



## Tekrarlı Transkraniyal Manyetik Uyarım Tedavi Yöntemi Sonucunun EEG Tabanlı Tahmin Edilmesi

### EEG Based Prediction of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment Response

Serhat Özeker<sup>1</sup>, Türker Tekin Ergüzel<sup>2</sup>

Bilgisayar Mühendisliği Bölümü  
Üsküdar Üniversitesi

<sup>1</sup> serhat.ozekes@uskudar.edu.tr

<sup>2</sup> turker.erguzel@uskudar.edu.tr

#### Özetçe

Majör depresif bozukluk (MDB) tedavisinde farmakolojik olmayan bir yaklaşım olan tekrarlı transkraniyal manyetik uyarım (t-TMU) tedavi yönteminin, elektroensefalografi (EEG) ile birlikte kullanılması beyindeki fonksiyonel bağlantıların araştırılmasında etkin bir yöntemdir. Bu çalışmada EEG spektrumunun mutlak ve göreceli güç değerleri kullanılarak hesaplanan tedavi öncesi kordans değerleri kullanılarak MDB hastalarının t-TMU tedavisine cevap verip veya vermeyecekleri tespit edilmiştir. t-TMU tedavisinin sonuçlarının tahmin edilmesi için tedavi öncesi kordans değerleri kullanılarak yapay sinir ağları eğitilmiş ve sınıflandırma performansı 10-katlı çapraz doğrulama ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar t-TMU tedavi yöntemine cevap veren hastaların %93.33 duyarlılık ile tahmin edilebileceğini göstermektedir.

#### Abstract

*A non-pharmacological form of therapy for treating major depressive disorder (MDD) is repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). For investigating the functional connectivity in the brain, using rTMS with electroencephalogram (EEG) is an efficient way. In this study pre-treatment cordance values are computed using absolute and relative power of EEG spectra and using these values MDD subjects were classified into responder or non-responder classes. An artificial neural network (ANN) based classification was carried out on pre-treatment cordance to predict the response of rTMS treatment and 10-fold cross-validation (CV) was used in evaluating the classification performance. The results show that it is possible to predict rTMS treatment responders with a sensitivity of 93.33%.*

#### 1. Giriş

Majör depresif bozukluk (MDB), kronik, tekrarlayan ve düzelen bir hastalık olarak kabul edilir. Hastaların büyük bir kısmı (% 30-50) başlangıç antidepresan tedavisinde iyileşme gösteremezler [1]. Hastaların büyük bir kısmının antidepresanlara başarısız yanıt vermesi bir yana, doğru hasta için doğru tedaviyi belirleme yöntemlerine ihtiyaç vardır [2].

TMU, elektrokonvülsif tedaviye kıyasla daha az invaziv ve daha az ağrılı tedavi süreci olarak öne sürülmüştür [3,4]. MDB tedavi sonucunu öngörmeye klinik faktörlerin değeri son derece sınırlıdır ve biyomarkere doğru bir kayma görülmektedir. Çalışmalar öncelikle nörofizyolojik EEG biyomarkerları [5,6] ve fonksiyonel beyin görüntüleme biyomarkerleri [7,8] ile başlamış ve teta ve delta frekans bantlarında frontal kantitatif EEG (K-EEG) kordans değerlerinin değişim gösterdiği ve öngörü etkisi olduğu görülmüştür. Önemli sayıda araştırma, antidepresan ilaç etkilerinin EEG’de fizyolojik olarak saptanabileceğini göstermektedir. K-EEG kordans, tedavi yanıtını tahmin etmek için kullanılan önemli biyomarkerlerden birisidir. Kordans bölgesel serebral perfüzyon ile güçlü bir korelasyon gösteren EEG spektrum yöntemidir.

Çeşitli çalışmalarda MDB için t-TMU tedavi yöntemi başarısının tahmini için istatistiksel yöntemler kullanılmıştır [7-13]. Bir pilot çalışmada [12] antidepresan cevabı tahmini için EEG sinyalleri makine öğrenme yöntemleri ile incelenmiş, diğer bir çalışmada da [10] MDB hastalarının antidepresan tedavi yanıtının tespiti için K-EEG prefrontal kordans değerlerindeki değişim bakılmıştır. Çeşitli çalışmalar da t-TMU’ya odaklanmış ve MDB tedavisindeki verimini minimum yan etkiyle ortaya koymuştur.

Bu çalışmada istirahat hali K-EEG kordans değerleri ile yapay sinir ağları kullanılarak MDB hastalarının t-TMU tedavi yanıtları tahmin edilmiştir.

#### 2. Materyal ve Yöntem

##### 2.1. Katılımcılar

Tedavi öncesi K-EEG değerlerini kullanarak MDB hastalarının t-TMU’ya yanıtını tahmin etmeyi amaçlayan bu çalışma Nöropsikiyatri İstanbul Hastanesi’nde gerçekleştirildi. Çalışma Tıbbi Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılmak isteyen hastalar, katılım ölçütlerini karşıladıklarının onaylanması amacıyla çalışma öncesi bir psikiyatristi ziyaret ettiler. Tüm denekler katılımdan en az iki



## Biyomedikal Sinyallerde sınıflandırma Uygulamaları

3. Gün 27 Eylül 2014 Cumartesi (09.45-10.45)

hafta önce psikotropik ilaç tedavisini kesmişlerdir. Yapılandırılmış Klinik Görüşme ve DSM-IV ölçütlerine uyan ve 17 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinde (HAM-D) 14'den yüksek puan alanlar depresyon için uygun bulunmuşlardır. Tedaviye dirençli depresyon, 4-6 hafta boyunca yeterli dozda verilen farklı farmakolojik antidepresanlara yeterli yanıtı veremeyen durumlar olarak nitelendirildi.

Toplam 55 denek protokolleri tamamlamış ve çalışmada incelenmiştir. Seçici serotonin geri-alım inhibitörü (SSRI) antidepresan ilaç tedavisi seçimi, çalışma sırasında doz ve ilaç değişiklikten sorumlu olan doktor tarafından gerçekleştirilmiştir. Hastalar ilaç tedavilerine ek olarak 3 hafta boyunca 20 defa t-TMU seansına katılmışlardır. Hiçbir hasta lityum veya duygudurum dengeleyici veya benzodiazepin almamıştır. Bir başlangıç klinik değerlendirmesi 17 maddelik HAM-D kullanılarak bir psikiyatrist tarafından rTMS'den önceki gün içinde gerçekleştirilmiştir. Hastalar, klinik nöropsikolojik ve K-EEG değerlendirmelerini kullanarak çalışma sırasında iki kez değerlendirildi.

### 2.2. Kordans ve EEG Kayıtları

Tedavi öncesi K-EEG verisi sessiz ve durgun ışıklı bir odada, gözler kapalı dinlenme durumunda 55 MDB hastasından elde edilmiştir. Araştırmacılar kayıt sırasında K-EEG verilerini izlediler ve uyusukluğu önlemek için gerektiğinde uyardılar. 3 dakikalık istirahatte göz kapalı EEG, Scan LT EEG amplifikatör ve elektrot çap (Compumedics / Neuroscan, ABD) kullanılarak 250 Hz örnekleme oranı ile elde edilmiştir. 19 Ag / AgCl elektrot, 10/20 Uluslararası Sistemine göre konumlandırılmıştır. Bu çalışmada yavaş bantlardaki (delta ve teta) 6 frontal elektrottan (FP1, FP2, F3, F4, F7 ve F8) gelen veriler kullanılmıştır. Artifakt eliminasyonu öncesi ham EEG sinyali bant-geçiren filtreden (0,15-30 Hz) geçirilmiştir. En az 0,95 split-half güvenilirlik oranı ve 0,90 test-tekrar test güvenilirliği oranına sahip, el ile seçilmiş (en az 2 dakika) artifaktsız EEG verisi kordans hesaplaması için kullanılmıştır. Delta (1-4 Hz) and theta (4-8 Hz) frekans bantlarındaki mutlak ve bağıl gücün hesaplanması, NeuroGuide Deluxe 2.5.1 software (Applied Neuroscience; St. Petersburg, FL) aracılığıyla Hızlı-Fourier Dönüşümü kullanılarak yapılmıştır. Kordans değerleri MATLAB'de yazılan bir program ile 3 basamakta hesaplanmıştır. Bu basamaklar; bipolar elektrot çiftlerindeki güçlerin bireysel elektrotlara reatribüsyonu, beyin bölgelerindeki mutlak ve bağıl gücün normalizasyonu ve normalize edilmiş mutlak ve bağıl güç ölçümlerinin karakterizasyonudur [14-16].

### 2.3. t-TMU Seansları

t-TMU tüm hastalara açık etiketli bir şekilde Magstim Super RAPID2 uyarıcısı (Magstim Şirketi, Whitland, UK) kullanılarak uygulanmıştır. Uyarımlar sol prefrontal kortekse yapılmıştır. Tedavi programı, pazartesiden cumartesiye olmak üzere haftada 6 gün ve 3 hafta boyunca devam etmiştir. 2 saniye süren ile 25 Hz uyarımlar, 30 saniyelik aralıklar ile 20 kez tekrarlanmıştır [17]. Depresif belirti değişiklikleri Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği [18] kullanılarak ölçülmüştür. 17

maddelik HAMD (HAMD-17) puanı, depresif belirtilerin geçerliliğini ve güvenilirliğini ölçmüştür. HAMD-17 puanları t-TMU başlamadan önce ve tamamladıktan 1-hafta sonra ölçülmüştür. Araştırma amacıyla, HAM-D yüzde değişim değerleri 2 sınıfa ayrılmıştır. HAM-D skor değişim %50 ve daha fazla olan hasta tedaviye cevap veren (R) sınıfına, aksi halde tedaviye cevap vermeyen (NR) sınıfına ayrılmıştır [11].

### 2.4. Yapay Sinir Ağları

Yapay sinir ağları psikoloji ve sinir-biliminden esinlenerek ortaya çıkmıştır. Bir yapay sinir ağı birbirine farklı ağırlıklarla bağlı nöronlardan oluşmaktadır. Öğrenme işlemi bu ağırlıkların ayarlanması ile gerçekleşmektedir. Böylece giriş verilen veri için doğru sınıfın tahmin edilmesi sağlanır. Bu çalışmada çok katmanlı ileri beslemeli bir yapay sinir ağı, geri yayılım algoritması ile eğitilmiştir. Ağın girdi katmanı 2 yavaş frekans bant için 6 elektrottan alınan sinyallerden hesaplanan kordans değerlerine ait 12 girişten oluşmaktadır. Gizli katmanda 10 nöron kullanılmış ve her bir nöronda da nonlinear özelliği nedeniyle sigmoid transfer fonksiyonu kullanılmıştır.

## 3. Sonuçlar

Bu çalışmada, yapay sinir ağı kullanılarak 30 adet tedaviye yanıt veren ve 25 adet tedaviye yanıt vermeyen deneğin sınıflandırılması gerçekleştirilmiştir. Sınıflandırma işleminin başarısı 10-kat çapraz doğrulama ile test edilmiştir. Sınıflandırma doğruluğu %87,27 olurken, sınıflandırma sonucunda t-TMU tedavisine cevap verme duyarlılığı 0,933 ve yanlış pozitif sayısı da 5 olarak bulunmuştur.

ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi, sınıflandırma algoritmalarının değerlendirilmesi için kullanılan başka bir yöntemdir. Tedaviye cevap veren hastalar için duyarlılık ve yanlış pozitif değerlerine göre çizilen ROC eğrisi altında kalan alan 0,894'dür.

Sonuçlar YSA'nın MDB hastalarına uygulanabilecek t-TMU tedavi yönteminin sonucunun tahmin edilmesine yardımcı olabilecek bir klinik araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu metot sayesinde klinisyenler tedavi öncesi EEG verisini kullanarak uygun tedavi yöntemini seçebileceklerdir.

## 4. Kaynakça

- [1] Trivedi, M.H., Morris, D.W., Grannemann, B.D., Mahadi, S., "Symptom clusters as predictors of late response to antidepressant treatment", *J. Clin. Psychiatry*; 2005; 66; 1064-1070.
- [2] Bares, M. et al. "The Change Of Prefrontal Qeeg Theta Cordance As A Predictor Of Response To Bupropion Treatment In Patients Who Had Failed To Respond To Previous Antidepressant Treatments", *European Neuropsychopharmacology*. 2010; 20; 459-466.
- [3] O'Reardon, J. et al. "Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial", *Biol Psychiatry*; 2007; 62:1208-1216.
- [4] Im, C., Lee, C., "Computer-Aided Performance Evaluation of a Multichannel Transcranial Magnetic



### **Biyomedikal Sinyallerde sınıflandırma Uygulamaları**

3. Gün 27 Eylül 2014 Cumartesi (09.45-10.45)

- Stimulation System”, *IEEE Transactions On Magnetics*, 2006; 42; 3803-3808.
- [5] Price, G. et al. “Appraisal Of Sessional EEG Features As A Correlate Of Clinical Changes In An rTMS Treatment Of Depression”, *Clin EEG Neurosci*, 2008; 39(3):131-138.
- [6] Micoulaud, J. et al. “Parieto-temporal alpha EEG band power at baseline as a predictor of antidepressant treatment response with repetitive transcranial magnetic stimulation: a preliminary study”, *Journal of Affective Disorders*, 2012; 137(1-3): 156-60.
- [7] Kito S, Hasegawa T, Koga Y., “Cerebral blood flow ratio of the dorsolateral prefrontal cortex to the ventromedial prefrontal cortex as a potential predictor of treatment response to transcranial magnetic stimulation in depression”, *Brain Stimul*, 2012; 5(4):547-53.
- [8] Richieri R. et al. “Predictive Value Of Brain Perfusion SPECT for rTMS Response In Pharmacoresistant Depression”, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011; 38(9):1715-22.
- [9] Arns, M., Drinkenburg, W., Fitzgerald, G., Kenemans, J., “Neurophysiological Predictors Of Non-Response To rTMS In Depression”, *Brain Stimulation*, 2012; 5; 569-576.
- [10] Bares, M. et al. “Changes in QEEG Prefrontal Cordance As A Predictor Of Response To Antidepressants In Patients With Treatment Resistant Depressive Disorder: A pilot study”, *Journal of Psychiatric Research*, 2007; 41: 319–325.
- [11] Khodayari, A., Reilly, J., Hasey, G., DeBruin, H., MacCrimmon, D. “Using Pre-treatment Electroencephalography Data to Predict Response to Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depression”, *33<sup>rd</sup> Annual International Conference of the IEEE EMBS Boston, Massachusetts USA, August 2011*.
- [12] Khodayari, A. et al. “A pilot study to determine whether machine learning methodologies using Pre-treatment electroencephalography can predict the symptomatic response to clozapine therapy”, *Clinical Neurophysiology*, 2010; 121: 1998–2006.
- [13] Brakemeier, E., Wilbertz, G., Rodax, S., “Patterns of Response To Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) In Major Depression: Replication Study In Drug-Free Patients”, *Journal of Affective Disorders*, 2008; 108: 59–70.
- [14] Leuchter, AF. et al. “Cordance: A New Method For Assessment Of Cerebral Perfusion And Metabolism Using Quantitative Electroencephalography”, *Neuroimage* 1994; 1(3),208-19.
- [15] Leuchter, AF., Uijtdehaage, SH., Cook, IA., O’Hara, R., Mandelkern, M. “Relationship Between Brain Electrical Activity And Cortical Perfusion In Normal Subjects”, *Psychiatry Res.* 1999;90(2):125-40.
- [16] “QEEG Cordance”, <http://www.cordance.com>, 19.03.2013.
- [17] Tarhan, N., Sayar, GH., Tan, O., Kağan, G., “Efficacy of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment-Resistant Depression”, *Clinical EEG and Neuroscience*, 2012, 43(4) 279-284.
- [18] Hamilton M. “A rating scale for depression”, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960;23:56-62.