



POLİTEKNİK DERGİSİ

JOURNAL of POLYTECHNIC

ISSN: 1302-0900 (PRINT), ISSN: 2147-9429 (ONLINE)

URL: <http://dergipark.org.tr/politeknik>



3B T1 ağırlıklı MR görüntülerinde atlas tabanlı hacim ölçüm yöntemini kullanarak alzheimer hastalığının teşhisi

Diagnosis of alzheimer's disease using atlas-based volume measurement method on 3D T1 weighted MR images

Yazar(lar) (Author(s)): Muhammet Üsame ÖZİÇ¹, Ahmet Hakan EKMEKÇİ², Seral ÖZŞEN³, Mücahid BARSTUĞAN⁴, Aydın Talip YILDOĞAN⁵

ORCID¹: 0000-0002-3037-2687

ORCID²: 0000-0002-5595-7251

ORCID³: 0000-0001-5332-8665

ORCID⁴: 0000-0001-9790-5890

ORCID⁵: 0000-0002-9482-6203

Bu makaleye şu şekilde atıfta bulunabilirsiniz (To cite to this article): Öziç M. Ü., Ekmekci A. H., Özşen S., Barstuğan M. ve Yıldıoğan A. T., “3B T1 ağırlıklı mr görüntülerinde atlas tabanlı hacim ölçüm yöntemini kullanarak alzheimer hastalığının teşhisi”, *Politeknik Dergisi*, 25(1): 47-58, (2022).

Erişim linki (To link to this article): <http://dergipark.org.tr/politeknik/archive>

DOI: 10.2339/politeknik.728199

3B T1 Ağırlıklı MR Görüntülerinde Atlas Tabanlı Hacim Ölçüm Yöntemini Kullanarak Alzheimer Hastalığının Teşhisi

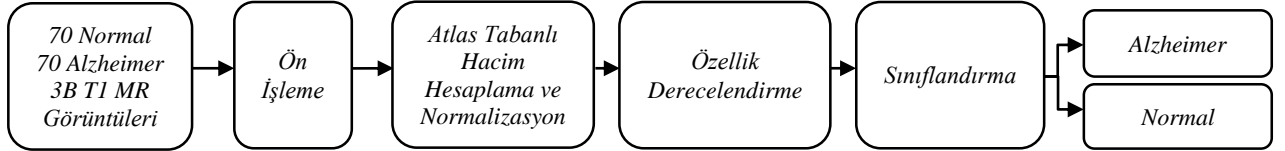
Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Atlas-Based Volume Measurement Method on 3D T1 Weighted MR Images

Önemli noktalar (Highlights)

- ❖ Elektronik beyin atlasının manyetik rezonans görüntülerinde kullanımı / The usage of electronic brain atlas in magnetic resonance images
- ❖ Hacim bilgisi kullanılarak Alzheimer Hastalığının Teşhisi / Diagnosis of Alzheimer's Disease using volume information

Grafik Özet (Graphical Abstract)

Bu çalışmada Alzheimer ve Normal üç boyutlu manyetik rezonans görüntülerinin sınıflandırılması için elektronik beyin atlası ile hacim bilgileri elde edilmiş ve sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. / In this study, volume information was obtained with electronic brain atlas and the classification process was performed for the classification of Alzheimer's and Normal three-dimensional magnetic resonance images.



Şekil. Çalışmada tasarlanan teşhis sınıflandırma modelinin grafiksel özeti / **Figure.** Graphical abstract of the diagnostic classification model designed in the study

Amaç (Aim)

Bu çalışmanın amacı, Alzheimer 3B MR görüntülerinin atlas tabanlı hacim ölçüm yöntemi kullanılarak özellik derecelendirme tabanlı sınıflandırma modelleri ile sınıflandırılmasıdır. / The aim of this study is to classify Alzheimer 3D MR images with feature ranking based classification models using the atlas based volume measurement method.

Tasarım ve Yöntem (Design & Methodology)

3B MR görüntülerinde beyin bölgelerinin hacimleri hesaplanarak destek vektör makineleri ile sınıflandırma tahmini yapılmıştır. / Classification estimation was made with support vector machines by calculating the volume of brain regions in 3D MR images.

Özgünlük (Originality)

Elektronik beyin atlası ile bir hacim hesaplama modeli ve özellik derecelendirme tabanlı bir sınıflandırma yaklaşımı gerçekleştirilmiştir. / A volume calculation model with the electronic brain atlas and a feature ranking based classification approach were performed.

Bulgular (Findings)

DeneySEL işlemler sonucunda roc özellik derecelendirme tabanlı lineer destek vektör makinesi, total beyin hacmi normalizasyonlu 107 özellik kullanarak %95,71 hassasiyet, %94,29 özgüllük, %95.00 doğruluk, 0.95 eğri altında kalan alan değerleri ile en yüksek oranları vermektedir. / As a result of experimental operations, the roc feature ranking based linear support vector machine gives the highest rates with 95.71% sensitivity, 94.29% specificity, 95.00% accuracy, 0.95 area under curve values using 107 features with total brain volume normalization.

Sonuç (Conclusion)

Alzheimer Hastalığının sınıflandırılması için tasarlanan sistem yüksek doğruluk oranı ile etkili bir çözüm sunmaktadır. / The system designed for the classification of Alzheimer's Disease offers an effective solution with high accuracy rate.

Etik Standartların Beyanı (Declaration of Ethical Standards)

Bu makalenin yazar(lar)ı çalışmalarında kullandıkları materyal ve yöntemlerin etik kurul izni ve/veya yasal-özel bir izin gerektirmediğini beyan ederler. / The author(s) of this article declare that the materials and methods used in this study do not require ethical committee permission and/or legal-special permission.

3B T1 Ağırlıklı MR Görüntülerinde Atlas Tabanlı Hacim Ölçüm Yöntemini Kullanarak Alzheimer Hastalığının Teşhisi

Araştırma Makalesi / Research Article

Muhammet Üsame ÖZİÇ^{1*}, Ahmet Hakan EKMEKÇİ², Seral ÖZŞEN³

Mücahid BARSTUĞAN³, Aydın Talip YILDOĞAN²

¹Biyomedikal Mühendisliği, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya, Türkiye

²Nöroloji Ana Bilim Dalı, Selçuk Üniversitesi, Konya, Türkiye

³Elektrik-Elektronik Mühendisliği, Konya Teknik Üniversitesi, Konya, Türkiye

(Geliş/Received : 04.05.2020 ; Kabul/Accepted : 11.08.2020 ; Erken Görünüm/Early View : 03.09.2020)

ÖZ

Alzheimer Hastalığı yaşlılık ile beraber başlayan bir beyin hastalığıdır. Hastalığın teşhisi, takibi ve ilgili beyin bölgelerinin ölçümleri yüksek çözünürlüklü üç boyutlu yapısal manyetik rezonans görüntüleri ile yapılabilmektedir. Bu çalışmada, OASIS veri tabanından alınan 70 Alzheimer 70 Normal 3B T1 ağırlıklı MR görüntüleri üzerinde 116 subkortikal bölgenin hacimsel ölçümünü yapabilecek atlas tabanlı bir hacim ölçüm ve sınıflandırma modeli tasarlanmıştır. Ölçülen değerler her bir denekte gri madde, parankim, total beyin hacmi ile bölünerek normalizasyon işlemi yapılmıştır. Böylece ham ölçülen değerler dahil olmak üzere 140x116 matris boyutlu 4 farklı veri kümesi elde edilmiştir. Veri kümeleri entropi, t-test, roc, Bhattacharyya, Wilcoxon özellik derecelendirme yöntemleri ile en anlamlı özellikten en anlamsız özelliğe doğru derecelendirilmiştir. Derecelendirilen veriler her döngüde sırasıyla birleştirilmiş, lineer ve rbf kernel kullanan destek vektör makinelerine 10-kat çapraz geçirme ile verilerek sınıflandırma işlemi yapılmıştır. Tüm senaryolar analiz edilerek, en az özellikle en iyi sonucu veren küme, özellik derecelendirme ve sınıflandırma metodu ortaya konulmuştur. Normalizasyon ve özellik derecelendirme yöntemlerinin sınıflandırma sonucuna etkisi incelenmiştir. Deneysel işlemler sonucunda roc özellik derecelendirme tabanlı lineer destek vektör makinesi, total beyin hacmi normalizasyonu 107 özellik kullanarak %95.71 hassasiyet, %94.29 özgüllük, %95.00 doğruluk, 0.95 eğri altında kalan alan değerleri ile en yüksek oranları vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer, MR, atlas tabanlı hacim ölçümü, özellik derecelendirme, sınıflandırma.

Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Atlas-Based Volume Measurement Method on 3D T1 Weighted MR Images

ABSTRACT

Alzheimer's Disease is a brain disease that begins with aging. Diagnosis of the disease, its follow-up and measurements of the related brain regions can be performed with high-resolution three-dimensional structural magnetic resonance images. In this study, an atlas-based volume measurement and classification model were designed that can perform volumetric measurement of 116 subcortical regions on 70 Alzheimer 70 Normal 3D T1-weighted MR images taken from the OASIS database. The measured volume values were normalized by dividing gray matter, parenchyma, and total brain volume in each subject. Thus, 4 different datasets with 140x116 matrix size, including raw measured values, were obtained. Datasets were ranked from the most meaningful feature to the most meaningless feature with entropy, t-test, roc, Bhattacharyya, Wilcoxon feature ranking methods. The ranked data were combined in each cycle, respectively, and the classification process was performed by giving linear and rbf kernel support vector machines with 10-fold cross validations. Data cluster, feature ranking method and classification method that give the best results with the least feature were determined by analyzing all scenario. The effect of normalization and feature ranking methods on the classification results were examined. As a result of experimental operations, the roc feature ranking based linear support vector machine gives the highest rates with 95.71% sensitivity, 94.29% specificity, 95.00% accuracy, 0.95 area under curve values using 107 features with total brain volume normalization.

Keywords: Alzheimer, MR, atlas-based volume measurement, feature ranking, classification.

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Alzheimer Hastalığı (AH) sinisi bir unutkanlık ile başlayan ve ileri evrelerde diğer fonksiyonel merkezleri etkileyen nörolojik bir hastalıktır. Hastalık ilk defa

Alman nöropatolog Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Başlangıç aşamasında günlük işlerini yapabilen hastalar ileri evrelerde unutkanlığın artması ve diğer fonksiyonel merkezlerin etkilenmesi ile beraber bakıma muhtaç hale gelmektedir. Dünyada yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak AH sayısı yükselmekte ve ülkelerin

*Sorumlu Yazar (Corresponding Author)
e-posta : muozic@gmail.com

tedavi, tanı, bakım hizmetleri gibi kalemlerde maddi harcamaları artmaktadır [1]. Türkiye Alzheimer Derneği'ne göre ülkemizde halen yaklaşık 600 bin aile AH ile mücadele etmektedir [2]. Dünyada sık görülen hastalıklar oransal olarak azalırken, AH dramatik bir şekilde artmaktadır. 2050 yılına kadar Amerika'da yaklaşık 14 milyon AH olacağı tahmin edilmektedir [3]. Hastalık klinik demans derecelendirme (KDD) nöropsikolojik testine göre normal, hafif bilişsel bozulma, erken, orta, ağır olmak üzere beş evreden oluşmaktadır [4]. Genellikle hafif bilişsel bozulma evresi diğer demans nedenlerinin başlangıcı ile karıştırılabildiğinden hastalığın tanısı birçok neden elendikten sonra konulabilmektedir [1]. Bu problemten dolayı hastalığın erken evre teşhisi için tahmin, sınıflandırma ve yapay zekâ çalışmaları literatürde halen çalışılan konulardır [5, 6]. AH'ye benzer şekilde medikal görüntüler kullanılarak diğer hastalıkların analizlerinde de yapay zekâ çalışmaları son zamanlarda popüler bir şekilde artmaktadır [7]. AH'de beyindeki problemler önce hafıza ile ilgili bölgelerde başlar. Özellikle hipokampus, amigdala, temporal lob ve limbik sistemde başlayan hacimsel kayıplar AH'nin şiddeti arttıkça diğer beyin bölgelerine doğru yayılır. Lateral ventrikülde genişleme, sulkus ve giruslarda değişim, tüm beyin hacminde küçülme, nörofibril yumak ve senil plaklarda değişim hastalığın diğer bilinen belirtileridir [1,8,9]. Beyin bölgelerindeki katı değişimler yüksek çözünürlüklü yapısal Manyetik Rezonans (MR) görüntüleri ile izlenebilmektedir. Hastanelerde MR görüntülerinin analizi radyologlar tarafından yapılmaktadır. İlgili bölgelerin hacim artış ve azalışı, çevresi ve şekli manuel bir şekilde ölçülmektedir. Ancak bu ölçümler kullanıcı bağımlı ve zaman alıcıdır. MR görüntülerinde beyin bölgeleri arasındaki voksel intensite geçişlerinin net olmaması kesin ölçümlerin manuel bir şekilde yapılmasını zorlaştırmaktadır. Ölçümleri hızlandırmak ve bu problemlerin üstesinden gelmek için beyin analizi yapan paket programlar literatürde sıklıkla kullanılmaktadır [10,11]. Linux tabanlı FSL ve Freesurfer, MATLAB tabanlı SPM programları bünyelerinde güçlü algoritmalar barındırmaktadır [12-14]. MR analizlerinde ön işleme ve son işlemlerin yapılabilmesi için kullanıcıya pratik araçlar sunmaktadırlar. AH'de beyinde meydana gelen genel değişiklikler hacim, doku ve simetri bozulmalarıdır [15-17]. MR görüntülerinden bu özelliklerin sayısal değerleri elde edilerek bilgisayar destekli analizler için özellik kümeleri oluşturulmaktadır. Ancak bazı çalışmalarda tek kesit, birkaç kesit veya belli bir kesit aralığı alınarak çalışmalar yapılmıştır [18,19]. MR görüntülerinde anlamlı bilgiler birbirini takip eden kesitlerde saklı olduğu için tüm kesitleri analiz eden kümülatif metotlar daha doğru bir yaklaşım olacaktır. Bu çalışmada T1 ağırlıklı 3B MR görüntüleri kullanarak subkortikal bölge hacimlerinin hesabı için elektronik beyin atlaslarını kullanan bir model ve AH'yi teşhis edebilen bir karar destek sistemi gerçekleştirilmiştir. FSL programının sadece 15 subkortikal bölge hacmi vermesi, Freesurfer programının bir MR için çok fazla süre harcaması ve SPM8 programında subkortikal hacim hesabı için herhangi bir araç bulunmaması bu

modelin tasarlanmasında etken olmuştur. SPM8 tabanlı WFUPickAtlas eklentisinde bulunan Automated Anatomical Labeling (AAL) atlas maskeleri ve Montreal Neurological Institute (MNI) uzayına normalize edilmiş modülasyonlu Gri Madde (GM) görüntüleri çakıştırılarak bir MATLAB kod parçası ile 116 subkortikal bölgenin hacim hesabı yapılmıştır [20,21]. Ham olarak elde edilen hacimler GM, Parankim (PRM), Total Beyin Hacimlerine (TBH) bölünerek normalize edilmiş ve yeni veri kümeleri oluşturulmuştur. Ham veriler dahil olmak üzere oluşturulan 140x116 matris boyutlu dört farklı veri kümesi ayrı ayrı entropi, t-test, roc, Bhattacharyya, Wilcoxon özellik derecelendirme yöntemleri ile en anlamlı özellikten en anlamsız özelliğe doğru derecelendirilmiştir. Özellikler sırası ile lineer ve rbf kernel tabanlı Destek Vektör Makinelerine (DVM) 10-kat çapraz geçirme ile verilerek sonuçlar özgüllük, hassasiyet, doğruluk ve eğri altında kalan alan (Area Under Curve (AUC)) performans ölçüm kriterleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda en az özellik ile en yüksek sınıflandırma doğruluğunu veren senaryo ortaya konulmuştur. Hacim bilgileri, özellik derecelendirme, normalizasyon yöntemlerinin sınıflandırma doğruluğuna etkisi tartışılmıştır. Çalışmada MATLAB, SPM8, MRICro programları, SPM8 eklentisi olan WFUPickAtlas ve VBM8 kütüphaneleri kullanılmıştır [22,23].

2. MATERYAL VE METOD (MATERIAL and METHOD)

2.1. Veri Kümesi (Data Set)

Çalışmada kullanılan 70 AH ve 70 Normal Kontrol (NK) 3B T1 ağırlıklı MR görüntüleri The Open Access Series of Imaging Studies (OASIS) veri tabanından alınmıştır. OASIS veri tabanı yaşları 18-96 arası değişen sağlıklı ve farklı AH evrelerindeki hastalardan oluşmaktadır. Görüntüler, skorları 0-30 arasında değişen Mini Mental Durum Testi (MMDT) ve skorları 0-2 arası değişen KDD nöropsikolojik testleri ile etiketlenmiştir [24]. KDD testi hasta ve hasta yakınlarına hastalığı modelleyebilecek birtakım sorular ile, KDD:0 sağlıklı, KDD:0.5 hafif bilişsel bozulma, KDD:1 erken evre, KDD:2 orta evre, KDD:3 ağır evre olmak üzere beş evrede skor verebilmektedir [4]. Bu çalışmada KDD:0 NK, KDD:0.5-2 etiketleri AH olmak üzere iki sınıf oluşturulmuştur. Veri tabanında KDD:3 etiketli veri bulunmamaktadır. 65 yaş AH için bir risk faktörü olduğundan dolayı bu yaş ve üzeri veri kümeleri çalışmaya dahil edilmiştir. Segmentasyon işlemi sırasında orijin bölgesinin tam oturmaması ve bias görüntülerden dolayı görüntülerde hatalar meydana gelebilmektedir [25]. Bundan dolayı kovaryans analizi ile popülasyona aykırı davranan hatalı görüntüler çalışmadan çıkarılmıştır. Bu aşamalar dikkate alınarak oluşturulan 70 AH ve 70 NK veri kümesinin nöropsikolojik test ve demografik dağılımı Çizelge 1'de verilmiştir.

Çizelge 1. Veri kümesinin nöropsikolojik test ve demografik dağılımı [17] (Neuropsychological test and demographic distribution of the dataset)

NK						
Yaş	Adet	E/K	Ort. Yaş.	Ort. MMDT	KDD	
60s	9	3\6	68.00±1.11	28.77±1.64	0	
70s	32	8\24	73.37±2.44	29.15±0.91	0	
80s	22	6\16	83.40±3.27	28.77±1.26	0	
90s	7	1\6	91.14±1.67	28.57±1.71	0	
TOP.	70	18\52	77.61±7.48	28.92±1.21	0	

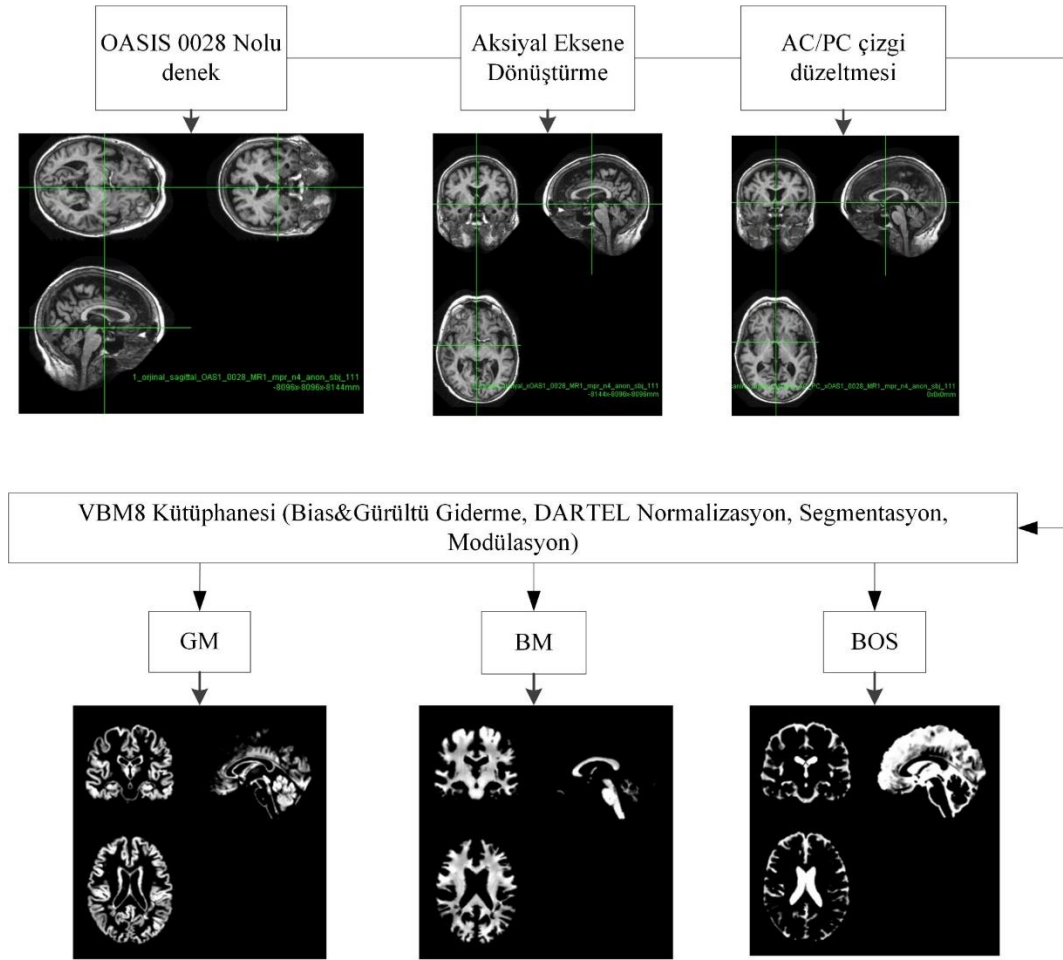
AH						
Yaş	Adet	E/K	Ort. Yaş.	Ort. MMDT	KDD 0.5\1\2	
60s	7	3\4	67.85±1.21	23.42±4.85	5\2\0	
70s	35	14\21	74.42±2.61	24.54±4.21	23\11\1	
80s	23	11\12	82.69±2.61	24.47±4.06	16\6\1	
90s	5	2\3	92.00±2.44	23.80±1.92	4\1\0	
TOP.	70	30\40	77.74±6.66	24.35±4.05	48\20\2	

Veri tabanında bazı ön işlemleri yapılmış ve talairach eksenine çakıştırılmış görüntüler bulunmaktadır. Ancak bu çalışmada hacim analizi yapılacağı için ham görüntüler tercih edilmiş, çakıştırma ve diğer ön işlemler bu veriler üzerinde yapılmıştır. MR görüntülerinin çekim protokolleri sagittal ekseninde 1x1x1 vokselle boyut, 128 kesit, kesitler arası boşluksuz, 256x256 görüntü boyutu, TR= 9.7 msn, TE= 4.0 msn., FA= 10°, TI= 20 msn., TD= 200 msn şeklindedir. Görüntüler 1.5 Tesla Siemens cihazdan alınmış olup Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo (MP-RAGE) uzantılı ve NIFTI dosya formatındadır [24].

2.2. Atlas Tabanlı Hacim Ölçümü (Atlas-Based Volume Measurement)

Elektronik beyin atlasları birçok popülasyonun ortalaması ile elde edilen dijital beyin haritalarıdır [26, 27]. Beyin bölgelerinin arasındaki geçiş sınırları net olmadığı için bu haritalar pratik bir kullanım sunmaktadır. SPM8 programının bir eklentisi olan WFUPickAtlas Wake Forest Üniversitesi tarafından geliştirilmiştir. Bu program bünyesinde AAL ile beraber farklı haritalar bulunmaktadır. ALL elektronik beyin atlası ile 116 subkortikal bölgenin binary maskeleri MNI uzayına normalize edilmiş bir şekilde ayrı ayrı elde edilebilmektedir [20,21,28,29]. Hacim hesabı için öncelikle maskelerin ve MR görüntülerinin üst üste çakıştırılması gereklidir. Ancak görüntü eksenleri, görüntü boyutları ve görüntülerin tanımlandığı uzaylar farklıdır. Bu eksiklikleri gidermek için hem maskelerde hem de MR görüntülerinde birtakım ön işlemlerin yapılması gerekmektedir. OASIS veri tabanından alınan MR görüntüleri öncelikle sagittal eksenenden aksiyal eksene MRICro programı ile dönüştürülmüştür. Bu işlemin amacı SPM8 ve VBM8 programlarındaki *Tissue Probability Maps* (TPM) şablonların aksiyal ekseninde tanımlı olmasıdır. Görüntüler daha sonra Anterior Commissure (AC) noktası x,y,z=0 olacak şekilde SPM8

programındaki “Display” seçeneği ile reoryantasyon işleminden geçirilmiştir. Böylece beyin merkeze oturtulmuş, AC/Posterior Commissure (PC) orijin çizgi düzeltilmesi yapılmıştır. Bu işlem doğru yapılmazsa segmentasyon işleminde MATLAB programı hata vermektedir. AC/PC çizgi düzeltilmesi yapılan MR görüntüleri VBM8 eklentisi girişine verilmiştir. VBM8 programı yapısal MR görüntüleri üzerinde hızlı bir şekilde ön işleme ve segmentasyon yapılabilmesi için gerekli araçları bünyesinde taşıyan bir SPM8 eklentisidir [23, 30]. Bu program ile bias giderme, gürültü giderme, normalizasyon, beyin dışı yapıların atılması ve segmentasyon işlemleri otomatik bir şekilde yapılmıştır. Normalizasyon için *Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra* (DARTEL) protokolü ve segmentasyon için modülasyon parametresi seçilmiştir. Modülasyon işlemi normalizasyon işleminden sonra görüntünün çekildiği uzaydaki hacim miktarını jacobian determinant yöntemini kullanarak koruyan bir işlemdir [31]. DARTEL protokolü ise John Ashburner tarafından önerilen ve çakıştırma algoritmaları içerisinde en yüksek doğruluğu veren bir algoritmadır [32, 33]. Şekil 1’de OASIS 0028 nolu görüntü üzerinde ön işlemlerin yapılması ve segmentasyon sonuçları verilmiştir (BM: Beyaz Madde, BOS: Beyin Omurilik Sıvısı). WFUPickAtlas yöntemi ile elde edilen 116 bölgenin binary maskelerinin çakıştırılması için modülasyonlu GM görüntüleri ile aynı boyutta olmaları gerekmektedir. Ancak maske boyutları 91 kesit, 91x109 görüntü boyutlu, 2x2x2 vokselle boyutludur. Bu problemin giderilmesi için SPM8 ve VBM8 programının kullandığı TPM ile binary maskeler birlikte çakıştırma ve tekrar dilimleme işleminden geçirilerek maskelerin aynı boyutlara getirilmesi gerekmektedir. Bu işlem için referans görüntü TPM ile maskeler, en yakın komşu interpolasyon yöntemine göre SPM8 programının “*Coregister-Reslice*” aracı ile aynı boyutlara getirilmiştir. Boyut uyumsuzlukları giderilen 116 binary maske ve modülasyonlu GM görüntüler Ged Ridgway tarafından geliştirilen “*get_totals.m*” MATLAB kod parçasına verilerek hacim hesabı gerçekleştirilmiştir [34, 35]. Bu kod parçası modülasyonlu görüntülerin ve modülasyonlu görüntü ile verilen binary maske altında kalan bölgenin hacmini vermektedir. AAL bölgeleri GM altında kalan bölgeler olduğu için sadece GM üzerindeki bölgelerin hesabı yapılmıştır. Hacim hesabının ön işleme ve segmentasyon işlemlerinden sonra hızlı bir şekilde yapılabilmesi için bir kod parçası geliştirilmiştir. Atlas tabanlı hacim hesabını gerçekleştiren yöntemin akış diyagramı Şekil 2’de verilmiştir. Bu yöntem ile 140x116 matris boyutlu deneklerin hacimlerinin bulunduğu özellik kümesi elde edilmiştir. Ham hacim verilerinin GM, PRM (GM+BM), TBH (GM+BM+BOS) hacimleri yine Ged Ridgway tarafından önerilen script ile hesaplanmıştır. Ham hacim verileri üç farklı global hacim ile bölünerek normalizasyon işlemi yapılmış, 140x116 boyutlu üç veri kümesi daha elde edilmiştir.

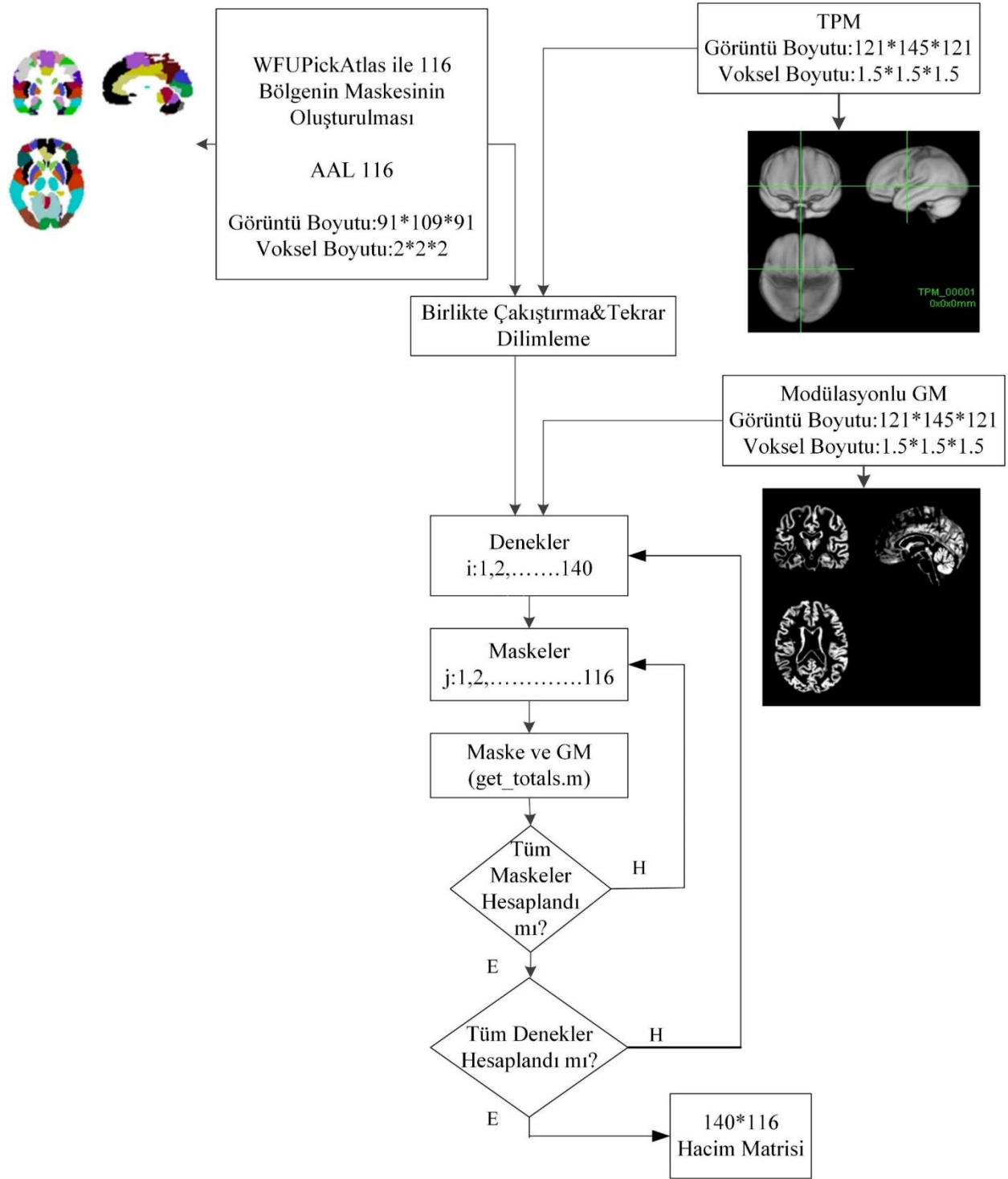


Şekil 1. OASIS 0028 nolu görüntü üzerinde ön işlemlerin yapılması ve segmentasyon sonuçları [17] (Pre-processing and segmentation results on OASIS 0028 image)

2.3. İstatistiksel Analiz (Statistical Analysis)

Hacim hesabı sonucunda elde edilen ham veriler ile normalize edilmiş veriler bağımsız örneklem t-testi ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir. 70 AH ve 70 NK grupları arasında hesaplanan değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı ve bu farklılığın literatür ile uyumlu olup olmadığı tartışılmıştır. Çizelge 2’de dört veri kümesi için elde edilen istatistiksel anlamlılık p değerleri verilmiştir (*H:Ham*). AH unutkanlık ile başladığı için beyinde öncelikle hafıza ile ilgili bölgelerde atrofi meydana gelmektedir. Çizelge 2 incelendiğinde hipokampus, amigdala, angular, caudate, cingulum, fusiform, heschl, olfactory, parahippocampal, paracentral lobule, supramarginal, temporal_inf, temporal_mid, temporal_pole, temporal_sup, thalamus bölgelerinde istatistiksel anlamlı hacim farklılıkları öne çıkmaktadır. Bu bölgelerdeki kayıplar uzman nörologlar

ile değerlendirilmiş olup, hacimsel farklılıklar literatür ile uyumludur [36-42]. Çalışmada kullanılan AH verilerinin KDD ortalaması 0.69 ile hafif bilişsel bozulma ve erken evre arasında bir değer vermektedir. İstatistiksel sonuçların temporal lobe ve limbik bölgede daha fazla anlamlı hacim kaybı göstermesi hastalığın başlangıç aşamasındaki unutkanlık belirtisi ile uyumludur. İstatistiksel sonuçlar ham ve normalizasyon edilmiş değerlere göre farklılık göstermektedir. Her denegın kafa büyüklüğü farklı olduğu için normalizasyon gerekli bir işlemdir. Ancak literatürde hangi bölgeye normalizasyon yapılacağı çalışmalarda çeşitlilik göstermektedir [39, 43]. Bu çalışmada ham değerlerin mi yoksa farklı normalize edilmiş değerlerin mi daha yüksek sınıflandırma doğruluğu vereceği belirleneceğinden, hangi normalizasyon tekniğinin istatistiksel olarak doğru olabileceği çalışma kapsamı dışındadır.



Şekil 2. Atlas tabanlı hacim hesabı için gerçekleştirilen modelin akış diyagramı [17] (Flow diagram of the performed model for Atlas based volume calculation)

Çizelge 2. AAL atlas ile hesaplanan ham hacim bölgelerinin ve GM, PRM, TBH oranlarının bağımsız örneklem t-testi ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları [17] (Statistical comparison results of raw volume regions calculated with AAL atlas and GM, PRM, TBH rates with independent sample t-test.)

	H	H/GM	H/PRM	H/TBH		H	H/GM	H/PRM	H/TBH
	P	P	P	P		P	P	P	P
Amygdala_L	4E-07	6E-08	7E-09	2E-11	Insula_L	0.064	0.254	0.072	0.0019
Amygdala_R	1E-08	3E-09	7E-10	2E-12	Insula_R	0.057	0.180	0.039	0.0007
Angular_L	0.017	0.015	0.004	0.0002	Lingual_L	0.912	0.137	0.716	0.1480
Angular_R	0.117	0.2889	0.131	0.0093	Lingual_R	0.309	0.995	0.334	0.0080
Calcarine_L	0.567	0.0965	0.258	0.9870	Occipital_Inf_L	0.033	0.061	0.019	0.0008
Calcarine_R	0.597	0.0851	0.237	0.9877	Occipital_Inf_R	0.803	0.255	0.584	0.6833
Caudate_L	0.032	0.0043	0.014	0.0672	Occipital_Mid_L	0.193	0.520	0.162	0.0103
Caudate_R	0.030	0.0039	0.012	0.0592	Occipital_Mid_R	0.078	0.180	0.054	0.0045
Cerebelum_10_L	0.705	0.1421	0.377	0.8804	Occipital_Sup_L	0.824	0.493	0.963	0.2867
Cerebelum_10_R	0.998	0.3968	0.709	0.6684	Occipital_Sup_R	0.423	0.950	0.498	0.0838
Cerebelum_3_L	0.197	0.0096	0.054	0.4307	Olfactory_L	0.028	0.091	0.014	5E-05
Cerebelum_3_R	6E-04	4E-07	2E-05	0.0029	Olfactory_R	0.015	0.029	0.006	6E-05
Cerebelum_4_5_L	0.045	2E-05	0.001	0.1123	Pallidum_L	0.005	0.003	0.005	0.0139
Cerebelum_4_5_R	0.071	0.0002	0.005	0.1808	Pallidum_R	0.023	0.014	0.021	0.0459
Cerebelum_6_L	0.190	0.0018	0.025	0.4754	ParaHippocampal_L	1E-04	2E-04	1E-05	1E-09
Cerebelum_6_R	0.346	0.0105	0.080	0.7755	ParaHippocampal_R	2E-06	8E-07	6E-08	6E-12
Cerebelum_7b_L	0.601	0.1136	0.335	0.8943	Paracentral_Lobule_L	0.254	0.027	0.103	0.5807
Cerebelum_7b_R	0.547	0.1020	0.322	0.9102	Paracentral_Lobule_R	0.080	0.004	0.021	0.1563
Cerebelum_8_L	0.704	0.0970	0.375	0.6464	Parietal_Inf_L	0.033	0.052	0.015	0.0006
Cerebelum_8_R	0.583	0.0555	0.260	0.8377	Parietal_Inf_R	0.051	0.154	0.054	0.0035
Cerebelum_9_L	0.120	0.0031	0.024	0.3389	Parietal_Sup_L	0.617	0.811	0.674	0.1228
Cerebelum_9_R	0.091	0.0032	0.019	0.2343	Parietal_Sup_R	0.719	0.579	0.853	0.1425
Cerebelum_Crus1_L	0.423	0.0242	0.133	0.8590	Postcentral_L	0.271	0.930	0.369	0.0101
Cerebelum_Crus1_R	0.599	0.0765	0.267	0.9438	Postcentral_R	0.178	0.608	0.210	0.0135
Cerebelum_Crus2_L	0.979	0.3399	0.740	0.4637	Precentral_L	0.917	0.145	0.650	0.1941
Cerebelum_Crus2_R	0.325	0.0357	0.158	0.7841	Precentral_R	0.958	0.178	0.604	0.3692
Cingulum_Ant_L	0.024	0.0888	0.015	0.0002	Precuneus_L	0.217	0.434	0.116	0.0037
Cingulum_Ant_R	0.212	0.6493	0.223	0.0087	Precuneus_R	0.126	0.264	0.064	0.0017
Cingulum_Mid_L	0.087	0.3224	0.080	0.0023	Putamen_L	0.394	0.934	0.667	0.2399
Cingulum_Mid_R	0.092	0.2383	0.053	0.0011	Putamen_R	0.780	0.724	0.962	0.5489
Cingulum_Post_L	0.059	0.1062	0.026	0.0008	Rectus_L	0.005	0.011	0.001	3E-06
Cingulum_Post_R	0.026	0.0354	0.007	0.0001	Rectus_R	0.022	0.052	0.007	2E-05
Cuneus_L	0.684	0.1095	0.351	0.8206	Rolandic_Oper_L	0.369	0.766	0.554	0.025
Cuneus_R	0.536	0.7987	0.687	0.1371	Rolandic_Oper_R	0.627	0.488	0.868	0.1074
Frontal_Inf_Oper_L	0.762	0.4148	0.880	0.2966	Supp_Motor_Area_L	0.723	0.117	0.429	0.6064
Frontal_Inf_Oper_R	0.669	0.4020	0.992	0.1965	Supp_Motor_Area_R	0.906	0.197	0.619	0.3907
Frontal_Inf_Orb_L	0.138	0.5404	0.168	0.0051	SupraMarginal_L	0.043	0.135	0.032	0.0006
Frontal_Inf_Orb_R	0.173	0.7514	0.261	0.0107	SupraMarginal_R	0.139	0.442	0.148	0.0099
Frontal_Inf_Tri_L	0.121	0.3630	0.090	0.0027	Temporal_Inf_L	2E-04	6E-05	9E-06	1E-08
Frontal_Inf_Tri_R	0.679	0.4042	0.984	0.1380	Temporal_Inf_R	0.006	0.008	0.002	4E-05
Frontal_Med_Orb_L	0.062	0.1735	0.031	0.0003	Temporal_Mid_L	5E-04	2E-05	6E-06	7E-08
Frontal_Med_Orb_R	0.194	0.5696	0.176	0.0068	Temporal_Mid_R	3E-04	1E-05	6E-06	2E-07
Frontal_Mid_L	0.339	0.8983	0.300	0.0110	Temporal_Pole_Mid_L	0.004	0.015	0.003	5E-05
Frontal_Mid_Orb_L	0.411	0.8716	0.531	0.0440	Temporal_Pole_Mid_R	0.012	0.037	0.012	0.0005
Frontal_Mid_Orb_R	0.515	0.5321	0.800	0.0837	Temporal_Pole_Sup_L	7E-05	7E-05	1E-05	9E-08
Frontal_Mid_R	0.653	0.4026	0.884	0.0678	Temporal_Pole_Sup_R	7E-04	0.001	3E-04	3E-06
Frontal_Sup_L	0.936	0.1272	0.541	0.3529	Temporal_Sup_L	0.005	0.011	1E-03	1E-05
Frontal_Sup_Medial_L	0.474	0.7456	0.553	0.0266	Temporal_Sup_R	0.050	0.152	0.031	0.0010
Frontal_Sup_Medial_R	0.103	0.4805	0.103	0.0006	Thalamus_L	2E-06	1E-05	5E-06	2E-07
Frontal_Sup_Orb_L	0.594	0.4478	0.846	0.0647	Thalamus_R	3E-05	1E-04	4E-05	2E-06
Frontal_Sup_Orb_R	0.433	0.7433	0.532	0.0257	Vermis_10	0.001	4E-05	3E-04	0.0044
Frontal_Sup_R	0.280	0.9772	0.310	0.0082	Vermis_1_2	0.303	0.018	0.117	0.7607
Fusiform_L	0.006	0.0022	3E-04	7E-07	Vermis_3	0.224	0.010	0.076	0.5808
Fusiform_R	0.008	0.0082	0.002	2E-05	Vermis_4_5	0.003	9E-06	3E-04	0.0141
Heschl_L	5E-04	0.0005	1E-04	1E-05	Vermis_6	0.006	4E-05	5E-04	0.0252
Heschl_R	0.008	0.0113	0.004	0.0007	Vermis_7	0.333	0.027	0.138	0.8070
Hippocampus_L	6E-11	1E-12	2E-13	1E-14	Vermis_8	0.535	0.056	0.232	0.8915
Hippocampus_R	3E-13	2E-14	3E-15	3E-16	Vermis_9	0.213	0.011	0.062	0.5426

2.4. Özellik Derecelendirme (Feature Ranking)

Özellik seçme, sınıflandırıcının yüksek doğruluk vermesi için veri kümesi içerisindeki en iyi alt kümeyi bulma işlemidir. Bu işlemler nörolojik data analizlerinde sıklıkla kullanılmaktadır [44]. Genel olarak gömülü metotlar, sarmalı metotlar ve filtre metotları olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Filtre metotları sınıflandırıcı sonuçlarını değerlendirilmeden veriden belli kriterlere göre anlamlı özellik alt kümelerini vermektedir [45,46]. Bu çalışmada filtre metotlarından olan t-test, entropi, Bhattacharyya, roc ve Wilcoxon özellik derecelendirme yöntemleri verilerin derecelendirilmesi için kullanılmıştır. Bu yöntemler kullandıkları kriterlere göre veriyi en anlamlı özelliğe en anlamsız özelliğe doğru derecelendirmektedir. Kriterlere göre derecelendirme işleminden geçen veriler sınıflandırıcı girişlerine sarmal bir şekilde birleştirilerek verilmiştir.

T-test iki bağımsız değişken arasında anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için kullanılır. Bu test yöntemi iki ayrı veri için Denklem (1)'de verildiği gibi tanımlanmaktadır [47]. (n_1, n_2 : örnek büyüklüğü, μ_1, μ_2 : örnek ortalaması, σ_1, σ_2 : standart sapma)

$$t = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}} \quad (1)$$

$F_1(x)$ ve $F_2(x)$ X 'in iki popülasyondaki dağılım fonksiyonunu olarak tanımlanırsa, kuyruk fonksiyonları şu şekilde ifade edilir: $T_i(x) = 1 - F_i(x)$, $i=1,2$ [47]. Bu eşitlikten yola çıkarak roc özellik derecelendirme Denklem (2)'de verildiği gibi tanımlanır.

$$ROC(t) = T_1(T_2^{-1}(t)), t \in (0,1) \quad (2)$$

Bhattacharyya Uzaklığı (BD) yöntemi iki sürekli veya ayrık olasılık dağılımları arasındaki benzerlikleri ölçer. Denklem (3)'te Bhattacharyya Uzaklığı metodunun denklemi verilmiştir [47].

$$BD = \frac{1}{4} \ln \left[\frac{1}{4} \left(\frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2} + \frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2} + 2 \right) \right] + \frac{1}{4} \left[\frac{(\mu_1 - \mu_2)^2}{\sigma_1^2 + \sigma_2^2} \right] \quad (3)$$

Entropi verideki düzensizliği ifade etmek için kullanılmaktadır. Entropi ne kadar yüksekse, bu iki veri daha iyi ayrılabilir anlamına gelmektedir. Entropi formülü Denklem (4)'te verildiği gibi tanımlanmaktadır [47].

$$e = \frac{1}{2} \left[\left(\frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2} + \frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2} - 2 \right) + \left(\frac{1}{\sigma_1^2} + \frac{1}{\sigma_2^2} \right) (\mu_1 - \mu_2)^2 \right] \quad (4)$$

Wilcoxon metodu parametrik olmayan ve bağımsız iki örnek arasındaki anlamlılığı sınamak için kullanılan bir yöntemdir. n_1 ve n_2 kümelerindeki veriler birleştirilerek sıraya konular. Her iki kümedeki sıralamalar nümerik

olarak toplanır. R küçük kümedeki sıralamaların toplamı olmak üzere R değeri için z hesabı Denklem (5)'te verilmiştir. Eğer gözlem sayısı eşit ise herhangi biri kullanılabilir. Z değerinin hesaplanması için gerekli olan R 'nin ortalaması μ_R Denklem (6) ile ve varyans değeri σ_R Denklem (7)'de verilen matematiksel ifadeler ile hesaplanır [48].

$$Z = \frac{R - \mu_R}{\sigma_R} \quad (5)$$

$$\mu_R = \frac{n_1(n_1 + n_2 + 1)}{2} \quad (6)$$

$$\sigma_R = \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}} \quad (7)$$

2.5. Sınıflandırma (Classification)

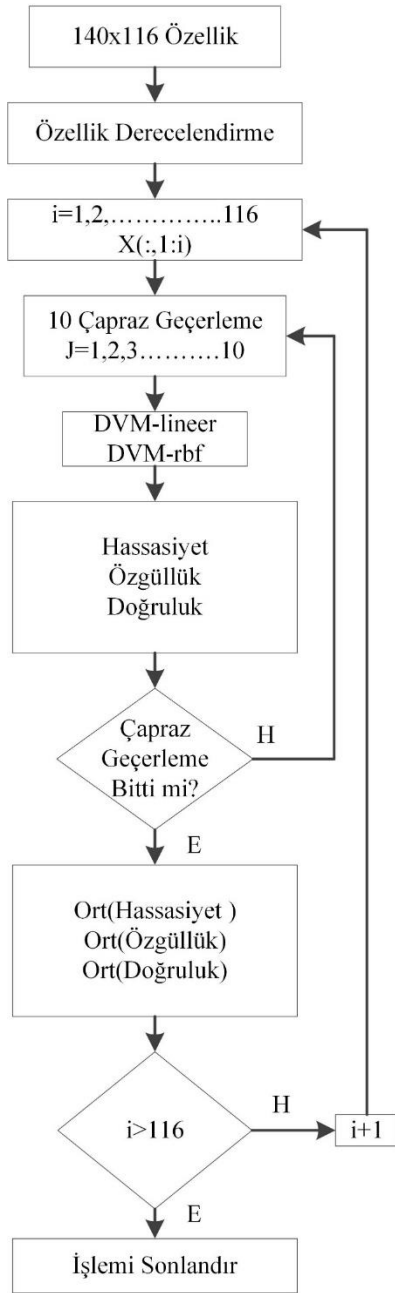
Sınıflandırma işlemi için eğitilmiş bir teknik olan DVM kullanılmıştır. 1995 yılında Cortes ve Vapnik tarafından önerilen DVM, istatistiksel öğrenme tabanlı bir tekniktir. Temel yaklaşım iki sınıfa ait veriyi birbirinden ayıran hiper düzlem içerisinde en uygun hiper düzlemin bulunmasıdır. Bu işlem için karar fonksiyonları ve farklı kerneller ile optimizasyon işlemi yapılmaktadır [49]. Bu çalışmada lineer ve rbf kernel kullanan iki farklı DVM ile sınıflandırma işlemi yapılarak performansları analiz edilmiştir. Diğer DVM parametreleri MATLAB programında varsayılan olarak girilmiştir. Performans analizi karmaşıklık matrisi oluşturularak hassasiyet (Denklem (8)), özgüllük (Denklem (9)), doğruluk (Denklem (10)), AUC ile değerlendirilmiştir. (DP: Doğru Pozitif, DN: Doğru Negatif, YP: Yanlış Pozitif, YN: Yanlış Negatif)

$$\text{Hassasiyet(HA)} = DP / (DP + YN) \quad (8)$$

$$\text{Özgüllük(ÖZ)} = DN / (DN + YP) \quad (9)$$

$$\text{Doğruluk(DO)} = (DP + DN) / (DP + YN + YP + DN) \quad (10)$$

5 farklı özellik derecelendirme yöntemi ile en anlamlı özelliğe en anlamsız özelliğe derecelendirilen 4 farklı veri kümesi kullanılarak 20 farklı senaryo sınıflandırılmıştır. Özellikler sırayla her döngüde sırayla birleştirilerek 10-kat çapraz geçişleme ile DVM-lineer ve DVM-rbf sınıflandırıcılarına verilmiştir. 10-kat çapraz geçişleme sonuçlarının ortalaması alınarak her bir döngüden tek bir hassasiyet, özgüllük ve doğruluk değeri elde edilmiştir. Çalışmada kullanılan sınıflandırma akış diyagramı Şekil 3'te verilmiştir (X veri kümesi, N veri kümesindeki özellik sayısı, J çapraz geçişleme).



Şekil 3. Çalışmada kullanılan sınıflandırma metodunun akış diyagramı [17] (Flow diagram of the classification method used in the study)

3. BULGULAR VE TARTIŞMA (RESULTS AND DISCUSSION)

Dört farklı veri kümesinin özellik derecelendirme ve sınıflandırıcı tabanlı sonuçları Çizelge 3'te verilmiştir (ÖS: Özellik Sayısı). Sonuçlar incelendiğinde en yüksek sonuç AAL/TBH veri kümesinde roc özellik derecelendirme kullanılarak sıralanan 107 özellik girişli DVM-lineer sınıflandırıcıda %95.00 doğruluk oranı ile elde edilmiştir. Özellik derecelendirme yöntemi her bir özellik kümesi ve sınıflandırıcı için doğruluk sonuçlarını net bir şekilde arttırmaktadır. Tüm sonuçlarda DVM-

lineer, DVM-rbf sınıflandırıcıya göre daha yüksek doğruluk oranları vermektedir. DVM-rbf sınıflandırıcıda özellik derecelendirme yöntemlerinin doğruluk sonucuna etkisi daha fazla görülmektedir. AAL veri kümesi 83 özellik kullanarak %93.571 doğruluk oranı ile Wilcoxon özellik derecelendirme tabanlı DVM-lineer sınıflandırıcıda en yüksek sonucu vermektedir. DVM-lineer tabanlı Bhattacharyya, entropi, roc, t-test özellik derecelendirme yöntemlerinde doğruluk oranları AAL'ye göre artarken, Wilcoxon'da küçük de olsa bir düşüş gözlemlenmektedir. Özellik derecelendirme yöntemlerinin kullandıkları kriterlere göre doğruluk oranlarını etkilediği ancak genel olarak artış sağladığı izlenmiştir. Normalizasyon yöntemlerinin genel olarak doğruluk oranlarını arttırdığı, en yüksek oranın TBH normalizasyon yönteminde elde edildiği gözlemlenmiştir. Özellik derecelendirme yöntemlerini kullanarak sınıflandırma işlemleri yapmak ÖS değerlerini düşürmektedir. Dolayısıyla daha az veri ile daha yüksek doğruluk sonuçları elde edilebilmektedir. AAL atlas kullanarak literatürde yapılan sınıflandırma çalışmaları maske altında kalan intensite değerlerinin histogram dağılımı [50], ortalama doku olasılığı [51], hipokampus bölgesinden görüntü sinyal özelliği [52], bağlantısallık ve gri seviye eş oluşum matrisleri [53], küresel harmonik özellikler [54], vokseller özellikleri [55, 56] gibi hastalığı modelleyebilecek özellikleri kullanılmaktadır. Hacimsel özellikleri kullanarak yapılan sınıflandırma çalışmaları ise genellikle Fresurfer ve FSL ile elde edilen özellikleri kullanılmaktadır [57, 58]. Bu çalışmada AAL ile hacim ölçülebilen alternatif bir model gerçekleştirilmiş olup, ölçülen hacim değerleri ile bir karar destek sistemi tasarlanmıştır. AAL atlası kullanarak hacim hesaplaması yapan SPM5 uzantılı eski sürüm IBASPM isimli bir araç bulunmaktadır. Ancak bu araç normalizasyondan sonra hacim miktarını koruyan modülasyonlu görüntüleri kullanmamakta ve atlası MR'ın bulunduğu native uzaya normalize etmektedir. Bundan dolayı hacim hesabında kayıplar olması muhtemeldir [59-61]. Bu çalışmada önerilen model yüksek protokollü normalizasyon yöntemi olan DARTEL ile modülasyonlu normalize GM elde etmekte ve atlas görüntüsü denormalizasyon işlemine tabi tutulmadan hacim hesabı yapılmaktadır. Tasarlanan modelin bu programa alternatif olarak kullanılacak bir GUI ile geliştirilmesi gelecek çalışmalarda hedeflenmektedir. FSL programının 15 subkortikal bölge hacmi hesaplaması ve Fresurfer programında bir MR için çok fazla süre harcanmasından dolayı gerçekleştirilen hacim ölçüm modeli alternatif bir model olarak hızlı bir çözüm sunabilmektedir. Ölçülen hacim bölgeleri GM, PRM ve TBH ile normalize edilmiştir. Her insanda kafa büyüklüğünün farklı olması ölçülen değerleri göreceli duruma getirmektedir. Bir bölgeye ait hacim değerleri sağlıklı insanlarda farklı çıkarsa da aynı bölgenin global bir hacim değerine normalize edilmesi yakın sonuçlar verecektir. Ancak

Çizelge 3. Özellik derecelendirme tabanlı DVM-linear ve DVM-rbf sınıflandırıcı sonuçları [17] (DVM-linear and DVM-rbf classifier results based on feature ranking)

		DVM-linear					
	Kriter	Bhattacharyya	Entropi	Roc	T-test	Wilcoxon	DVM
AAL	HA	91.429	94.286	94.286	92.857	91.429	88.571
	ÖZ	90.000	85.714	87.143	90.000	95.714	85.714
	DO	90.714	90.000	90.714	91.429	93.571	87.143
	AUC	0.907	0.900	0.907	0.914	0.936	0.871
	ÖS	85	108	47	47	83	116
AAL/ GM	HA	92.857	94.286	92.857	95.714	95.714	84.286
	ÖZ	90.000	91.429	88.571	92.857	91.429	84.286
	DO	91.429	92.857	90.714	94.286	93.571	84.286
	AUC	0.914	0.929	0.907	0.943	0.936	0.843
	ÖS	89	75	91	85	85	116
AAL/ PRM	HA	94.286	95.714	87.143	94.286	91.429	88.571
	ÖZ	90.000	90.000	95.714	91.429	92.857	87.143
	DO	92.143	92.857	91.429	92.857	92.143	87.857
	AUC	0.921	0.929	0.914	0.929	0.921	0.879
	ÖS	100	109	35	100	34	116
AAL/ TBH	HA	94.286	94.286	95.714	94.286	92.857	90.000
	ÖZ	91.429	91.429	94.286	94.286	92.857	87.143
	DO	92.857	92.857	95.000	94.286	92.857	88.571
	AUC	0.929	0.929	0.950	0.943	0.929	0.886
	ÖS	93	114	107	110	108	116
		DVM-rbf					
	Kriter	Bhattacharyya	Entropi	Roc	T-test	Wilcoxon	DVM
AAL	HA	74.286	71.429	71.429	71.429	80.000	18.571
	ÖZ	82.857	87.143	87.143	87.143	91.429	80.000
	DO	78.571	79.286	79.286	79.286	85.714	49.286
	AUC	0.786	0.793	0.793	0.793	0.857	0.493
	ÖS	11	6	6	6	7	116
AAL/ GM	HA	84.286	80.000	80.000	87.143	85.714	88.571
	ÖZ	85.714	85.714	94.286	87.143	92.857	18.571
	DO	85.000	82.857	87.143	87.143	89.286	53.571
	AUC	0.850	0.829	0.871	0.871	0.893	0.536
	ÖS	6	9	11	5	9	116
AAL/ PRM	HA	87.143	87.143	72.857	87.143	84.286	80.000
	ÖZ	78.571	78.571	94.286	78.571	92.857	20.000
	DO	82.857	82.857	83.571	82.857	88.571	50.000
	AUC	0.829	0.829	0.836	0.829	0.886	0.500
	ÖS	2	2	11	2	8	116
AAL/ TBH	HA	82.857	72.857	81.429	81.429	87.143	50.000
	ÖZ	77.143	87.143	80.000	80.000	90.000	55.714
	DO	80.000	80.000	80.714	80.714	88.571	52.857
	AUC	0.800	0.800	0.807	0.807	0.886	0.529
	ÖS	4	11	6	6	4	116

normalize değerler literatürde farklılık göstermektedir [39, 43]. Bu çalışmada hangi değerlerin uygun olduğu değil, sınıflandırma sonucuna etkisi incelenmiştir. Normalize edilmiş değerler içerisinde TBH, roc özelliği derecelendirme ile en yüksek sonucu vermiştir.

4.SONUÇ (CONCLUSION)

AH'yi MR görüntüleri kullanarak sınıflandırma çalışmaları literatürde güncel bir konudur. Hastalığın sebebi bilinmediği gibi hastalığı durduran bir tedavi de yoktur. Hastalığın teşhis edildiği evrede, evre süresini uzatabilen birtakım tedaviler mevcuttur. Özellikle erken evrede teşhis edilebilirse hastanın bir süre daha semptomları ertelenerek refah bir hayat sürdürebilmesi sağlanabilir. Ancak erken evre bulgular diğer demans nedenleri ile benzer bulgular gösterdiğinden teşhisler yanlış konulabilmekte, tedavi süreçleri uzayabilmektedir. Bundan dolayı literatürde özellikle erken evre teşhis için bilgisayar destekli karar destek sistemleri araştırılmaktadır. Bu çalışmada gri madde üzerinden beyinde 116 bölgenin hacim ölçümünü veren alternatif bir model ve bu hacimleri sınıflandıran bir model gerçekleştirilmiştir. FSL programının sadece 15 subkortikal bölge hacmi vermesi ve Freesurfer programında işlemlerin çok uzun olmasından dolayı gerçekleştirilen model pratik bir kullanım sunabilir. OASIS veri tabanından alınan 70 AH ve 70 NK T1 ağırlıklı MR görüntüleri üzerinde 116 bölgenin hacimleri elde edilmiş, istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Hacimler gri madde, parankim ve toplam beyin hacmine normalize edilerek özellik derecelendirme tabanlı sınıflandırma işlemleri yapılmıştır. En yüksek sonuç TBH normalizasyon işlemi yapılmış hacim veri setinde elde edilmiştir. Sınıflandırma doğruluk oranı %95.00 gibi yüksek seviyede bir sonuç vermektedir. Hacim özelliklerinin bir bilgisayar destekli karar destek sistemi için AH hastalığının ayırıcı tanısında etkili bir işaretçi olduğu görülmektedir. Çalışmadaki AH evre ortalaması KDD 0.69 olduğu için gerçekleştirilen sistemin hastalığı erken evre geçişinde yakalayabildiği ve teşhis edebildiği gözlemlenmiştir. Tasarlanan hacim hesaplama yöntemi sadece AH için değil diğer nörolojik hastalıkların istatistiksel karşılaştırma ve sınıflandırma işlemleri için de kullanılabilir.

ETİK STANDARTLARIN BEYANI (DECLARATION OF ETHICAL STANDARDS)

Bu makalenin yazar(lar)ı çalışmalarında kullandıkları materyal ve yöntemlerin etik kurul izni ve/veya yasal-özel bir izin gerektirmediğini beyan ederler.

YAZARLARIN KATKILARI (AUTHORS' CONTRIBUTIONS)

Muhammet Üsme ÖZİÇ: Verilerin düzenlenmesi, algoritma tasarımı, atlas tabanlı hacim hesabı, makale yazımı ve düzenlenmesi, literatür taraması aşamalarında katkı sunmuştur.

Ahmet Hakan EKMEKÇİ: Nöroloji doktoru olarak sonuçları yorumlamıştır.

Seral ÖZŞEN: Makalenin yazımı ve literatür taraması aşamalarında katkı sunmuştur.

Mücahid BARSTUĞAN: Kod yazım aşamalarında katkıda bulunmuştur.

Aydın Talip YILDOĞAN: Nöroloji doktoru olarak sonuçları yorumlamıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI (CONFLICT OF INTEREST)

Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

- [1] Selekler K., "Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı", *Türk Geriatri Dergisi*, 13: 9-14, (2010).
- [2] Türkiye Alzheimer Derneği, "Türkiye'de 600 bin aile Alzheimer Hastalığı ile Mücadele Ediyor", <http://www.alzheimerderneği.org.tr/haber/turkiyede-600-bin-aile-alzheimer-hastaligi-ile-mucadele-ediyor/> (10.02.2020).
- [3] Association A., "2019 Alzheimer's disease facts and figures", *Alzheimer's & Dementia*, 15(3):321-387, (2019).
- [4] Gürvit H., Baran B., "Demanslar ve Kognitif Bozukluklarda Ölçekler", *Nöropsikiyatri Arşivi*, 44: 58-65, (2007).
- [5] Lazli L., Boukadoum M., Mohamed O.A., "A Survey on Computer-Aided Diagnosis of Brain Disorders through MRI Based on Machine Learning and Data Mining Methodologies with an Emphasis on Alzheimer Disease Diagnosis and the Contribution of the Multimodal Fusion", *Applied Sciences*, 10(5):1894, (2020).
- [6] Liu L., Zhao S., Chen H., Wang A., "A new machine learning method for identifying Alzheimer's disease", *Simulation Modelling Practice Theory*, 99:102023, (2020).
- [7] Öztürk Ş., Akdemir B., "HIC-net: A deep convolutional neural network model for classification of histopathological breast images", *Computers & Electrical Engineering*, 76: 299-310, (2019).
- [8] Sezer C., Memiş L., "Alzheimer Hastalığı Histopatolojisi", *Demans Dergisi*, 1(2):42-49, (2001).
- [9] Öztürk G.B., Karan M.A., "Alzheimer Hastalığının Fiziopatolojisi", *Klinik Gelişim Dergisi*, 36-45, (2006).
- [10] Kazemi K., Noorizadeh N., "Quantitative comparison of SPM, FSL, and brainsuite for brain MR image segmentation", *Journal of Biomedical Physics & Engineering*, 4(1): 13, (2014).
- [11] Guo C., Ferreira D., Fink K., Westman E., Granberg T., "Repeatability and reproducibility of FreeSurfer, FSL-SIENAX and SPM brain volumetric measurements and the effect of lesion filling in multiple sclerosis", *European Radiology*, 29(3): 1355-1364, (2019).
- [12] Jenkinson M., Beckmann C.F., Behrens T.E., Woolrich M.W., Smith S.M., "Fsl", *Neuroimage*, 62(2):782-790, (2012).
- [13] Fischl B., "FreeSurfer", *Neuroimage*, 62(2):774-781, (2012).

- [14] Friston K.J., "Statistical Parametric Mapping", *Neuroscience Databases: Springer*, 237-250, (2003).
- [15] Öziç M.Ü., Özşen S., "A new model to determine asymmetry coefficients on MR images using PSNR and SSIM", *International Artificial Intelligence and Data Processing Symposium (IDAP)*, IEEE, Malatya, TURKEY, 1-6, (2017).
- [16] Derflinger S., Sorg C., Gaser C., Myers N., Arsic M., Kurz A., Zimmer C., Wohlschläger A., Mühlau M., "Grey-matter atrophy in Alzheimer's disease is asymmetric but not lateralized", *Journal of Alzheimer's Disease*, 25(2): 347-357, (2011).
- [17] Öziç M.Ü., "3B Alzheimer MR Görüntülerinin Sınıflandırılmasında Yeni Yaklaşımlar", Doktora Tezi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, (2018).
- [18] Mahmood R., Ghimire B., "Automatic detection and classification of Alzheimer's Disease from MRI scans using principal component analysis and artificial neural networks", *20th International Conference Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP)*, 133-137: IEEE, (2013).
- [19] Jha D., Kim J-I., Kwon G-R., "Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Dual-Tree Complex Wavelet Transform, PCA, and Feed-Forward Neural Network", *Journal of Healthcare Engineering*, 2017, (2017).
- [20] Maldjian J.A., Laurienti P.J., Kraft R.A., Burdette J.H., "An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets", *Neuroimage*, 19(3): 1233-1239, (2003).
- [21] Maldjian J.A., Laurienti P.J., Burdette J.H., "Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas", *Neuroimage*, 21(1): 450-455, (2004).
- [22] Rorden C., "MRICro", <https://people.cas.sc.edu/rorden/mricro/mricro.html> (14.02.2020)
- [23] Kurth F., Luders E., Gaser C., "VBM8 toolbox manual", *Jena: University of Jena*, (2010).
- [24] Marcus D.S., Wang T.H., Parker J., Csernansky J.G., Morris J.C., Buckner R.L., "Open Access Series of Imaging Studies (OASIS): cross-sectional MRI data in young, middle aged, nondemented, and demented older adults", *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(9): 1498-1507, (2007).
- [25] Kurth F., Gaser C., Luders E., "A 12-step user guide for analyzing voxel-wise gray matter asymmetries in statistical parametric mapping (SPM)", *Nature Protocols*, 10(2): 293-304, (2015).
- [26] Öziç M.Ü., Özşen S., "3D Electronic Brain Atlas Model For The Detection Of Neurological Disorders", *Electronics World*, 123(1973): 26-29, (2017).
- [27] Öziç M.Ü., Ekmekci A.H., Özşen S., "Atlas-Based Segmentation Pipelines on 3D Brain MR Images: A Preliminary Study", *BRAIN. Broad Research in Artificial Intelligence Neuroscience*, 9(4):129-140, (2018).
- [28] Tzourio-Mazoyer N., Landeau B., Papathanassiou D., Crivello F., Etard O., Delcroix N., Mazoyer B., Joliot M., "Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain", *Neuroimage*, 15(1): 273-289, (2002).
- [29] Maldjian J., *WFU PickAtlas version 3.0 User Manual*. Available:<http://fmri.wfubmc.edu/downloads/WFUPickAtlasUserManualv3.0.pdf>. (11.09.2017)
- [30] Öziç M.Ü., Özşen S., "Üç Boyutlu T1 Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülerinde Ön İşleme Yöntemleri", *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 19, 227-240, (2020).
- [31] Mechelli A., Price C.J., Friston K.J., Ashburner J., "Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications", *Current Medical Imaging Reviews*, 1(2): 105-113, (2005).
- [32] Ashburner J., "A fast diffeomorphic image registration algorithm", *Neuroimage*, 38(1):95- 113, (2007).
- [33] Klein A., Andersson J., Ardekani B.A., Ashburner J., Avants B., Chiang M-C., Christensen G.E., Collins D.L., Gee J., Hellier P., "Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration", *Neuroimage*, 46(3):786-802, (2009).
- [34] K-Lab., "How to calculate grey/white matter volume from segmented images", <https://www.nemotos.net/?p=292> (10.02.2020).
- [35] Ridgway G., "Miscellaneous useful MATLAB scripts for SPM/VBM", http://www0.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vb/m/get_totals.m (10.02.2020).
- [36] Killiany R.J., Moss M.B., Albert M.S., Sandor T., Tieman J., Jolesz F., "Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease", *Archives of Neurology*, 50(9): 949-954, (1993).
- [37] Polat F., Kumral E., "Normal ve patolojik beyin yaşlanması", *Ege Tıp Dergisi*, 49, (2010).
- [38] Del Ser T., Hachinski V., Merskey H., Munoz D.G., "Alzheimer's disease with and without cerebral infarcts", *Journal of the Neurological Sciences*, 231(1-2): 3-11, (2005).
- [39] Dai Z., Yan C., Wang Z., Wang J., Xia M., Li K., He Y., "Discriminative analysis of early Alzheimer's disease using multi-modal imaging and multi-level characterization with multi-classifier(M3)", *Neuroimage*, 59(3): 2187-2195, (2012).
- [40] Julkunen V., Niskanen E., Muehlboeck S., Pihlajamäki M., Könönen M., Hallikainen M., Kivipelto M., Tervo S., Vanninen R., Evans A., "Cortical thickness analysis to detect progressive mild cognitive impairment: a reference to Alzheimer's disease", *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28(5):389-397, (2009).
- [41] Thomann P.A., Dos Santos V., Toro P., Schönknecht P., Essig M., Schröder J., "Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease-a MRI study", *Neurobiology of Aging*, 30(5): 838-841, (2009).
- [42] Hänggi J., Streffer J., Jäncke L., Hock C., "Volumes of lateral temporal and parietal structures distinguish between healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease", *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(4): 719-734, (2011).
- [43] Voevodskaya O., Simmons A., Nordenskjöld R., Kullberg J., Ahlström H., Lind L., Wahlund L-O., Larsson E-M., Westman E., "The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease", *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6: 264, (2014).

- [44] Chu C., Hsu A-L., Chou K-H., Bandettini P., Lin C., "Does feature selection improve classification accuracy? Impact of sample size and feature selection on classification using anatomical magnetic resonance images", *Neuroimage*, 60(1):59-70, (2012).
- [45] Budak H., "Özellik Seçim Yöntemleri ve Yeni Bir Yaklaşım", *Journal of Natural Applied Sciences*, 22: 21-31, (2018).
- [46] Saeys Y., Inza I., Larrañaga P., "A review of feature selection techniques in bioinformatics", *Bioinformatics*, 23(19): 2507-2517, (2007).
- [47] Nguyen T., Nahavandi S., Creighton D., Khosravi A., "Mass spectrometry cancer data classification using wavelets and genetic algorithm", *FEBS letters*, 589(24): 3879-3886, (2015).
- [48] Vakharia V., Gupta V., Kankar P., "A comparison of feature ranking techniques for fault diagnosis of ball bearing", *Soft Computing*, 20(4): 1601-1619, (2016).
- [49] Cortes C., Vapnik V., "Support-vector networks", *Machine Learning*, 20(3):273-297, (1995).
- [50] Magnin B., Mesrob L., Kinkingnehun S., Pélégrini-Issac M., Colliot O., Sarazin M., Dubois B., Lehericy S., Benali H., "Support vector machine-based classification of Alzheimer's disease from whole-brain anatomical MRI", *Neuroradiology*, 51(2):73-83, (2009).
- [51] Cuingnet R., Gerardin E., Tessieras J., Auzias G., Lehericy S., Habert M-O., Chupin M., Benali H., Colliot O., "Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database", *Neuroimage*, 56(2): 766-781, (2011).
- [52] Ahmed O.B., Benois-Pineau J., Allard M., Amar C.B., Catheline G., "Classification of Alzheimer's disease subjects from MRI using hippocampal visual features", *Multimedia Tools and Applications*, 74(4):1249-1266, (2015).
- [53] Liu J., Li M., Lan W., Wu F-X., Pan Y., Wang J., "Classification of Alzheimer's disease using whole brain hierarchical network", *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 15(2): 624-632, (2016).
- [54] Tripathi S., Nozadi S.H., Shakeri M., Kadoury S., "Sub-cortical shape morphology and voxel based features for Alzheimer's disease classification", *IEEE 14th International Symposium on Biomedical Imaging*, 991-994: IEEE, (2017).
- [55] Zeng N., Qiu H., Wang Z., Liu W., Zhang H., Li Y., "A new switching-delayed-PSO-based optimized SVM algorithm for diagnosis of Alzheimer's disease", *Neurocomputing*, 320, 195-202, (2018).
- [56] Savio A., Graña M., "An ensemble of classifiers guided by the AAL brain atlas for Alzheimer's disease detection", *International Work-Conference on Artificial Neural Networks*, 107-114, (2013).
- [57] Schmitter D., Roche A., Maréchal B., Ribes D., Abdulkadir A., Bach-Cuadra M., Daducci A., Granziera C., Klöppel S., Maeder P., "An evaluation of volume-based morphometry for prediction of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease", *NeuroImage: Clinical*, 7:7-17, (2015).
- [58] de Vos F., Schouten T.M., Hafkemeijer A., Dopfer E.G., van Swieten J.C., de Rooij M., van der Grond J., Rombouts S.A., "Combining multiple anatomical MRI measures improves Alzheimer's disease classification", *Human Brain Mapping*, 37(5): 1920-1929, (2016).
- [59] Tae W.S., Kim S.S., Lee K.U., Nam E-C., Kim K.W., "Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder", *Neuroradiology*, 50(7): 569, (2008).
- [60] Alemán-Gómez Y., "IBASPM: toolbox for automatic parcellation of brain structures", *12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy*, (2006).
- [61] König T., "Individual Brain Atlases using Statistical Parametric Mapping Software (IBASPM)", <http://www.thomaskoenig.ch/Lester/ibaspm.htm> (13.02.2020).