

İlinti Tabanlı Öznitelik Seçme ile Farklı Sınıflandırma Yöntemleri Kullanılarak Bipolar Hastalığının Teşhisi

Diagnosis of Bipolar Disease Using Correlation-Based Feature Selection with Different Classification Methods

Ozkan Cigdem*, Aysu Sulucay†, Arif Yılmaz‡, Kaya Oguz§, Hasan Demirel¶, Omer Kitis||, Cagdas Eker**, Ali Saffet Gonul**, and Devrim Unay†

* Özhak Engineering Ltd. Co., Izmir, Turkey

†Department of Biomedical Engineering, Izmir University of Economics, Izmir, Turkey

‡Department of Electrical and Electronics Engineering, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

§Department of Computer Engineering, Izmir University of Economics, Izmir, Turkey

¶Department of Electrical and Electronics Engineering, Eastern Mediterranean University, Famagusta, Via Mersin 10, Turkey

||Department of Neuroradiology, SoCAT Lab and Affective Disorders, School of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

**Department of Psychiatry, SoCAT Lab and Affective Disorders, School of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

Özetçe —3-boyutlu manyetik rezonans görüntüleme (3B-MRG) ve bilgisayar tabanlı teşhis (BTT) kullanımıyla bipolar hastalığının teşhisi son yıllarda yaygın bir şekilde çalışılmaktadır. Bu bildiri, voksel tabanlı morfolometri (VTM) kullanılarak, bipolar bozukluğu olan hastaların ve kontrol grubunun beyinlerinin gri ve beyaz cevherlerindeki yapısal değişiklikler karşılaştırılmıştır. Gri ve beyaz cevherlerin 3B maskelerini elde etmek için iki örneklemlili t-testi yöntemi ve kovaryant olarak çalışma gruplarının toplam beyin hacimleri (TBH) kullanılmıştır. Bipolar hastalığının teşhisinde gri ve beyaz cevherlerin etkilerini ayrı ayrı analiz etmenin yanı sıra birlikte incelemek için bu iki cevher verileri bir matriste birleştirilerek yeni bir veri elde edilmiştir. Elde edilen bu 3B maskelerdeki öznitelikler ilinti tabanlı öznitelik seçme (CTÖS) yöntemi ile sıralanmış, sıralanan bu özniteliklerin ne kadarının kullanılacağı Fisher kriteri (FK) ile belirlenmiş ve seçilen öznitelikler farklı sınıflandırma yöntemleri kullanılarak bipolar hastası veya sağlıklı kontrol grubu olarak sınıflandırılmıştır. Bu çalışma 26 bipolar bozukluğu olan hasta ve 38 kontrol grubu kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, bipolar hastalığının teşhisinde Naive Bayes (NB) sınıflandırma yönteminin diğer dört sınıflandırma algoritmasından daha yüksek sınıflandırma doğruluğu sağladığını göstermiştir. Bunun yanı sıra, gri ve beyaz cevherlerin birlikte incelenmesinin sadece gri veya sadece beyaz cevherin incelenmesinden daha yüksek sınıflandırma doğruluğu gösterdiği elde edilmiştir. Sınıflandırma doğrulukları sadece gri cevher kullanıldığında %72.92, sadece beyaz cevher kullanıldığında %78.33 ve bu iki cevher birlikte kullanıldığında %80.00 olarak elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler—Bipolar bozukluk, İlinti Tabanlı Öznitelik Seçme, Naive Bayes, DARTEL.

Abstract—Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging (3D-MRI) and Computer-Aided Detection (CAD) have been widely studied in the detection of bipolar disorder (BD). In this

study, the structural alterations at the grey matter (GM) and white matter (WM) of BD subjects versus healthy controls (HCs) have been compared using Voxel-Based Morphometry (VBM). In order to obtain 3D GM and WM masks, the two sample t-test method and total intracranial volumes of BD and HC as a covariate have been utilized. In addition to analyzing effects of GM and WM tissue maps separately in the detection of BD, impacts of both GM and WM ones are studied by concatenating them in a matrix. The correlation-based feature selection (CFS) feature ranking method is applied to the obtained 3D masks to rank the features, the number of selected top-ranked features are determined using a Fisher criterion (FC) approach, and different classification algorithms are used to classify BD apart from HCs. In this study, 26 BDs and 38 HCs data are used. The experimental results indicate that the classification accuracy of Naive Bayes outperforms the other four classification algorithms used in this study. Additionally, concatenation of GM and WM tissue maps enhances the classification performances of using GM-only and WM-only ones. The classification accuracies obtained for GM, WM, and their concatenation are 72.92%, 78.33%, and 80.00% respectively.

Keywords—Bipolar disorder, Correlation-Based Feature Selection, Naive Bayes, DARTEL.

I. GİRİŞ

Bilgisayar tabanlı teşhisin kullanılması ile nöroanatomik hastalıkların tanısı üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda önemli ölçüde artmıştır [1]–[3]. Beyindeki morfolojik bozulmalardan kaynaklanan birçok hastalık bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir [3], [4]. Bipolar bozukluk bu hastalıklardan biridir ve yaklaşık olarak her yüz kişiden birinde görülen, çoğunlukla 15-25 yaş aralığında başlayan ve bireylerin tüm ömrü boyunca devam eden kronik



bir hastalıktır [4], [5]. Günümüzde bipolar bozukluk tanısı, klinisyenlerin hastayla ve yakınlarıyla yaptığı görüşmeler ve bir grup ölçekler doğrultusunda konmaktadır [6], [7]. Klinisyenlerce konulan tanının hassas olmaması ve tedavi sürecinin gecikebilmesiyle tedaviye başlamada geç kalınma durumu meydana gelebilmektedir [8]. Olası problemlerin önüne geçebilmek amacıyla, hastalığın teşhisinde bilgisayar teknolojilerinin kullanılması son yıllarda dikkat çeken araştırma alanlarından biridir [2], [4], [6]. Literatürde yapısal MRG tekniğinin yüksek çözünürlüğünün olması, elde edilmesinin kolay olması, vücuda herhangi bir maddenin enjekte edilmesini gerektirmediği ve iyi kontrastının olması sebebiyle bipolar hastalığının teşhisinde sıkça kullanıldığı görülmektedir [4], [5], [9]. Gruplar arası karşılaştırmayı daha iyi yapabilmek ve yapısal MRG görüntülerindeki morfolojik farklılıkların olduğu bölgeleri daha doğru ve hassas belirlemek için, bu çalışmada VTM ile birlikte lie cebirinin üssünün alınmasıyla difeomorfik anatomik çakıştırma (DARTEL) yöntemi kullanılmıştır [3]. VTM kullanılarak tüm veriler sırasıyla bölütlenmiş, düzgelenebilir, kiplenmiş ve filtrelenmiştir [4], [10].

Yapısal MRG verilerinin ön işleminin ardından, gruplar arasında farklılık gösteren ilgili vokselleri (VOI) elde edebilmek adına, tüm beyin VTM analizi kullanılarak voksel-voksel karşılaştırılmıştır [10]. 3B ilgili vokseller olan gri ve beyaz cevher maskelerinin oluşumunda kovaryant olarak toplam beyin hacmi ve model oluşumunda t-kontrast kullanılmıştır [3]. 3B gri ve beyaz cevher maskeleri aynı matriste yan yana konularak iki cevher maskelerini de içeren yeni bir 3B maske elde edilmiştir. Çalışmalar sadece gri cevher, sadece beyaz cevher ve bu iki cevherin aynı matriste birleştirilerek elde edilen yeni veri için yapılmıştır. Bu bildiriye, maskelenmiş verilerdeki öznelilikler, ilinti tabanlı öznelilik seçme yöntemiyle sıralanmıştır ve sınıflandırmada kullanılacak en önemli verilerin seçimi FK tekniği kullanılarak yapılmıştır [10]. Seçilen öznelilikler, beş farklı sınıflandırma algoritmasıyla kullanılarak, bipolar hastalarıyla kontrol grubu sınıflandırılmıştır ve bu algoritmaların sınıflandırma başarımları karşılaştırılmıştır. Deney sonuçları bipolar bozukluğun teşhisinde, Naive Bayes sınıflandırma yönteminin diğer dört yöntemden daha yüksek sınıflandırma doğruluğu sağladığını göstermiştir. Ayrıca bipolar hastalığının teşhisinde, sadece beyaz cevher verilerinin kullanımının sadece gri cevher verilerinin kullanımından daha yüksek sınıflandırma doğruluğu sağladığı; gri ve beyaz cevher verilerinin birlikte kullanımının da her birinin ayrı ayrı kullanımından daha yüksek sınıflandırma doğrulukları sağladığı görülmüştür. En yüksek sınıflandırma doğrulukları sadece gri cevher verisi kullanıldığında %72.92, sadece beyaz cevher verisi kullanıldığında %78.33, gri ve beyaz cevher verileri birlikte kullanıldığında %80.00 olarak elde edilmiştir.

Bildirinin 2. bölümünde, çalışmada kullanılan istatistiksel veriler yer alırken, 3. bölümünde hastalığın tanısı için tasarlanan bilgisayar tabanlı teşhis yöntemi, 4. bölümünde elde edilen deney sonuçları ve 5. bölümünde çalışmadan çıkarılan sonuçlar verilmektedir.

II. BİPOLAR HASTALIĞININ TEŞHİSİNDE KULLANILAN VERİLER

Bu bildirinin oluşumunda kullanılan veriler, tüm deneklerin çalışmaya katıldığını yazarak bildirmesiyle toplanmıştır ve Ege

Üniversitesi Etik Komitesi bu verilerin kullanılmasıyla yapılan çalışmalarını onaylanmıştır.

A. MRG Verilerinin Elde Edilmesi

MRG 12 kanallı kafa matris bobini olan 3.0 Tesla tarayıcısında (Siemens Magnetom Verio, Numaris/4, Syngo MR B17, Erlangen, Almanya) elde edilmiştir. MRG tarama protokolü, BLADE teknikli T2 ağırlıklı aksel turbo dönme yankı (TSE) dizisinden [yankı süresi (TE)=117 ms, tekrarlama zamanı TR=2.500 ms, kesit kalınlığı=5 mm, kesit sayısı=20, kesitler arası boşluk=1.8mm, voksel boyutu=0.6x0.6x5.0 mm, FOV=200, Nex=1 GRAPPA faktörü=2], 3D koronal düzlemde koyu akışkan dizisinden [TR=5.000 ms, TE=399 ms, evirme süresi (TI)=1,800 ms, kesit kalınlığı=4mm, kesit sayısı=44, kesitler arasında boşluk olmayan, matrix=258 x 256, voksel boyutu=1x1x4 mm, FOV= 250, Nex=1, GRAPPA faktörü=2] ve sagittal T1-ağırlıklı 3D mknatslamayla hazırlanmış hızlı gradyan yankı edinimi (MPRAGE) dizisinden [TR=1,600 ms, TE=221 ms, TI=900ms, FA=9, kesit kalınlığı=1mm, kesit sayısı=160, kesitler arası boşluk olmayan, matrix=246x 256, voksel boyutu=1x1x1 mm, FOV=256, Nex= 1, GRAPPA faktörü= 2] oluşmaktadır.

B. Veriler

Bu bildiri, 26 bipolar bozukluğu olan hastadan (ortalama yaş±standart sapma (SD)= 43.12±7.03, yaş aralığı: 33–59, cinsiyet: 12E-14K) ve 38 sağlıklı kontrol grubundan (ortalama yaş±SD= 41.47±8.05, yaş aralığı: 29–63, cinsiyet: 15E-23K) alınan verilerle gerçekleştirilmiştir.

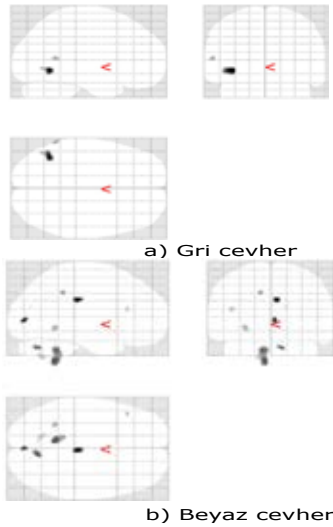
III. BİPOLAR HASTALIĞININ TEŞHİSİ METEDOLOJİSİ

Bu kısımda, bipolar hastalığının teşhisinde bilgisayar teknolojilerinin kullanılması metodolojisi incelenmektedir.

A. MRI Verilerinin Ön İşlemesi ve İstatistiksel Analizler

İstatistiksel parametre haritalaması (SPM12) paketinin kullanılarak, T1-ağırlıklı 3D yapısal MRG verilerinin ön işlemesi yapılmıştır. VTM, kontrol grubunu referans olarak tüm beyin yapısını voksel-voksel karşılaştırır ve bu oluşturduğu taslakları farklı olan tüm vokselleri deforme olmuş doku olarak niteler. Bu bildiriye 3D görüntüler, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Bölümü'nden NifTi formatında alınmıştır. Öncelikle, tüm görüntüler, merkezleri ön komisür olacak şekilde yeniden hizalandı. Daha sonra, VTM'de yer alan beyinin altı farklı doku haritası kullanılarak tüm beyin bölütlendi. Bu çalışmada yapısal bozulmaları en belirgin şekilde içermeleri dolayısıyla sadece gri ve beyaz cevher verileri kullanıldı [3]. Bölütleme ön işleminden sonra, MRG verileri VTM ile DARTEL yaklaşımının birlikte kullanılmasıyla düzgelendi. Verilerdeki deformasyonları elde edebilmek için DARTEL'de mevcut bulunan ve 555 sağlıklı kontrol grubundan oluşturulan taslak kullanıldı. Daha sonra veriler, linear olmayan bozulmaları içeren Montreal Nörolojik Enstitüsü tarafından oluşturulan uzaysal düzleme çakıştırıldı. Bölütlenmiş, VTM ve DARTEL ile düzgelenebilir verilerle, farklı boyutlardaki beyinlerin toplam doku miktarını koruyacak şekilde işlem uygulayan kipleme yapıldı. Son olarak, Gaussian radyal taban fonksiyonu ile veriler 8mm yarı-doruk genişliğinde

filtrelenmiştir. Belirtilmeyen diğer parametreler değiştirilmeyerek, varsayılan değerlerinde tutulmuştur. 3B maskeleri elde edebilmek için doğrusal genel bir model oluşturuldu. Model oluşumunda voksel tabanlı iki örneklemlili t-testi istatistiksel metodu kullanıldı. Modelin parametreleri VTM kullanılarak elde edildi. Bipolar bozukluğu, hastaların beyininde atropilere sebep olduğu varsayılarak ve $p < .001$ düzeltilmemiş olan eşil değeri kullanılarak karşılaştırılan iki grup arasında farklı olan vokseller elde edildi. Bu çalışmada, t-contrast hem gri hem de beyaz cevher için ayrı ayrı [Bipolar_Hastası Kontrol]=[-1 1] olarak belirlenmiştir. Elde edilen 3B gri cevher ve beyaz cevher maskeleri Şekil 1'de gösterilmiştir. İşlemlerin tamamı sadece gri cevher ve sadece beyaz cevher kullanılarak ayrı ayrı gerçekleştirildi. Ön işleme ve 3B VOI'lerden oluşan maskelerin elde edilmesini anlatan şema Şekil 2'de verilmiştir.



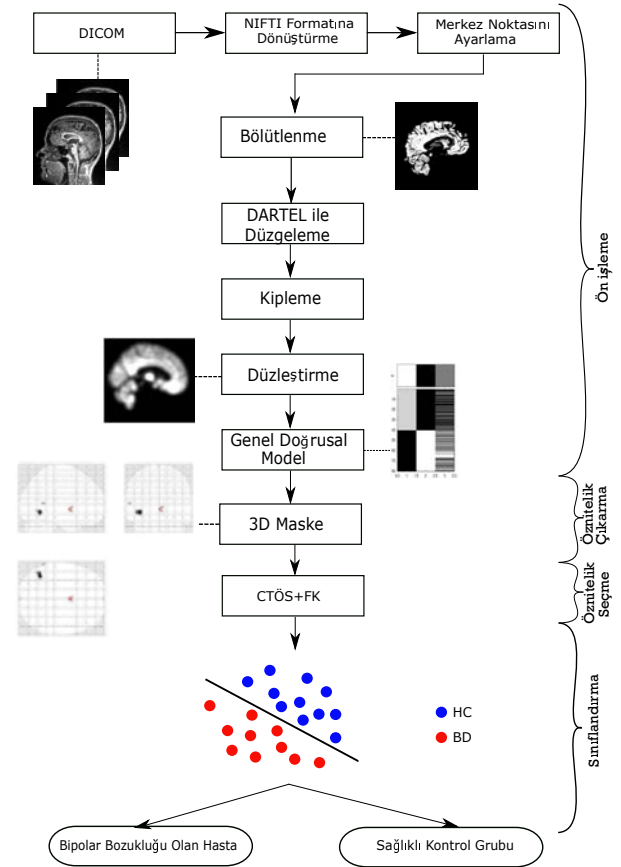
Şekil 1. t-contrast:[Bipolar_Hastası Kontrol]=[-1 1] için 3B gri ve beyaz cevher haritaları.

B. Öznitelik Seçimi

3B gri ve beyaz cevher doku haritalarından ve bu iki doku haritasının birleşiminden elde edilmiş ilgili vokseller, işlenmiş öznitelikler olarak ele alınmıştır. 3B ilgili voksellerden oluşan maskeleme işlemiyle verinin boyutu önemli ölçüde azalmış olmasına rağmen, denek sayısının öznitelik sayısından fazla olması sebebiyle, ilgili öznitelikleri koruyarak artıklı ve ilgi dışı olanları incelemelerden hariç tutmak amacıyla öznitelik seçimi yapılmalıdır. Bu bildiride, yüksek boyutlu veriden, en ayırt edici özellikleri seçmek için CTÖS yöntemi kullanıldı ve öznitelikler içerdikleri bilgiye göre sıralandı [10]. En ayırt edici özellikleri seçmek için, tüm farklı boyutlardaki öznitelik vektörlerinin bir FK değeri hesaplandı ve vektör boyutunun FK değerini maksimum yaptığı anda optimal sayıdaki en ayırt edici özellikler seçilmiş oldu [10]. Böylelikle, yüksek boyutlu veriler daha düşük boyutlu hale geldi ve işlem süresi kısalmış oldu. Öznitelik seçimi ile ilgili detaylı bilgi [10]'da yer almaktadır.

C. Sınıflandırma Yöntemleri

Öznitelik seçim işleminin ardından, seçilen öznitelikler kullanılarak sınıflandırma işlemi yapıldı. Bu çalışmada, beş farklı



Şekil 2. VTM ile DARTEL kullanılarak ön işlemin yapılması ve hasta-kontrol grubu sınıflandırma yöntemini özetleyen sistem mimarisi.

sınıflandırma algoritmasıyla bipolar hastalarının kontrol grubundan ayrı sınıflandırılması incelendi. Kullanılan bu algoritmalar k-en yakın komşu (kNN), NB, topluluk torbalı ağaç (EBT), topluluk altuzay ayırtaç (ESD) ve destek vektör makineleri (SVM) şeklindedir [10], [11]. Sınıflandırıcının performansını değerlendirmek için, ikili çapraz geçerlilik sınavması ile ızgara üzerinde arama prosedürü birleştirilmiştir [10]. Bu çalışmada, $K_1 = 10$ ve $K_2 = 10$ parametreleri kullanılmıştır. CTÖS kullanarak öznitelik seçme faaliyeti, kullanılan sınıflandırma algoritmasının ikili çapraz geçerlilik sınavmasının dış döngüsünde gerçekleştirilmektedir. Bu bildiride kullanılan sınıflandırma algoritmalarının detayları [10]'de yer almaktadır.

IV. DENEYSEL SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bipolar bozukluğu olan hastalarla kontrollerin sınıflandırılması 3B-MRG verileri, bilgisayar tabanlı tanı, SPM12 paketi ve VTM yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Bölütlenmiş, düzeltilmiş, kiplenmiş ve filtrelenmiş 3B MRG verilerinden genel doğrusal bir model elde etmek için toplam beyin hacmi kovaryant olarak kullanıldı ve bipolar hastalığının, beyinde kontrol grubuna göre küçülmelere sebep olduğu varsayımıyla model oluşturuldu. Oluşturulan model, VTM'de t-contrast olarak yer almaktadır ve bu çalışmada tanımlanan t-contrast ile kontrol grubunun beyin hacminin hastalarinkinden daha büyük olduğu beyin cevher bölgeleri incelenmiştir. [4] ve [5] çalışmalarında bipolar hastalığının teşhisi sadece gri cevher

Tablo I. GRI CEVHER, BEYAZ CEVHER VE İKİ CEVHERİN BİRLİKTE KULLANILMASIYLA BİPOLAR HASTALIĞININ TEŞHİSİNDE FARKLI SINIFLANDIRMA ALGORİTMALARININ PERFORMANSLARI.

SINIFLANDIRMA YÖNTEMİ	GC			BC			GC+BC		
	DOĞ*	DUY*	ÖZG*	DOĞ*	DUY*	ÖZG*	DOĞ*	DUY*	ÖZG*
KNN	51.25	41.67	60.83	66.67	63.33	70.00	71.67	71.67	71.67
NB	72.92	70.00	75.83	78.33	70.00	86.67	80.00	78.33	81.67
ESD	70.00	56.67	83.33	72.08	51.67	92.50	74.17	56.67	91.67
EBT	70.00	56.67	83.33	73.33	51.67	95.00	73.33	55.00	91.67
SVM	57.08	35.00	79.17	64.58	36.67	92.50	68.33	36.67	100

* DOĞ:doğruluk(%), DUY:duyarlılık(%), ÖZG:özgüllük(%), GC:gri cevher, BC:beyaz cevher.

verisi kullanılarak ele alınmıştır. Bu bildiride farklı olarak beyaz cevher verisi ve gri ve beyaz cevherin birleşiminden elde edilen veri de çalışılmıştır. t-kontrast hem gri hem de beyaz cevher için ayrı ayrı [Bipolar_Hastası Kontrol]=[-1 1] olacak şekilde belirlenmiştir. Sadece gri ve sadece beyaz cevher için 3B maskeler elde edildikten sonra, iki cevherin etkisini birlikte incelemek için bu iki cevher aynı matriste yan yana konularak yeni bir veri elde edildi. Bu veri için de CTÖS yöntemiyle öznelik sıralama, FK ile kullanılacak özneliklerin seçiminin kararı ve farklı algoritmalar kullanılarak sınıflandırma çalışmaları yapılmıştır. Tablo I'de verilen deney sonuçları, sadece beyaz cevherin kullanılmasının sadece gri cevherin kullanılmasına göre daha yüksek sınıflandırma doğruluğu sağladığını; gri ve beyaz cevher verilerinin birleştirildiği verinin kullanılmasının sadece gri veya sadece beyaz cevher kullanılmasından daha yüksek sınıflandırma doğruluğu sağladığını göstermektedir. Buna göre, tüm sınıflandırma algoritmalarında iki beyin cevherinin birlikte kullanılmasının en yüksek sınıflandırma doğruluğu sağladığı sonucuna varılıyor. Sonuç olarak, iki cevherin birleştirilerek incelenmesinin bipolar bozukluk tanısında daha başarılı sınıflandırma sağlayacağı anlaşılmıştır. Ayrıca, Tablo I'de görüleceği üzere, performansları karşılaştırılan beş farklı sınıflandırma algoritmasından, NB yönteminin en yüksek sınıflandırma doğruluğunu sağladığı görülmektedir. Kullanılan bu sınıflandırma yöntemleriyle önerilen metodolojinin doğruluğu test edilmiştir ve literatürdeki sınıflandırma doğruluklarıyla karşılaştırıldığında önerilen metodun umut vaat ettiği görülmüştür. Bu çalışmanın devamında, farklı öznelik yöntemleriyle farklı sınıflandırma algoritmalarının kullanılması, bipolar hastalarının sağlıklı kardeşlerinin de çalışmaya dahil edilmesi, hastalığın beyinde oluşturduğu küçülmelerin yanı sıra beyinde meydana gelen tüm yapısal değişikliklerin incelenmesi konuları incelenecektir.

V. SONUÇLAR

Bipolar hastalığının 3B-MRG görüntülerinin ve makine öğrenmesinin birlikte kullanılmasıyla teşhisi üzerine yürütülen çalışmalar son yıllarda önemli oranda artmıştır. Bu çalışmada sadece gri cevherin, sadece beyaz cevherin ve bu iki cevherin birleşiminin hastalık teşhisi üzerindeki etkisi incelenmiştir. İliinti tabanlı öznelik seçme yöntemiyle öznelikler sıralanmış ve sıralanan bu özneliklerden hangilerinin kullanılacağı FK kullanılarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, beş farklı sınıflandırma algoritmasının bipolar hastalarının kontrol grubundan ayrı sınıflandırılmasındaki performansı üzerine çalışılmıştır. Deney sonuçları tüm sınıflandırma algoritmaları için, sadece beyaz cevher verisinin kullanımının sadece gri cevher verisinin kullanımından daha yüksek sınıflandırma doğruluğu sağladığı; gri ve beyaz cevher verilerini birlikte kullanımının ise iki cevher verisinin ayrı ayrı kullanımından daha yüksek sınıflandırma doğruluğu sağladığı görülmüştür. Bununla birlikte,

Naive Bayes sınıflandırma yönteminin, bipolar hastalığının teşhisi, diğer dört metoda göre daha yüksek sınıflandırma doğruluğu ile yaptığı görülmüştür.

KAYNAKÇA

- [1] F. Alimardani, J. Cho, R. Boostani, and H. Hwang, "Classification of bipolar disorder and schizophrenia using steady-state visual evoked potential based features," *IEEE Access*, vol. 6, pp. 40379–40388, 2018.
- [2] P. Favre and et al., "Classification of patients with bipolar disorder based on dti data: Relationship with clinical dimensions," *Biological Psychiatry*, vol. 83, no. 9, 2018.
- [3] O. Cigdem, I. Beheshti, and H. Demirel, "Effects of different covariates and contrasts on classification of parkinson's disease using structural mri," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 99, pp. 173 – 181, 2018. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482518301136>
- [4] C. Eker, F. Simsek, E. E. Yilmazer, O. Kitis, C. Cinar, O. D. Eker, K. Coburn, and A. S. Gönül, "Brain regions associated with risk and resistance for bipolar i disorder: a voxel-based mri study of patients with bipolar disorder and their healthy siblings," *Bipolar Disorders*, vol. 16, no. 3, pp. 249–261, 2014. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bdi.12181>
- [5] A. Sarıççek, N. Yalın, C. Hidroğlu, B. Çavuşoğlu, C. Taş, D. Ceylan, N. Zorlu, E. Ada, Z. Tunca, and A. Özerdem, "Neuroanatomical correlates of genetic risk for bipolar disorder: A voxel-based morphometry study in bipolar type i patients and healthy first degree relatives," *Journal of Affective Disorders*, vol. 186, pp. 110 – 118, 2015. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032715301919>
- [6] W. F. Parker, R. J. Gorges, Y. N. Gao, Y. Zhang, K. Hur, and R. D. Gibbons, "Association Between Groundwater Lithium and the Diagnosis of Bipolar Disorder and Dementia in the United StatesGroundwater Lithium and the Diagnosis of Bipolar Disorder and Dementia in the United StatesLetters," *JAMA Psychiatry*, vol. 75, no. 7, pp. 751–754, 07 2018. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.1020>
- [7] A. M. Patella, K. Jansen, T. de Azevedo Cardoso, L. D. de Mattos Souza, R. A. da Silva, and F. M. da Cunha Coelho, "Clinical features of differential diagnosis between unipolar and bipolar depression in a drug-free sample of young adults," *Journal of Affective Disorders*, vol. 243, pp. 103 – 107, 2019. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032718307924>
- [8] P. Conus, C. Macneil, and P. D. McGorry, "Public health significance of bipolar disorder: implications for early intervention and prevention," *Bipolar Disorders*, vol. 16, no. 5, pp. 548–556, 2014. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bdi.12137>
- [9] M. A. M. M. J. S. A. F. S. Rocha Rego V, Jogia J, "Examination of the predictive value of structural magnetic resonance scans in bipolar disorder: a pattern classification approach," *Psychol Med.*, vol. 44, no. 3, pp. 519–32, 2013.
- [10] O. Cigdem and H. Demirel, "Performance analysis of different classification algorithms using different feature selection methods on parkinson's disease detection," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 309, pp. 81 – 90, 2018. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165027018302528>
- [11] C.-C. Chang and C.-J. Lin, "LIBSVM: A library for support vector machines," *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology*, vol. 2, pp. 27:1–27:27, 2011, software available at <http://www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm>.