



EEG Tutarlılık Analizi ile Multipl Skleroz Hastalığının Belirlenmesi

Detection of Multiple Sclerosis Disease by EEG Coherence Analysis

Büşra Kübra KARACA ve Mehmet Feyzi AKŞAHİN

Biyomedikal Mühendisliği Bölümü
Başkent Üniversitesi
Ankara, Türkiye

kbkaraca@baskent.edu.tr, maksahin@baskent.edu.tr

Ruhsen ÖCAL

Nöroloji Ana Bilim Dalı
Başkent Üniversitesi
Ankara, Türkiye
rocal@baskent.edu.tr

Özetçe— Multipl skleroz (MS), beyin ve omuriliği etkileyen kronik ve inflamatuvar bir hastalıktır. MS'in kesin nedeni bilinmemekle birlikte, hastalığın etiolojisinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörler yer almaktadır. MS'in erken teşhisine yönelik tek bir tanı testinin olmaması ve MS'de görülen klinik özelliklerin diğer hastalıklarla benzer olması ciddi bir problemdir. MS'in erken tespiti önemlidir ve bu nedenle MS ön tanısının hızlı ve güvenilir bir şekilde gerçekleşmesi hastalığın tedavisi ve prognozu için önemlidir. Elektroensefalografi (EEG) sinyalleri beyin ve sinir hastalıkları hakkında önemli bilgiler verir. Bu sebeple önerilen çalışmada EEG sinyalleri kullanılarak ön tanıya katkı sağlayacak bir karar destek sistemi geliştirilmiştir. Bu kapsamda MS hastalarından ve sağlıklı bireylerden alınan EEG sinyallerinin bipolar kanal çiftleri arasında tutarlılık analizi yapılarak belirli frekans bölgelerinden öznitelik çıkarımı yapılmıştır. Elde edilen öznitelikler kullanılarak "Altuzay Diskriminant" sınıflandırıcısı %95.8 doğruluk ile eğitilmiş ve daha sonra sistem test edilmiştir. Sonuç olarak doğruluk, hassasiyet ve özgüllük oranları sırasıyla %91.67, %85.71 ve %100 olarak elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler — multipl skleroz; EEG; Altuzay Diskriminant.

Abstract— Multiple sclerosis (MS) is a chronic and inflammatory disease affecting the brain and spinal cord. Although the exact cause of MS is not known, genetic, environmental and immunological factors are involved in the etiology of the disease. The lack of a single diagnostic test for early diagnosis of MS and the similarity of clinical features in MS to other diseases is a serious problem. Early detection of MS is important, and therefore a rapid and reliable pre-diagnosis of MS is important for the treatment and prognosis of the disease. Electroencephalography (EEG) signals provide important information about brain and nerve diseases. Therefore, in the proposed study, a decision support system has been developed which will contribute to the pre-diagnosis by using EEG signals. In this context, coherence analysis of bipolar channel pairs of EEG signals obtained from MS patients and healthy individuals was performed and feature extraction was performed from certain frequency bands. Using the obtained features, the "Subspace Discriminant" classifier was trained with

95.8% accuracy and then the system was tested. As a result, accuracy, sensitivity and specificity rates were 91.67%, 85.71% and 100%, respectively.

Keywords — multiple sclerosis; EEG; Subspace Discriminant.

I. GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik, otoimmün ve demiyelinizan hastalığıdır. MS'in nedeni bilinmemekle birlikte hastalığın ne zaman ortaya çıkacağı, hastalığın süresi ve semptomları tahmin edilememektedir. Aynı zamanda bu kriterler kişiden kişiye değişmektedir [1,2].

MS'de tipik olan ve sık görülen belirtiler, görme bulanıklığı, çift görme, denge bozulması, duyu ve kuvvet kayıplarıdır. Birçok araştırmacı, bağışıklık sisteminin neden olduğu hasarın sonucu MS'in oluştuğuna inanmaktadır. Bu yüzden, MS bir otoimmün hastalık olarak da tanımlanmaktadır [3]. Beyin, omurilikten ve periferel sinirlerden vücudun tüm bölgelerine sinyaller gönderir. Miyelinli aksonlar elektrik sinyallerini iletir ve nöronlar arasında bağlantı sağlar. MS, aksonları demiyelinize ederek beyinin ve omuriliğin beyaz maddesi üzerinde plak veya lezyonların oluşmasına neden olur [3].

MS, genellikle 20 ile 50 yaş arasında olan ve daha çok 30 yaşın başlangıcındaki gençleri etkilemektedir. Dünya çapında MS ile yaşayan toplam insan sayısının, dünya genelinde 2,5 milyon olduğu tahmin edilmektedir [4]. MS, kadınlarda erkeklere göre en az iki ila üç kez daha yaygındır ve bu da hormonların MS'e yatkınlığı belirlemede önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir [5].

Günümüzde MS'in neden ortaya çıktığı bilim adamları tarafından hala üzerinde çalışılan bir alandır. MS'in kesin nedeni bilinmemekle birlikte tanısı için de çeşitli tanı yöntemleri bulunmaktadır. MS'in tanı aşamasında iyi bir hastalık hikayesi alınması, belirti ve bulguların iyi değerlendirilmesi, ayrıntılı bir sistemik ve nörolojik muayene yapılması gerekmektedir. Bunlara ek olarak, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), beyin omurilik sıvısı analizi ve uyarılmış

potansiyeller (EP) de MS tanısı için önemli rol oynamaktadır [3,6].

MS hastalığı genellikle beyin performansını etkilemekte ve farklı beyin aktivitelerini bozmaktadır. Bu doğrultuda, elektroensefalografi (EEG) analizi, MS ile ilişkili beyin aktivitesinde meydana gelen değişikliklerin saptanması için fonksiyonel bir yöntemin temelini sağlayabilir [7]. EEG, MS hastalığının teşhisi adına beyin performansının gözlemlenmesi için girişimsel olmayan, güvenilir, pratik ve maliyet olarak uygun bir yöntem olabilir.

Literatürde MS'li ilgili az sayıda araştırma EEG'ye dayandırılarak yapılmıştır. Leocani ve ark. MS'de fonksiyonel kortiko-kortikal bağlantıları EEG'nin tutarlılığı ile incelemiş ve MS'de bilişsel bozulmanın, çoğunlukla korteksin hemen altındaki beyaz madde içindeki demiyelinizasyon ve aksonal kayıp ile bağlantılı olan kortiko-kortikal bağlantıların oluşumundan etkilendiğini göstermiştir [8]. Carubba ve ark. beyin elektriksel aktivitesinde artan determinizmin (azalmış karmaşıklık) bazı beyin hastalıklarıyla ilişkilendirilmesinden yola çıkarak MS için benzer bir ilişkinin olup olmadığını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada %80 duyarlılık ve %80 özgüllük elde etmişlerdir [7]. Lenne ve ark. bipolar EEG sinyal çiftleri arasında hesaplanan tutarlılık ve ikili bağıl bilgi yöntemleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde etmişlerdir [9]. Nikzad ve ark. MS'li bireyler ve sağlıklı bireylerin EEG'lerini karşılaştırmak amacıyla yaptıkları çalışma frontal lobdaki delta, teta ve beta dalgalarında, aynı zamanda oksipital lobdaki beta dalgası ile merkezi lobdaki beta dalgası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir [10]. Barrientos ve ark. sağlıklı ve MS'li bireylerden elde ettikleri EEG sinyallerini adaptif bir Ampirik Mod Ayrışımı (AMA) algoritması ve İçsel Mod İşlevleri (IMI) yöntemi ile analiz etmişlerdir. Öznitelik çıkarımı aşamasında zaman serilerinin genel özellikleri, bağlantı analizi ölçümleri ve dinamik sistemler için doğrusal olmayan ölçümler kullanarak destek vektör makinesi (DVM) sınıflandırıcısı ile %67 pozitif tahmin değeri ve %50 negatif tahmin değeri elde etmişlerdir [11].

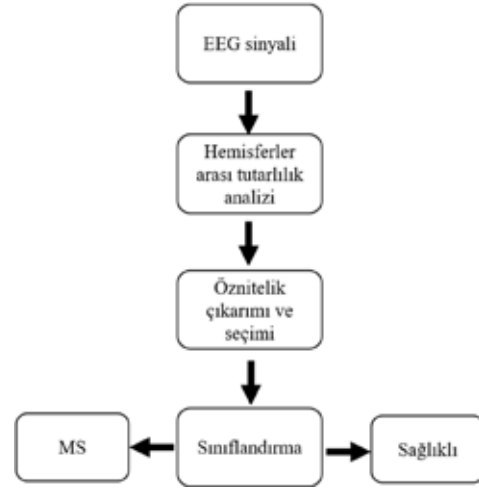
Bu çalışmada ise, literatürde yapılan çalışmalardan yola çıkılarak MS tanısı koyulan bireyler ile sağlıklı bireylerden alınan EEG sinyalleri arasındaki farklılıklar incelenmiş, bu farklılıklar temel alınarak elde edilen öznitelikler ile "Altuzay Diskriminant" sınıflandırıcısı kullanılarak %91.67 doğruluk oranı ile sınıflandırma yapılmıştır.

II. KULLANILAN SINYALLER VE KAYIT ÖZELLİKLERİ

Bu çalışmada, Ankara Başkent Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanan etik kurul izni ile alınan EEG sinyalleri kullanılmıştır. EEG sinyalleri Uluslararası 10-20 elektrot sistemine göre elde edilmiş olup örnekleme frekansı 200 Hz'dir. Yapılan çalışmada 3 adet MS'li birey ve 3 adet sağlıklı bireyden göz kapalı dinlenme durumunda alınan toplam 6 adet EEG sinyali, 30 saniyelik epoklar halinde MATLAB programı yardımıyla incelenmiştir.

III. YÖNTEM VE ANALİZLER

Yapılan çalışmada önerilen yöntemin işlem adımları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Algoritma işlem adımları

A. Tutarlılık Analizi

Tutarlılık, ω frekansının bir fonksiyonu olarak iki zaman serisi x ve y arasındaki lineer senkronizasyonun klasik bir ölçüsüdür [9]. Tutarlılık, belirli bir frekans bandının gücüyle normalize edildiği için, iki sinyalin salınımlarının genliğinden bağımsızdır. İki sinyal arasındaki tutarlılık, güç spektrumları tarafından normalize edilmiş spektral çapraz korelasyondur [8].

$$\Gamma_{xy}(\omega) = \frac{|C_{xy}(\omega)|}{\sqrt{C_{xx}(\omega)C_{yy}(\omega)}} \quad (1)$$

Denklem (1)'de $C_{xx}(\omega)$ ve $C_{yy}(\omega)$, iki zaman serisi x ve y sinyallerine ait özilinti katsayılarının Fourier dönüşümlerini, $C_{xy}(\omega)$ ise çapraz korelasyon katsayılarının Fourier dönüşümlerini ifade etmektedir [12].

$$C_{xy}(\omega) = P_x(\omega) \cdot P_y^*(\omega) \quad (2)$$

Yapılan çalışmada, $P_x(\omega)$ ve $P_y(\omega)$ dağılımlarını hesaplamak için EEG sinyallerinin analizinde sıklıkla tercih edilen Burg yöntemi kullanılmıştır. Burg yöntemi kararlı özbağımlı bir model olup pencereleme işlevine gerek duymaz. Hesaplanmasının kolay ve hızlı olmasının yanında bu yöntem yüksek frekans çözünürlüğüne sahiptir [13].

EEG'nin tutarlılık analizi, farklı kortikal alanlar arasındaki fonksiyonel bağlantıların yararlı bir göstergesidir. Aynı zamanda iki grup arasındaki EEG güç farklılıkları tutarlılık tahminlerini etkilemediğinden, bu özellik farklı popülasyonları karşılaştırırken tutarlılık analizini nispeten güvenli bir yöntem haline getirir [8].

1) *Bipolar Kanal Çiftleri Arası Tutarlılığın Hesaplanması:* Hemisferler arasındaki tutarlılığı değerlendirmek için sol hemisferden elde edilen bipolar kayıtlar (Fp1-F3, F3-C3, C3-P3, P3-O1, O1-T5, T5-T3, T3-F7, F7-Fp1) ile sağ hemisferden

elde edilen bipolar kayıtlar (Fp2-F4, F4-C4, C4-P4, P4-O2, O2-T6, T6-T4, T4-F8, F8-Fp2) kullanılmıştır. Bu doğrultuda, 8 adet bipolar kanal çifti arasındaki tutarlılık hesaplanmıştır.

2) **Öznitelik Çıkarımı:** Bipolar kanal çiftlerinden elde edilen tutarlılık eğrilerinde 0-4 Hz, 5-11 Hz ve 12-20 Hz frekans bölgelerinin altında kalan alanlar, MS ve sağlıklı bireyleri birbirinden ayırabilecek öznitelikler olarak belirlenmiştir.

B. Sınıflandırma

EEG sinyali üzerinde yapılan analizler, MS hastası bireyler ile sağlıklı bireyler arasında önemli derecede farklılık olduğunu göstermektedir. Bu doğrultuda tüm bipolar kanal çiftlerinin tutarlılık değerleri her bir epok için hesaplanarak yukarıda da belirtilen öznitelikler elde edilmiştir. Elde edilen bu değerler ile bir öznitelik matrisi oluşturulmuş ve bu matrisin %50'si sistemin eğitimi, %50'si ise sistemin test edilmesi için ayrılmıştır. Sistem 5 katlamalı çapraz doğrulama (5-fold cross validation) yöntemi kullanılarak eğitilmiştir. Yapılan sınıflandırıcı denemeleri sonucunda en yüksek doğruluk "Altuzay Diskriminant" ile elde edilmiştir.

Topluluk öğrenmesi yöntemleri, birçok makine öğrenme zorluğu için bir çözüm olarak kabul edilir. Bu tür yöntemler, çoklu modelleri eğitip ve tahminlerini birleştirerek, tek bir modelin tahmin performansını geliştirir [14,15]. Böylece bu yaklaşımla, tek bir sınıflandırıcı modeline göre daha yüksek doğruluk oranı elde edilebildiğini göstermiştir. Topluluk yöntemlerinden biri olan Altuzay Diskriminant ise pek çok tahminci için iyi olup hızlı sınıflandırma ve daha az bellek kullanımına yardımcı olur. Ancak doğruluk, verilere bağlı olarak değişir [16].

C. Çalışmanın Başarısının Değerlendirilmesi

Altuzay Diskriminant sınıflandırıcısı kullanılarak eğitilen sistemin doğruluğu, hassasiyeti ve özgüllüğü test verileri aracılığıyla hesaplanarak algoritma başarısı değerlendirilmiştir.

Çalışma kapsamında geliştiren sistemin başarısını değerlendirmek için sırasıyla doğru pozitif (DP), yanlış pozitif (YP), doğru negatif (DN) ve yanlış negatif (YN) değerleri hesaplanmış; hesaplanan değerler ile doğruluk, hassasiyet, özgüllük (3), (4) ve (5) ifadeleri kullanılarak bulunmuştur [17].

$$\text{Doğruluk} = \frac{DP + DN}{DP + DN + YP + YN} \quad (3)$$

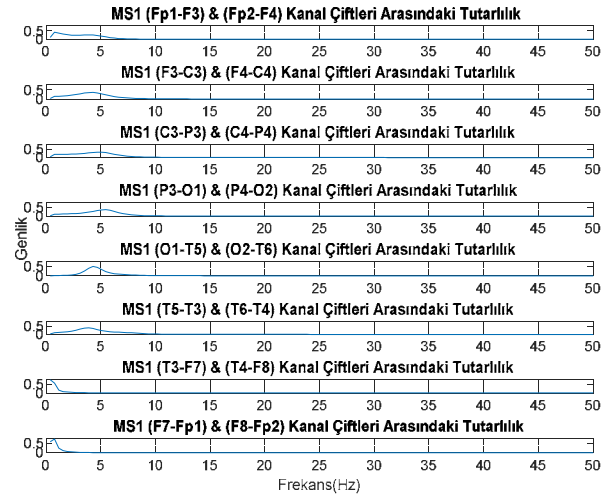
$$\text{Hassasiyet} = \frac{DP}{DP + YN} \quad (4)$$

$$\text{Özgüllük} = \frac{DN}{DN + YP} \quad (5)$$

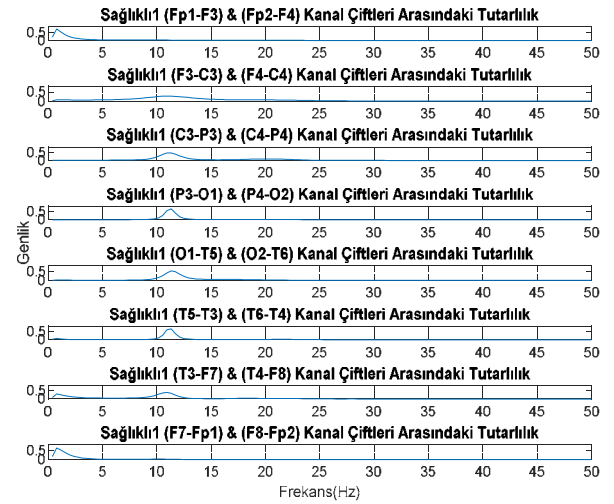
IV. SONUÇ

Bu çalışmada, üç MS hastası ve üç sağlıklı bireye ait olmak üzere 6 adet 4 dakikalık EEG sinyalleri 30 saniyelik epoklar halinde toplamda 48 epok analiz ederek incelenmiştir.

"Yöntem ve Analizler" bölümünde de ifade edildiği gibi 8 adet bipolar kanal çiftleri arasındaki tutarlılık hesaplanmıştır. Şekil 2 ve Şekil 3'de bir MS ve bir sağlıklı birey için tüm hemisferler arası bipolar kanal çiftlerinin tutarlılık grafikleri verilmiştir.



Şekil 2. MS'li bireye ait tutarlılık eğrileri



Şekil 3. Sağlıklı bireye ait tutarlılık eğrileri

MS'li ve sağlıklı bireyleri sınıflandırabilmek için "Öznitelik Çıkarımı" bölümünde de anlatıldığı gibi her bir bipolar kanal çifti için üç öznitelik hesaplanarak oluşturulan eğitim matrisleri sırasıyla sınıflandırıcıya sokulmuştur. Her bir bipolar kanal çiftleri için eğitim ve test sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

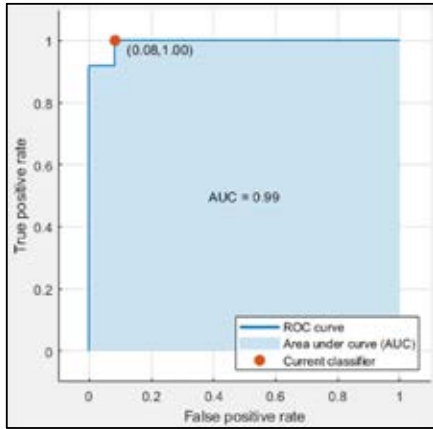
TABLO 1. BIPOLAR KANAL ÇİFTLERİ İÇİN EĞİTİM VE TEST SONUÇLARI

Bipolar kanal çiftleri	Eğitim sonucu	Sınıflandırıcı tipi	Test sonucu
(Fp1-F3) & (Fp2-F4)	%91.7	Karesel Diskriminant	%70.8
(F3-C3) & (F4-C4)	%91.7	Altuzay k-En Yakın Komşuluk (KNN)	%66.7
(C3-P3) & (C4-P4)	%95.8	Altuzay KNN	%45.83
(P3-O1) & (P4-O2)	%83.3	Kübik Destek Vektör Makineleri (DVM)	%50

(O1-T5) & (O2-T6)	%87.5	Karesel Diskriminant	%45.83
(T5-T3) & (T6-T4)	%91.7	Karar Ağacı	%33.3
(T3-F7) & (T4-F8)	%95.8	Hassas KNN	%66.67
(F7-Fp1) & (F8-Fp2)	%95.8	Orta Ölçekli Gauss DVM	%83.3

8 bipolar kanal çifti için hesaplanan öznelikler ayrı ayrı sınıflandırıcıya verildiğinde farklı sınıflandırıcılarla yüksek doğrulukta eğitilmesine rağmen test sonuçlarının değerlendirilmesi aşamasında başarılı sonuçlar elde edilememiştir.

Daha sonra yüksek doğrulukta eğitilen 8 bipolar kanal çifti için üçer öznelikten oluşan toplam 24 özneliğe sahip eğitim matrisi sınıflandırıcıya verildiğinde sistem "Altuzay Diskriminant" sınıflandırıcı yöntemiyle %95.8 doğrulukta eğitilmiştir. Yapılan eğitim sonucu sınıflandırıcının ROC eğrisi Şekil 4'te verilmiştir ve eğri altındaki alan 0.99'tür.



Şekil 4. ROC eğrisi

Sistemin başarısını değerlendirmek amacıyla test verileri ile yapılan test sonucunda doğruluk, hassasiyet ve özgüllük oranları sırasıyla %91.67, %85.71 ve %100 olarak bulunmuştur.

V. TARTIŞMA

MS kronik, ilerleyici ve tedavi edilemeyen bir otoimmün hastalıktır. Erken MS tanısı, tek bir tanı testinden yoksun olması ve sık görülen klinik özelliklerinin farklı hastalıklar ile benzer özellik göstermesinden dolayı önemli bir problemdir. Klinik çalışmalar, erken tanı ve tedavinin MS'in ilerlemesini yavaşlattığını ve gelişimini geciktirdiğini kanıtlamıştır. Bu nedenle, MS gelişme riski taşıyan hastaların doğru tanımlanması ve MS'in ön tanısının hızlı bir şekilde konulması çok önemlidir. MS tanısı için pek çok yöntem mevcuttur. Ancak MS'in hastalık seyrini veya uygulanan tedavi etkilerini izlemeyi amaçlayan bu kayıtlar invaziv ve/veya pahalıdır. EEG ise girişimsel olmayan, uygun maliyetli ve en önemlisi büyük ölçüde mevcut olması ve kullanım kolaylığı nedeniyle MS'in ön tanısında önemli bir rol oynayacağı düşünülmektedir.

Gerçekleştirilen çalışmada, EEG'nin tutarlılık analizi ile farklı bipolar kayıt elektrotlarının altındaki kortikal alanlar arasındaki yapısal ve fonksiyonel bağlantıları ifade etmesinden

yararlanılmıştır. Bipolar kanal çiftlerinin ayrı ayrı eğitilmesinde yüksek doğruluk elde edilmesine rağmen test sonuçlarında düşük doğruluk değerleri bulunmuştur. Bunun nedeninin, eğitim ve test verilerinin rastgele bir şekilde ayrılmasından kaynaklanabileceği düşünülebilir. Bu yüzden bipolar kanal çiftlerinden elde edilen özneliklerin birleştirilmesi yoluna gidilmiştir. Bu sayede literatürdeki çalışmalardan farklı olarak EEG sinyalleri ve "Altuzay Diskriminant" sınıflandırma yöntemi ile yüksek doğrulukla MS ve sağlıklı birey ayırımı yapılmıştır. Sinyaller üzerinde farklı bipolar kanal çiftlerinin kombinasyonları ile incelemeler yapılarak, çalışmada kullanılan veri ve epok sayısı artırılarak sistemin başarısının artırılacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Tullman, M. J. (2013). Overview of the epidemiology, diagnosis, and disease progression associated with multiple sclerosis. *The American journal of managed care*, 19(2 Suppl), S15-20.
- [2] Faisal, M., Ahmed, M., Ahmed, A., & Bunyan, R. F. (2017, May). Multiple Sclerosis Prediction and Assessment Approaches: A Comparison Framework. In 2017 9th IEEE-GCC Conference and Exhibition (GCCCE) (pp. 1-9). IEEE.
- [3] Torabi, A., Daliri, M. R., & Sabzposhan, S. H. (2017). Diagnosis of multiple sclerosis from EEG signals using nonlinear methods. *Australasian physical & engineering sciences in medicine*, 40(4), 785-797.
- [4] Milo, R., & Miller, A. (2014). Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmunity reviews*, 13(4-5), 518-524.
- [5] <https://www.nationalmssociety.org/>
- [6] Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2017). Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell Journal (Yakhteh)*, 19(1), 1.
- [7] Carrubba, S., Minagar, A., Chesson, A. L., Frilot, C., & Marino, A. A. (2012). Increased determinism in brain electrical activity occurs in association with multiple sclerosis. *Neurological research*, 34(3), 286-290.
- [8] Leocani, L., Locatelli, T., Martinelli, V., Rovaris, M., Falautano, M., Filippi, M., ... & Comi, G. (2000). Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(2), 192-198.
- [9] Lenne, B., Blanc, J. L., Nandrino, J. L., Gallois, P., Hauteceaur, P., & Pezard, L. (2013). Decrease of mutual information in brain electrical activity of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Behavioural neurology*, 27(2), 201-212.
- [10] Nikzad, B., Taheragdam, A., Oskoei, D. S., Hashemi, T., & Roshangar, L. (2016). Comparison of Electroencephalography in Patients with Multiple Sclerosis and Normal People. *Journal of Experimental and Clinical Neurosciences*, 3(1), 1-4.
- [11] Barrientos, R. V., Schaerer, C., Torres, M. G., & Marrufo, M. V. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis from EEG signal analysis using Empirical Mode Decomposition and Support Vector Machine. *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, 6(2).
- [12] Akşahin, M. F., Aydın, S., Firat, H., Eroğul, O., & Ardiç, S. (2010, April). Classification of sleep apnea types using EEG synchronization criteria. In 2010 15th National Biomedical Engineering Meeting (pp. 1-4). IEEE.
- [13] Aydın, S. (2008, April). Model order sensitivity of Burg Method for EEG diagnosis. In 2008 IEEE 16th Signal Processing, Communication and Applications Conference (pp. 1-2). IEEE.
- [14] Sagi, O., & Rokach, L. (2018). Ensemble learning: A survey. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Data Mining and Knowledge Discovery*, 8(4), e1249.
- [15] Parvin, H., Alinejad-Rokny, H., Minaei-Bidgoli, B., & Parvin, S. (2013). A new classifier ensemble methodology based on subspace learning. *Journal of Experimental & Theoretical Artificial Intelligence*, 25(2), 227-250.
- [16] Yadav, S., & Shukla, S. (2016, February). Analysis of k-fold cross-validation over hold-out validation on colossal datasets for quality classification. In 2016 IEEE 6th International Conference on Advanced Computing (IACC) (pp. 78-83). IEEE.
- [17] Fawcett, T. (2006). An introduction to ROC analysis. *Pattern recognition letters*, 27(8), 861-874.