4. Serebellum

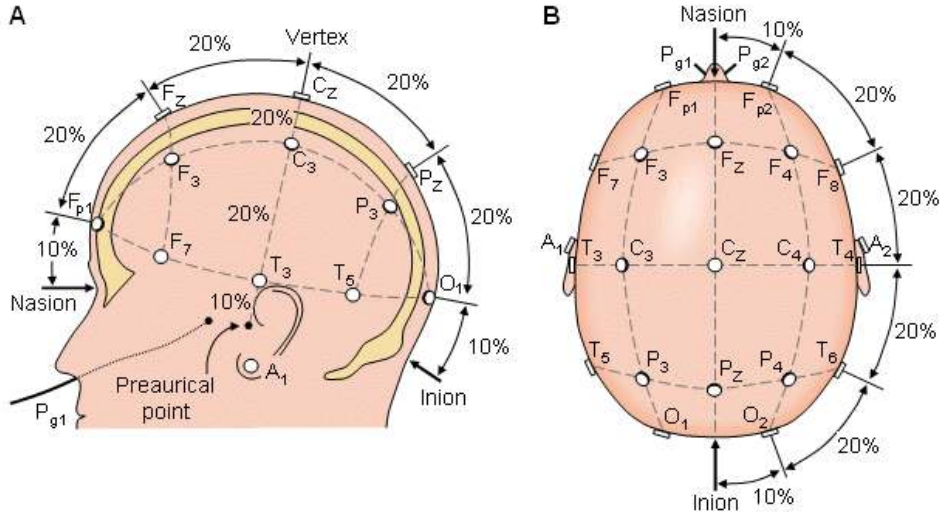
Beyincik olarak da bilinen serebellumun temel işlevi kas hareketlerini gerçekleştirmek ve motor fonksiyonlarını koordine etmektir [55]. Serebellum, kendi başına doğrudan hareketleri kontrol etmez; bunun yerine, beden ve motor komutları hakkındaki bilgileri entegre eder ve hareketlerin amaca uygun, düzgün, yumuşak bir şekilde gerçekleşmesi için koordinasyonu sağlar [53, 54].

2.3. Elektroensefalografi

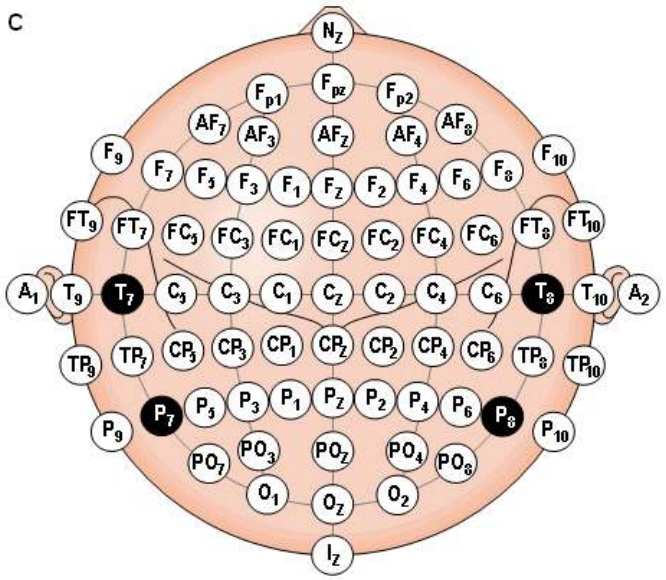
İnsan veya hayvanlarda beyin, elektriksel aktivitesi sayesinde faaliyetlerini gerçekleştirmektedir [56]. Kafa derisi üzerine yerleştirilen elektrotlar ile beyin hücreleri ve nöronlar tarafından oluşturulan elektriksel aktivitenin kaydedilmesine elektroensefalografi, elde edilen kayıtlara elektroensefalogram denir [56, 57]. Serebral hemisferlerde varolan bu elektriksel aktivitenin incelenmesi için yapılan ilk çalışma 1875 yılında Richard Caton (1842–1926) tarafından hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Daha sonra Hans Berger (1873–1941) 1929 yılında galvanometre ve ped elektrotlar kullanarak insan beyni üzerinden aldığı kayıtlar sonucunda ilk olarak insan EEG'si kavramını ortaya çıkartmıştır [58]. Beyindeki elektriksel potansiyel dalgalanmalar benzer şekil ve süreye sahip düzenli olarak yinelenen dalga formları olarak tanımlanır ve beyindeki aktivite durumuna göre frekansları 0.5-70 Hz arasında, genlikleri ise 5-400 μV arasında değişim gösterir [58, 59].

Hastalardan alınan EEG kayıtlarının zaman içinde ve farklı hastalarla karşılaştırılabilir olması için elektrotların standart bir şekilde yerleştirilmesi gerekmektedir [58]. Bu sebeple 1958 yılında Uluslararası Elektroensefalografi ve Klinik Nörofizyoloji Dernekleri Komitesi, standart koşullarda tüm laboratuvarlarda kullanılmak üzere özel bir elektrot yerleştirme sistemi önermiştir ve günümüzde halen önerilen "Uluslararası 10-20 Sistemi" kullanılarak ölçüm alınmaktadır [57]. Uluslararası 10-20 sistemine göre kafa derisi üzerinde elektrotların yerleşimi Şekil 2.3'te verilmiştir, buna göre elektrotlar arasında %10 ve %20 oranında boşluk bırakılmaktadır [57]. Amerikan EEG Derneği tarafından Uluslararası 10-20 sisteminde kullanım için önerilen standart yerleşim, 21 elektrot içindir. Sistem, öngörülebilir ve kolayca tekrarlanabilir yerleştirme ile ek elektrotların kullanımına izin verecek şekilde tasarlanmıştır (Şekil 2.4). 10-20 sistemdeki standart numaralandırma sistemine göre, beynin

sol tarafına tek numaralı elektrotlar ve sağ tarafına çift numaralı elektrotlar yerleştirilir [58, 60]. Elektrot isimleri, kafatasında bulundukları anatomik bölgeye göre belirlenmektedir [59]. Kulak ucuna takılan elektrotlar ölçüm hatalarını minimize etmek için ortak referans olarak kullanılmaktadır [57, 59].



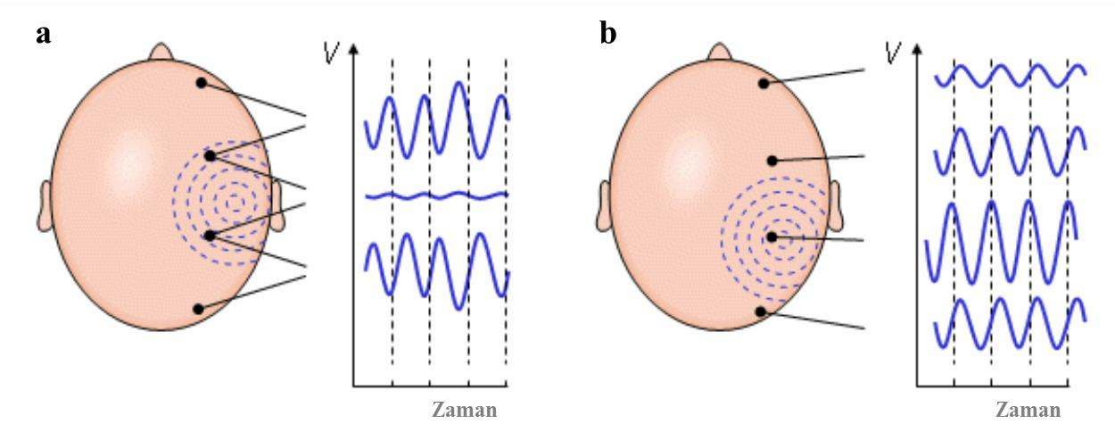
Şekil 2.3. Uluslararası 10-20 elektrot yerleşimi [59]



Şekil 2.4. Standartlaştırılan elektrotların yer ve isimleri [60]

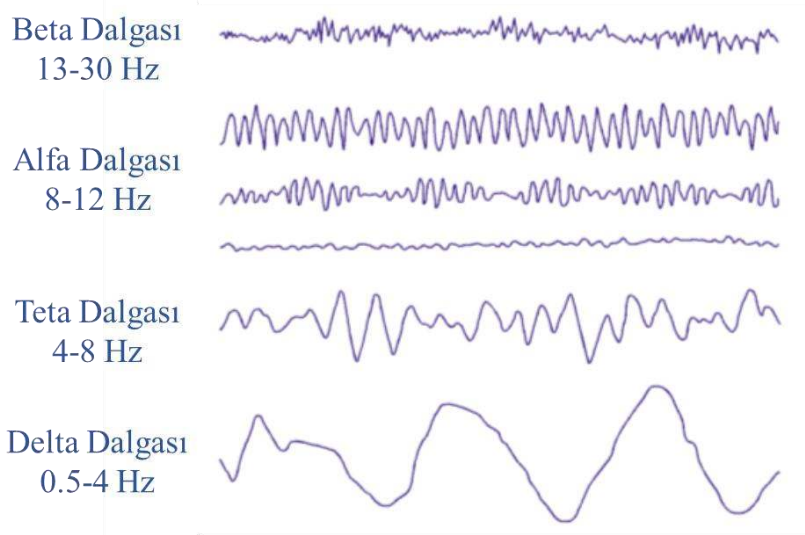
İki tür elektrot bağlantı yöntemi vardır: bipolar kayıt ve unipolar kayıt [56]. EEG dalga şekilleri, ölçüm yöntemine göre farklılık göstermektedir (Şekil 2.5) [60]. Unipolar kayıt, bir elektrot bölgesindeki elektriksel potansiyellerin, MSS'den bağıl bir şekilde uzak olan bir referans noktasına göre gözlenmesi ve kaydedilmesidir [61]. Referans noktası genellikle sol kulak memesi olarak seçilmektedir [56]. Unipolar kayıt, sinyal analizinde büyük zorluklar

yaratmaktadır [58]. Bipolar kayıt ise bitişik elektrotlar arasındaki potansiyel farkların ölçülmesini temel almaktadır [57].



Şekil 2.5. a) Bipolar kayıt, b) Unipolar kayıt [60]

Normal EEG'nin temel frekans ve genlik içeriği farklı davranışsal durumlarda farklılık göstermektedir [54, 57]. EEG spektrumu, dalgaların içerdikleri temel frekans bileşenlerine 4 alt banda ayrılmaktadır (Şekil 2.6) [56, 57, 60]. Bununla birlikte pek çok çalışmada beyindeki nöronal ağların zamanlaması ve entegrasyonu sürecinde önemli rol oynayan gama bandı aktivitesinden bahsedilmektedir [30].



Şekil 2.6. EEG alt bantları [60]

2.3.1. Delta

0.5-4 Hz frekans aralığında ve 20-400 µV genlikte olan dalgalardır. Derin uykuda ve beyin aktivitesinin çok düşük olduğu durumlarda gözlenir.

2.3.2. Teta

4-8 Hz frekans aralığında, genliği 5-100 µV olan dalga formudur. Düşük beyin aktivitesi gözlenen durumlarda, rüya görülen uyku döneminde, orta derinlikte anestezik durumda, gerginlik ve stres durumunda gözlenir.

2.3.3. Alfa

8-12 Hz frekans aralığında ve 2-10 µV genlikte olan dalgalardır. Gözler kapalı uyanıkken dış uyaranların olmadığı durumlarda ve bireyin tam dinlenimde bulunduğu durumda gözlenir.

2.3.4. Beta

Frekans 13 Hz'den yüksek, genliği 1-5 µV aralığında olan dalgalardır. Zihinsel aktivitenin yoğun olduğu dönemlerde gözlemlenir [56, 59, 61].

2.3.5. Gama

Frekansları 30 Hz'den yüksek dalgalardır. Genlikleri çok düşük ve oluşumları nadirdir; fakat bazı beyin hastalıkları tanısı için kullanılabilmektedir. Gama dalgalarının, farklı nöron popülasyonlarının belirli bilişsel işlevleri yerine getirmek için bir ağa bağlanmasını temsil ettiği düşünülmektedir [62].

2.4. Demans

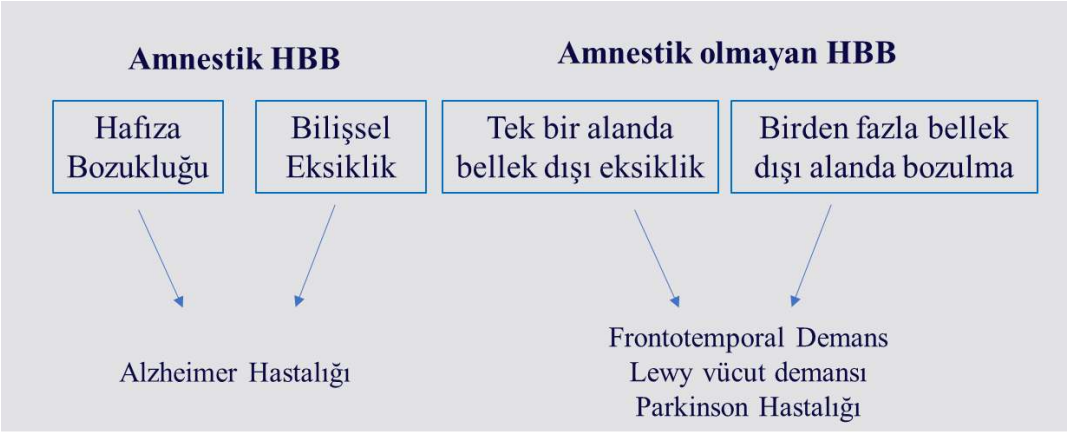
Demans kelimesi, Latince zihin anlamına gelen 'mens' sözcüğünden türemiştir ve aklın yitirilmesi anlamına gelmektedir [63]. Demans, beyindeki nöronların hasarı sonucunda oluşan, genellikle ilerleyici olarak bilişsel ve davranışsal işlevlerin kaybına neden olan progresif nörodejeneratif bir hastalıktır [64]. Klinik olarak teşhisinin konabilmesi için bireyin zihin fonksiyonlarında sonradan oluşan bozulma, kazanılmış zihinsel işlevlerde kayıp ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız yaşamayı zor ya da imkânsız kılacak ölçüde sorunlar görülmesi gerekmektedir [65]. Demans etiyolojisine ve etkilediği bölgeye göre göre birçok alt sınıfa ayrılmaktadır [63]. En yaygın olarak görülen demans türleri Alzheimer hastalığı, vasküler demans, karışık demans, Lewy vücut demans ve fronto-temporal demanslardır [65].

Yaşlanan toplumların büyük sağlık problemlerinden biri olan demans 65 yaş ve üzeri bireylerde %5 oranında, yaklaşık 80 yaşında olan bireylerde %20 oranında görülmektedir [63]. Dünyadaki demanslı hasta sayısının 2050 yılına kadar 152 milyondan fazla olacağı düşünülmektedir [7].

2.5. Hafif Bilişsel Bozukluk

HBB ifadesi 1988 yılından itibaren aşamalı olarak yaşlanma ve demans literatürünün sözlüğüne girmiştir. Bu ifade, günlük yaşam etkinliklerinde bir bozulma olmadan normal bilişsel işlevini koruyan, ancak öznel hafıza şikayetleri olan ve hafıza testlerinde yaşına göre düzeltilmiş normların altında puan alan normal olmayan bireyleri tanımlamak için kullanılmaktadır. HBB'nin belirli bir hastalığın erken evresi, bir sendrom ya da diğer bazı teşhislerin dışlanması ile sınırlanan bir sendrom olarak görülmediği açık değildir [66].

Normal yaşlılık ile demans arasında bir geçiş dönemi olduğu düşülen HBB'nin kesin tanımı tartışmalı olmakla birlikte son bulgulara göre HBB, amnestik ve çok alanlı HBB olarak alt tiplere ayrılmaktadır [67]. Amnestik HBB, saf hafıza kaybı görülen bireyleri temsil etmektedir. Her yıl amnestik HBB görülen bireylerin %10-15'i AH'ye dönüşmektedir. Bu oran sağlıklı bireylerde %1-2'dir [68]. Çok alanlı HBB ise bilişsel ve işlevsel alanlardaki kusurlar ile tanımlanmaktadır ve bellek işlevlerinin belirli bir eşiğin altına düşmesiyle ortaya çıkabilir [67]. Bununla birlikte, nöropsikolojik araştırmalar, HBB tanısı alan hastalar göz önünde bulundurulduğunda, saf amnestik HBB'nin gerçekten var olup olmadığı konusunda bazı bilişsel alanlarda şüphe uyandıran açıklar olduğunu ortaya koymaktadır. Bu kaygıların önüne geçmek için toplanan Avrupa Alzheimer Konsorsiyumu bu kavramı genişletmiştir (Şekil 2.7). Bu şemaya göre, amnestik HBB, sadece hafıza bozukluğu olan veya diğer bilişsel alanlarda eksikliklerin olduğu vakalardan oluşur. Benzer şekilde, amnestik olmayan HBB, tek bir bellek dışı alanda eksikliği olan bireyleri ve birden fazla bellek dışı alanda bozulma olan vakaları içerir. Ayrıca demans kriterlerini karşılayan vakaları ortadan kaldırmanın yanı sıra, HBB'nin günlük yaşam aktivitelerinde yetersizliği olan hastaları da içermemesi gerektiği öne sürülmüştür [66].



Şekil 2.7. Avrupa Alzheimer Konsorsiyumu HBB konsensüsü

Bunun yanında HBB tanısı konmuş bireylerin bir bölümünün stabil kaldığı veya zaman içinde iyileşebildiği de görülmüştür [69].

2.5.1. Hafif bilişsel bozukluk bulguları

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda HBB'nin belirteci olarak tek bir biyokimyasal ya da patolojik değişken bulunamamıştır. HBB'nin tek bir klinik tanımı olmadığı için ve hastalığın ölüm zamanında konulan son tanıya göre ilerlemiş olması olasılığı nedeniyle HBB'nin nöropatolojisini anlatan literatürde tutarsızlıklar vardır [67].

2.5.1.1. Amiloid plak patolojisi

Beta- amiloid proteininin (Aβ) birikimi AH'de kognitif gerileme ile yakından ilişkili sinaps kaybı, nöronal dejenerasyon, fibriler yumak oluşumu gibi patolojilere yol açmaktadır (Ayrıntılı bilgi için bkz. 2.6.1.1) [67]. Yapılan incelemelerin büyük çoğunluğunda HBB'li hastaların beyinlerinde de önemli miktarda Aβ birikimi ve nöritik plaklar bulunduğu görülmüştür [66, 69].

2.5.1.2. Nörofibriler yumaklar

HBB'de, AH'nin klasik bulgularından olan nörofibriler yumakların (NFY) (Ayrıntılı bilgi için bkz. 2.6.1.2) yoğunluğunda artış gözlemlenmektedir [69]. Yapılan çalışmalarda kognitif bozulma ile NFY patolojisinin ilerlemesi arasında güçlü bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır [67]. Bu nedenle de NFY'nin yoğunluğunda artış görülmesi şaşırtıcı değildir [69].

2.5.1.3. Kolinerjik enzim değişimleri

Yapılan gözlemler sonucunda HBB'de kolinerjik nöronal haberleşmede yer alan enzimlerin korunduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda kortikal alanlarda asetilkolinin sinapslardaki hidrolizini sağlayan asetilkolinesteraz enziminin düzeylerinde herhangi bir düşüş görülmezken bazılarında çok küçük bir düşüş gözlenmiştir [67].

2.6. Alzheimer Hastalığı

20. yüzyılın başlarında Alman psikiyatrist Dr. Alois Alzheimer, 51 yaşında kısa süreli hafıza kaybına sahip ve 1906'daki ölümüne kadar bilişsel olarak kötüleşen bir hastayı ölümüne kadar takip etmiştir [54]. Ölümünden sonra yaptığı histolojik çalışmalar sonucunda beyinde birikmiş amiloid plaklar (nöronlar arasında çözünmeyen protein kümeleri) ve NFY (kortikal nöronlar içindeki protein liflerinin düğümleri) gözlemlemiştir [54]. Alzheimer elde ettiği bu sonuçları Almanca, 'serebral korteksin tuhaf hastalığı' şeklinde tanımlamış olsa da Dr. Kraepelin birkaç yıl sonra yazdığı yazıda bu hastalığı 'Alzheimer Hastalığı' olarak tanımlamıştır [70].

AH, en yaygın görülen demans tipi olup dünya çapındaki demans hastalarının yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır [53]. AH, beyindeki sinir hücreleri ve nöronların hasar görmesine bağlı olarak bilişsel, davranışsal ve fonksiyonel anormallikler ile sonuçlanan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır [10, 71]. AH bazı insanların düşündüğünden farklı olarak yaşlanmanın normal bir parçası değildir; fakat prevalansı 60 yaşından sonra her 5 yılda bir ikiye katlanmakta ve 90 yaşından sonra yüzde 40'a ulaşmaktadır [10, 71].

Alzheimer hastalığı 3 farklı evrede incelenmektedir: erken evre, orta evre ve ağır evre [10, 70, 72].

Erken evre, epizodik bellek bozukluklarının başladığı, kelime bulmada zorluk, hesaplama ve yatırım gibi işlemlerde zorluklar, eşyaları kaybetme, ajitasyon, agresyon, inatlaşma gibi durumların görüldüğü evredir [53, 70, 72].

Orta evre, bellek bozukluklarının yanı sıra zihinsel işlevlerdeki bozukluğun günlük yaşama yansıdığı, iletişim, giyinme, hijyenin sağlanması gibi aktivitelerde sorunların ortaya çıktığı, deliran düşünce içeriği, yerinde duramama, huzursuzluk, halüsinasyonlar, kayıtsızlık ya da irrabilite gibi durumların görüldüğü evredir [53, 70, 72].

Ağır evre ise kişileri tanıyamama, tüm kognitif işlevlerde ağır düzeyde bozulma, motor işlevlerde bozulma, mobilitede azalma, yatağa bağımlılık durumlarının oluştuğu ve dolayısıyla kişinin tamamen bakıcıya bağımlı hale geldiği evredir [70, 72].

2.6.1. Alzheimer hastalığının bulguları

Günümüzde AH'nin kesin etiyolojsi halen bilinmemektedir [70, 72]. Hastalığın temelindeki patoloji ise nöron hasarı ya da kaybına bağlı ortaya çıkan ve sinaptik yetmezlikten kaynaklanan beyin işlev bozukluğudur [53]. AH'de etiyolojiye bağlı olmaksızın intraselüler nörofibriler dejenerasyon yani nöron iskeletinin progresif olarak bozulması görülmektedir [53]. Bununla birlikte beyinde görülen bu patolojik değişikliklere neden olan süreçlerin çevresel ve genetik faktörler nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir [72].

2.6.1.1. Amiloid hipotezi

Amiloid plaklar, AH'nin bildirilen klasik bulgularından biridir [70]. Plaklar ana bileşeni Aβ olan morfolojik yapılardır [73]. Aβ bir normal membran proteini olan amiloid prekürsör proteini (APP)' den oluşur. APP'nin metabolizması sonucunda ortaya çıkan Aβ, amiloid birikiminin ana bileşenidir. Biriken bu protein diffüz plaklar halinde birleşerek nöritik plakları oluşturur [72]. Nöritik plak oluşumu; inflamasyon, eksitotoksisite ve apoptoza yol açarak hücresel fonksiyona zarar vermektedir [73, 74]. AH'de görülen nöritik plak sayısı ve yoğunluğu aynı yaştaki sağlıklı kişilere göre çok daha fazla olmasına rağmen amiloid plak sayısı ve yoğunluğunun demansın derecesiyle ilişkisi yoktur [72].

2.6.1.2. Nörofibriler yumaklar

NFY, AH'nin klasik bulgularındandır [70]. NFY, temel bileşeni hiperfosforillenmiş tau proteini olan, hücre gövdelerinde ve dendritlerde biriken çift sarmal iplikçik yığınlarıdır [73, 74]. Tau proteini, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal taşınım için önemli bir proteindir [73]. Protein kinaz aktivitesinin artması ve/veya protein fosfatazının azalması nedeniyle hiperfosforile olmuş tau proteinleri, nöron harabiyetine neden olur [72]. NFY sonucunda hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal taşınım bozulur bu da hücre ölümüne neden olur [73]. Hücre ölümünden sonra ekstraselüler matriste 'hayalet yumaklar' ortaya çıkar ve ölü nöronların yerlerini belirtir [70]. Beyinde gözlenen patolojik nörofilamentlerin miktarı AH derecesiyle doğrudan ilintilidir [53].

2.6.1.3. Genetik faktörler

AH'de genetik faktörler hastalık gelişimi için zemini oluşturan risk faktörleri niteliğindedir [73]. AH'nin ailesel formları bu hastalığın %10'undan azını oluşturur [70]. AH'nin %5'i 60 yaşından önce görülür ve bu durum erken başlangıçlı AH olarak

değerlendirilir, %95'i ise 60 yaşından sonra görülür ve geç başlangıçlı olarak değerlendirilir [72]. AH ile ilişkili olduğu saptanan üç ana defekt 1., 14. ve 21. kromozomlardaki presenilin 1, presenilin 2 ve APP mutasyonudur [70, 72, 74]. Erken başlangıçlı AH'de bu üç mutasyon sonucunda oluşan nöropatolojik değişim, Aβ'nin aşırı üretimidir [72]. Aβ'nin aşırı üretimi kan, BOS ve beyin dokusunda Aβ artışına yol açar bununla birlikte nöronlarda apoptoza sebep olur. Geç başlangıçlı AH'de ise risk faktörü olduğu tek kanıtlanmış gen 19. kromozomda bulunan ApoE4'tür [53, 72]. Kolesterolün taşınımında, depolanmasında ve metabolizmasında rol alan bir enzim olan ApoE proteininin E4 aleli fibriler amiloidin depolanmasını kolaylaştırır ve NFY oluşumunu da artırır [72, 73].

2.6.1.4. Nörokimyasal bulgular

Nöronlar arasında iletişim nörotransmitterler ile gerçekleşmektedir. Asetilkolin (ACh), kolin ve asetil koA'dan asetil transferaz enzimi ile oluşan nörotransmitterdir ve hipokampüs ile serebral korteksi bağlar [73]. AH'de dikkati artıran ve öğrenmeye yardımcı ACh seviyelerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Meydana gelen bu değişimin sebebinin asetilkolintransferaz enziminin miktarının, işlevlerinin, kolin geri alımının azalması, kolinerjik nöron ve aksonlardaki hasarlar ve kolinerjik nöronlardaki kayıplar olduğu rapor edilmiştir [53, 74]. Korteksteki kolinerjik azalmanın derecesi hücre kaybının miktarı ile ilişkilidir [70]. Ayrıca AH'de meydana gelen kolinerjik kayıp amiloid plak oluşumuna da katkıda bulunmaktadır [73]. Bunun yanında AH'de dikkat ve bellek gibi bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkileri olan kolinerjik reseptörlerin subtiplerinden presinaptik M2 muskarinik reseptörlerde ve nikotinik reseptörlerde kayıpların olduğu, M1 muskarinik reseptörlerde ise herhangi bir yoğunluk değişimi gözlenmediği bildirilmiştir [70, 74]. AH'de görülen depresyon, psikoz, anksiyete, ajitasyon gibi davranışsal ve psikiyatrik belirtiler meydana gelen kolinerjik kayıp ile ilişkilidir [74]. Bununla birlikte bilişsel ve davranışsal bozukluklar sadece kolinerjik kayıptan kaynaklanmaz, bu belirtilerin ortaya çıkmasında norepinefrin ve serotonin aktivitesinde oluşan düzensizliklerin ve nöron kayıplarının da etkisi vardır [70].

2.6.2. Alzheimer ve hafif bilişsel bozukluk tanı kriterleri

Ulusal Yaşlanma Enstitüsü- Alzheimer Derneği (National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)) 2011 yılında HBB için tanı kriterleri yayınlanmıştır. HBB tanısı için gerekli kriterler aşağıdaki gibidir:

- Hasta, yakını, ya da hastanın takibinden sorumlu hekim tarafından bilişsel değişime dair kaygıların bildirilmesi,
- Bellek, yönetim işlevleri, dikkat, dil veya görsel beceriler dahil olmak üzere 1 veya daha fazla bilişsel alandaki bozulmanın nesnel kanıtı,
- Bireylerin günlük yaşam aktivitelerinde verimliliklerinin düşmesine rağmen fonksiyonel yeteneklerde bağımsızlığın korunması,
- Sosyal ya da mesleki işlevlerde önemli bir bozulma olmayışı, demansın olmaması [75]

AH tanısı ise klinik değerlendirme ile yapılır ve yapılan tanı olasıdır, kesin tanı yalnızca beyin ölümü gerçekleştikten sonra yapılan otopsi ile konulabilir [10, 76]. Yapılacak bu klinik tanı için yaygın olarak kullanılan iki tanı kriteri bulunmaktadır. Bu kriterlerden birisi NINCDS- ADRDA tarafından geliştirilen tanı kriterleridir, diğeri ise "Tanısal ve Sayımsal El Kitabı IV" (Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV)) kriterleridir [74]. NINCDS- ADRDA kriterlerine göre olası AH tanısı konulabilmesi için aşağıda verilen tanı kriterlerinin sağlanmış olması gerekmektedir:

- Objektif olarak belgelenmiş demans varlığı,
- İlerleyici hafıza kaybı ve bununla birlikte iki veya daha çok alanda görülen kognitif kayıp,
- Bilinç bozukluğunun görülmemesi,
- Kişinin 40-90 yaş aralığında olması
- Demansa yol açabilecek herhangi bir sistemik ya da nörolojik hastalığın bulunmaması [76].

DSM-IV kriterleri, NINCDS- ADRDA kriterlerine benzerlik göstermektedir ve bu ölçüt ile hastada hafıza bozuklukları, afazi, apraksi, agnozi, planlama ve organizasyon gibi fonksiyonlarda bozulma görülüp görülmediği gibi değerlendirmeler yapılarak AH tanısı konulabilmektedir [74]. HBB tanısının konulabilmesi için ise kişinin bu kriterlere bağlı bir demans tanısı koymaya yetecek kadar bozukluk göstermemesi gerekmektedir [69].

Başka olası demansların dışlanabilmesi, HBB ve AH tanısının konması için izlenmesi gereken adımlar; hasta öyküsünün dinlenmesi, fiziksel ve nörolojik muayene, mental durum muayenesi ve görüntüleme teknikleri, BOS analizi, kan testleri gibi yardımcı tanı yöntemleridir [75, 76].

Hasta öyküsü tanıya gitmede önemli bir faktördür. Hekimler, bireyin hastalık öncesindeki bilişsel ve davranışsal durumunu, eğitim mesleki performansını, sosyal ve ev yaşantısını, sorumluluklarını ve zamanla bunlarda görülen değişimleri kullanarak AH'den şüphe edebilir [70]. Fiziksel ve nörolojik muayene sonuçları mental durum muayenesi

dışında normal sınırlardadır. Yürüme ve dengeleme işlevlerindeki bozukluk, reflekslerde azalma gibi durumlar hastalığın ileri evrelerinde görülmektedir [76]. AH ve HBB düzeyleri, hastaların bilişsel yeteneklerine dayanan mental durum muayenesi için yapılan birçok test aracılığıyla değerlendirilebilir [10]. Klinisyenlerin çoğunlukla kullandığı standardize tanı ve derecelendirme testlerine MMSE, Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği , Global Bozulma Ölçeği, Geriatrik Depresyon Ölçeği, Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (Montreal Cognitive Asssessment (MOCA)) örnek olarak verilebilir [27, 75]. BT, MRG, PET gibi görüntüleme yöntemleri de tanıya yardımcı kriterler olarak kullanılabilmektedir. AH ve HBB tanısı ve gidişatlarının izlenmesi için MRG ve BT ile yapılan ölçümlerde gözlemlenen hipokampus ve medial temporal lob yapılarının hacimsel değişimleri, atrofilerin varlığı ve dereceleri, PET ile yapılan ölçümlerde ise görüntülenen Aβ birikimleri yaralı bilgiler sağmaktadır [10, 27, 36, 76]. Yapılan analizlere göre BOS'ta tau miktarının artması ve Aβ düzeyinin azalması AH ve HBB tanısı için anlam ifade etmektedir bu nedenle BOS analizi de tanıya yardımcı bir test olarak kullanılmaktadır [10, 76]. Yapılan bazı çalışmalarda kan plazmasındaki Aβ oranının AH teşhisi için yararlı bir biyobelirteç olduğu belirtilse de elde edilen sonuçlar klinik tanı geçerli değildir [10].

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışmada Kullanılan Sinyaller

Çalışmada kullanılan EEG sinyalleri, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanan ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiş “KA19/24” numaralı "Hafif Bilişsel Bozukluk ve Farklı Alzheimer Evrelerinin Elektroensefalografi Sinyali Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması" başlıklı araştırma projesi uyarınca Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan alınan etik kurul izni ile toplanmıştır.

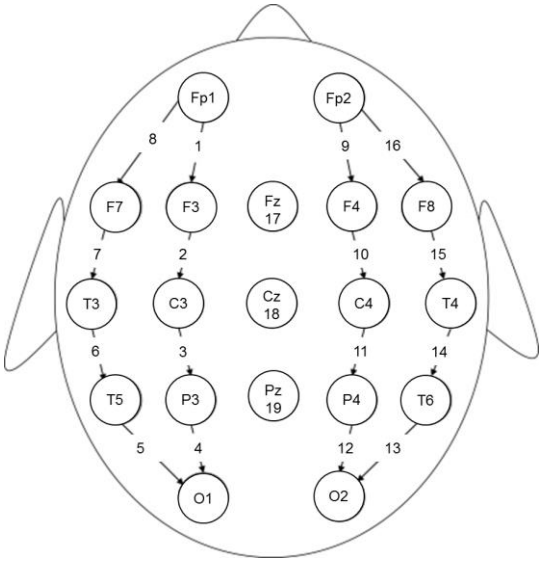
HBB ve AH teşhisi ve SK grubunun belirlenmesi Başkent Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniği’ndeki uzman doktorlar tarafından yapılan fiziksel ve nörolojik muayene, MOCA testi kullanılarak yapılan bilişsel değerlendirme ve görüntüleme yöntemleri (MRG, BT) sonucunda elde edilen sonuçlar doğrultusunda yapılmıştır. Hastaların bilişsel değerlendirmesi için ise MOCA testi kullanılmıştır. MOCA testi önemli bilişsel alanların (yürütücü işlevler, dikkat, konsantrasyon, çalışma belleği vs.) kapsamlı değerlendirilmesini sağlayan, 30 puan üzerinden değerlendirilen bir testtir. Bilişsel değerlendirme için yapılan çalışmalarda sıklıkla kullanılan MMSE yerine MOCA testinin kullanılmasının nedeni bu testin HBB ve AH ayrımını daha yüksek hassasiyet ve özgüllükte yapıyor olmasıdır [77]. Aşağıdaki özelliklere sahip bireyler çalışma dışında bırakılmıştır:

- Nörolojik diğer hastalıkların varlığı (Serebrovasküler olay, Epilepsi, Multiple skleroz, Parkinson hastalığı),
- Depresyon veya diğer psikiyatrik bozukluğa sahip olma,
- Diğer dejeneratif demans sendromlarının varlığı (Frontotemporal demans, Lewy cisimcikli demans, Vasküler demans, Otoimmün demans sendromları),
- Sistolik veya kontrolsüz hipertansiyon,
- Donepezil veya memantin etkin maddeli ilaçların kullanımı,
- Psikoaktif ilaçların, anti-depresanların, antipsikotikler ve anti-epileptik ilaçların güncel kullanımı,
- Benzodiazepinler gibi sedatiflerin kullanımı,
- Herhangi bir psikiyatrik hastalık durumu, epilepsi, madde bağımlılığı ve alkol bağımlılığı,
- Asetilkolinesteraz inhibitörleri veya beyin bilişsel işlevlerini artıran ilaçlar dahil olmak üzere psikoaktif ilaçların kullanımı,
- Travmatik beyin hasarı öyküsü ve beyinde yapısal lezyon varlığı.

EEG, uluslararası 10-20 elektrot yerleşimi ile Fp2, Fp1, F8, F7, F4, F3, A2, A1, T4, T3, C4, C3, T6, T5, P4, P3, O2, O1, Fz, Cz, Pz elektrotları kullanılarak bipolar kayıt yöntemi ile çekilmiştir. Çekim yapılan kanallar Tablo 3.1'de açıklanmış, konumları Şekil 3.1'de gösterilmiştir. Yapılan EEG çekimi standart prosedür olarak karanlık bir odada dinlenim durumunda gözler kapalı, gözler açık, hiperventilasyon ve ışıkla uyarım durumlarında yapılmıştır.

Tablo 3.1. Kanallar ve elektrot çiftleri

Kanal	**Elektrot**	**Kanal**	**Elektrot**
1	Fp1-F3	11	C4-P4
2	F3-C3	12	P4-O2
3	C3-P3	13	O2-T6
4	P3-O1	14	T6-T4
5	O1-T5	15	T4-F8
6	T5-T3	16	F8-Fp2
7	T3-F7	17	Fz
8	F7-Fp1	18	Cz
9	Fp2-F4	19	Pz
10	F4-C4	20	EKG



Şekil 3.1. Elektrot yerleşimi ve kayıt kanalları

Elde edilen veri setinde 16 adet HBB, 8 adet AH ve 11 adet SK EEG'si bulunmaktadır. Çalışmaya katılan kişilerin bilgileri Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.2. Çalışmaya katılan kişi bilgileri

Hastalık	**Yaş ortalaması**	**Cinsiyet**		**MOCA Skor Ortalaması**
		Kadın	**Erkek**	
Alzheimer Hastalığı	70,5	3	5	16,25
Hafif Bilişsel Bozukluk	74,44	9	7	22,27
Sağlıklı Kontrol	69,18	6	5	27,29

Kullanılan sinyallerin örnekleme frekansı 200 Hz olup, 12 bitlik çözünürlüğe sahiptir. "ASCII" formatında alınan sinyaller incelenirken ".mat" formatına dönüştürülmüştür. Yapılan çalışmada 19 kanaldan alınan, 7 dakikalık sinyaller, 30 saniyelik bölütlere (epok) bölünerek incelenmiştir. Dolayısıyla çalışmada toplam 490 epok incelenmiştir. Epok süresi olarak 30 saniye seçilmesinin nedeni literatürdeki çalışmalarda genellikle 2-30 saniye uzunluğunda epokların kullanılmış olmasıdır [12, 33, 43, 46, 78].

3.2. Spektral Analiz

Sinyalin spektral analizi, sinyalin içindeki frekans (sinüzoidal) bileşenlerine ayrıştırılması demektir [79]. Sinyalin spektral analizi bazı durumlarda zaman analizine göre daha yararlı bilgiler sunmaktadır ve EEG, elektromiyografi, elektrookülografi, kalp sesleri gibi pek çok fizyolojik sinyalin spektral analizi sonucunda teşhis açısından yararlı bilgiler elde edilmektedir [80].

3.2.1. Fourier dönüşümü

FD, temel fonksiyon olarak sinüzoidal fonksiyonlar kullanıldığı için, sinyallerin frekans alanı özelliklerini incelemek için en yaygın kullanılan dönüşümdür [81].

3.2.1.1. <u>Sürekli zamanlı Fourier dönüşümü</u>

Sürekli zamanlı $x(t)$ sinyalinin FD'si alınmış hali $X(w)$ ile temsil edilir. Temel açısal frekansı w=2πf olan $x(t)$ sinyali, $x(t) = e^{jwt} = \cos(wt) + jsin(wt)$ olarak ifade edilmektedir. $x(t)$ sinyalinin FD'si w ve f cinsinden eşitlik (3.1) ve (3.2)'de, ters FD'si ise w ve f cinsinden eşitlik (3.3) ve (3.4)'te verilmiştir [61, 80, 81].

$$X(w) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)e^{-jwt}dt \tag{3.1}$$

$$X(f) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)e^{-j2\pi ft}dt \tag{3.2}$$

$$x(t) = \frac{1}{2\pi}\int_{-\infty}^{\infty} X(w)e^{jwt}dw \tag{3.3}$$

$$x(t) = \int_{-\infty}^{\infty} X(f)e^{j2\pi ft}df \tag{3.4}$$

3.2.1.2. Ayrık Fourier dönüşümü

Ayrık Fourier Dönüşümü (AFD), sürekli-zamanlı FD'nin aksine sonlu uzunluktaki sinyallerin katsayılarının hesaplanmasıyla uygulanır [80, 82]. x[n], N uzunluğunda sonlu diziyi ifade ederken eşitlik (3.5) ile ifade edilen X(w), x[n]'in ayrık FD'sini temsil eder [59, 81]. Burada $w = 2\pi k/N$ ile ifade edilir.

$$X(w) = \sum_{n=0}^{N-1} x[n]e^{-jwn} \tag{3.5}$$

Bununla birlikte frekans alanı katsayılarını zaman alanına taşıyan ters AFD eşitlik (3.6) ile ifade edilmektedir [61].

$$x[n] = \frac{1}{N}\sum_{n=0}^{N-1} X(w)e^{jwn} \tag{3.6}$$

3.3. Güç Spektral Yoğunluğu

Güç spektral yoğunluğunun (GSY) hesaplanması için kullanılan yöntemler temel olarak iki sınıfa ayrılmaktadır: parametrik (model tabanlı) ve parametrik olmayan (klasik) yöntemler [79, 83, 84]. Güç spektral yoğunluğunun hesaplanması için Fourier dönüşümüne dayanan yöntemler klasik yöntemler olarak adlandırılır. Bu yöntemler, spektral

değerlendirmelerin en sağlamıdır ve verilerin kökenine veya doğasına ilişkin varsayımlar konusunda çok az bilgi gerektirir [83]. Bununla birlikte analizin frekans çözünürlüğü veri uzunluğuna bağlıdır; dolayısıyla iyi bir frekans çözünürlüğü için uzun veri kayıtları gerekmektedir [79]. Bu nedenle, klasik yaklaşımlarda genellikle pencerelemeden kaynaklanan analiz sorunlarının üstesinden gelmek için modern yaklaşımlar tasarlanmıştır ve bu yöntemler özellikle kısa veri segmentleri üzerinde oldukça etkilidir [83].

Model tabanlı yöntemde, transfer fonksiyonlarının niteliği ile farklılaştırılmış birkaç farklı model tipi kullanılmaktadır bunlar: öz-bağlaşımlı (autoregressive (AR)), hareketli ortalamalı (moving average (MA)) ve öz-bağlaşımlı yürüyen ortalamalı (autoregressive moving average (ARMA)) modelleridir [79, 83, 84]. AR modeli, payda sadece sabit değer ve paydada ise bir polinom olan bir transfer fonksiyonuna sahiptir bu nedenle çok kutuplu model olarak da anılmaktadır [83].

3.3.1. Parametrik olmayan (klasik) yöntemler

Güç spektrumu genel olarak otokorelasyon fonksiyonunun Fourier dönüşümü olarak tanımlanır. Sürekli ve ayrık gösterimde, güç spektrum denklemi eşitlik (3.7) ve eşitlik (3.8) ile edilir, bu eşitliklerde $r_{xx,}$, sinyalin otokorelasyonunu temsil eder ve çift taraflı simetriye sahip olduğundan dolayı sadece gerçel kosinüs bileşenlerini içerir [80, 83]:

$$GSY(f) = \int_0^T r_{xx}(\tau) e^{-j2\pi f T \tau} d\tau \tag{3.7}$$

$$GSY(f) = \sum_{n=0}^{N-1} r_{xx}(n) e^{-j2\pi n f T T_s} \tag{3.8}$$

Bir analog sinyalin enerjisi sinyalin genlik değerlerinin genlikleriyle ilintilidir [83]. Ayrık ve sürekli sinyallerin enerjisi eşitlik (3.9) ve (3.10)'da verilmiştir [80].

$$E = \int_{-\infty}^{\infty} |x(t)|^2 dt \tag{3.9}$$

$$E = \sum_{n=1}^{N} x[n]^2 \tag{3.10}$$

Parseval teoremine (eşitlik (3.11)) göre [59, 80];

$$E = \int_{-\infty}^{\infty} |x(t)|^2 dt = \int_{-\infty}^{\infty} |X(f)|^2 df \tag{3.11}$$

Dolayısıyla $|x(f)|^2$ enerji spektral yoğunluğu ya da güç spektral yoğunluğu olarak adlandırılır. Eşitlik (3.12)'de ifade edildiği gibi GSY, sinyalin Fourier dönüşümünün karesiyle de hesaplanabilir [83].

$$GSY(f) = |X(f)|^2 \tag{3.12}$$

3.3.2. Parametrik (model tabanlı) yöntemler

3.3.2.1. Burg yöntemi

Burg yöntemi de AR model içeren model tabanlı bir yöntemdir ve EEG sinyalinin analizinde yüksek frekans çözünürlüğü sağlamaktadır [61]. Burg algoritması, eşdeğer kafes yapılarındaki yansıma katsayılarını (the reflection coefficients in the equivalent lattice structures) hesaplar ve AR modeli parametresi elde etmek için Levinson-Durbin algoritmasını kullanır [79]. Sonuç olarak Burg yöntemiyle AR modeli parametreleri kullanılarak tahmin edilen GSY eşitlik (3.13)'te gösterilen şekilde hesaplanmaktadır [61, 79].

$$P_{xx}^{BU}(f) = \frac{\hat{\mathrm{E}}_P}{\left|1 + \sum_{k=1}^{P} \hat{\mathrm{a}}_p(k) e^{-j2pifk}\right|^2} \tag{3.13}$$

Burg yöntemi, yüksek frekans çözünürlüğüne sahiptir, stabil bir AR modeli sağlar ve hesaplama açısından verimlidir ayrıca kısa verilerin analizinde gerçek spektral değerlerine çok yakın sonuçlar verir dolayısıyla GSY hesaplanırken kullanılması avantajlıdır [61, 79, 84].

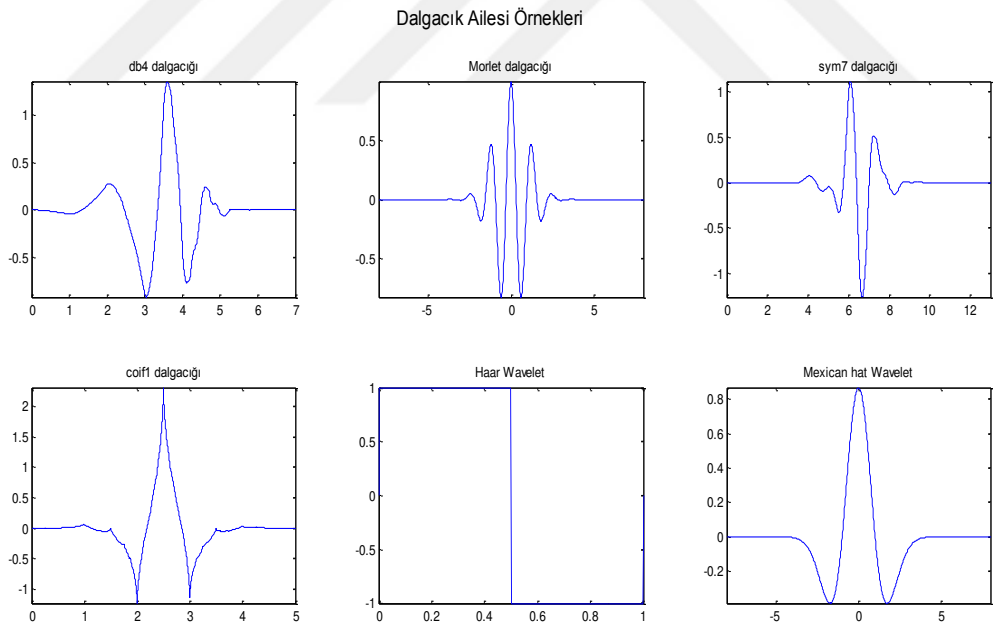
3.4. Dalgacık Dönüşümü

Dalgacık dönüşümü, durağan olmayan sinyallerin analizi için etkili bir yöntemdir [80]. Dalgacık dönüşümü, verileri farklı frekans bileşenlerine bölerek her bir bileşeni kendi ölçeğine uygun bir çözünürlükte inceleyen bir yöntemdir [85]. Yani sinyalin frekans

bileşenleri için zaman lokalizasyonu sağlar [86]. Sinyalin spektral analizi yapılırken kullanılan FD sonucunda sinyalin frekans bileşenleri bulunur fakat zaman bölgesindeki frekans spektrumu hakkında bilgi sağlanmaz [80].

Dalgacık dönüşümü, Fourier dönüşümlerinde temel alınan sinüzoidal dalgaları, ‘dalgacık’ adı verilen, ölçeklendirilip dönüştürülebilen pencere fonksiyonlarıyla değiştirir [81, 84]. Böylece yüksek frekanslar ve düşük frekanslar için dar ve geniş olacak şekilde farklı pencere boyutlarının kullanılmasıyla optimum zaman-frekans çözünürlüğü sağlanmaktadır [59, 61, 80, 87].

Dalgacık, dalgacık katsayılarını elde etmek için sinyal ile ilişkilendirilen sonlu süre ve sonlu enerjiye sahip hem zaman hem de frekansta yerleşmiş dalga şeklidir [80, 84]. Ölçeklendirme ve dönüşüm, dalgacıkların temel özellikleridir [59]. Dalgacık dönüşümü uygulamalarında kullanılan pek çok dalgacık ailesi bulunmaktadır [61]. Bununla birlikte dalgacıklar sonsuz sayıda ölçeklendirilip dönüştürülebildiği için her dalgacık ailesinde aynı temel şekilli sonsuz dalgacık bulunur [59, 80]. Şekil 3.2’de analizlerde yaygın olarak kullanılan bazı dalgacık ailelerine ait örnekler gösterilmektedir.



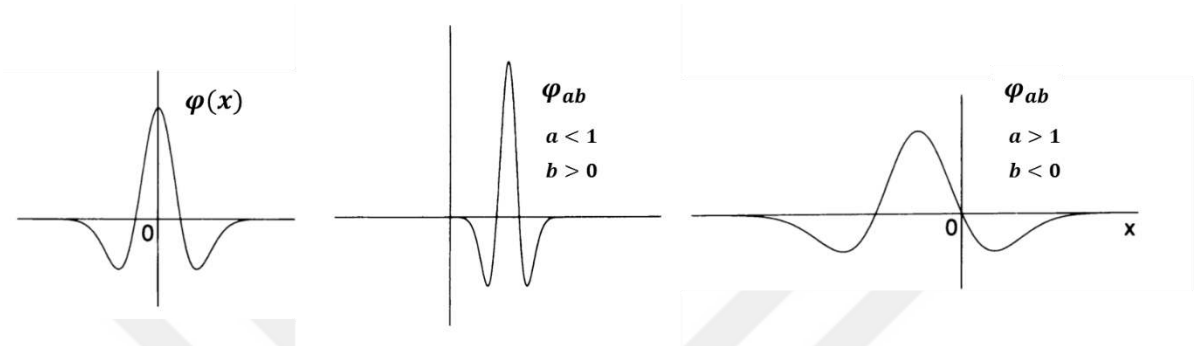
Şekil 3.2. Dalgacık ailesi örnekleri

3.4.1. Sürekli dalgacık dönüşümü

Sürekli dalgacık dönüşümü (SDD), sinyalin ($x(t)$) tüm zaman boyunca ölçeklendirilip kaydırılan ana dalgacık fonksiyonu ile çarpımının toplanmasıyla hesaplanır [64, 80].

Ölçeklendirilip kaydırılmış ana dalgacık ($\varphi_{ab}(t)$) eşitlik (3.14) ile ifade edilmektedir ve burada a ölçeklendirme katsayısıdır, b ise dönüşüm parametresi ya da kaydırma katsayısı olarak tanımlanır (Şekil 3.3).

$$\varphi_{ab}(t) = \frac{1}{\sqrt{|a|}} . \varphi\left(\frac{t-b}{a}\right) \tag{3.14}$$



Şekil 3.3. Ölçeklendirilip kaydırılmış dalgacık [85]

SDD'nin matematiksel ifadesi ise eşitlik (3.15)'te verilmiştir. Bu ifadede x(t) incelenecek zaman sinyalini, $\varphi *_{ab}$ dalgacığın kompleks eşleniğini ifade etmektedir.

$$W_x(a,b) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)\, \varphi *_{ab}\, (t) dt \tag{3.15}$$

SDD'de ana dalgacığın ölçeklenmesiyle yani daraltılıp genişletilmesiyle değişken pencere boyutu sağlanmaktadır. Küçük ölçekler yüksek frekansları, yüksek ölçekler düşük frekansları ifade etmektedir [86, 88, 89]. Böylelikle optimum zaman-frekans analizi gerçekleştirilir [89].

Ölçekleri majör beyin spektral frekans bantlarıyla ilişkilendirmek için yaklaşık bir ilişki gereklidir ve ölçekler ve pseudo frekanslar arasında eşitlik (3.16)'daki gibi bir ilişki vardır.

$$F_j = \frac{F_C}{s_j \times \Delta} \tag{3.16}$$

Burada Δ örnekleme periyodudur ($\frac{1}{f_s}$), F_C seçilen dalgacık fonksiyonunun merkez frekansıdır ve F_j ise, s_j ölçeğine karşılık gelen pseudo frekanstır [42].

Skalogram, SDD'nin genlik karesidir. SDD analizi sonucunda elde edilen değerlerin, frekans ekseninde gösterilmesini sağlamak için kullanılan farklı renk seviyelerindeki haritalardan oluşan görüntüler ile temsil edilir [64, 88].

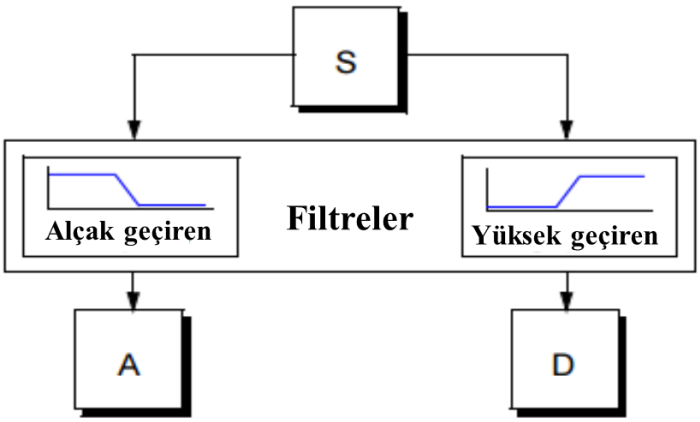
3.4.2. Ayrık dalgacık dönüşümü

Ayrık Dalgacık dönüşümünde (ADD) sinyal, alçak ve yüksek geçiren filtreler kullanılarak analiz edilir [84]. SDD'de olduğu gibi ölçeklendirme ve dönüşüm parametreleri her dalgacık için ayrı ayrı hesaplanmadığı için ADD düşük hesaplama süresinde yeterli bilgi sağlar [61, 84].

ADD'de sinyal alçak geçiren ve yüksek geçiren filtrelerden geçirilir ve bunun sonucunda sinyalin düşük ve yüksek frekanslı bileşenleri elde edilir. Alçak geçiren filtre çıkışı yaklaşım katsayılarını (A) ve yüksek geçiren filtre çıkışı detay katsayılarını (D) verir (Şekil 3.4) [87]. Kullanılan filtrelerin matematiksel ifadesi eşitlik (3.17) ve (3.18)'de verilmiştir, burada g[n] yüksek geçiren, h[n] alçak geçiren filtreyi ifade etmektedir, elde edilen d detay, a ise yaklaşım katsayılarıdır [62].

$$d_1[k] = \sum x[n]g[2k-n] \tag{3.17}$$

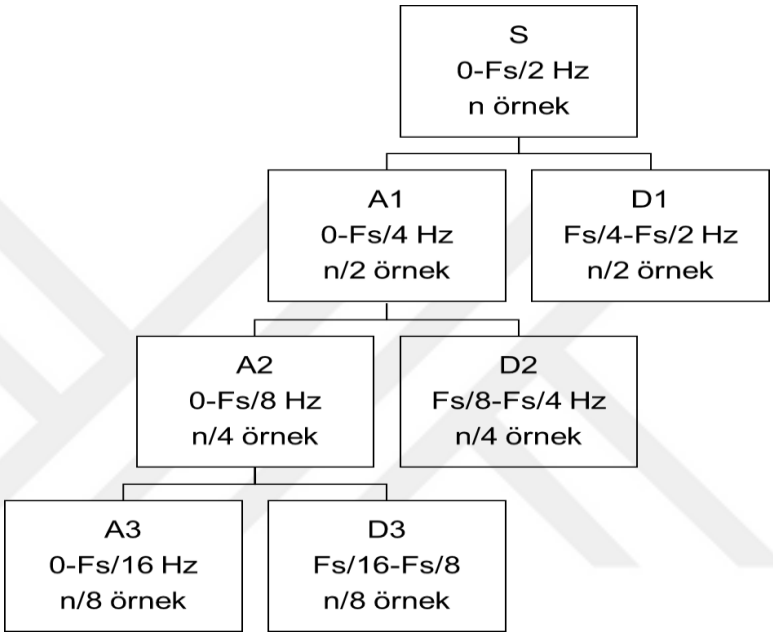
$$a_1[k] = \sum x[n]h[2k-n] \tag{3.18}$$



Şekil 3.4. ADD uygulanan sinyalin filtre çıkışları [59]

Çoklu çözünürlük ayrışımı ya da alt bant ayrışımı olarak adlandırılan bu filtreleme işlemi sonucunda sinyalin alt bantları elde edilir. Alt bant ayrıştırma seviyesi ise sinyalin

örnekleme frekansına göre belirlenir [61, 87]. Bu ayrışım istenilen alt banda inene kadar ya da daha fazla alt banda inmek mümkün olmayıncaya kadar devam edebilir [62]. Sinyalin ardışık olarak alt bantlarına ayrılması Şekil 3.5'te gösterilen dalgacık ayrıştırma ağacı ile ifade edilebilir [59]. Filtrelemeden sonra inilen her seviyede Nyquist kuralına göre örneklerin yarısı atılacağından zaman çözünürlüğü yarıya inerken frekans çözünürlüğü iki katına çıkar [61, 62]. Dolayısıyla yüksek frekanslarda iyi zaman çözünürlüğü, düşük frekanslarda iyi frekans çözünürlüğü elde edilir [80].



Şekil 3.5. Dalgacık ayrışım ağacı

3.5. Senkronizasyon Analizi

Koherans kestirimi, iki EEG serisinin özellikle bazı belirli frekans bantlarındaki senkronizasyon özelliğini izlemek ve ölçmek için yararlı bir ölçüdür. Senkronizasyon, yüksek genlikli alan potansiyeli ve ritmik dalgalar ile tanımlanan elektrofizyolojik bir durumdur ve EEG'de interhemisfer senkronizasyon, beynin patolojik ve fizyolojik aktivitelerine göre değişim göstermektedir [90]. Yüksek EEG koheransı, altta yatan beyin bölgeleri arasında yüksek iş birliği ve daha fazla bilgi aktarımı olduğunu gösterir [9, 43].

3.5.1. Koherans

Koherans işlevi, iki zaman serisi sinyalinin frekans alanındaki lineer ilişkisini ifade eder [32, 43, 91]. Matematiksel olarak, x ve y zaman sinyalleri için f frekansındaki koherans

fonksiyonu, $C_{xy}(f)$, sinyallerin çapraz spektral korelasyonlarının güç spektrumlarıyla normalleştirilmesi sonucunda elde edilir ve eşitlik (3.19)'daki gibi ifade edilir [43, 91]:

$$C_{xy}(f) = \frac{|P_{xy}(f)|}{\sqrt{P_{xx}(f)P_{yy}(f)}} \tag{3.19}$$

Denklemdeki $P_{xx}(f)$ x sinyalinin ve $P_{yy}(f)$ y sinyalinin güç spektral yoğunluğunu, $P_{xy}(f)$ ise x ve y sinyallerinin çapraz güç spektral yoğunluğunu ifade etmektedir [33].

Hesaplanan koherans değeri, 0-1 aralığında değişmektedir. 0, her iki sinyalin karşılık gelen frekans bileşenlerinin lineer olarak bağımsız olduğu anlamına gelirken; 1, iki sinyalin frekans bileşenlerinin maksimum lineer korelasyonu sağladığı anlamına gelir [43].

Bu çalışmada $P_{xx}(f)$, $P_{xx}(f)$ ve $P_{xy}(f)$ dağılımları Burg yöntemi ile hesaplanmıştır. Daha önce de belirtildiği gibi Burg yöntemi, yüksek frekans çözünürlüğüne sahip, stabil bir AR modeli sağlar ve hesaplama açısından hızlı ve kolaydır [61, 79, 84, 91]. Burg yönteminin performansı AR model derecesi ile belirlenir [61]. Bu çalışmada, optimum AR model parametrelerinin hesaplaması için hazır bir MATLAB paketi olan "ARfit" fonksiyonu kullanılmıştır. ARfit belirli zaman serisi verilerinden gelen AR modellerinin parametrelerini hesaplama açısından verimli olan basamaklı en küçük kareler algoritması ile tahmin eder [92].

3.6. İstatistiksel Analiz

3.6.1. Ortalama

Ortalama değeri, veri setindeki tüm değerlerin toplanarak sette bulunan veri sayısına bölünmesiyle elde edilir ve eşitlik (3.20)'deki gibi hesaplanır.

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N} \tag{3.20}$$

3.6.2. Standart sapma

Standart sapma, veri setindeki tüm değerlerin aritmetik ortalamaya olan uzaklıklarının ortalamasıdır ve eşitlik (3.21) ile ifade edilir.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{N}} \tag{3.21}$$

3.6.3. Varyans

Standart sapmanın karesidir ve eşitlik (3.22) ile ifade edilir.

$$\sigma^2 = \frac{\sum(x - \bar{x})^2}{N} \tag{3.22}$$

3.7. Sınıflandırma Yöntemleri

Sınıflandırma, temelde bilinmeyen bir örüntünün özniteliklerine bağlı olarak karar mekanizmaları ve sınıflandırıcı algoritmaları ile hangi sınıfa ait olduğunun belirlenmesidir [59]. Literatürde farklı sınıflandırıcı algoritmaları bulunmaktadır; fakat bu algoritmalar arasında hangisinin en verimli yöntem olduğu kesin olarak söylenemez. Sınıflandırıcı algoritmalarının doğruluğu özniteliklerin dağılımına göre farklılık göstermektedir. Sınıflandırmanın temeli; hangi sınıfa ait olduğu bilinen veriler (eğitim seti) kullanılarak oluşturulan modelin, veri setinin kalanı (test seti) ile test edilmesi sonucunda sınıflandırıcı başarısının hesaplanmasıdır.

Yapılan çalışmada sınıflandırma algoritmaları MATLAB araçlarında bulunan "Classification Learner" aracı ile uygulanmıştır. Sınıflandırıcı aracı makine öğrenmesi kullanarak sistemlerin eğitilmesini sağlar. Kullanılan bu araç, karar ağaçları, DVM ve k-en yakın komşu (KNN) algoritması da dahil olmak üzere çeşitli sınıflandırma algoritmalarını ve toplama (ensemble), artırma (boost) ve rastgele alt uzay (random subspace) gibi topluluk yöntemlerini içerir. Bu araç, uygulanan algoritmalar arasından en iyi algoritmanın seçilmesi için karışıklık matrisleri (confusion matris) ve ROC eğrileri kullanarak model değerlendirmesi ve model karşılaştırmaları yapılmasına izin verir [93].

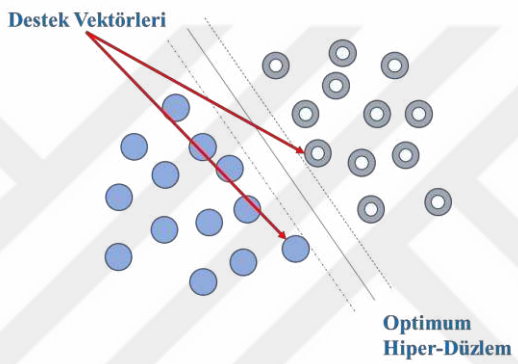
Bir sınıflandırma yönteminin sürekli olarak diğerlerinden daha iyi performans gösterdiği durumlar nadirdir, bu nedenle hangi tekniğin uygulanması gerektiği konusunda önceden karar vermek zordur [94]. Bu çalışmada da aşağıda verilen yöntemler test edilmiş ve en başarılısı, kullanılacak sınıflandırıcı algoritması olarak seçilmiştir.

Bu çalışmada yapılan sınıflandırıcı analiz sonuçları Bölüm 5'te verilmiştir.

3.7.1. Destek vektör makineleri

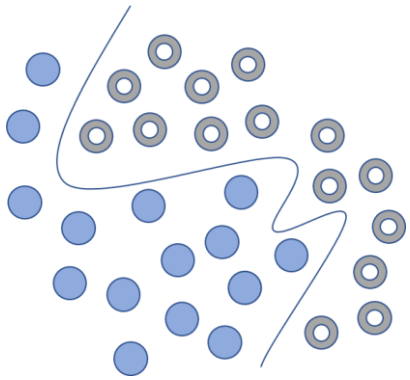
DVM, en etkili ve yaygın olarak kullanılan sınıflandırıcı algoritmalarından biridir. Diğer tüm sınıflandırıcı algoritmaları gibi DVM'ler eğitim verilerini kullanarak eğittikleri model ile yeni örneğin sınıfını belirler [94]. DVM'nin çalışma prensibi eğitim verisindeki iki sınıfı birbirinden ayırabilecek optimum karar fonksiyonunu yani ayrıştırmayı yapacak en iyi hiper düzlemin bulunmasıdır [95, 96].

Doğrusal olarak ayrılabilen verilerin birbirinden ayrılabilmesi için pek çok hiper düzlem bulunabilir; fakat amaç kendisine en yakın veriler olan destek vektörleri arasındaki uzaklığın maksimum olduğu optimum hiper düzlemi bulmaktır [94, 96]. Şekil 3.6' da doğrusal olarak ayrılabilen veri seti ve optimum hiper düzlem gösterilmiştir.



Şekil 3.6. Doğrusal olarak ayrılan veri kümesi ve optimum hiper düzlem

Doğrusal sınıflandırıcıların bir sınırlaması ise verilerin dağılımı doğrusal olmadığında sınıflandırıcının bu sınıfları iyi bir şekilde ayıramamasıdır. Bu durumda, genel bir yaklaşım, orijinal öznitelik alanındaki doğrusal olarak ayrılamayan verilerin (Şekil 3.7.) doğrusal olarak ayrılabilir hale geldiği yüksek boyutlu bir öznitelik alanına taşımaktır [97]. Yani doğrusal olarak ayrılamayan veriler için hiper düzlemin bulunması işlemi, doğrusal olmayan örnek uzayının doğrusal olarak ayrılabileceği bir yüksek boyuta aktarılması ile farklı örnekler arasında en yüksek sınırın elde edilmesi sonucunda gerçekleştirilir [59]. Ancak, yüksek boyutlu algoritmanın matematiksel hesaplamaları zor ve uzun zaman işlemlerdir bu nedenle öğrenme süreci çok yavaş hale gelebilir [97]. Bu sorunun önüne geçmek için DVM'ler kernel fonksiyonu kullanarak ve doğrusal olmayan dönüşümler yaparak verilerin yüksek boyutta doğrusal olarak ayrılabilmelerine imkân sağlarlar [96, 97].



Şekil 3.7. Doğrusal olarak ayrılamayan veri seti

DVM'ler kullandıkları farklı kernel fonksiyonlarına göre isimlendirilebilirler. Örneğin kuadratik kernel fonksiyonu kullanılırsa kuadratik DVM, kübik kernel fonksiyonu kullanılırsa kübik DVM ya da farklı ölçeklerde Gauss dağılımlı kernel fonksiyonu kullanılırsa da kullanılan ölçek değerine göre farklı isimler alabilir [98].

DVM, EEG sinyallerinin sınıflandırılmasında sıkça kullanılan bir yöntem olup geleneksel yöntemlere göre daha yüksek doğrulukta sınıflandırma yapabilmektedir [59].

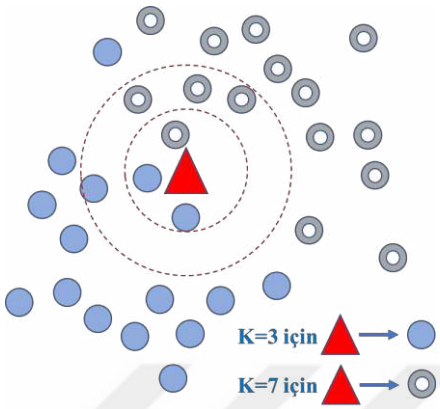
3.7.2. K en yakın komşu algoritması

En yakın komşu sınıflandırıcılar, temel olarak kavramsal sadeliği ve sıklıkla kullanılan diğer sınıflandırıcı algoritmalarıyla yakın ve daha yüksek değerde doğruluk değeri elde edebildiği için sınıflandırma çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır [99].

KNN algoritması etiketleri temsil etmesi gereken bir dizi verinin depolanmasından ibarettir [99]. Bu algoritmaya göre ilk kez karşılaşılan örneğin sınıflandırılması için bu örneğin eğitim setindeki etiketlenmiş olan örneklere uzaklığı dikkate alınır. Yeni gelen örneğin sınıflandırılması için en yakın k örnek incelenir bu en yakın k örnek arasında çoğunluk oylamasına göre hangi sınıf etiketinden daha çok bulunuyorsa yeni gelen örneğe bu etiket atanır (Şekil 3.8) [64].

Kullanılan algoritmada uygulanabilecek birçok farklı mesafe ölçütü vardır ve bu mesafe ölçüleri incelenmek istenen verilere uygun seçilmelidir. Öklid uzaklığı, en sık kullanılan mesafe ölçütüdür, fakat incelenmek istenen verinin sürekli veya ayrık olmasına ya da aynı türde olup olmamasına bağlı olarak farklı mesafe ölçütleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte her durumda, her analize uygun bir yaklaşım bulunmamaktadır ve en iyi mesafe ölçütü yapılan analizler sırasında metrik deneme ve yanılma yoluyla belirlenir [94]. KNN algoritmaları kullanılan mesafe ölçütüne ya da kullanılan k değerine göre farklı isimler almaktadır [98]. Bununla birlikte verilerin azlığı ya da sınıf dengesizliği gibi bazı sorunların

önüne geçmek ve analizi kuvvetlendirmek için sınıflandırıcıların gerçek giriş uzaylarının rastgele alt uzayında eğitilmesi ya da yakın komşuların yüksek değerlerle ağırlıklandırılması gibi yöntemler geliştirilmiştir [88, 99].

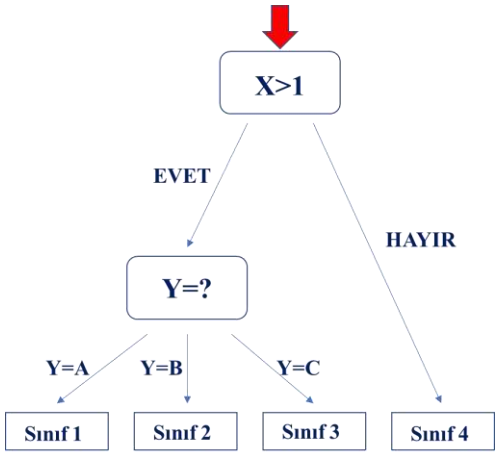


Şekil 3.8. K en yakın komşu algoritması

3.7.3. Karar ağaçları

Bir karar ağacı, parçala ve fethet algoritmasıyla çalışan bir dizi ağaç yapılı karar testinden oluşur [97]. Sınıflandırma ağaçları ya da karar ağaçları veri ayrımını maksimize edecek şekilde sürekli olarak veriyi böler böylece verilerin ayrı ayrı kategorilere ayrılmasını sağlar [94]. Karar ağaçları, dallar ve yaprak düğümlerinden oluşur. Ağacın en üst düğümü kök düğüm olarak adlandırılır ve ondan sonraki düğümler verileri ayırmak için kullanılan testleri (öznitelikleri) ifade eder. Dallar testlerin sonucuna göre izlenmesi gereken yolları, yaprak düğümleri ise verilerin sınıfını temsil eder [100].

Karar ağacı algoritmaları, verileri en iyi ayıran öznitelikleri tanımlar. En etkili öznitelik, ağacın kök düğümüne yerleştirilir ve veriler buna göre bölünür. Daha sonra en etkili bölme sağlayan öznitelik tekrar gözden geçirilir. Bu yinelemeli süreç sonunda bir sınıflandırma ağacı oluşturulur. Şekil 3.9'da basit bir karar ağacı örneği verilmiştir. Karar ağaçları oluşturulurken kullanılan bu algoritma sonucunda ağaçlar fazla karmaşık hale gelebilir bu da verilerin ezberlenmesine ve kurulan algoritmanın sadece eğitim verilerinde geçerli olmasına neden olur. Bu durum, özellikle çok sayıda özniteliğin olduğu durumlarda geçerlidir [94]. Karar ağaçlarında daha basit modeller genellikle daha sağlamdır bu nedenle de ağaçların basitleştirilmesi için budama yönteminin yani ağacın en az yararlı dallarını kesme işleminin uygulanması ya da düğüm büyüklükleri ve bölme kriterleri için kısıtlamalar getirilmesi gerekmektedir [97, 100].



Şekil 3.9. Basit bir karar ağacı algoritması [100]

3.7.3.1. Torbalı karar ağaçları

Torbalama, bir "temel" öğrenme algoritmasına verilen eğitim verilerini manipüle ederek çeşitli sınıflandırıcılar üreten topluluk yöntemlerindendir. Torbalama yöntemi, yalnızca temel öğrenme algoritması kararsız olduğunda yani eğitim setinde yapılan küçük değişiklikler öğrenilen sınıflandırıcıda büyük değişikliklere neden olduğunda farklı sınıflandırıcılar oluşturur ve algoritmadaki bu dengesizliği kullanarak sınıflandırma doğruluğunu artırır [101].

3.8. Sınıflandırıcı Performansının Değerlendirilmesi

3.8.1. K-katlı (K-Fold) çapraz doğrulama algoritması

Bir sınıflandırıcının performansını değerlendirmek için verilerin eğitim ve test setlerine ayrılabileceği çeşitli yöntemler vardır. Bu yöntemlerden biri k-katlı çapraz doğrulamadır [94]. Bu yöntemde, veriler her grupta nispeten eşit sayıda veri bulunacak şekilde k adet bölüme bölünür. K adet bölümün k-1 adeti eğitim için kullanılırken 1 tanesi test için kullanılır [12, 61]. Tek bir k kat çapraz doğrulama, güvenilir bir hata tahmini elde etmek için yeterli olamayacağından, sınıflandırıcının performansını değerlendirmek için k kez k katlı çapraz doğrulama yapılır ve sonuçların ortalaması alınır, bu standart bir prosedürdür [12]. K-katlı çapraz doğrulama, sınıflandırma hata oranının istatistiksel olarak daha sağlam bir ölçümünü sağlayabilir [94].

3.8.2. Sınıflandırıcı başarısının hesaplanması

Test edilen sınıflandırıcı algoritmaları arasından hangi sınıflandırıcının en başarılı olduğunu belirlemek için her sınıflandırıcının hassasiyeti, özgüllüğü ve doğruluğu hesaplanmalıdır. Hassasiyet, doğru pozitif oranını ifade ederken, özgüllük, doğru negatif oranı ifade eder. Hassasiyet, özgüllük, doğruluk gibi başarı yüzdeleri hesaplanırken Tablo 3.3'te verilen karışıklık matrisindeki veri dağılımı dikkate alınır.

Tablo 3.3. Karışıklık matrisi

		Gerçek Durum	
		Pozitif	**Negatif**
Sınıflandırıcı Sonucu	**Pozitif**	Doğru Pozitif	Yanlış Pozitif
	Negatif	Yanlış Negatif	Doğru Negatif

.

Daha spesifik olarak, hassasiyet (eşitlik (3.22)), testin bir koşul için pozitif olan bir hastayı doğru şekilde sınıflandırması ve özgüllüğü (eşitlik (3.23)) ise testin bir durum için negatif olan bir hastayı doğru şekilde sınıflandırması olasılığını ifade eder. Doğruluk (eşitlik (3.24)) bu oranların her ikisini de dikkate alır.

$$Hassasiyet = \frac{Doğru\ Pozitif}{Doğru\ Pozitif + Yanlış\ Negatif} \tag{3.22}$$

$$Özgüllük = \frac{Doğru\ Negatif}{Doğru\ Negatif + Yanlış\ Pozitif} \tag{3.23}$$

$$Doğruluk = \frac{Doğru\ Negatif + Doğru\ Pozitif}{Doğru\ Negatif + Yanlış\ Pozitif + Doğru\ Pozitif + Yanlış\ Negatif} \tag{3.24}$$

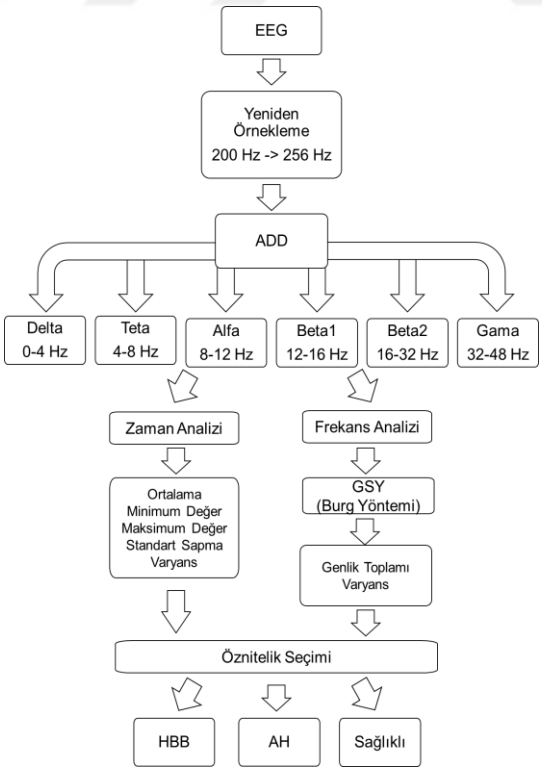
Mükemmel bir sınıflandırıcı, %100 doğruluğa, hassasiyete ve özgüllüğe sahiptir; fakat bu nadiren gözlenebilen bir durumdur. Tipik olarak hassasiyet ve özgüllük arasında birinin artarken diğerinin azaldığı bir denge vardır. Dolayısıyla en başarılı sınıflandırıcı algoritması seçilirken hassasiyet ve özgüllük arasında bir denge elde etmek için çaba gösterilmelidir [94].

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu çalışmada AH, HBB ve SK EEG sinyalleri arasındaki farklılıkları gözlemlemek için göz kapalı dinlenim durumda çekilen, örnekleme frekansı 200 Hz olan, 7 dakikalık 16 adet HBB, 11 adet SK, 8 adet AH EEG kaydı, 30 saniyelik epoklara bölünerek incelenmiştir. Yapılan incelemelerde EEG sinyallerinin 19 kanalı birden analiz edilmiş, aradaki farklar değerlendirilmiştir. Belirtilen sinyaller arasındaki farklılıkların gözlemlenmesi için sinyallere ADD, GSY, koherans ve SDD yöntemleri uygulanmış, yapılan analiz sonuçları incelenmiş ve hastalık gruplarını birbirinden ayıracak öznitelikler belirlenmiştir. Bu yöntemler kullanılarak elde edilen araştırma bulguları aşağıda sunulmuştur.

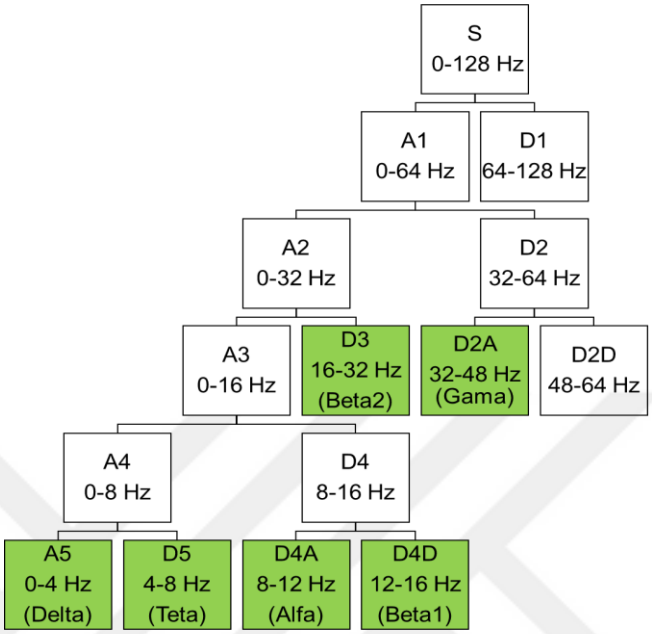
4.1. Ayrık Dalgacık Dönüşümü

Örnekleme frekansı 200 Hz olan EEG sinyallerinin alt bantlara ayrıştırılması için işlem kolaylığı sağlamak adına bu sinyaller 256 Hz ile yeniden örneklenmiş ve 'Daubechies 2' dalgacık ailesi [34] kullanılarak 5 alt banda ayrıştırılmıştır. Elde edilen alt bantlar zaman ve frekans uzayında incelenmiştir. Yapılan analizin blok diyagramı Şekil 4.1'de verilmiştir.



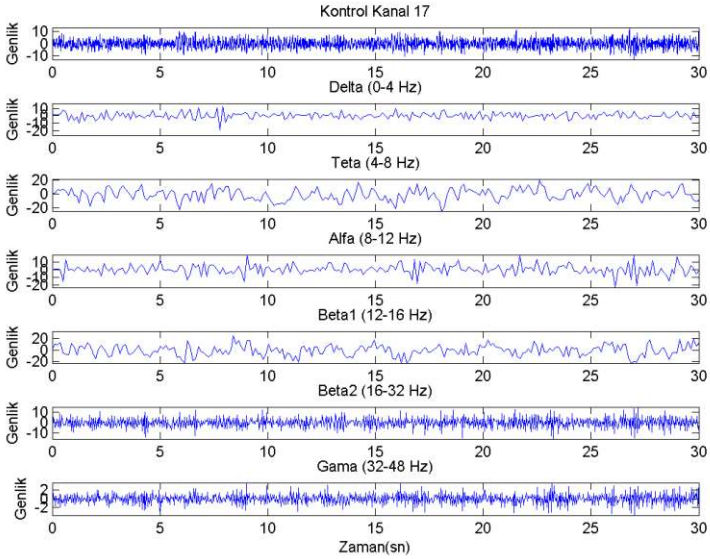
Şekil 4.1. ADD blok diyagramı

Beş seviyeli ayrışım sonucunda Delta (0-4 Hz), Teta (4-8 Hz), Alfa (8-12 Hz), Beta1 (12-16 Hz), Beta2 (16-32 Hz) ve Gama (32-48 Hz) alt bantları elde edilmiştir. Yapılan işlemin dalgacık ayrışım ağacı Şekil 4.2'de verilmiştir.

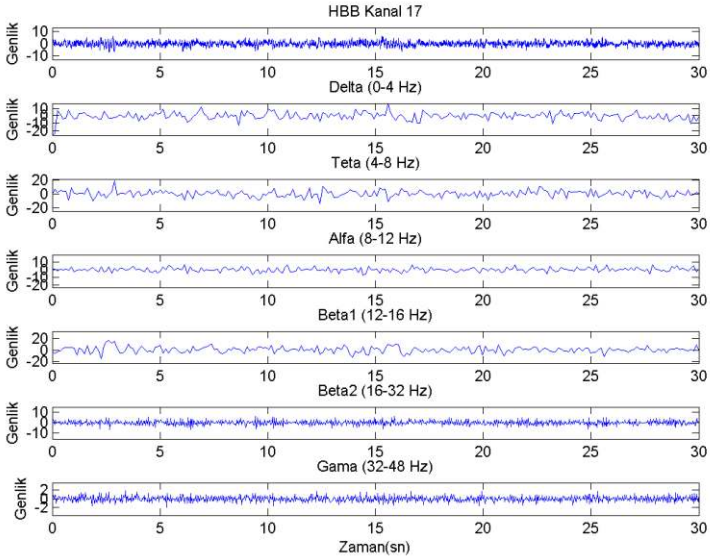


Şekil 4.2. Çalışmada kullanılan dalgacık ayrışım ağacı

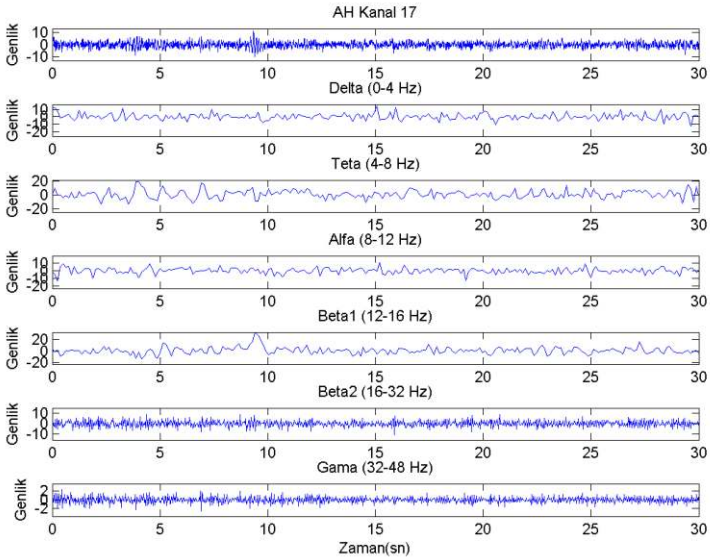
Şekil 4.3, 4.4 ve 4.5'te sırasıyla SK, HBB ve AH EEG sinyallerinin 17. kanalına (Fz) ait bir epokluk sinyal örnekleri ve bu sinyallerin beş seviyeli ayrışım sonucunda elde edilen alt bantları görülmektedir.



Şekil 4.3. SK EEG sinyalinin bir epokluk örneği ve 6 alt bandı



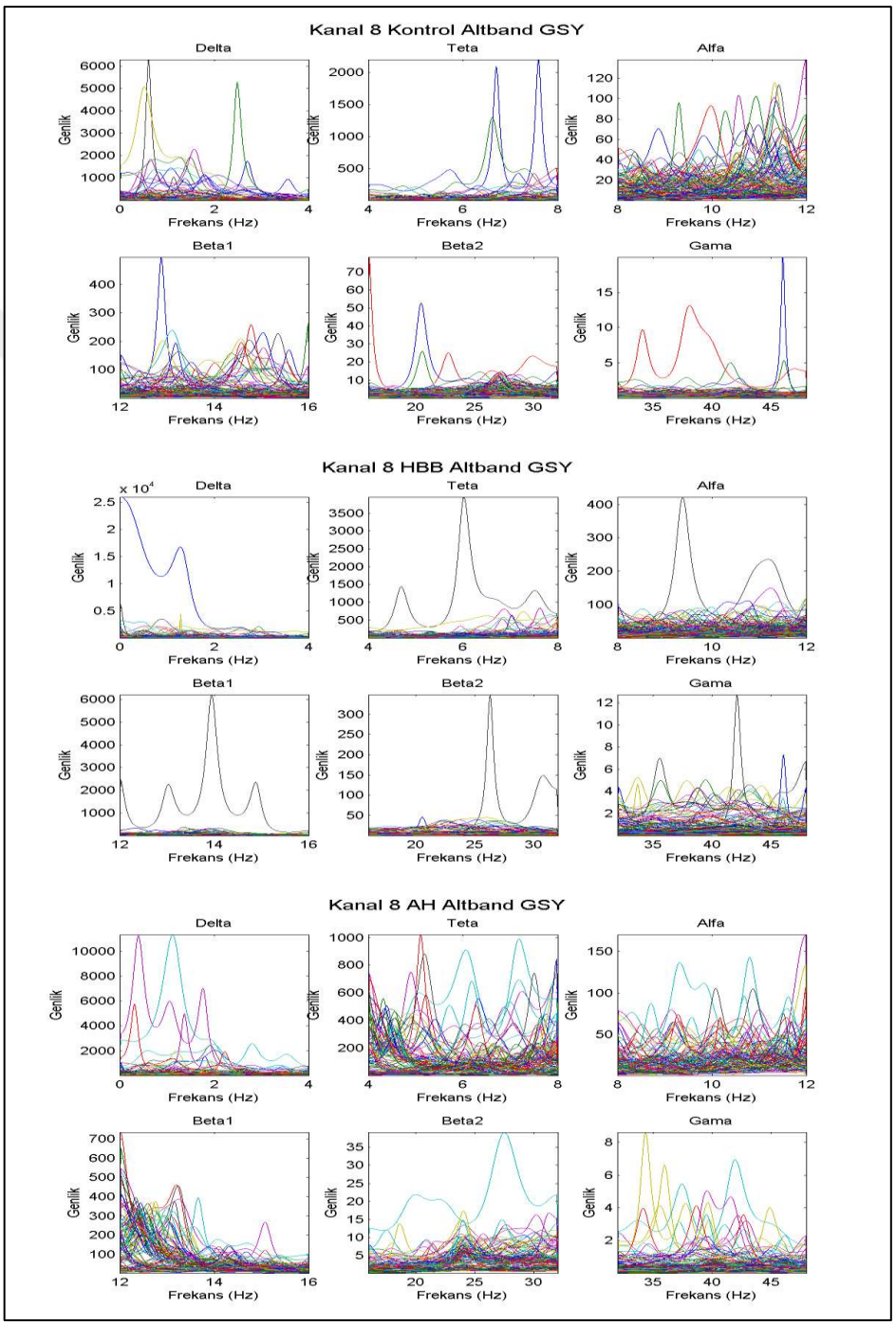
Şekil 4.4. HBB EEG sinyalinin bir epokluk örneği ve 6 alt bandı



Şekil 4.5. AH EEG sinyalinin bir epokluk örneği ve 6 alt bandı

Yukarıdaki şekillerde örnek olarak gösterildiği gibi hastalık gruplarının alt bantları zaman uzayında farklılık göstermektedir. Görülen bu farklılığın sayısallaştırılması için her hasta grubunun tüm kanalları ve tüm epokları için alt bantların ortalama, minimum, maksimum, standart sapma ve varyans değerleri hesaplanmıştır ve bu değerler öznitelik olarak belirlenmiştir. EK 1'de her kanalın her alt bandı için hesaplanan özniteliklerin ortalama değer grafikleri verilmiştir. Daha sonra bu grafikler öznitelik seçimi (feature selection) yapılırken kullanılacaktır.

Bunun yanında sinyallerin spektral bileşenlerinin de incelenmesi için alt bantların güç spektral yoğunluğu hesaplanmıştır. Güç spektral yoğunluğu Burg yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Şekil 4.6'da 8. kanaldan (Fp1-F7) alınan hastalık gruplarının her alt bandı için güç spektral yoğunlukları görülmektedir. Diğer kanallar için elde edilen GSY grafikleri EK 2'de verilmiştir.

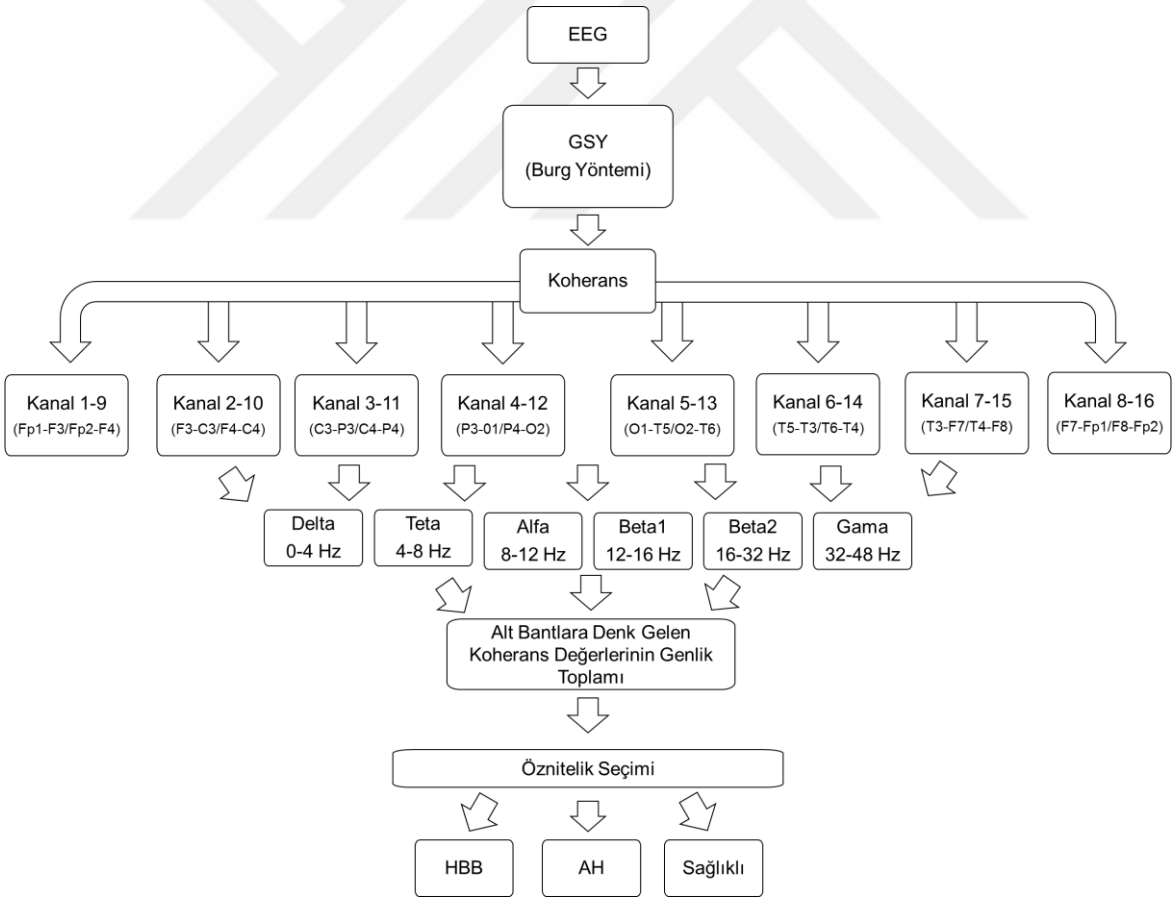


Şekil 4.6. Hastalık gruplarının alt bantlarının GSY grafikleri

AH'nin EEG üzerindeki en önemli etkilerinden biri sinyalin yavaşlaması, yani düşük frekanslı delta, teta alt bantlarının bağıl gücünün artması, yüksek frekanslı bantların gücünün azalmasıdır [21, 47]. Şekilde de görüldüğü gibi bazı epoklardaki sapmalar dışında AH ve HBB'nin yavaş dalgalar olan delta ve teta dalgalarının gücünün SK'dan daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu anlamlı farkın sayısallaştırılması ve AH, HBB ve kontrol kayıtlarının birbirinden ayrıştırılması için sinyallerin tüm epokları ve kanalları için alt bantların GSY'sinin varyansı ve GSY'nin genlik toplamları öznitelik olarak belirlenmiştir.

4.2. Koherans

Literatüre göre HBB ve AH'da EEG sinyallerinin senkronizasyonunda değişiklikler görülmektedir [2, 9]. Bu nedenle yapılan çalışmada senkronizasyon ölçütü olarak interhemisfer koherans hesabı yapılmıştır. Yapılan analiz için blok diyagram Şekil 4.7'de verilmiştir.



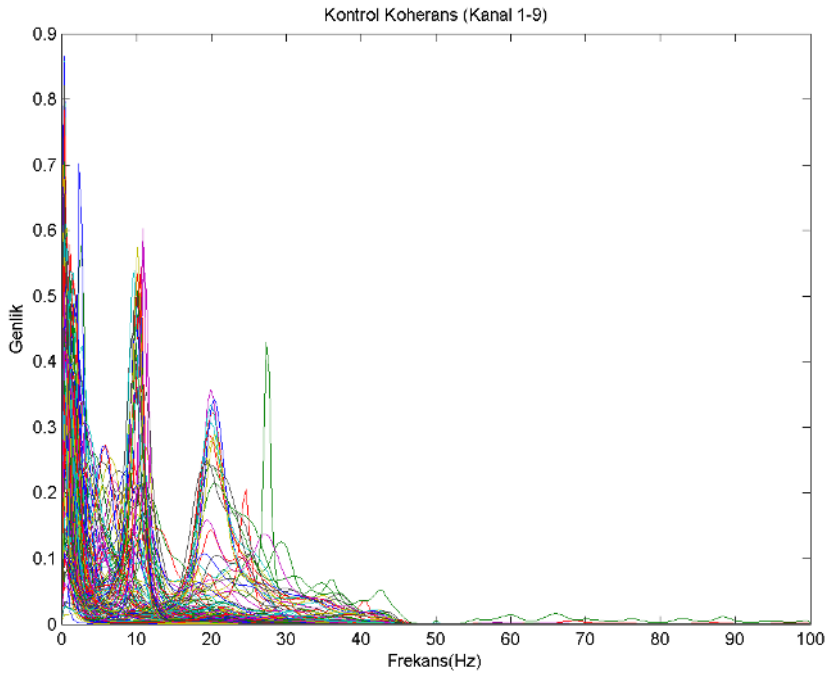
Şekil 4.7. Koherans blok diyagramı

Blok diyagramda da belirtildiği gibi koheransı hesaplanan kanal çiftleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

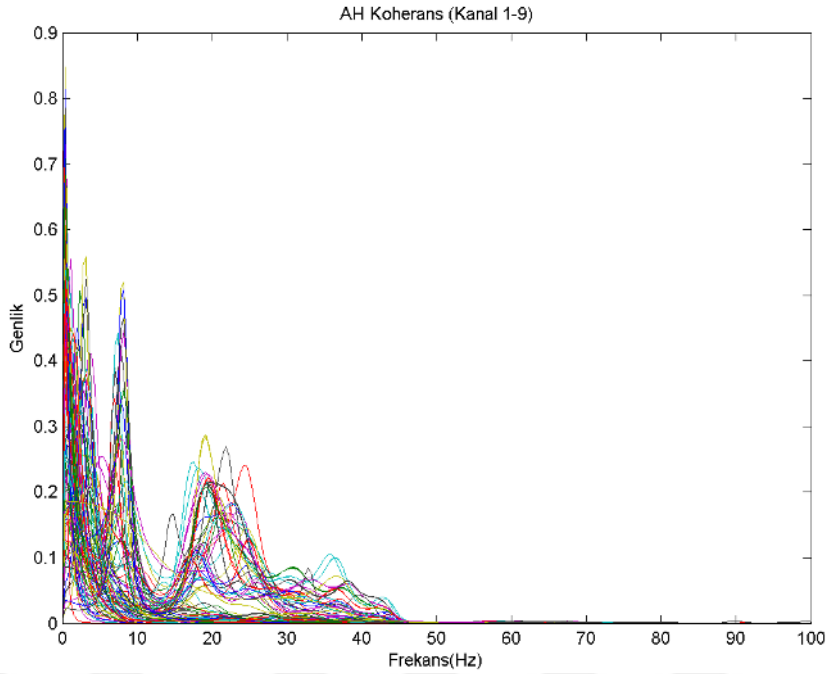
Tablo 4.1. Koheransı hesaplanan kanal çiftleri

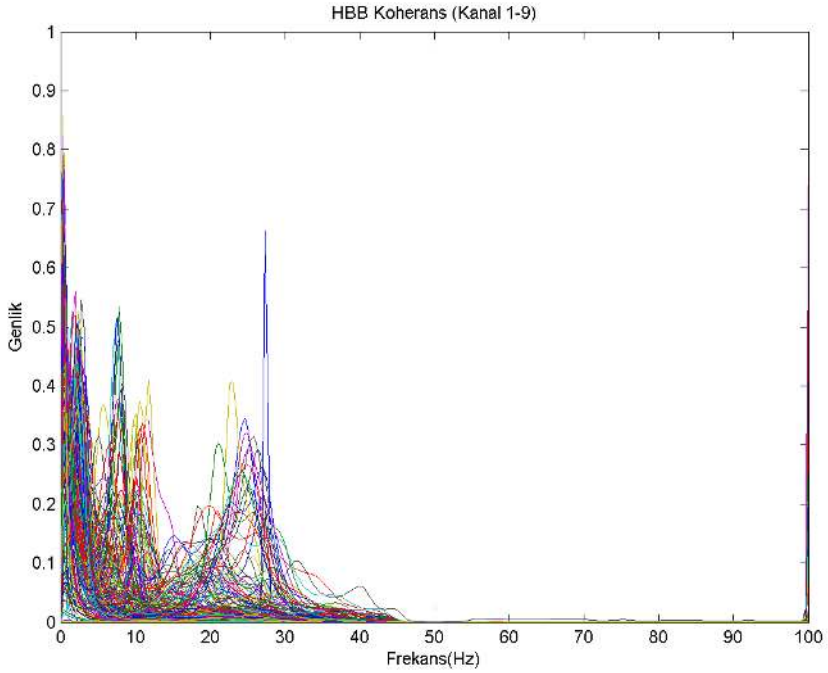
Kanal Çiftleri	Elektrot yerleşimi-1	Elektrot yerleşimi-2
1-9	Fp1-F3	Fp2-F4
2-10	F3-C3	F4-C4
3-11	C3-P3	C4-P4
4-12	P3-O1	P4-O2
5-13	O1-T5	O2-T6
6-14	T5-T3	T6-T4
7-15	T3-F7	T4-F8
8-16	F7-Fp1	F8-Fp2

Tüm hastalık gruplarına ait sinyallerin her kanal çifti için hesaplanan koherans grafikleri incelendiğinde farklı frekans aralıklarındaki koherans değerleri arasında değişimler olduğu gözlenmiştir. Şekil 4. 8'de tüm hastalık gruplarının 1-9 kanal çifti (Fp1-F3/Fp2-F4) için interhemisfer normalize koherans grafikleri verilmiştir. Diğer kanal çiftleri için elde edilen interhemisfer normalize koherans grafikleri EK 3'te verilmiştir.



Şekil 4.8. 1-9 Kanalları arasındaki koherans grafiği



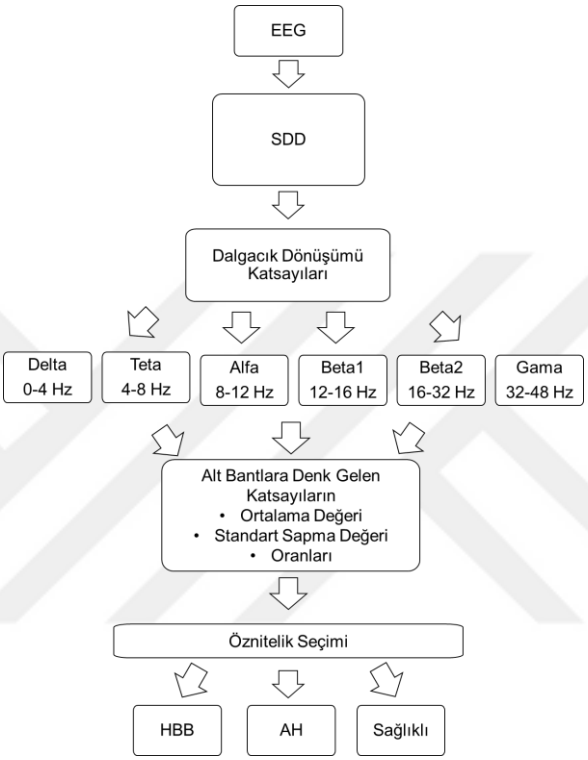


Şekil 4.8. devam ediyor.

Şekilde de görüldüğü gibi farklı hastalık gruplarının aynı hemisfer çiftlerinden elde edilen koherans grafiklerinde farklılıklar vardır. Özellikle altı alt bandın frekans aralıklarına denk gelen koherans değerlerinde farklılıklar gözlemlenmektedir. Bu nedenle bu değerler kullanılarak hastalık gruplarını birbirinden ayrıştırmak için alt bantlara karşılık gelen frekans aralıklarındaki (0-4 Hz, 4-8 Hz, 8-12 Hz, 12-16 Hz, 16-32 Hz, 32-48 Hz) koherans değerlerinin genlik toplamı öznitelik olarak belirlenmiştir.

4.3. Sürekli Dalgacık Dönüşümü

Literatürde yapılan çalışmalarda AH ve HBB EEG sinyallerinde sağlıklı kişilerin EEG sinyallerine göre yavaşlamalar gözlenmiştir yani güç spektrumunun yüksek frekanslardan düşük frekanslı dalgalara kaydığı sonucuna varılmıştır [3, 5]. Sinyallerdeki bu değişimin gözlemlenmesi için etkili bir zaman frekans analizi yöntemi olan sürekli dalgacık dönüşümü kullanılmıştır. Yapılan analizin blok diyagramı Şekil 4.9'da verilmiştir.

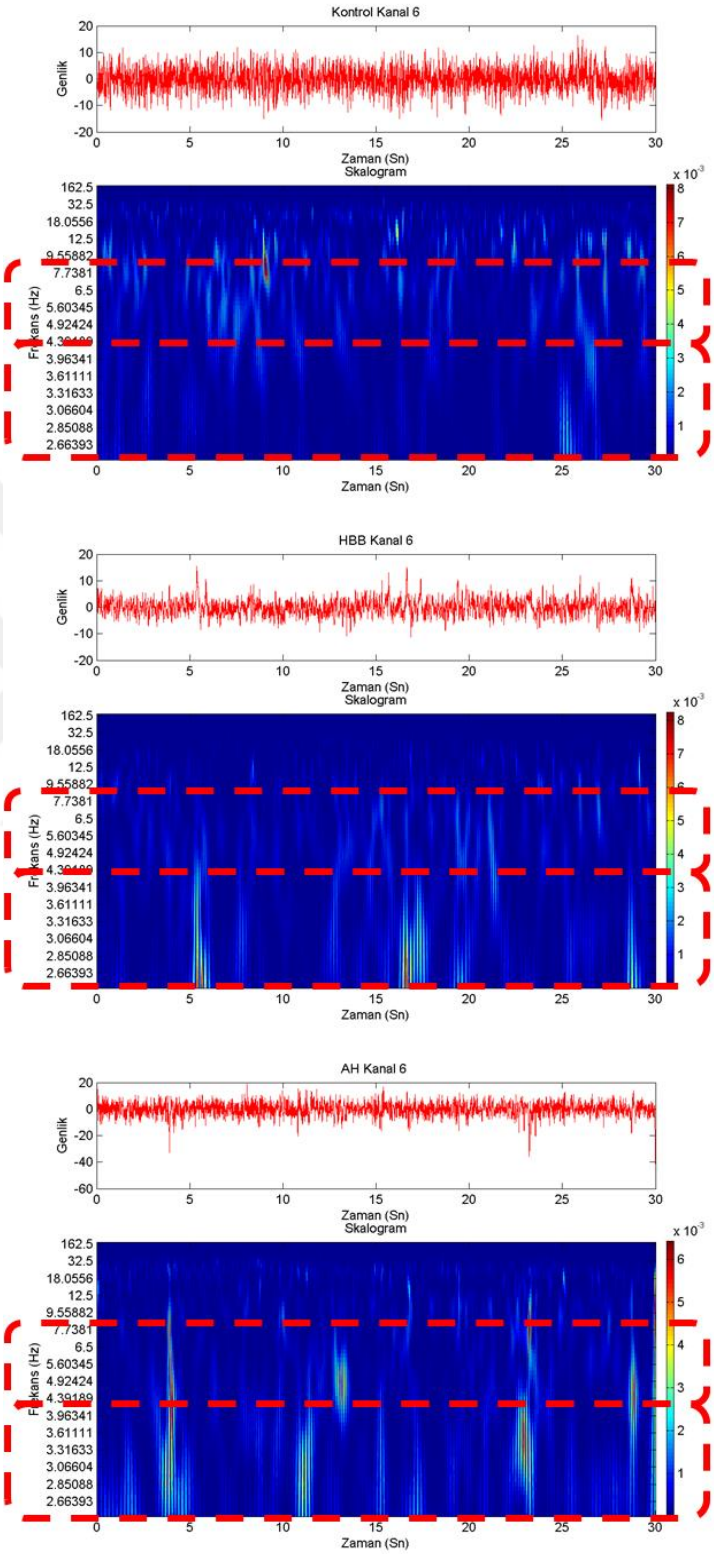


Şekil 4.9. SDD blok diyagramı

Sürekli dalgacık dönüşümü uygulanırken 'Morlet' dalgacığı kullanılmıştır [15] ve ölçek 64 olarak belirlenmiştir. Şekil 4.10'da her hastalık grubu için skalogram örnekleri görülmektedir.

Skalogramlarda da görüldüğü gibi sağlıklı kontrol sinyalinde yüksek frekans bileşenleri baskın olarak görülürken AH'de düşük frekanslar daha baskın şekilde gözlemlenmektedir. Ayrıca yine şekillerde belirtildiği gibi özellikle delta ve teta alt bantları AH'de ve HBB'de kontrol sinyaline göre daha baskın görülmektedir. Görülen bu değişimin hastalık gruplarını ayrıştırma başarısının test edilmesi için alt bantlara karşılık gelen frekans aralıklarında elde edilen dalgacık katsayılarının ortalama ve standart sapma değerleri, delta alt bandına denk gelen katsayıların ortalamasının tüm sinyal katsayılarının ortalamasına oranı, delta- teta frekans aralığına (0-8 Hz) ait katsayıların ortalamasının tüm sinyal katsayılarının ortalamasına oranı ve delta- teta frekans aralığına (0-8 Hz) ait katsayıların

ortalamasının alfa- beta- gama frekans aralığına (8-48 Hz) denk gelen katsayılarının ortalamasına oranı öznitelik olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.10. Hastalık grupları için skalogram grafikleri

5. SINIFLANDIRMA SONUÇLARI

Yapılan çalışmada Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde toplanan 16 HBB, 8 AH, 11 SK EEG kaydı incelenmiştir ve bu sinyaller arasındaki farklılıklar bulunmaya çalışılmıştır. Bu hastalık gruplarının birbirinden ayrıştırılması için araştırma bulguları bölümünde ayrıntılı olarak anlatılan yöntemler kullanılmıştır. Yapılan incelemeler sonucunda elde edilen öznitelikler kullanılarak DVM, KNN ve Karar ağaçları algoritmalarıyla AH, HBB ve SK EEG'leri başarıyla sınıflandırılmıştır. Sınıflandırma çalışmaları yapılırken ADD, koherans ve SDD yöntemleri kullanılarak elde edilmesi beklenen öznitelikler tüm kayıtlar için hesaplanmıştır ve her yöntemin sonucu ayrı olarak incelenmiştir. Daha sonra sınıflandırma doğruluğunu artırmak için bu yöntemlerden elde edilen öznitelikler birleştirilmiştir. Verilerin sınıflandırılması için belirlenen öznitelikler kullanılmıştır. Sınıflandırma işlemi, bir MATLAB aracı olan "Classification Learner" kullanılarak yapılmıştır.

Sınıflandırma yapılırken ilk olarak tüm epoklar (490 epok) için hazırlanan toplam veri seti kullanılmış ve sınıflandırıcının eğitim başarısı değerlendirilmiştir. Daha sonra sınıflandırmanın daha objektif olması için verilerin %50'si (245 epok) sınıflandırıcının eğitimi, %50'si (245 epok) testi için kullanılmıştır. Sınıflandırıcı eğitilirken 5 katlı çapraz doğrulama (5-fold cross validation) kullanılmıştır, böylece sistemin verileri ezberlemesinin önüne geçilmiştir.

5.1. Ayrık Dalgacık Dönüşümü

Araştırma bulgularında da anlatıldığı gibi incelenecek sinyallere ADD uygulanmış ve sinyaller 5 alt banda ayrıştırılarak delta, teta, alfa, beta1, beta2 ve gama alt bantları elde edilmiştir. Bu alt bantlar zaman ve frekans uzayında incelenmiştir. Zaman analizi sonucunda alt bantların minimum ve maksimum değerleri, ortalaması, standart sapması ve varyansı öznitelik olarak belirlenmiştir. Daha sonra sinyalin frekans içeriklerinin belirlenmesi için alt bantların GSY'si Burg yöntemi kullanılarak bulunmuştur. Frekans uzayı öznitelikleri olarak da GSY'nin genlik toplamı ve varyansı belirlenmiştir. Belirlenen öznitelikler her kaydın tüm epokları ve tüm kanalları için hesaplanmıştır.

5.1.1. Zaman analizi öznitelikleri

Yukarıda da anlatıldığı gibi alt bantların minimum ve maksimum değerleri, ortalaması, standart sapması ve varyansı öznitelik olarak belirlenmiştir. Her epok için 570 öznitelikten (19 kanal x 6 alt bant x 5 öznitelik) oluşan toplam öznitelik seti ve her bir kanalın ayrım başarısını görmek için 19 ayrı kanaldan elde edilen 30 öznitelikten (6 alt bant x 5 öznitelik) oluşan öznitelik setleri oluşturulmuştur. Bu setler kullanılarak yapılan sınıflandırıcı eğitim ve test sonuçları Tablo 5.1'de verilmiştir.

Tablo 5.1. ADD zaman analizi sınıflandırma sonuçları

	Toplam Veri Seti (490 epok)		**%50 eğitim- %50 test (245 epok- 245 epok)**		
Öznitelik Seti	**Eğitim Doğruluğu (%)**	**Sınıflandırıcı Algoritması**	**Eğitim Doğruluğu (%)**	**Sınıflandırıcı Algoritması**	**Test Sonucu (%)**
Toplam öznitelik seti (570 öznitelik)	94,9	Torbalı Ağaçlar	87,3	Torbalı Ağaçlar	89,7959
Kanal 1 (30 öznitelik)	70	Torbalı Ağaçlar	65,3	Altuzay KNN	58,7755
Kanal 2 (30 öznitelik)	77,1	Torbalı Ağaçlar	72,7	Altuzay KNN	63,2653
Kanal 3 (30 öznitelik)	72,7	Torbalı Ağaçlar	68,6	Torbalı Ağaçlar	69,3878
Kanal 4 (30 öznitelik)	76,9	Torbalı Ağaçlar	71,4	Altuzay KNN	66,1224
Kanal 5 (30 öznitelik)	77,6	Altuzay KNN	77,1	Altuzay KNN	71,8367
Kanal 6 (30 öznitelik)	81,6	Altuzay KNN	77,1	Torbalı Ağaçlar	74,2857
Kanal 7 (30 öznitelik)	75,9	Altuzay KNN	73,5	Altuzay KNN	68,1633
Kanal 8 (30 öznitelik)	78,8	Torbalı Ağaçlar	71,4	Torbalı Ağaçlar	72,2449
Kanal 9 (30 öznitelik)	70,2	Torbalı Ağaçlar	66,9	Altuzay KNN	53,0612
Kanal 10 (30 öznitelik)	76,7	Altuzay KNN	74,7	Altuzay KNN	66,9388
Kanal 11 (30 öznitelik)	77,1	Torbalı Ağaçlar	75,1	Altuzay KNN	64,4898
Kanal 12 (30 öznitelik)	73,5	Altuzay KNN	69,8	Altuzay KNN	69,7959
Kanal 13 (30 öznitelik)	75,5	Altuzay KNN	69,8	Altuzay KNN	75,5102

Tablo 5.1. devam ediyor

Kanal 14 (30 öznitelik)	71,2	Altuzay KNN	69,4	Altuzay KNN	61,2245
Kanal 15 (30 öznitelik)	78,2	Altuzay KNN	76,7	Altuzay KNN	65,7143
Kanal 16 (30 öznitelik)	77,3	Altuzay KNN	75,5	Altuzay KNN	62,0408
Kanal 17 (30 öznitelik)	75,3	Torbalı Ağaçlar	73,1	Altuzay KNN	72,6531
Kanal 18 (30 öznitelik)	77,6	Torbalı Ağaçlar	72,2	Altuzay KNN	70,6122
Kanal 19 (30 öznitelik)	78,6	Altuzay KNN	69	Altuzay KNN	68,5714

Tabloda da görüldüğü gibi tüm kanallardan elde edilen özniteliklerin bir arada bulunduğu toplam öznitelik seti kullanılarak sınıflandırıcı %87,3 doğrulukta eğitilmiş ve test sonucunda %89,7959 doğruluk elde edilmiştir. Kanalların ayrı ayrı kullanılmasıyla oluşturulan öznitelik seti kullanılarak sınıflandırıcılar ortalama %72,07 doğrulukta eğitilmiş olsa da verilerin ortalama %67,09 doğrulukta sınıflandırılabildiği gözlenmiştir. Bu doğruluk oranları literatürdeki değerlere oranla çok düşük olmakla birlikte yapılan çalışmanın amacı doğrultusunda da yeterli değildir. Bu nedenle bu öznitelikler kullanılarak elde edilen doğruluk sonucunu artırmak için öznitelik seçimi yapılmıştır. Böylece veri setindeki ayrım gücü daha az olan öznitelikler ayıklanmıştır.

Öznitelik seçimi, EK 1'de de örneği gösterilen öznitelik grafikleri ve "Matlab Classification Learner" aracında çizilen saçılım grafikleri kullanılarak yapılmıştır.

Yapılan analizler ve denemelerin sonucuna göre ADD'nin zaman analizinde sınıflar arasındaki en yüksek doğruluktaki ayrışım kanal 6, 13 ve 17 ile sağlanmaktadır. Ayrıca EK 2'deki grafiklerde de açıkça görüldüğü gibi en yüksek ayrışım, 6 alt bandın varyans değerleriyle sağlanmıştır. Dolayısıyla belirtilen kanallar için elde edilen varyans değerleri öznitelik olarak seçildikten sonra sınıflandırıcı verilen toplam veri (490 epok) ile %93,7 doğrulukta "Hassas KNN (Fine KNN)" algoritmasıyla eğitilmiştir. Daha sonra toplam veri %50-%50 eğitim ve test seti olarak ayrılmıştır. Eğitim verileriyle yapılan sınıflandırıcı eğitimi sonucunda "Torbalı Ağaçlar" algoritması ile %90,2 doğruluk elde edilmiştir. Eğitilen sistemin test verileriyle test edilmesi sonucunda ise Şekil 5.1'de verilen karışıklık matrisi elde edilmiştir.

Şekil 5.1'e göre sınıflandırıcı, verileri %88,1633 doğrulukta, %95,65 hassasiyet ve %80,52 özgüllük ile ayrıştırmaktadır. Tablo 5.2'de öznitelik seçimi sonrasında yapılan sınıflandırma çalışması için elde edilen doğruluk, hassasiyet ve özgüllük oranları verilmiştir.

		Sınıflandırıcı Sonucu		
		HBB	**SK**	**AH**
Gerçek Durum	**HBB**	105	5	2
	SK	14	62	1
	AH	5	2	49

Şekil 5.1. Öznitelik seçimi sonrası elde edilen ADD zaman öznitelikleri ile eğitilen sistemin test sonucu

Tablo 5.2. ADD zaman analizinde öznitelik seçimi sonucunda elde edilen sınıflandırıcı performansı

		Doğruluk (%)	**Özgüllük (%)**	**Hassasiyet (%)**
Toplam veri seti (490 epok) kullanılarak yapılan eğitim		93,7	96,71	96,3
%50 eğitim - %50 test	**Eğitim (245 epok)**	90,2	88,31	96,23
	Test (245 epok)	88,1633	80,52	95,65

Test sonucunda elde edilen doğruluk değeri (%88,1633), öznitelik seçimi yapmadan önceki analizde bulunan doğruluk değerinden (tüm özniteliklerin birlikte kullanılması sonucunda elde edilen değer) %1,6 düşük olsa da sadece 6 alt bandın varyans değeri ve 3 kanal kullanılarak elde edildiği için işlem yükü daha düşüktür ve bundan dolayı daha kullanışlı olabilir.

5.1.2. Frekans analizi öznitelikleri

Araştırma bulguları bölümünde de anlatıldığı gibi sinyalin spektral bileşenlerini incelemek amacıyla sinyale uygulanan ADD sonucunda elde edilen 6 alt bandın GSY'si Burg yöntemi ile hesaplanmıştır. Her alt bant için elde edilen GSY'nin genlik toplamı ve varyans değeri öznitelik olarak belirlenmiştir. Sınıflandırma için 228 öznitelikten (19 kanal x 6 alt bant x 2 özellik) oluşan toplam öznitelik seti ve her kanalın ayrı ayrı analizi ile elde edilen 12 öznitelikten (6 alt bant x 2 özellik) oluşan öznitelik setleri oluşturulmuştur. Bu setlerin tamamının kullanılmasıyla elde edilen sınıflandırıcı eğitim sonucu ve setin %50-%50 ayrılması sonucunda elde edilen eğitim-test sonuçları Tablo 5.3'te verilmiştir.

Tablo 5.3. ADD GSY analizi sınıflandırma sonuçları

	Toplam Veri Seti (490 epok)		**%50 eğitim- %50 test (245 epok- 245 epok)**		
Öznitelik Seti	**Eğitim Doğruluğu (%)**	**Sınıflandırıcı Algoritması**	**Eğitim Doğruluğu (%)**	**Sınıflandırıcı Algoritması**	**Test Sonucu (%)**
Toplam öznitelik seti (228 öznitelik)	95,9	Torbalı Ağaçlar	93,1	Torbalı Ağaçlar	90,2041
Kanal 1 (12 öznitelik)	75,5	Torbalı Ağaçlar	73,1	Hassas KNN	54,6939
Kanal 2 (12 öznitelik)	85,1	Ağırlıklı KNN	72,7	Fine Tree	69,3878
Kanal 3 (12 öznitelik)	81,2	Hassas KNN	79,2	Hassas KNN	67,7551
Kanal 4 (12 öznitelik)	76,5	Ağırlıklı KNN	72,7	Ağırlıklı KNN	74,2857
Kanal 5 (12 öznitelik)	80,4	Ağırlıklı KNN	86,5	Hassas KNN	73,4694
Kanal 6 (12 öznitelik)	84,1	Torbalı Ağaçlar	79,2	Hassas KNN	74,6939
Kanal 7 (12 öznitelik)	76,5	Torbalı Ağaçlar	78	Torbalı Ağaçlar	73,0612
Kanal 8 (12 öznitelik)	80	Ağırlıklı KNN	78,4	Torbalı Ağaçlar	69,3878
Kanal 9 (12 öznitelik)	72,4	Torbalı Ağaçlar	74,3	Torbalı Ağaçlar	60,4082
Kanal 10 (12 öznitelik)	83,9	Ağırlıklı KNN	81,2	Hassas KNN	75,9184
Kanal 11 (12 öznitelik)	82,4	Hassas KNN	73,5	Hassas KNN	79,1837
Kanal 12 (12 öznitelik)	79,8	Ağırlıklı KNN	78	Ağırlıklı KNN	72,2449

Tablo 5.3. devam ediyor

Kanal 13 (12 öznitelik)	84,7	Hassas KNN	84,1	Hassas KNN	73,4694
Kanal 14 (12 öznitelik)	74,5	Torbalı Ağaçlar	79,6	Hassas KNN	65,7143
Kanal 15 (12 öznitelik)	79,8	Ağırlıklı KNN	78,4	RUS Boosted Trees	70,6122
Kanal 16 (12 öznitelik)	77,1	Ağırlıklı KNN	79,2	Hassas KNN	66,1224
Kanal 17 (12 öznitelik)	86,3	Ağırlıklı KNN	83,3	Hassas KNN	78,3673
Kanal 18 (12 öznitelik)	82	Ağırlıklı KNN	82	Hassas KNN	76,7347
Kanal 19 (12 öznitelik)	81,2	Torbalı Ağaçlar	85,3	Hassas KNN	74,6939

Tablo 5.3'te de görüldüğü gibi ADD'nin GSY'si kullanılarak çıkartılan özniteliklerin tamamı kullanıldığında sınıflandırıcı %93,1 doğrulukta eğitilirken, test doğruluğu %90,2041 olarak hesaplanmıştır. 19 kanal için bakıldığında ise sınıflandırıcının ortalama eğitim doğruluğu %78,88 iken, test sonucu ortalama %71,06'dır.

Elde edilen bu değer, zaman analizi sonucunda elde edilen doğruluk değerinden yüksek olsa da yine de hedeflenen orandan düşüktür. Bu nedenle analiz için öznitelik seçimi yapılması ya da elde edilen bu özniteliklerin diğer öznitelik setleriyle birleştirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Yapılan öznitelik seçimi çalışmaları sonucunda öznitelikler arasında en ayrıştırıcı olanlarının kanal 11, 17 ve 18'den elde edildiği gözlenmiştir. Ayrıca bu 3 kanalda da delta, teta, beta2 ve gama alt bantlarının GSY'sinin varyansının ayrıştırıcı öznitelikler olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle bu öznitelikler analizden çıkartılmıştır. Geriye kalan öznitelikler kullanılarak sınıflandırıcı, tüm veriler için (490 epok) "Hassas KNN" algoritmasıyla %91,4 doğrulukta eğitilmiştir. Verilerin %50-%50 (245 epok) ayrılmasıyla yapılan sınıflandırıcı eğitimi sonucunda "Hassas KNN" algoritmasıyla %91,4 oranında doğruluk elde edilmiştir. Sınıflandırıcının test sonucu ise Şekil 5.2'deki karışıklık matrisinde verilmiştir.

		Sınıflandırıcı Sonucu		
		HBB	**SK**	**AH**
Gerçek Durum	**HBB**	102	7	3
	SK	8	67	2
	AH	4	3	49

Şekil 5.2. Öznitelik seçimi sonrasında elde edilen ADD-GSY öznitelikleri ile eğitilen sistemin test sonucu

Elde edilen bu matrise göre sınıflandırıcı %88,9706 doğruluk, %93,79 hassasiyet, %87,01 özgüllük ile sınıflandırma yapabilmektedir. Tablo 5.4'te, yapılan öznitelik seçimi sonrasında elde edilen sınıflandırıcı performans değerleri sunulmuştur.

Tablo 5.4. ADD GSY analizinde öznitelik seçimi sonucunda elde edilen sınıflandırıcı performansı

		Doğruluk (%)	**Özgüllük (%)**	**Hassasiyet (%)**
Toplam veri seti (490 epok) kullanılarak yapılan eğitim		91,4	89,61	95,98
%50 eğitim - %50 test	**Eğitim (245 epok)**	91,4	89,61	95,09
	Test (245 epok)	88,9706	87,01	93,79

Bu değerler, zaman analizi sonucunda elde edilen değerlere göre daha yüksektir; fakat yine de bir karar destek sistemi geliştirmek için yeterli değildir.

5.2. Koherans

AH, HBB ve SK EGG sinyallerinin senkronizasyonunu incelemek için Bölüm 4'te de anlatıldığı gibi interhemisfer kanallar için koherans yöntemi kullanılmıştır. Koherans yöntemi iki hemisferdeki karşılıklı ölçümler baz alınarak yapılmıştır; dolayısıyla 8 kanal

çifti vardır. 8 kanal çifti için hesaplanan koherans değerlerinin alt bantlara karşılık gelen genlik toplamları yapılan çalışmada öznitelik olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla her bir epok için toplam 48 adet öznitelik (8 koherans çifti x 6 alt bant) hesaplanarak toplam öznitelik seti oluşturulmuştur, ayrıca her bir kanal çiftinin ayrım başarısının ayrı ayrı değerlendirilmesi için 6 öznitelik içeren 8 koherans çifti seti incelenmiştir. Bu setlerin sınıflandırma sonuçları Tablo 5.5'te verilmiştir.

Tablo 5.5'e göre, sınıflandırıcı eğitim doğruluğu tüm öznitelik seti kullanıldığında %90,6 iken, test doğruluğu %89,3878 olarak bulunmuştur. Ayrıca tüm kanal çiftleri için sınıflandırıcı eğitim doğruluğu ortalama %74,34, test doğruluğu ise ortalama %66,43'tür.

Tablo 5.5. İnterhemisfer koherans analizi sınıflandırma sonuçları

	Toplam Veri Seti (490 epok)		**%50 eğitim- %50 test (245 epok- 245 epok)**		
Öznitelik Seti	**Eğitim Doğruluğu (%)**	**Sınıflandırıcı Algoritması**	**Eğitim Doğruluğu (%)**	**Sınıflandırıcı Algoritması**	**Test Sonucu (%)**
Toplam öznitelik seti (48 öznitelik)	94,3	Altuzay KNN	90,6	Altuzay KNN	89,3878
Kanal 1-9 (6 öznitelik)	70,4	Torbalı Ağaçlar	67,3	Kuadratik DVM	60,4082
Kanal 2-10 (6 öznitelik)	76,1	Ağırlıklı KNN	70,2	Torbalı Ağaçlar	68,1633
Kanal 3-11 (6 öznitelik)	79,8	Torbalı Ağaçlar	79,6	Torbalı Ağaçlar	66,9388
Kanal 4-12 (6 öznitelik)	81,8	Torbalı Ağaçlar	77,6	Hassas KNN	73,8776
Kanal 5-13 (6 öznitelik)	79,6	Torbalı Ağaçlar	80,4	Hassas KNN	70,6122
Kanal 6-14 (6 öznitelik)	79,4	Torbalı Ağaçlar	73,9	Torbalı Ağaçlar	68,5714
Kanal 7-15 (6 öznitelik)	76,9	Torbalı Ağaçlar	74,3	Altuzay KNN	60,4082
Kanal 8-16 (6 öznitelik)	72,4	Hassas KNN	71,4	Torbalı Ağaçlar	62,4490

Bu durumda elde edilen başarı oranları çok düşüktür. Bu nedenle toplam öznitelik seti üzerinden öznitelik seçimi yoluna gidilmiştir. Yapılan seçim sonucunda tüm kanal çiftleri için teta ve gama alt bantlarına denk gelen koherans değerlerinin genlik toplamının doğruluğu düşürdüğü gözlemlenmiştir. Bu özniteliklerin çıkartılması sonucunda verilerin tamamı (490 epok) kullanılarak yapılan sınıflandırıcı eğitiminde "Hassas KNN" algoritmasıyla %91,4 doğruluk elde edilmiştir. Toplam verinin eğitim ve test olarak

bölünmesiyle yapılan sınıflandırıcı eğitiminde ise yine "Hassas KNN" algoritmasıyla %91 doğruluk elde edilmiştir. Sınıflandırıcının test sonucu ise Şekil 5.3'teki karışıklık matrisiyle ifade edilmiştir. Tablo 5.6'da ise öznitelik çıkarımı sonrasında elde edilen setin sınıflandırma performansları verilmiştir.

Şekil 5.3'te de görüldüğü gibi sınıflandırıcının test sonucunda %90,6122 doğruluk, %95,6 hassasiyet ve %90,91 özgüllük elde edilmiştir.

		Sınıflandırıcı Sonucu		
		HBB	**SK**	**AH**
Gerçek Durum	**HBB**	105	6	1
	SK	6	70	1
	AH	8	1	47

Şekil 5.3. Öznitelik seçimi sonrasında elde edilen koherans öznitelikleri ile eğitilen sistemin test sonucu

Tablo 5.6. İnterhemisfer EEG kanalları koherans analizinde öznitelik seçimi sonucunda elde edilen sınıflandırıcı performansı

		Doğruluk (%)	**Özgüllük (%)**	**Hassasiyet (%)**
Toplam veri seti (490 epok) kullanılarak yapılan eğitim		91,4	92,21	93,01
%50 eğitim - %50 test	**Eğitim (245 epok)**	91	92,21	92,68
	Test (245 epok)	90,6122	90,91	95,6

Elde edilen bu değerler yapılan diğer analizlere göre yüksek olsa da yine de yeterli değildir. Bu nedenle interhemisfer EEG kanalları için koherans yönteminin ADD ile birleştirilmesi sonucunda daha yüksek doğruluk oranlarının elde edileceği düşünülmektedir.

5.3. Ayrık Dalgacık Dönüşümü ve Koherans Analizi Özniteliklerinin Birleştirilmesi

Daha önce de belirtildiği gibi ADD ve koherans analizlerinden elde edilen sonuçlar yeterli olmadığı için bu yöntemlerin birleştirilmesinin yararlı olabileceği düşünülmüştür.

İlk olarak ADD'nin zaman ve frekans analizi sonucunda elde edilen öznitelikler birleştirilmiş ve sınıflandırıcı performansları denenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda bu iki öznitelik grubunun birlikte kullanılmasının doğrulukta anlamlı bir değişim meydana getirmediği gözlenmiştir.

ADD ile ayrıştırılan alt bantların GSY analizi ve koherans analizi birleştirildiğinde ise hiçbir öznitelik seçimi yapılmadan 228 adet (19 kanal x 6 alt bant x 2 öznitelik) ADD özniteliğinden ve 48 adet (8 kanal çifti x 6 alt bant x 1 öznitelik) koherans özniteliğinden oluşan toplam öznitelik seti oluşturulmuştur. Tüm epoklar için oluşturulan bu öznitelik seti ile sınıflandırıcı "Torbalı Ağaçlar" algoritmasıyla %95,7 doğrulukta eğitilmiştir. Veri setinin eğitim- test olarak ayrıştırılmasından sonra yapılan eğitim sonucunda "Torbalı Ağaçlar" algoritmasıyla sınıflandırıcı %93,1 doğrulukla eğitilmiştir. Test sonucunda ise Şekil 5.4'teki karışıklık matrisinde de verildiği gibi %93,8776 doğruluk, %98,15 hassasiyet, %92,21 özgüllük elde edilmiştir. Tablo 5.7' de bu yöntemlerden çıkartılan özniteliklerin birleştirilmesiyle elde edilen setin sınıflandırma performansları verilmiştir.

		Sınıflandırıcı Sonucu		
		HBB	**SK**	**AH**
Gerçek Durum	**HBB**	108	2	2
	SK	5	71	1
	AH	4	1	51

Şekil 5.4. İnterhemisfer EEG kanalları koherans analizi ve ADD GSY analizinin birleştirilmesi ile elde edilen öznitelikler ile eğitilen sistemin test sonucu

Tablo 5.7. İnterhemisfer EEG kanalları koherans analizi ve ADD GSY analizinin birleştirilmesi sonucunda elde edilen sınıflandırıcı performansı

		Doğruluk (%)	Özgüllük (%)	Hassasiyet (%)
Toplam veri seti (490 epok) kullanılarak yapılan eğitim		95,7	92,21	98,2
%50 eğitim - %50 test	**Eğitim (245 epok)**	93,1	89,61	98,76
	Test (245 epok)	93,8776	92,21	98,15

Bu doğruluk oranının artırılması için Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2'de anlatılan öznitelik seçimleri denenmiştir; fakat belirtilen özniteliklerin seçimi doğruluğu artırmamış, aksine düşürmüştür. Bu nedenle bu veri seti için yine saçılım grafikleri kullanılarak farklı bir öznitelik seçimi uygulanmıştır. Bunun sonucunda 1-9, 2-10 ve 4-12. kanal çiftlerinin koheranslarının "beta2" ve "gama" alt bantlarından çıkartılan özniteliklerinin kullanışlı olmadığı görülmüştür. Bu özniteliklerin veri setinden çıkartılması sonucunda oluşturulan set kullanılarak sınıflandırıcı "Torbalı Ağaçlar" algoritmasıyla %96,3 doğrulukla eğitilmiştir. Oluşturulan setin %50-%50 ayrıştırılmasıyla elde edilen eğitim setiyle eğitilen sistemin eğitim doğruluğu "Torbalı Ağaçlar" algoritmasıyla %91 olarak bulunmuştur. Sistemin test sonucu ise Şekil 5.5.'te gösterilmiştir. Tablo 5.8' de yapılan bu sınıflandırma çalışmasının performansları verilmiştir.

		Sınıflandırıcı Sonucu		
		HBB	**SK**	**AH**
Gerçek Durum	**HBB**	111		1
	SK	6	71	
	AH	3	2	51

Şekil 5.5. Birleştirilen interhemisfer EEG kanalları koherans analizi ve ADD GSY analizinde yapılan öznitelik seçimi sonrası eğitilen sistemin test sonucu

Şekilden de görüldüğü gibi kullanılan yöntem ile %90,1020 doğruluk, %92,21 özgüllük, %98,78 hassasiyet elde edilmiştir.

Tablo 5.8. Birleştirilen interhemisfer EEG kanalları koherans analizi ve ADD GSY analizinde yapılan öznitelik seçimi sonucunda elde edilen sınıflandırıcı performansı

		Doğruluk (%)	**Özgüllük (%)**	**Hassasiyet (%)**
Toplam veri seti (490 epok) kullanılarak yapılan eğitim		96,3	76,62	91,18
%50 eğitim - %50 test	**Eğitim (245 epok)**	91	87,01	96,89
	Test (245 epok)	95,1020	92,21	98,78

5.4. Sürekli Dalgacık Dönüşümü

SDD, sinyalin zaman-frekans analizi için kullanılan verimli bir yöntemdir bu nedenle bu çalışmada da sinyale uygulanan SDD sonucu elde edilen katsayılar kullanılarak hastalık gruplarının ayrımını sağlayacak öznitelikler belirlenmiştir. Yapılan analizde her epok için 6 alt banda denk gelen katsayıların ortalama ve standart sapmaları, delta alt bandına denk gelen katsayıların ortalamasının tüm sinyal katsayılarının ortalamasına oranı, delta- teta frekans aralığına (0-8 Hz) ait katsayıların ortalamasının tüm sinyal katsayılarının ortalamasına oranı ve delta- teta frekans aralığına (0-8 Hz) ait katsayıların ortalamasının alfa- beta- gama frekans aralığına (8-48 Hz) denk gelen katsayılarının ortalamasına oranı öznitelik olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak 399 adet öznitelikten (19 kanal x 21 öznitelik) oluşan toplam öznitelik seti ve 21 öznitelikten oluşan 19 kanal seti ayrı ayrı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 5.9'da sunulmuştur.

Tablo 5.9. SDD analizi sınıflandırma sonuçları

	Toplam Veri Seti (490 epok)		**%50 eğitim- %50 test (245 epok- 245 epok)**		
Öznitelik Seti	**Eğitim Doğruluğu (%)**	**Sınıflandırıcı Algoritması**	**Eğitim Doğruluğu (%)**	**Sınıflandırıcı Algoritması**	**Test Sonucu (%)**
Toplam öznitelik seti (399 öznitelik)	99,8	Kübik DVM	98	Kübik DVM	95,5102
Kanal 1 (21 öznitelik)	81,6	Torbalı Ağaçlar	78	Torbalı Ağaçlar	64,4898

Tablo 5.9. devam ediyor

Kanal 2 (21 öznitelik)	87,3	Altuzay KNN	84,5	Altuzay KNN	75,1020
Kanal 3 (21 öznitelik)	89	Altuzay KNN	88,2	Ağırlıklı KNN	73,0612
Kanal 4 (21 öznitelik)	87,3	Altuzay KNN	86,9	Torbalı Ağaçlar	78,7755
Kanal 5 (21 öznitelik)	89,4	Torbalı Ağaçlar	91,8	Hassas KNN	79,5918
Kanal 6 (21 öznitelik)	91,2	Altuzay KNN	89,4	Altuzay KNN	88,5714
Kanal 7 (21 öznitelik)	86,3	Hassas KNN	87,3	Altuzay KNN	77,1429
Kanal 8 (21 öznitelik)	86,9	Hassas KNN	84,5	Hassas KNN	82,0408
Kanal 9 (21 öznitelik)	78,8	Altuzay KNN	77,1	Torbalı Ağaçlar	62,0408
Kanal 10 (21 öznitelik)	88,6	Hassas KNN	86,1	Altuzay KNN	81,2245
Kanal 11 (21 öznitelik)	89,2	Hassas KNN	83,7	Hassas KNN	81,6327
Kanal 12 (21 öznitelik)	90,4	Altuzay KNN	89	Hassas KNN	83,6735
Kanal 13 (21 öznitelik)	91	Kübik DVM	92,7	Altuzay KNN	86,1224
Kanal 14 (21 öznitelik)	85,7	Altuzay KNN	84,1	Altuzay KNN	77,5510
Kanal 15 (21 öznitelik)	87,6	Altuzay KNN	89,4	Altuzay KNN	77,1429
Kanal 16 (21 öznitelik)	88,8	Altuzay KNN	84,1	Altuzay KNN	80
Kanal 17 (21 öznitelik)	89,2	Altuzay KNN	92,7	Hassas KNN	86,1224
Kanal 18 (21 öznitelik)	87,1	Hassas KNN	88,2	Altuzay KNN	83,2653
Kanal 19 (21 öznitelik)	81,4	Torbalı Ağaçlar	81,2	Altuzay KNN	64,0816

Tabloda da görüldüğü üzere sınıflandırıcı tüm özniteliklerin bir arada bulunduğu toplam öznitelik seti ile %98 doğrulukta eğitilmiştir. Test sonucunda ise %95,5102 doğruluk elde edilmiştir. 19 ayrı kanal ile yapılan çalışmalar sonucunda ise sınıflandırıcı eğitimi doğruluğu ortalama %86,26, sınıflandırıcı test doğruluğu ortalama %77,98 olarak elde edilmiştir.

Elde edilen bu değerler analizde elde edilen en yüksek değerler olmasına rağmen yine de yeterli değildir, bu nedenle öznitelik seçimiyle desteklenmelidir. Bu doğrultuda en düşük sınıflandırıcı eğitim doğruluğuna sahip kanal 1 ve kanal 9 öznitelikleri öznitelik setinden çıkartılmıştır. Kalan özniteliklerin tamamı (490 epok) kullanılarak, "Kübik DVM" sınıflandırıcı algoritmasıyla %99,6 eğitim doğruluğu elde edilmiştir. Verilerin test ve eğitim olarak yarıya bölünmesi sonucunda ise sınıflandırıcı, elde edilen eğitim seti kullanılarak "Kuadratik DVM" algoritması ile %97,6 doğrulukta eğitilmiştir. Sınıflandırıcının test sonucunda elde edilen karışıklık matrisi Şekil 5.6'da verilmiştir. Tablo 5.10'da ise öznitelik çıkarımı sonrasında elde edilen setin sınıflandırma performansları verilmiştir.

Şekil 5.6'da verilen matris incelendiğinde görüldüğü üzere %97,6 doğrulukla eğitilen sistem; %96,73 doğrulukta, %99,4 hassasiyetle ve %96,1 özgüllükle sınıflandırma yapmaktadır.

		Sınıflandırıcı Sonucu		
		HBB	**SK**	**AH**
Gerçek Durum	**HBB**	108	3	1
	SK	3	74	
	AH	1		55

Şekil 5.6. SDD analizi öznitelik seçimi sonrasında eğitilen sistemin test sonucu

Tablo 5.10. SDD analizi öznitelik seçimi sonucunda elde edilen sınıflandırıcı performansı

		Doğruluk (%)	**Özgüllük (%)**	**Hassasiyet (%)**
Toplam veri seti (490 epok) kullanılarak yapılan eğitim		99,6	100	99,7
%50 eğitim - %50 test	**Eğitim (245 epok)**	97,6	96,1	98,8
	Test (245 epok)	96,73	96,1	99,4

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

AH ve HBB'nin teşhisi, yapılan pek çok karmaşık, uzun zaman alan, hastalar için yorucu, sonuçları subjektif olarak yorumlanabilen, invaziv ve yüksek maliyetli testler sonucunda yapılmaktadır. Bu yapılan tanının doğruluk oranı yaklaşık olarak %89'dur [14]. Ayrıca bu hastalıkların semptomları erken evrelerde yaşlanmanın doğal sonucuyla karıştırıldığı için de hastalığın ilerlemesinin kontrolünde en önemli etken olan erken teşhis de pek mümkün olmamaktadır. Bu nedenler doğrultusunda yapılan tez çalışmasında, HBB, AH ve SK EEG sinyalleri arasındaki farklılıkların gözlenmesi ve elde edilen farklılıklara bağlı olarak bu hastalık gruplarının yüksek doğrulukla birbirinden ayrıştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Nöroloji Kliniği'nden alınan EEG kayıtları hiçbir ön işleme yapılmadan incelenmiştir. Farklı yöntemler kullanılarak yapılan inceleme işlemi sonucunda sinyaller arasındaki farklılıklar tespit edilmiş ve bu farklılıklar baz alınarak kullanılan makine öğrenmesi algoritmalarıyla grupların ayrıştırılmasına olanak sağlayacak bir karar destek sistemi geliştirilmiştir.

Farklı gruplara ait EEG sinyallerinin incelenmesi için ADD, koherans ve SDD yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntemler sonucu elde edilen özniteliklerin sinyalleri ayrıştırma gücü sonuçlar bölümünde ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır. Yapılan imcelemelere göre en düşük ayrım ADD ile 6 alt banda ayrıştırılan sinyallerden elde edilen öznitelikler (ortalama, standart sapma, maksimum-minimum değerler, varyans) sonucunda elde edilmiştir. ADD ve GSY kullanılarak yapılan analiz sonucunda ise sınıflandırma doğruluğunda ufak bir artış görülse de bu çalışma için yeterli değildir. İnterhemisfer EEG kanallarının koheransı sonucunda çıkartılan öznitelikler tek başına diğer yöntemlere göre daha yüksek ayrıştırma gücüne sahiptir; fakat yine de yeterli doğruluk elde edilememiştir. Yapılan çalışmada ADD ile ayrıştırılan alt bantların GSY analizi ve interhemisfer EEG kanallarının koherans analizinin birlikte kullanılması ayrıca bu yöntemlerle oluşturulan öznitelikler üzerinde öznitelik seçimi yapılması sonucunda %95,1020 doğruluk bulunmuştur, bu oran da literatürdeki çoğu çalışmaya göre başarılı bir sonuçtur. Ancak bu oran da güvenilir bir karar destek sistemi oluşturmak için yeterli değildir. Çalışmada en yüksek doğruluk oranı ise SDD katsayıları kullanılarak elde edilmiştir. Elde edilen %96,73 doğruluk oranı literatürdeki çalışmalara göre yüksek olmakla birlikte bir karar destek sistemi geliştirmek için de umut vericidir.

Yapılan analizler sonucunda ayrışım başarısı en yüksek kanalların frontal ve temporal alanlarda olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeninin temporal lobun hafızadan sorumlu olması olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yapılan analizlerde en iyi ayrıştırma gücünün delta alt bandından çıkartılan öznitelikler olduğu da gözlenmiştir.

EEG'yi keşfeden Hans Berger'in inceleme yaptığı bir AH EEG'sinde patolojik değişikler gözlemlemesinden itibaren yapılan pek çok çalışmada AH ve HBB ile ilişkili EEG anormallikleri farklı analiz yöntemleri kullanılarak analiz edilmiştir. Bunun yanında bu çalışmalarda genellikle AH-SK EEG'leri ya da HBB-SK EEG'leri incelenmiştir. Yapılan çalışmaların çok azında iki hastalık grubunun sağlıklı sinyaller ile karşılaştırılması yapılmıştı. Ayrıca literatürde makine öğrenmesi ve sınıflandırıcı algoritmaları kullanılarak sınıflandırma yapılan çalışmalar da bulunmaktadır; fakat bu çalışmaların da pek çoğu yine AH, HBB ve SK sinyallerinin sınıflandırılması üzerine değil, ikili sınıflandırmalar (HBB-SK, AH-SK, AH-HBB) üzerine yapılmıştır. Yapılan çalışmaların çok azında üçlü sınıflandırma sonucu verilmiştir. Tablo 6. 1'de literatürde yer alan çalışmalarda elde edilen sınıflandırma doğrulukları ve sunulan çalışma sonucunda elde edilen başarı oranları verilmiştir.

Tabloda da görüldüğü gibi bu tezde sunulan yöntemler sonucunda literatürde verilen değerlere göre yüksek başarı değerleri elde edilmiştir; fakat çalışılan sinyal özellikleri ve sayıları aynı olmadığı için başarı değerlerinin birebir karşılaştırılması yapılamaz. Ayrıca AH ve HBB'nin kesin tanısı sadece ölüm sonrası yapılan beyin incelemeleri sonucunda yapılabildiği için sinyallerin skorlarının %100 doğruluğundan emin olunamaz, bu nedenle analiz sırasındaki başarı değerinin bazı durumlarda düşük çıkması yanlış etiketlenmiş verilerden kaynaklanıyor olabilir yorumu yapılabilmektedir.

Ülkemizde ve dünyada bu çalışmada yapılan analizde kullanılan sinyalleri içeren bir veri tabanı bulunmamaktadır, ayrıca bazı çalışmalarda kullanılan veriler belirli ülkelerdeki etik kurullara bağlı olarak toplandığı için veri paylaşımında sorunlar yaşanmaktadır. Dolayısıyla bu konu hakkında yapılması planlanan çalışmalar için etik kurul izni ve klinisyen desteği gerekmektedir. Verilerin toplanması da zorlu ve uzun bir süreç olduğundan dolayı çalışmadaki veri sayısı azdır. Bunun yanı sıra çalışmada geliştirilen yöntem gruplarının daha geniş bir veri tabanına uygulanması sonucunda daha yüksek başarıda sınıflandırma doğruluğu elde edilebilir. Sonuç olarak bu çalışmada geliştirilen algoritma ile daha geniş ve objektif skorlar içeren bir veri setinin incelenmesi durumunda sınıflandırma performansı artırılabilir ve klinikte kullanıma uygun hekimlere karar vermede yardımcı

olacak EEG'den AH ve HBB tespiti yapabilen tekrarlanabilir sonuçlar üreten bir karar destek sistemi geliştirilebilir.

Tablo 6.1. Literatürdeki çalışmalar ile tezde elde edilen sonuçların karşılaştırılması

	Yazarlar	Yıl	AH	HBB	Kontrol	Doğruluk	Özgüllük	Hassasiyet	Diğer
Literatür	Kim et al.	2005	16	-	10	-	-	-	Mutlak tanıma oranı %73
	Vialatte et al.	2005	22	53	38	HBB-SK:%93,3	%97,40	%86,40	-
						AH-HBB:%80	%81,8	%78,30	-
	Buscema et al.	2007	180	115	-	%92.33	%95,32	%89,32	-
	Lehmann et al.	2007	116 (erken evre) 81 (orta evre)	-	45	-	%88	%89	-
	Akrofi et al.	2008	16	24	16	-		-	Toplam sınıflandırma oranı %83,99
	Ahmadlou et al.	2010	20	-	7	%97,75	%91,08	%100	-
	Dauwels et al.	2010	-	25	56	-	-	-	Sınıflandırma oranı %83,3
	Akrofi et al.	2010	16	24	16	-	-	-	Toplam sınıflandırma oranı %71,4
	Vialatte ve ark	2011	-	25	56	-	%81,6	%72,3	-
	Falk et al.	2012	11 (erken evre) 10 (orta evre)	-	11	%90,60	%90,9	%90,5	-
	Ghorbanian et al.	2012	10	-	14	-	-	-	Güven %100
	Fraga et al.	2013	31 (erken evre) 22 (orta evre)	-	35	%98,86	%100	%98,11	-

Tablo 6.1. devam ediyor

Literatür	McBride et al.	2013	17	16	15	HBB-K: %90,3	%93,3	%87,5	-
						AH-K %90,6	%93,3	%82,2	
						HBB/AH-K %87,5	%80	%90,9	
	Kanda et al.	2013	88	-	74	%92.72	-	-	-
	McBride et al.	2013	17	16	15	HBB-K: %87,1	%80	%93,8	-
						AH-K: %90,6	%86,7	%94,1	
						HBB-AH: %87,9	%94,1	%81,3	
	Fiscon et al.	2014	49	37	14	AH-K: %86	%60	-	-
						HBB-K: %88	%82		
						HBB-AH: %83,81	%81		
	McBride et al.	2014	17	16	15	%79.2	-	-	-
	Buscema ve ark	2015	127	46	99	AH-K:%93,48	-	-	-
						AH-HBB:%94,05			
						HBB-SK:%97,88			
	McBride et al.	2015	17	16	15	~%96,5	-	-	-
	McBride et al.	2015	17	16	15	%91,7	-	-	-
	Wang et al.	2015	14	-	14	%91,4	%82,9	%100	-
	Morabito et al.	2016	63	56	23	%82	%75	%83	-
	Liu et al.	2016	24	24	-	%91	%82,9	%100	-
	Poza ve ark	2017	37	19	29	AH-K: %77,3	%82,8	%73	-
						HBB-K: %79,2	%89,7	%63,2	

Tablo 6.1. devam ediyor

Literatür	Trambaiolli et al.	2017	22	-	12	%91.18	%91.67	%90.91	-
	Fiscon et al.	2018	49	37	23	K-AH:%72,2	%59	%72,2	-
						K-HBB:%71,7	%79	%71,7	
						HBB-AH: %80,2	%78,5	%80,2	
						AH/HBB-K:%74,7	%46,3	%74,7	
	Fiscon et al.	2018	49	37	23	<%50	-	-	-
	Fan et al.	2018	15 (çok erken evre) 69 (erken evre) 24 (orta evre)	-	15	~%80	-	-	-
	Ruiz-Gomez et al.	2018	37	37	37	%62,75			-
	Amezquita-Sanchez et al.	2019	37	37	-	%90.3	%87,9	%92,1	-
	Sharma et al.	2019	15	16	13	K-HBB:%79,5	0,85	0,73	-
						K-AH:%83,7	0,78	0,9	
						HBB-AH:%86,6	0,88	0,86	
Tez Çalışması	Yöntem 1 (ADD Zaman Analizi)	2019	8	16	11	%88,16	%80,52	%95,65	-
	Yöntem 2 (ADD GSY Analizi)	2019	8	16	11	%88,9	%87,01	%93,79	-
	Yöntem 3 (Koherans)	2019	8	16	11	%90,61	%90,91	%95,6	-
	Yöntem 4 (ADD GSY Analizi+Koherans)	2019	8	16	11	%95,1	%92,21	%98,78	-
	Yöntem 5 (SDD)	2019	8	16	11	%96,73	%96,1	%99,4	-

KAYNAKLAR

[1] J. Poza *et al.*, "Spatio-temporal fluctuations of neural dynamics in mild cognitive ımpairment and Alzheimer's disease," *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 14, no. 9, pp. 924–936, 2017, doi: 10.2174/1567205014666170309115656.

[2] C. Babiloni *et al.*, "Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms," *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 103, pp. 88–102, 2016, doi: 10.1016/j.ijpsycho.2015.02.008.

[3] R. Cassani, M. Estarellas, R. San-Martin, F. J. Fraga, and T. H. Falk, "Systematic review on resting-state EEG for Alzheimer's disease diagnosis and progression assessment," *Dis. Markers*, vol. 2018, 2018, doi: 10.1155/2018/5174815.

[4] World Health Organization and Alzheimers Disease International., "Dementia: a public health priority," 2012.

[5] J. Jeong, "EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 115, no. 7, pp. 1490–1505, 2004, doi: 10.1016/j.clinph.2004.01.001.

[6] S. J. Ruiz-Gómez *et al.*, "Automated multiclass classification of spontaneous EEG activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment," *Entropy*, vol. 20, no. 1, pp. 1–15, 2018, doi: 10.3390/e20010035.

[7] C. Patterson, "World Alzheimer Report 2018: the state of the art of dementia research: new frontiers," *Alzheimer's Dis. Int. (ADI), London.*, 2018.

[8] N. Houmani *et al.*, "Diagnosis of Alzheimer's disease with Electroencephalography in a differential framework," *PLoS One*, vol. 13, no. 3, p. e0193607, Mar. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0193607.

[9] J. Dauwels, F. Vialatte, and A. Cichocki, "Diagnosis of Alzheimer's disease from eeg signals: where are we standing?," *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 999, no. 999, pp. 1–19, 2010, doi: 10.2174/1567210204558652050.

[10] A. Alberdi, A. Aztiria, and A. Basarab, "On the early diagnosis of Alzheimer's Disease from multimodal signals: A survey," *Artif. Intell. Med.*, vol. 71, pp. 1–29,

2016, doi: 10.1016/j.artmed.2016.06.003.

[11] C. Coronel *et al.*, “Quantitative EEG markers of entropy and auto mutual information in relation to MMSE scores of probable Alzheimer’s disease patients,” *Entropy*, vol. 19, no. 3, pp. 1–14, 2017, doi: 10.3390/e19030130.

[12] C. Lehmann *et al.*, “Application and comparison of classification algorithms for recognition of Alzheimer’s disease in electrical brain activity (EEG),” *J. Neurosci. Methods*, vol. 161, no. 2, pp. 342–350, 2007, doi: 10.1016/j.jneumeth.2006.10.023.

[13] Z. Sankari, H. Adeli, and A. Adeli, “Intrahemispheric, interhemispheric, and distal EEG coherence in Alzheimer’s disease,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 122, no. 5, pp. 897–906, 2011, doi: 10.1016/j.clinph.2010.09.008.

[14] T. H. Falk, F. J. Fraga, L. Trambaiolli, and R. Anghinah, “EEG amplitude modulation analysis for semi-automated diagnosis of Alzheimer’s disease,” *EURASIP J. Adv. Signal Process.*, vol. 2012, no. 1, pp. 1–9, 2012, doi: 10.1186/1687-6180-2012-192.

[15] F. B. Vialatte, J. Dauwels, M. Maurice, T. Musha, and A. Cichocki, “Improving the specificity of EEG for diagnosing Alzheimer’s disease,” *Int. J. Alzheimers. Dis.*, vol. 2011, 2011, doi: 10.4061/2011/259069.

[16] G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, and R. Katzman, “views & reviews Clinical diagnosis of Alzheimer ’ s disease :,” *Neurology*, vol. 34, no. 7, p. 939, 1984, doi: 10.3233/JAD-122299.

[17] L. A. Coben, W. L. Danziger, and L. Berg, “Frequency analysis of the resting awake EEG in mild senile dementia of Alzheimer type,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 55, no. 4, pp. 372–380, 1983, doi: 10.1016/0013-4694(83)90124-4.

[18] L. A. Coben, W. Danziger, and M. Storandt, “A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 61, no. 2, pp. 101–112, 1985, doi: 10.1016/0013-4694(85)91048-X.

[19] M. Penttilä, J. V. Partanen, H. Soininen, and P. J. Riekkinen, “Quantitative analysis

of occipital EEG in different stages of Alzheimer's disease," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 60, no. 1, pp. 1–6, 1985, doi: 10.1016/0013-4694(85)90942-3.

[20] H. Soininen, P. J. Riekkinen, "EEG in diagnostics and follow-up of Alzheimer's disease," *Acta Neurol. Scand.*, vol. 85, no. 139 S, pp. 36–39, 1992, doi: 10.1111/j.1600-0404.1992.tb04452.x.

[21] T. Locatelli, M. Cursi, D. Liberati, M. Franceschi, and G. Comi, "EEG coherence in Alzheimer's disease," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 106, no. 3, pp. 229–237, Mar. 1998, doi: 10.1016/S0013-4694(97)00129-6.

[22] V. Jelic *et al.*, "Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: Longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease," *Neurobiol. Aging*, vol. 21, no. 4, pp. 533–540, 2000, doi: 10.1016/S0197-4580(00)00153-6.

[23] C. J. Stam, Y. Van Der Made, Y. A. L. Pijnenburg, and P. Scheltens, "EEG synchronization in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease," *Acta Neurol. Scand.*, vol. 108, no. 2, pp. 90–96, 2003, doi: 10.1034/j.1600-0404.2003.02067.x.

[24] H. T. Kim *et al.*, "Computerized recognition of Alzheimer disease-EEG using genetic algorithms and neural network," *Futur. Gener. Comput. Syst.*, vol. 21, no. 7, pp. 1124–1130, 2005, doi: 10.1016/j.future.2004.03.012.

[25] T. Koenig *et al.*, "Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment," *Neurobiol. Aging*, vol. 26, no. 2, pp. 165–171, 2005, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.008.

[26] F. Vialatte, A. Cichocki, G. Dreyfus, T. Musha, T. M. Rutkowski, and R. Gervais, "Blind source separation and sparse bump modelling of time frequency representation of EEG signals: New tools for early detection of Alzheimer's disease," *2005 IEEE Work. Mach. Learn. Signal Process.*, pp. 27–32, 2005, doi: 10.1109/MLSP.2005.1532869.

[27] C. Babiloni *et al.*, "Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: A multicentric EEG study," *Brain Res. Bull.*, vol. 69, no. 1, pp. 63–73, 2006, doi: 10.1016/j.brainresbull.2005.10.013.

[28] M. Buscema, P. Rossini, C. Babiloni, and E. Grossi, “The IFAST model, a novel parallel nonlinear EEG analysis technique, distinguishes mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease patients with high degree of accuracy,” *Artif. Intell. Med.*, vol. 40, no. 2, pp. 127–141, 2007, doi: 10.1016/j.artmed.2007.02.006.

[29] K. Akrofi, M. C. Baker, M. W. O’Boyle, and R. B. Schiffer, “Clustering and modeling of EEG coherence features of Alzheimer’s and mild cognitive impairment patients,” *Proc. 30th Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS’08 - "Personalized Healthc. through Technol.*, pp. 1092–1095, 2008, doi: 10.1109/iembs.2008.4649350.

[30] J. A. Van Deursen, E. F. P. M. Vuurman, F. R. J. Verhey, V. H. J. M. Van Kranen-Mastenbroek, and W. J. Riedel, “Increased EEG gamma band activity in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment,” *J. Neural Transm.*, vol. 115, no. 9, pp. 1301–1311, 2008, doi: 10.1007/s00702-008-0083-y.

[31] M. Ahmadlou, H. Adeli, and A. Adeli, “New diagnostic EEG markers of the Alzheimer’s disease using visibility graph,” *J. Neural Transm.*, vol. 117, no. 9, pp. 1099–1109, 2010, doi: 10.1007/s00702-010-0450-3.

[32] J. Dauwels, F. Vialatte, T. Musha, and A. Cichocki, “A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer’s disease based on EEG,” *Neuroimage*, vol. 49, no. 1, pp. 668–693, 2010, doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.056.

[33] K. Akrofi, R. Pal, M. C. Baker, B. S. Nutter, and R. W. Schiffer, “Classification of Alzheimer’s disase and mild cognitive impairment by pattern recognıtıon of EEG power and coherence Texas Tech University Dept . of Electrical and Computer Engineering , Lubbock , TX 79409 , USA Lou Ruvo Center for Brain Health , Cleve,” *Training*, pp. 606–609, 2010.

[34] P. Ghorbanian, D. M. Devilbiss, A. J. Simon, A. Bernstein, T. Hess, and H. Ashrafiuon, “Discrete wavelet transform EEG features of Alzheimer’S disease in activated states,” *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, pp. 2937–2940, 2012, doi: 10.1109/EMBC.2012.6346579.

[35] J. McBride, X. Zhao, N. Munro, Y. Jiang, C. Smith, and G. Jicha, “Scalp EEG signal reconstruction for detection of mild cognitive impairment and early Alzheimer’s

disease," *Proc. 2013 4th Annu. ORNL Biomed. Sci. Eng. Conf. Collab. Biomed. Innov. BSEC 2013*, no. Cmmi, pp. 1–4, 2013, doi: 10.1109/BSEC.2013.6618497.

[36] P. A. M. Kanda *et al.*, "Clinician's road map to wavelet EEG as an Alzheimer's disease biomarker," *Clin. EEG Neurosci.*, vol. 45, no. 2, pp. 104–112, 2014, doi: 10.1177/1550059413486272.

[37] J. McBride, X. Zhao, N. Munro, C. Smith, G. Jicha, and Y. Jiang, "Resting EEG discrimination of early stage alzheimer's disease from normal aging using inter-channel coherence network graphs," *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 41, no. 6, pp. 1233–1242, 2013, doi: 10.1007/s10439-013-0788-4.

[38] J. C. McBride *et al.*, "Spectral and complexity analysis of scalp EEG characteristics for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 114, no. 2, pp. 153–163, 2014, doi: 10.1016/j.cmpb.2014.01.019.

[39] M. Buscema *et al.*, "An improved I-FAST system for the diagnosis of Alzheimer's disease from unprocessed electroencephalograms by using robust invariant features," *Artif. Intell. Med.*, vol. 64, no. 1, pp. 59–74, 2015, doi: 10.1016/j.artmed.2015.03.003.

[40] J. McBride, X. Zhao, N. Munro, G. Jicha, C. Smith, and Y. Jiang, "Discrimination of mild cognitive impairment and alzheimer's disease using transfer entropy measures of scalp EEG," *J. Healthc. Eng.*, vol. 6, no. 1, pp. 55–70, 2015, doi: 10.1260/2040-2295.6.1.55.

[41] J. C. McBride *et al.*, "Sugihara causality analysis of scalp EEG for detection of early Alzheimer's disease," *NeuroImage Clin.*, vol. 7, pp. 258–265, 2015, doi: 10.1016/j.nicl.2014.12.005.

[42] P. Ghorbanian, D. M. Devilbiss, T. Hess, A. Bernstein, A. J. Simon, and H. Ashrafiuon, "Exploration of EEG features of Alzheimer's disease using continuous wavelet transform," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 53, no. 9, pp. 843–855, 2015, doi: 10.1007/s11517-015-1298-3.

[43] R. Wang, J. Wang, H. Yu, X. Wei, C. Yang, and B. Deng, "Power spectral density and coherence analysis of Alzheimer's EEG," *Cogn. Neurodyn.*, vol. 9, no. 3, pp.

291–304, 2015, doi: 10.1007/s11571-014-9325-x.

[44] F. C. Morabito *et al.*, “Deep convolutional neural networks for classification of mild cognitive impaired and Alzheimer’s disease patients from scalp EEG recordings,” *2016 IEEE 2nd Int. Forum Res. Technol. Soc. Ind. Leveraging a Better Tomorrow, RTSI 2016*, 2016, doi: 10.1109/RTSI.2016.7740576.

[45] X. Liu *et al.*, “Multiple characteristics analysis of Alzheimer’s electroencephalogram by power spectral density and Lempel–Ziv complexity,” *Cogn. Neurodyn.*, vol. 10, no. 2, pp. 121–133, 2016, doi: 10.1007/s11571-015-9367-8.

[46] P. Thakare, V. R. Pawar, “Alzheimer disease detection and tracking of Alzheimer patient,” *Proc. Int. Conf. Inven. Comput. Technol. ICICT 2016*, vol. 1, no. 2007, 2016, doi: 10.1109/INVENTIVE.2016.7823286.

[47] N. N. Kulkarni, V. K. Bairagi, “Extracting salient features for EEG-based diagnosis of Alzheimer’s disease using support vector machine classifier,” *IETE J. Res.*, vol. 63, no. 1, pp. 11–22, 2017, doi: 10.1080/03772063.2016.1241164.

[48] L. R. Trambaiolli, N. Spolaôr, A. C. Lorena, R. Anghinah, and J. R. Sato, “Feature selection before EEG classification supports the diagnosis of Alzheimer’s disease,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 128, no. 10, pp. 2058–2067, 2017, doi: 10.1016/j.clinph.2017.06.251.

[49] G. Fiscon *et al.*, “Combining EEG signal processing with supervised methods for Alzheimer’s patients classification,” *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, vol. 18, no. 1, pp. 1–10, 2018, doi: 10.1186/s12911-018-0613-y.

[50] M. Fan, A. C. Yang, J. L. Fuh, and C. A. Chou, “Topological pattern recognition of severe Alzheimer’s disease via regularized supervised learning of EEG complexity,” *Front. Neurosci.*, vol. 12, no. OCT, 2018, doi: 10.3389/fnins.2018.00685.

[51] J. P. Amezquita-Sanchez, N. Mammone, F. C. Morabito, S. Marino, and H. Adeli, “A novel methodology for automated differential diagnosis of mild cognitive impairment and the Alzheimer’s disease using EEG signals,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 322, no. April, pp. 88–95, 2019, doi: 10.1016/j.jneumeth.2019.04.013.

[52] N. Sharma, M. H. Kolekar, K. Jha, and Y. Kumar, “EEG and Cognitive Biomarkers Based Mild Cognitive Impairment Diagnosis,” *Irbm*, vol. 40, no. 2, pp. 113–121, 2019, doi: 10.1016/j.irbm.2018.11.007.

[53] S. Karakaş, *Kognitif Nörobilimler*. Ankara: MN Medikal & Nobel, 2008.

[54] M. S. Gazzaniga, R. B. Ivry, and G. R. Mangun, *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind*, 3rd ed. W. W. Norton & Company, 2008.

[55] A. Smith, *The Body*. London, UK: Walker, 1968.

[56] F. Pehlivan, *Biyofizik*, 8th ed. Ankara, 2015.

[57] R. M. Gulrajani, *Bioelectricity and Biomagnetism*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1998.

[58] E. Niedermeyer and F. L. Da Silva, *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

[59] T. Kantar, “Analysis of EEG transient waveforms in sleep disorders,” Baskent University, 2017.

[60] J. Malmivuo and R. Plonsey, *Bioelectromagnetism:Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford University Press, 1995.

[61] M. F. Aksahin, “Classification of sleep apnea types,” Baskent University, 2010.

[62] P. Ghorbanian, “Non-stationary time series analysis and stochastic modeling of EEG and its application to Alzheimer ’ s disease,” Villanova University, 2014.

[63] İ. Akyar, “Demanslı hasta bakımı ve bakım modelleri,” *Sağlık Bilim. Fakültesi Hemşirelik Derg.*, pp. 79–88, 2011.

[64] B. Oltu, M. F. Aksahin, and S. Kibaroglu, “Investigation of EEG signal for diagnosis of mild cognitive ımpairment and Alzheimer’s disease,” in *2019 Medical Technologies Congress (TIPTEKNO)*, 2019, pp. 1–4, doi: 10.1109/TIPTEKNO.2019.8895256.

[65] M. Maj, N. Sartorius, *Dementia*, 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2002.

[66] J. Golomb, A. Kluger, and S. H. Ferris, "Mild cognitive impairment: Historical development and summary of research," *Dialogues Clin. Neurosci.*, vol. 6, no. 4, pp. 351–367, 2004.

[67] S. Gauthier, P. Scheltens, and J. L. Cummings, *Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual 5*. Taylor & Francis, 2006.

[68] R. C. Petersen *et al.*, "Current concepts in mild cognitive impairment," *Arch. Neurol.*, vol. 58, no. 12, pp. 1985–1992, 2001, doi: 10.1001/archneur.58.12.1985.

[69] J. Golomb, A. Kluger, P. Garrard, and S. H. Ferris, *Clinician's Manual on Mild Cognitive Impairment*. London, UK: Science Press Ltd, 2001.

[70] D. S. Geldmacher, *Contemporary Diagnosis And Management of Alzheimer's Dementia*, 2nd ed. Handbooks in Health Care, 2003.

[71] M. Husain and J. M. Schott, *Oxford Textbook of Cognitive Neurology and Dementia (Oxford Textbooks in Clinical Neurology)*. Oxford: Oxford University Press, 2016.

[72] S. Karakaş, C. İrkeç, and N. Yüksel, Eds., *Beyin ve Nöropsikoloji: Temel ve Klinik Bilimler*. Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi San. ve Tic. Ltd. Şti., 2003.

[73] G. B. Öztürk *et al.*, "Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi," *Klin. Gelişim*, vol. 22, no. 3, pp. 36–45, 2009.

[74] Ü. D. Özkay, Y. Öztürk, and Ö. D. Can, "Yaşlanan dünyanın hastalığı:Alzheimer hastalığı," *SDÜ Tıp Fakültesi Derg.*, vol. 18, no. 1, pp. 35–42, 2011, doi: 10.17343/sdutfd.55108.

[75] K. M. Langa, D. A. Levine, "The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 312, no. 23, pp. 2551–2561, 2014, doi: 10.1001/jama.2014.13806.

[76] K. Selekler, Ed., *Modern Tıp Seminerleri Dizisi : Alzheimer ve Diğer Demanslar*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2003.

[77] Y. Kaya, O. E. Aki, U. A. Can, E. Derle, S. Kibarolu, and A. Barak, "Validation of

montreal cognitive assessment and discriminant power of montreal cognitive assessment subtests in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer dementia in Turkish population," *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, vol. 27, no. 2, pp. 103–109, 2014, doi: 10.1177/0891988714522701.

[78] 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, doi: 10.1109/CIDM.2014.7008655.

[79] J. G. Proakis, D. G. Manolakis, *Digital Signal Processing: Principles, Algorithms, and Applications*, 3rd ed. New Jersey: Prentice-Hall Inc., 1996.

[80] A. Erdamar, "A model Development for Prediction of Sleep Apnea and Stimulation of Genioglossus Muscle," Hacettepe University, 2007.

[81] R. M. Rangayyan, *Biomedical Signal Analysis (IEEE Press Series on Biomedical Engineering)*. Wiley-IEEE Press, 2015.

[82] A. V. Oppenheim;, A. S. Willsky, and S. Hamid, *Signals and Systems*. Pearson, 1996.

[83] J. L. Semmlow, *Biosignal and Biomedical Image Processing: MATLAB-Based Applications*. New York, 2004.

[84] 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, 2010, doi: 10.1007/s10916-008-9231-z.

[85] I. Daubechies, *Ten Lectures on Wavelets*. Society for Industrial and Applied Mathematics, 1992.

[86] T. Kantar, A. Erdamar, "Continuous wavelet transform based method for detection of arousal," in *2017 25th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, 2017, pp. 1–4, doi: 10.1109/SIU.2017.7960308.

[87] M. F. Akşahin, B. Oltu, and B. K. Karaca, "Kalp seslerini kaydeden ve otomatik S1-S2 dalgası belirleyen sistem tasarımı," *Gazi Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Derg.*, vol. 35, no. 1, pp. 61–70, Oct. 2019, doi:

10.17341/gazimmfd.438614.

[88] B. K. Karaca, B. Oltu, T. Kantar, E. Kilic, M. F. Aksahin, and A. Erdamar, “Classification of heart sound recordings with continuous wavelet transform based algorithm,” in *2018 26th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, 2018, pp. 1–4, doi: 10.1109/SIU.2018.8404450.

[89] E. Kilic, Aykut Erdamar, “Automatic classification of respiratory sounds during sleep,” in *2018 26th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, 2018, pp. 1–4, doi: 10.1109/SIU.2018.8404462.

[90] M. Steriade, R. R. Llinás, “The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay.,” *Physiol. Rev.*, vol. 68, no. 3, pp. 649–742, Jul. 1988, doi: 10.1152/physrev.1988.68.3.649.

[91] B. K. Karaca, M. F. Aksahin, and R. Ocal, “Detection of multiple sclerosis disease by EEG coherence analysis,” in *2019 Medical Technologies Congress (TIPTEKNO)*, 2019, pp. 1–4, doi: 10.1109/TIPTEKNO.2019.8894929.

[92] T. Schneider, A. Neumaier, “Algorithm 808: ARfit---a matlab package for the estimation of parameters and eigenmodes of multivariate autoregressive models,” *ACM Trans. Math. Softw.*, vol. 27, no. 1, pp. 58–65, Mar. 2001, doi: 10.1145/382043.382316.

[93] “Mathworks- Classification learner.” [Online]. Available: https://www.mathworks.com/products/statistics/classification-learner.html. [Accessed: 08-Aug-2018].

[94] M. Truelove-Hill, “Using machine learning to differentiate between healthy aging, mild cognitive ımpairment, & Alzheimer’s disease,” Drexel University, 2018.

[95] M. F. Akşahin, B. Oltu, and B. K. Karaca, “Sleep apnea detection using blood pressure signal,” in *2018 26th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, 2018, pp. 1–4, doi: 10.1109/SIU.2018.8404271.

[96] T. Kavzoğlu, İ. Çölkesen, “Destek vektör makineleri ile uydu görüntülerinin sınıflandırılmasında kernel fonksiyonlarının etkilerinin incelenmesi (Investigation of

the effects of kernel functions in satellite image classification using support vector machines),” no. August, pp. 73–82, 2010.

[97] Z.-H. Zhou, *Ensemble Methods: Foundations and Algorithms*. Florida: CRC Press Taylor & Francis Group, 2012.

[98] “Matlab classification learner.” .

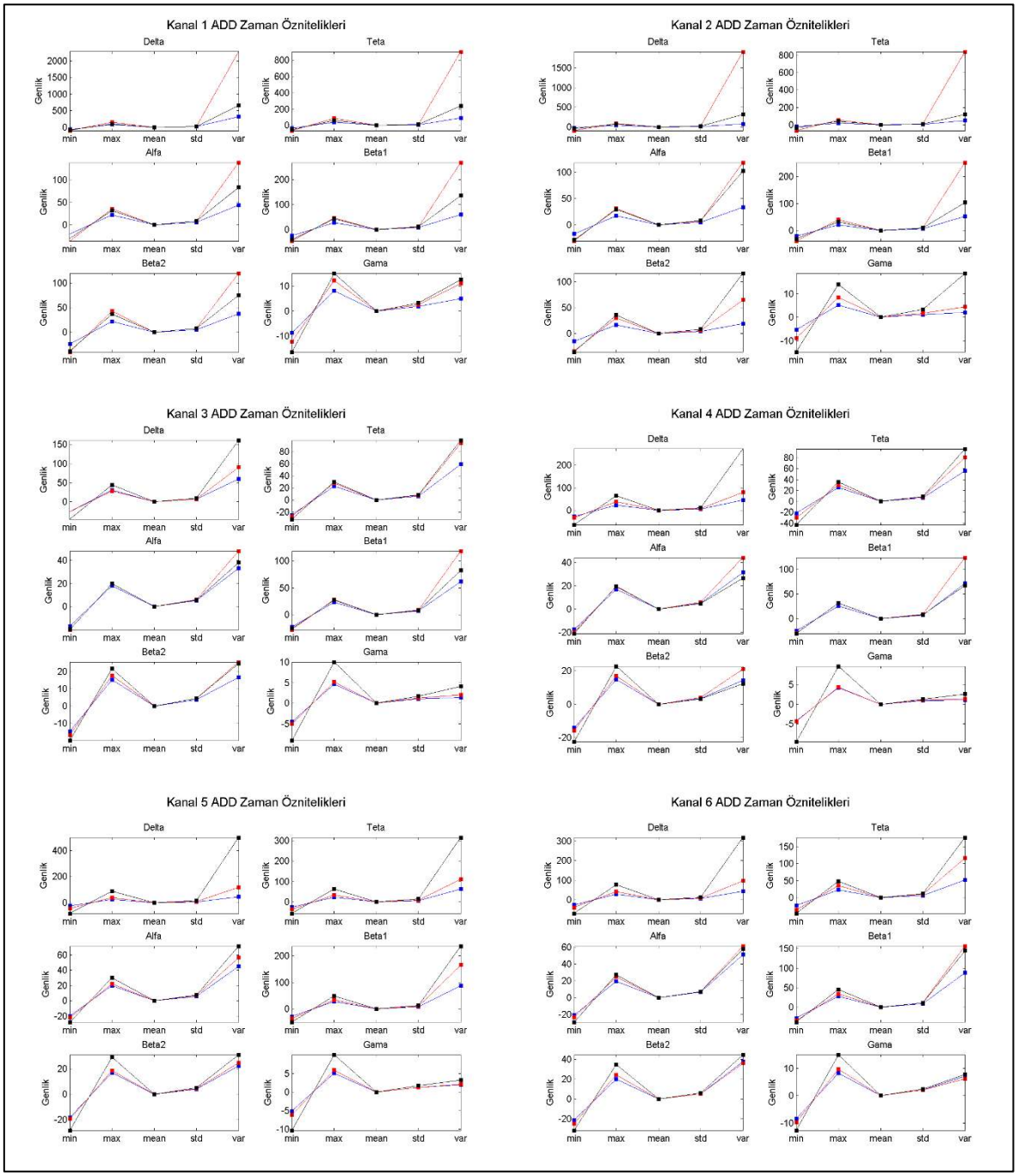
[99] T. K. Ho, “Nearest neighbors in random subspaces,” *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*, vol. 1451, pp. 640–648, 1998, doi: 10.1007/bfb0033288.

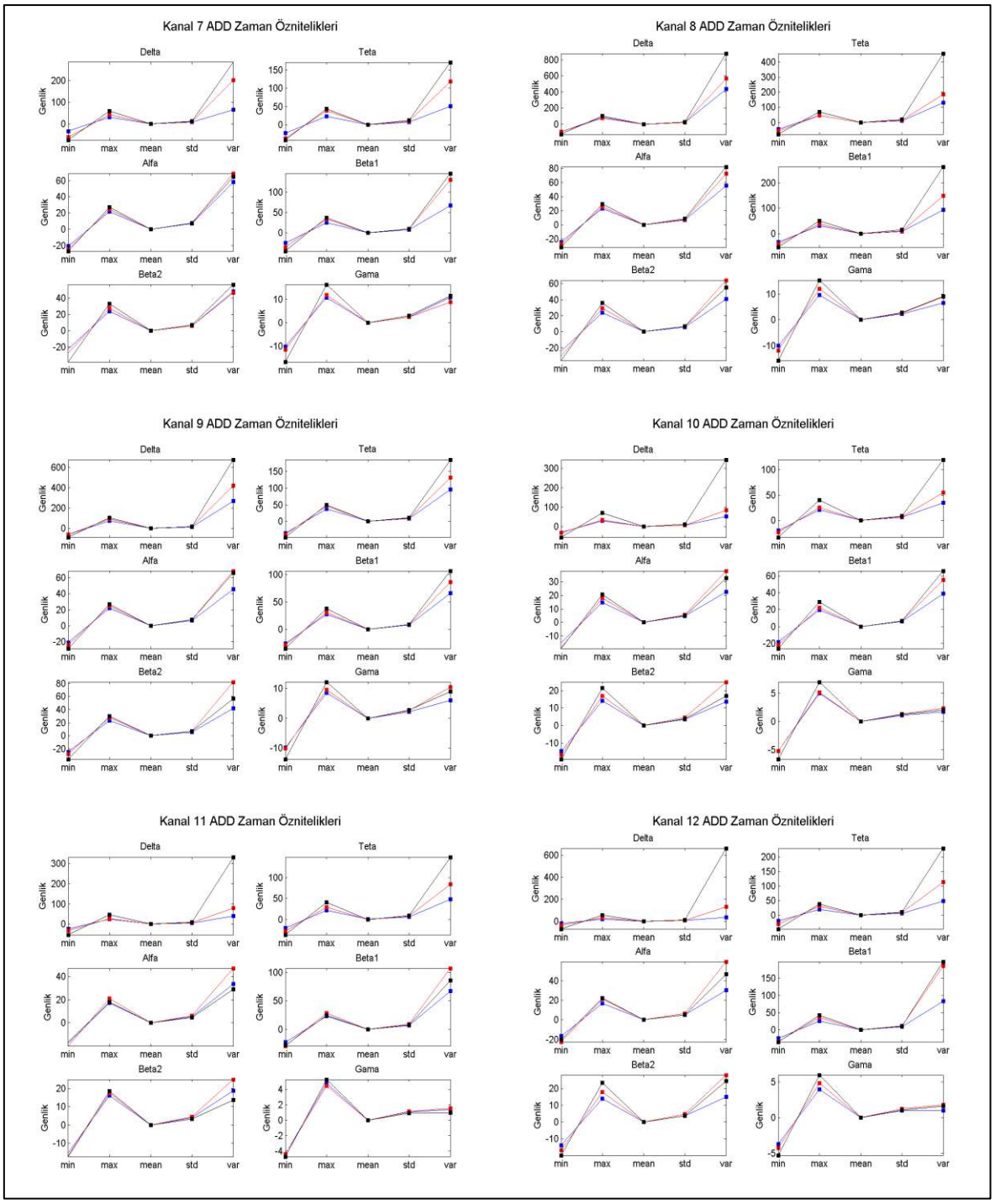
[100] M. Alan, “Karar ağaçlarıyla öğrenci verilerinin sınıflandırılması,” *Atatürk Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilim. Derg.*, vol. 28, no. 4, pp. 101–112, 2014.

[101] T. G. Dietterich, “An experimental comparison of three methods for constructing ensembles of decision trees: bagging, boosting, and randomization,” *Mach. Learn.*, vol. 40, no. 2, pp. 139–157, 2000, doi: https://doi.org/10.1023/A:100760751.

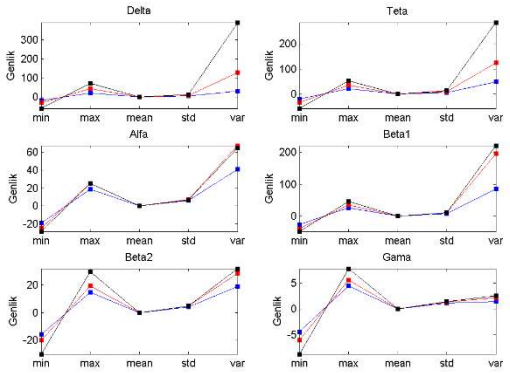
EKLER

EK 1: ADD ZAMAN ANALİZİ İLE ÇIKARTILAN ÖZNİTELİKLERİN ORTALAMA DEĞER GRAFİKLERİ

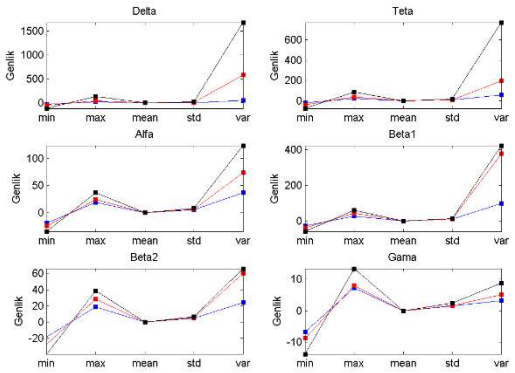



Kanal 7 ADD Zaman Öznitelikleri
Kanal 8 ADD Zaman Öznitelikleri
Kanal 9 ADD Zaman Öznitelikleri
Kanal 10 ADD Zaman Öznitelikleri
Kanal 11 ADD Zaman Öznitelikleri
Kanal 12 ADD Zaman Öznitelikleri
Delta
Teta
Alfa
Beta1
Beta2
Gama
Genlik
min
max
mean
std
var

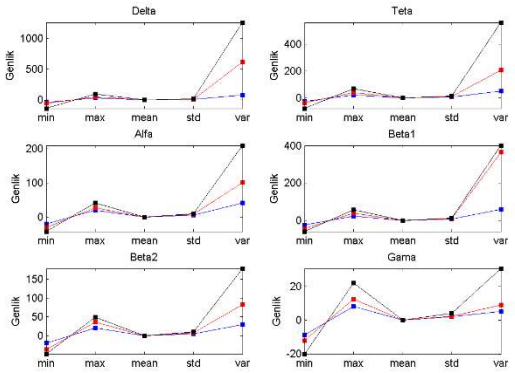
Kanal 13 ADD Zaman Öznitelikleri



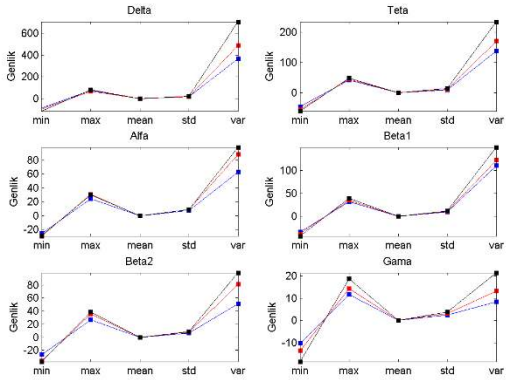
Kanal 14 ADD Zaman Öznitelikleri



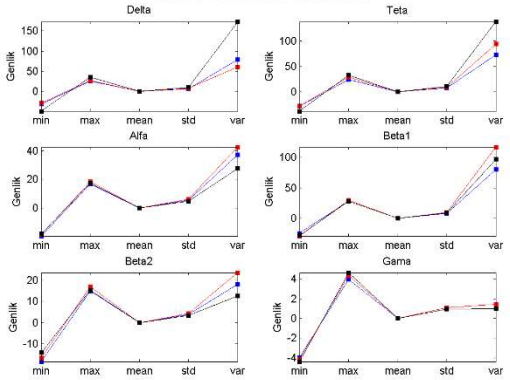
Kanal 15 ADD Zaman Öznitelikleri



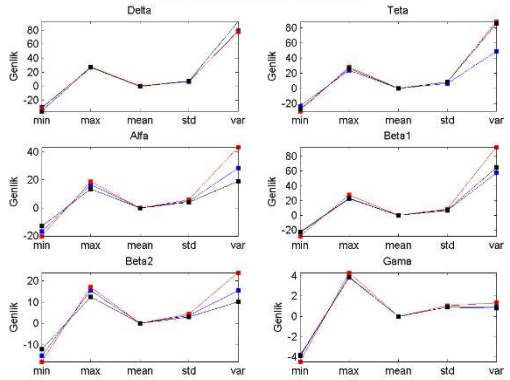
Kanal 16 ADD Zaman Öznitelikleri



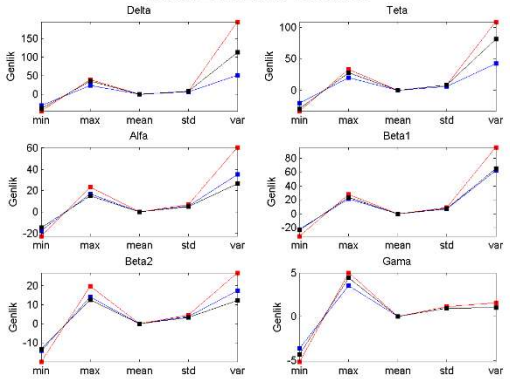
Kanal 17 ADD Zaman Öznitelikleri



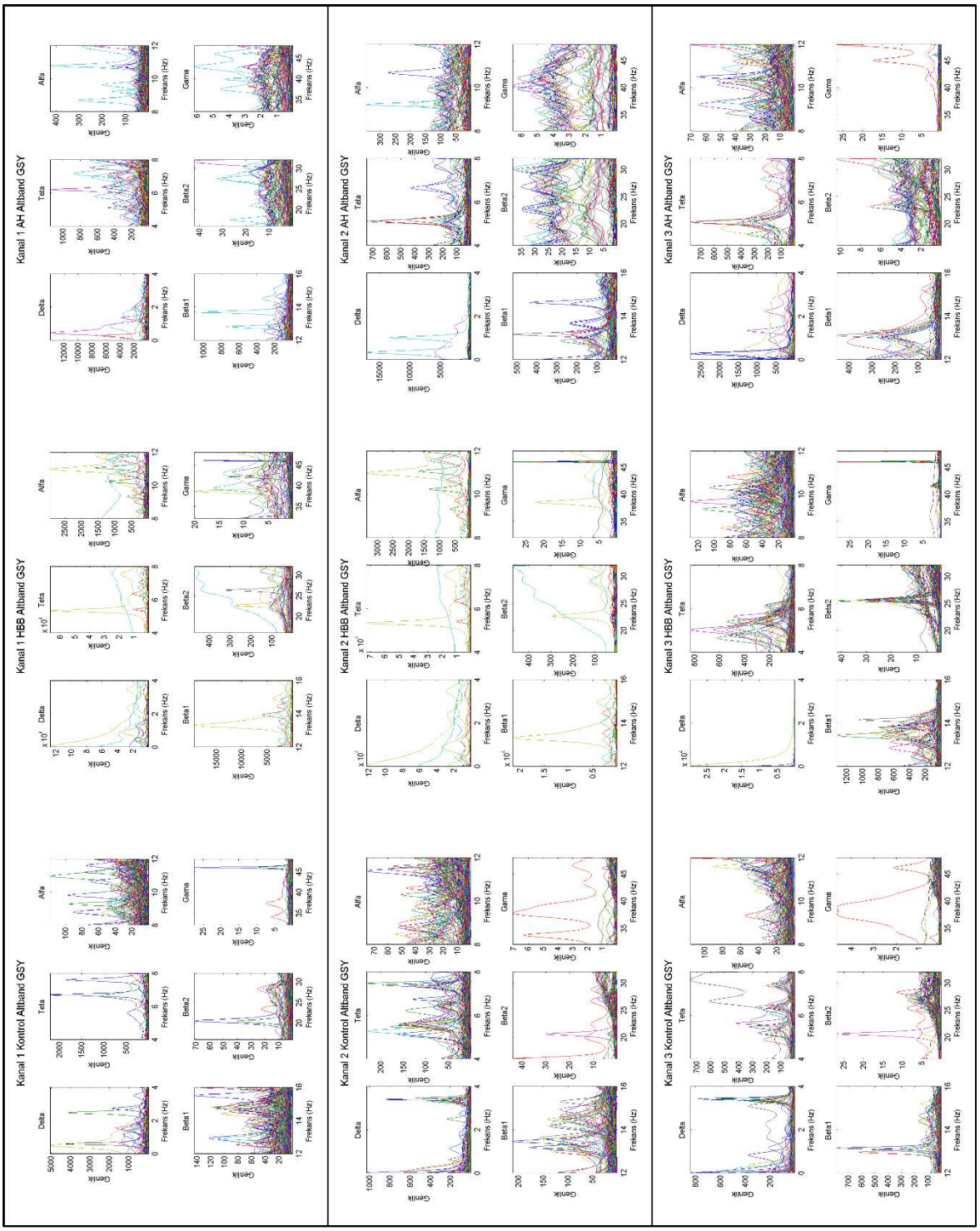
Kanal 18 ADD Zaman Öznitelikleri

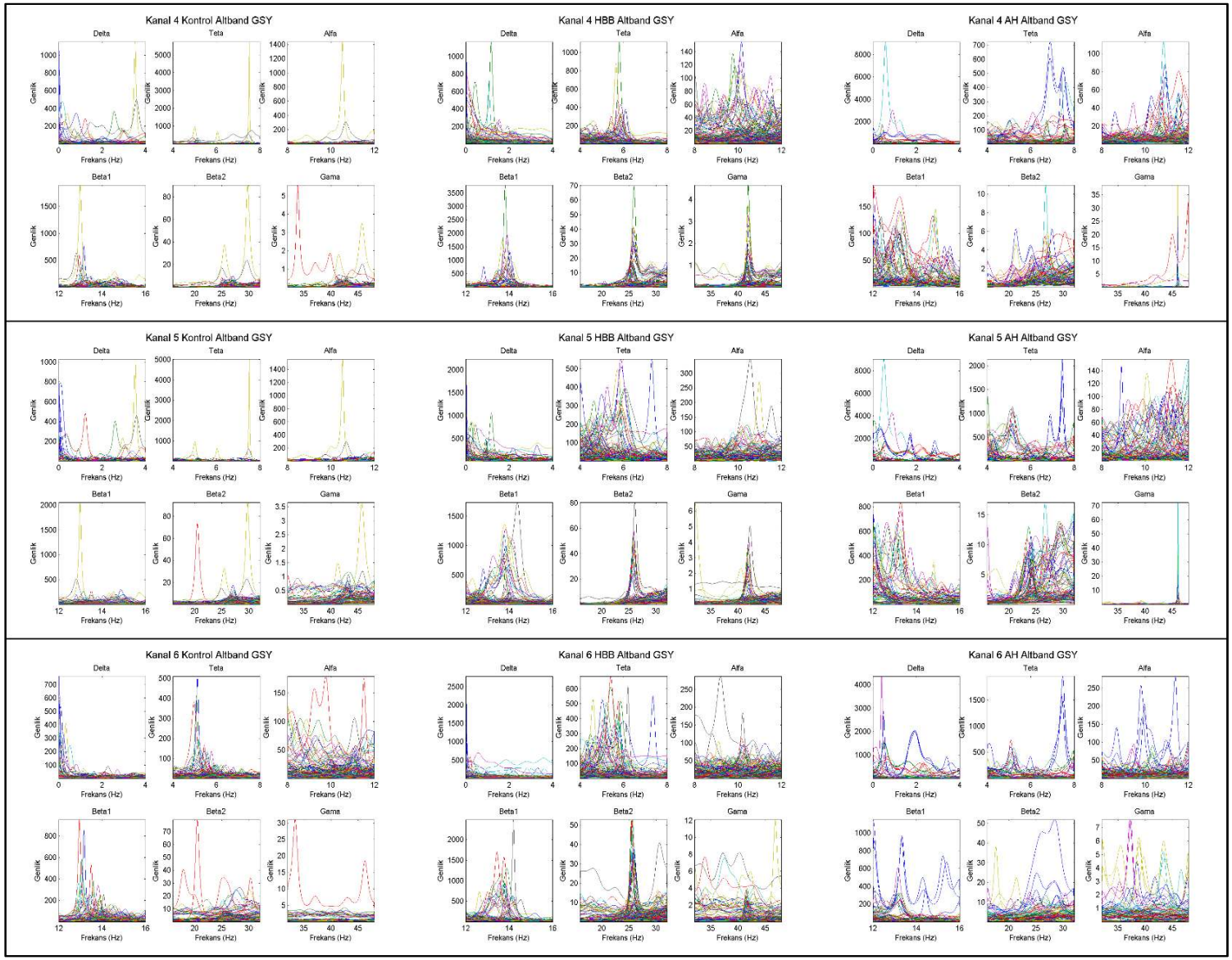


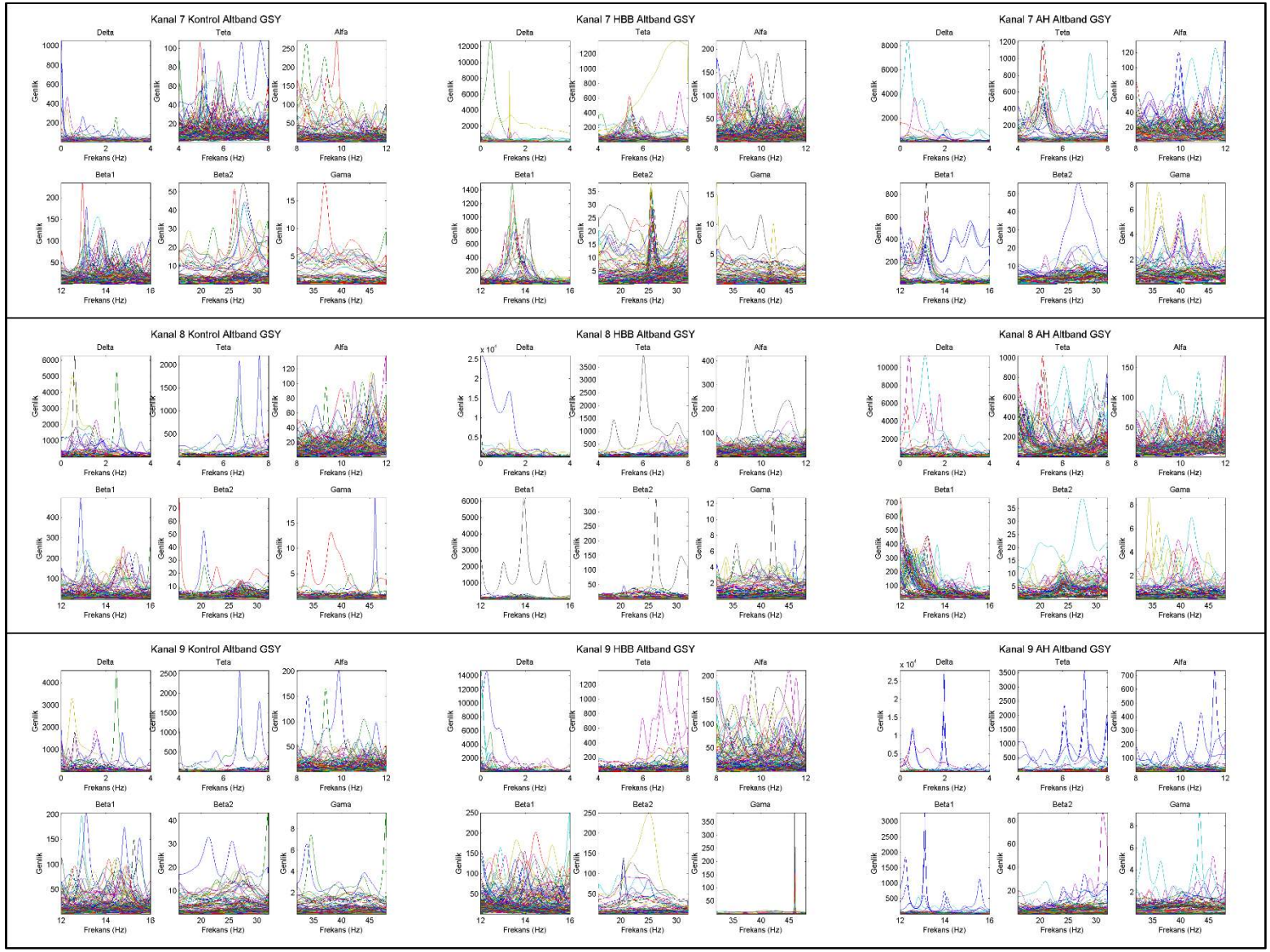
Kanal 19 ADD Zaman Öznitelikleri

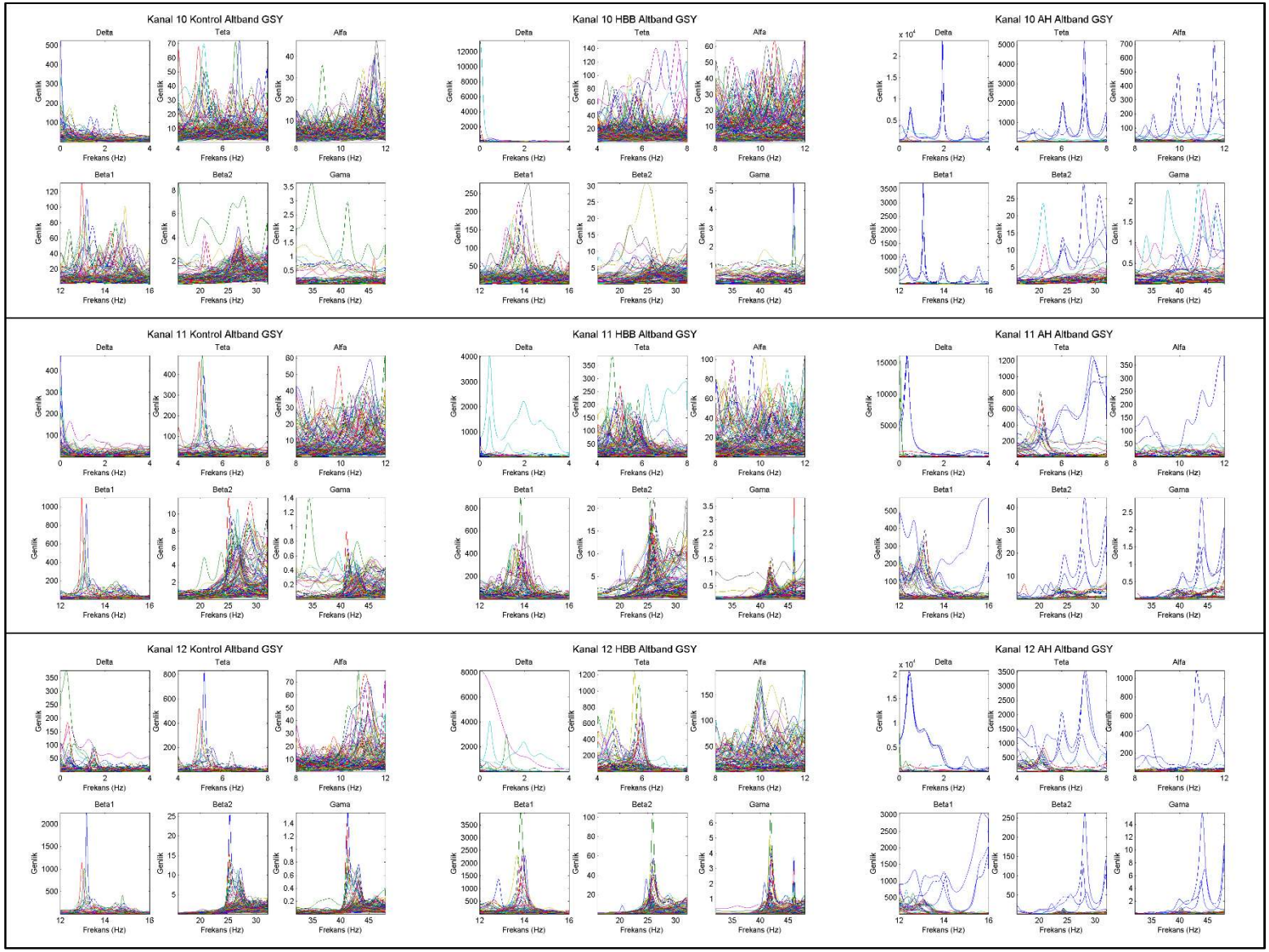


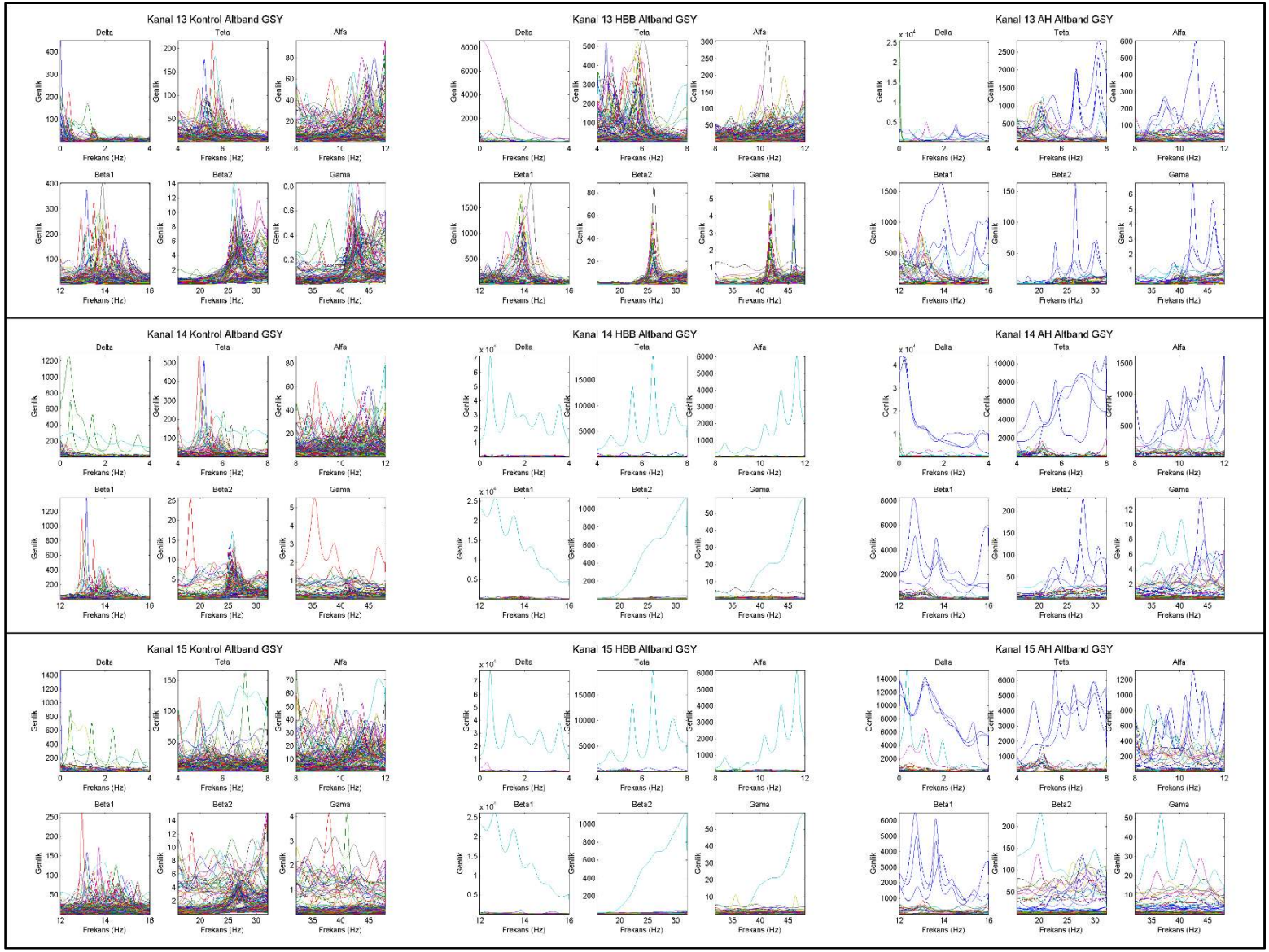
EK 2: HASTALIK GRUPLARININ ALT BANTLARI İÇİN GSY GRAFİKLERİ

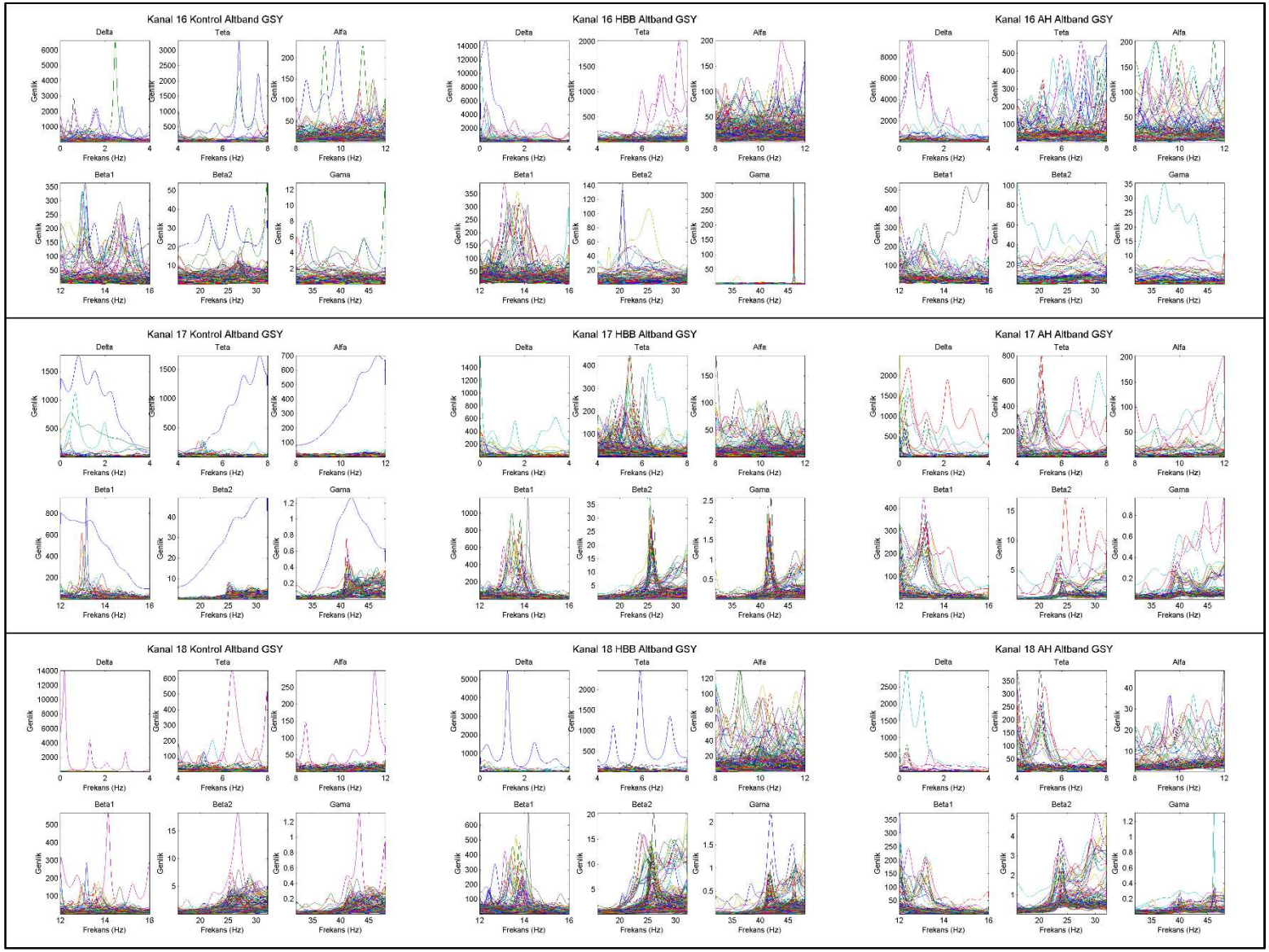


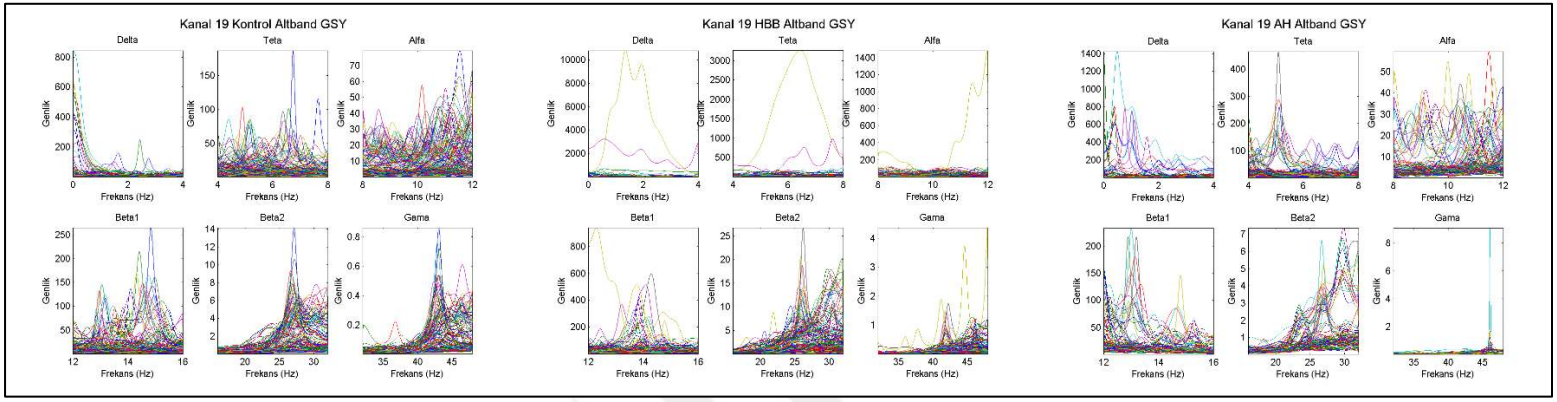

Kanal 4 Kontrol Altband GSY
Kanal 4 HBB Altband GSY
Kanal 4 AH Altband GSY
Kanal 5 Kontrol Altband GSY
Kanal 5 HBB Altband GSY
Kanal 5 AH Altband GSY
Kanal 6 Kontrol Altband GSY
Kanal 6 HBB Altband GSY
Kanal 6 AH Altband GSY
Delta
Teta
Alfa
Beta1
Beta2
Gama
Genlik
Frekans (Hz)


Kanal 7 Kontrol Altband GSY
Kanal 7 HBB Altband GSY
Kanal 7 AH Altband GSY
Kanal 8 Kontrol Altband GSY
Kanal 8 HBB Altband GSY
Kanal 8 AH Altband GSY
Kanal 9 Kontrol Altband GSY
Kanal 9 HBB Altband GSY
Kanal 9 AH Altband GSY
Delta
Teta
Alfa
Beta1
Beta2
Gama
Genlik
Frekans (Hz)

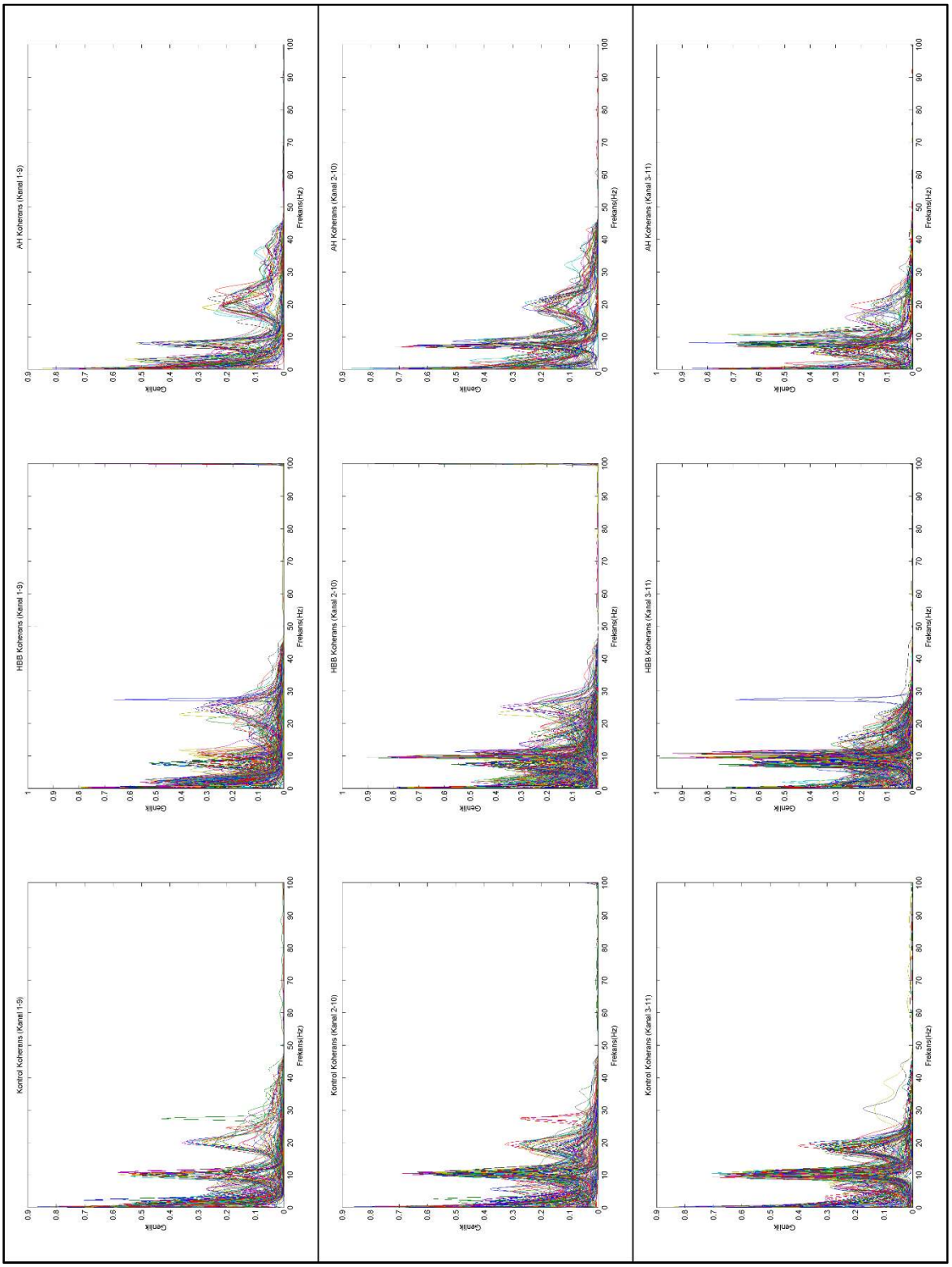

Kanal 10 Kontrol Altband GSY
Kanal 10 HBB Altband GSY
Kanal 10 AH Altband GSY
Kanal 11 Kontrol Altband GSY
Kanal 11 HBB Altband GSY
Kanal 11 AH Altband GSY
Kanal 12 Kontrol Altband GSY
Kanal 12 HBB Altband GSY
Kanal 12 AH Altband GSY
Delta
Teta
Alfa
Beta1
Beta2
Gama
Genlik
Frekans (Hz)

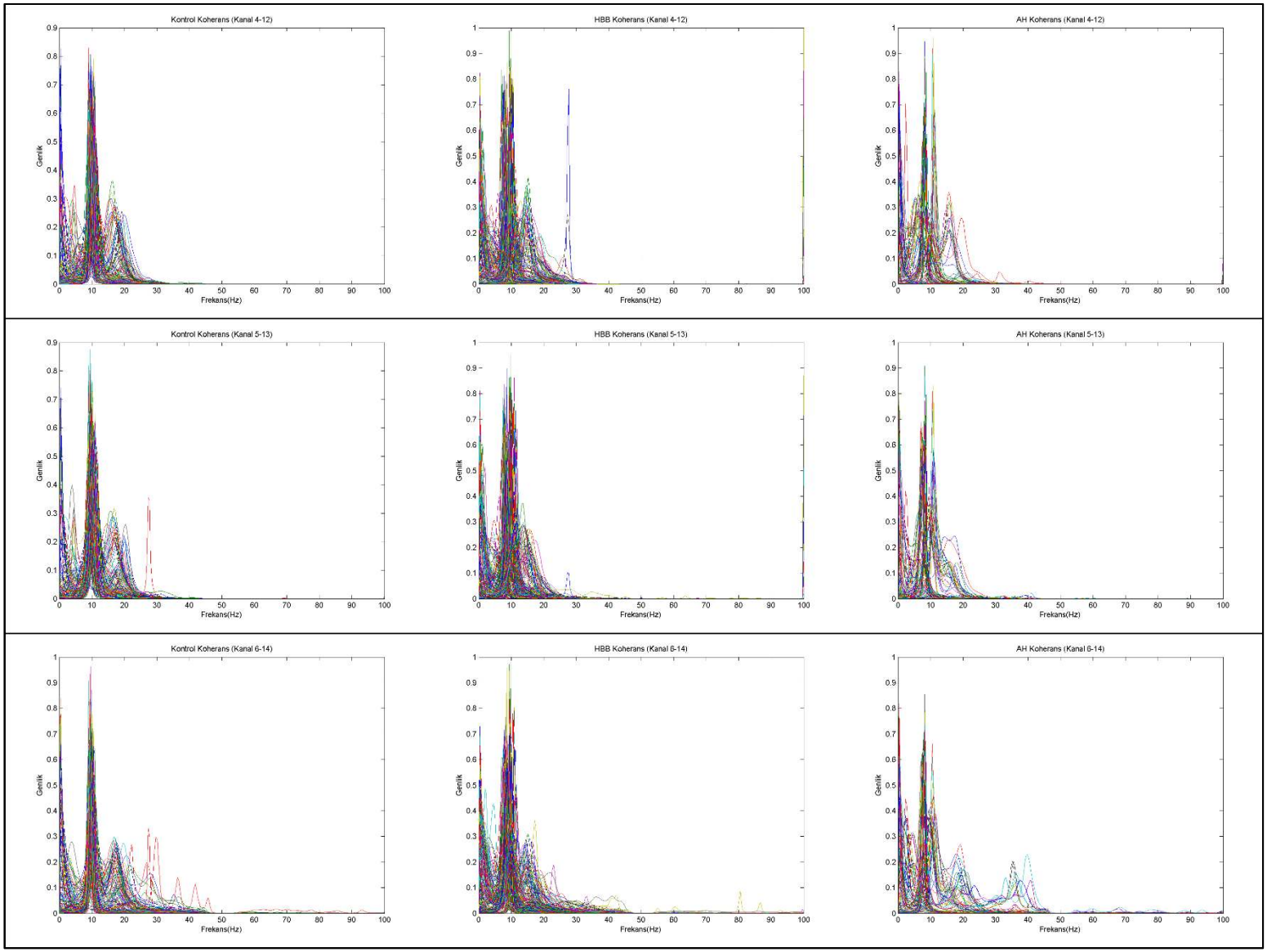

Kanal 13 Kontrol Altband GSY
Kanal 13 HBB Altband GSY
Kanal 13 AH Altband GSY
Kanal 14 Kontrol Altband GSY
Kanal 14 HBB Altband GSY
Kanal 14 AH Altband GSY
Kanal 15 Kontrol Altband GSY
Kanal 15 HBB Altband GSY
Kanal 15 AH Altband GSY
Delta
Teta
Alfa
Beta1
Beta2
Gama
Genlik
Frekans (Hz)

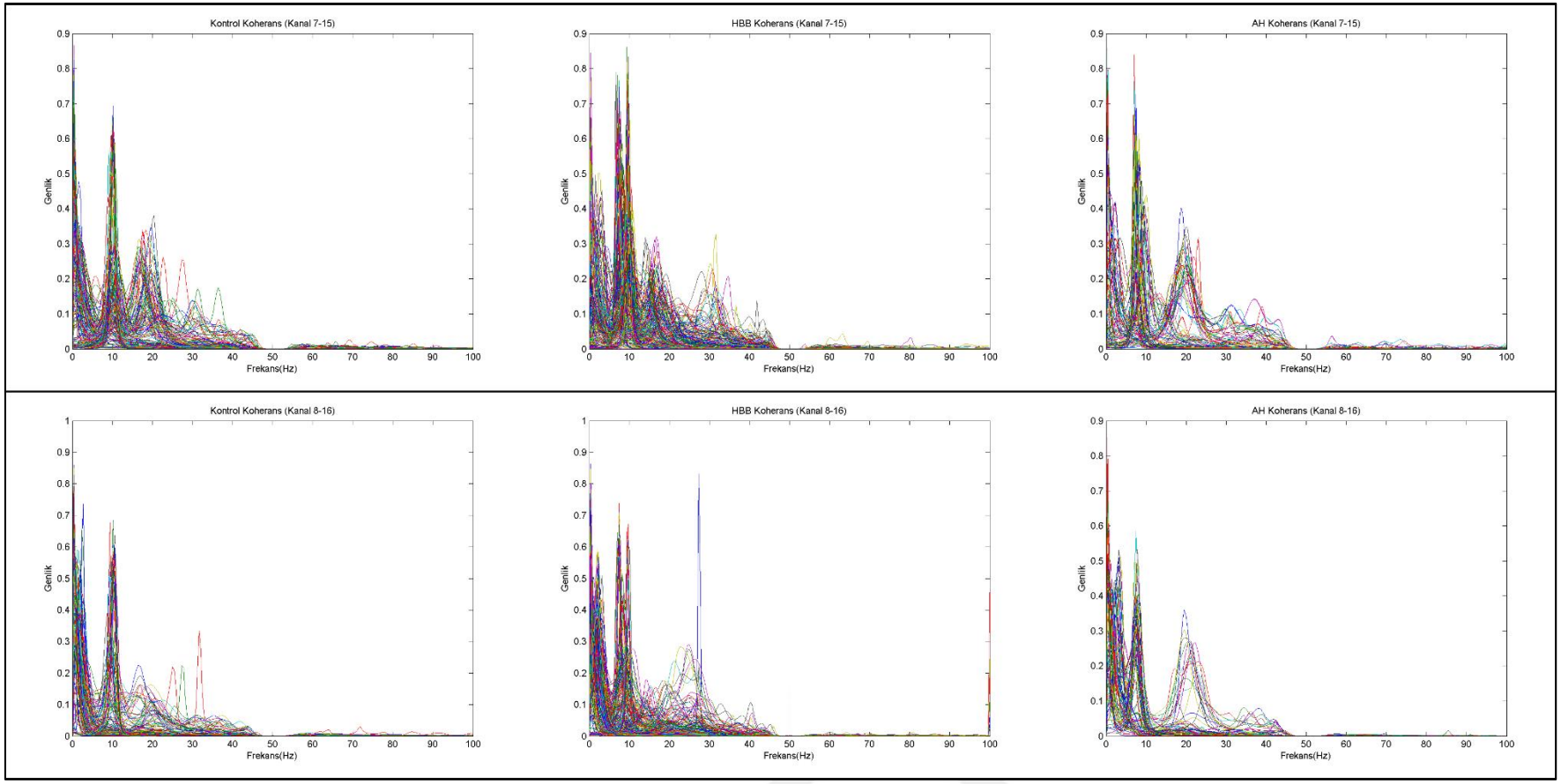

Kanal 16 Kontrol Altband GSY
Kanal 16 HBB Altband GSY
Kanal 16 AH Altband GSY
Kanal 17 Kontrol Altband GSY
Kanal 17 HBB Altband GSY
Kanal 17 AH Altband GSY
Kanal 18 Kontrol Altband GSY
Kanal 18 HBB Altband GSY
Kanal 18 AH Altband GSY
Delta
Teta
Alfa
Beta1
Beta2
Gama
Genlik
Frekans (Hz)


Kanal 19 Kontrol Altband GSY
Kanal 19 HBB Altband GSY
Kanal 19 AH Altband GSY
Delta
Teta
Alfa
Beta1
Beta2
Gama
Genlik
Frekans (Hz)

EK 3: İNTERHEMİSFER NORMALİZE KOHERANS GRAFİKLERİ




Kontrol Koherans (Kanal 4-12)
HBB Koherans (Kanal 4-12)
AH Koherans (Kanal 4-12)
Kontrol Koherans (Kanal 5-13)
HBB Koherans (Kanal 5-13)
AH Koherans (Kanal 5-13)
Kontrol Koherans (Kanal 6-14)
HBB Koherans (Kanal 6-14)
AH Koherans (Kanal 6-14)
Genlik
Frekans(Hz)


Kontrol Koherans (Kanal 7-15)
HBB Koherans (Kanal 7-15)
AH Koherans (Kanal 7-15)
Kontrol Koherans (Kanal 8-16)
HBB Koherans (Kanal 8-16)
AH Koherans (Kanal 8-16)
Genlik
Frekans(Hz)