



Makale / Research Paper

3B Alzheimer MR Görüntülerinin Hacimsel Kayıp Bölgelerindeki Voksel Değerleri Kullanılarak Sınıflandırılması

Muhammet Üsame ÖZİÇ^{1a*}, Seral ÖZŞEN^{2b}

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Konya, Türkiye

²Konya Teknik Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, Konya, Türkiye, *muozic@gmail.com

Received/Geliş: 28.04.2020

Accepted/Kabul: 01.07.2020

Öz: Alzheimer Hastalığı bilişsel bozukluklar ve unutkanlık ile başlayan ölümcül bir nörolojik hastalıktır. Hastalığın beyinde meydana getirdiği hacimsel değişimler yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleri ile izlenebilmektedir. Bu çalışmada, OASIS veri tabanından alınan 3B T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleri kullanılarak gri madde ve beyaz madde bölgelerinde meydana gelen hacimsel kayıplar voksel tabanlı morfometri yöntemi ile haritalandırılmış ve bu bölgelerdeki anlamlı voksel değerleri ile alzheimer ve normal manyetik rezonans görüntülerini sınıflandıran bir karar destek sistemi tasarlanmıştır. Manyetik rezonans görüntülerinde gruplar arası voksel tabanlı morfometri işlemi için SPM8, MRICro programları ve VBM8 kütüphanesi kullanılmıştır. Hacimsel kayıp haritalarından elde edilen binary maskeler ile gri madde ve beyaz madde bölgeleri maskelenmiştir. Her bir gri madde ve beyaz madde görüntüsünde maske altında kalan bölgelerden aynı koordinat noktalarına denk gelen voksel değerleri ile anlamlı veri kümeleri oluşturulmuştur. Özellik derecelendirme yöntemleri ile veriler en anlamlı özellikten en anlamsız özelliğe doğru derecelendirilmiştir. Sıralanan özellikler on kat çapraz geçirme ile lineer ve rbf kernel kullanan destek vektör makinelerine giriş olarak verilmiştir. Yapılan denemeler sonucunda en yüksek doğruluk oranları t-test özellik derecelendirme tabanlı lineer destek vektör makineleri ile gri madde sınıflandırmada %92.857 ve beyaz madde sınıflandırmada %79.286 olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Manyetik Rezonans, Alzheimer, Voksel Tabanlı Morfometri, Sınıflandırma

Classification of 3B Alzheimer's MR Images Using Voxel Values in Volumetric Loss Regions

Abstract: Alzheimer's Disease is a deadly neurological disease that begins with cognitive disorders and forgetfulness. Volumetric changes caused by the disease in the brain can be monitored with high resolution magnetic resonance images. In this study, volumetric losses occurring in gray matter and white matter regions were mapped by voxel-based morphometry method using 3D T1-weighted magnetic resonance images taken from OASIS database, and a decision support system was designed that classifies alzheimer's and normal magnetic resonance images with significant voxel values in these regions. SPM8, MRICro programs and VBM8 library were used for inter-group voxel-based morphometry on magnetic resonance images. Gray matter and white matter regions were masked with binary masks obtained from volumetric loss maps. Significant data sets were created with voxel values corresponding to the same coordinate points from the areas under the mask in each gray matter and white matter image. With feature ranking methods, the data were ranked from the most meaningful feature to the most meaningless feature. The ranked features were given as input to the support vector machine using linear and rbf kernel with 10 fold cross validation. As a result of the experiments, the highest accuracy rates were found as 92.857% in gray matter classification and 79.286% in white matter classification with linear support vector machines based on t-test feature ranking.

Keywords: Magnetic Resonance, Alzheimer's, Voxel-Based Morphometry, Classification.

Bu makaleye atf yapmak için

Öziç, M. Ü., Özşen, S., " 3B Alzheimer MR Görüntülerinin Hacimsel Kayıp Bölgelerindeki Voksel Değerleri Kullanılarak Sınıflandırılması" El-Cezeri Fen ve Mühendislik Dergisi 2020, 7(3); 1152-1166.

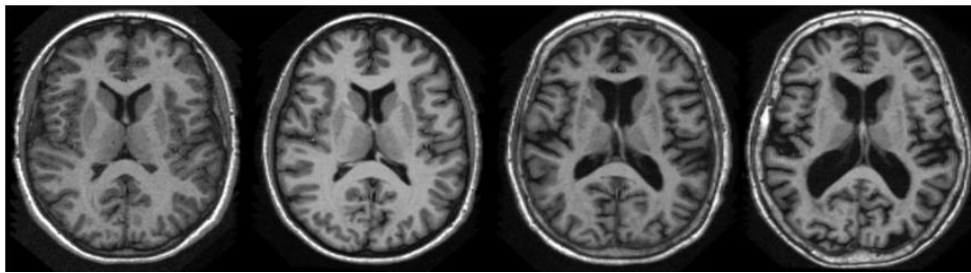
How to cite this article

Öziç, M. Ü., Özşen, S., " Classification of 3B Alzheimer's MR Images Using Voxel Values in Volumetric Loss Regions" El-Cezeri Journal of Science and Engineering, 2020, 7(3); 1152-1166.

ORCID: ^a 0000-0002-3037-2687, ^b 0000-0001-5332-8665

1. Giriş

Alzheimer Hastalığı (AH) bilişsel fonksiyonları etkileyen ve unutkanlıkla başlayan nörolojik bir hastalıktır. Hastalık ilk defa Alois Alzheimer isimli Alman bir nöropatolog tarafından tanımlanmıştır. Özellikle yaşlı nüfusta sıklıkla görülen hastalığın nedeni bilinmemektedir. Hastalığı durduran bir tedavi bulunmamaktadır. Ancak erken evrelerde teşhis edilebilirse hastalığın bulunduğu evreyi uzatabilecek birtakım tedaviler uygulanabilmektedir. Hastalık başlangıçta masum unutkanlıklar ile başlayıp son evresinde kişiyi bakıma muhtaç hale getirmektedir [1]. Türkiye Alzheimer Derneği'nin verilerine göre ülkemizde 600 bin aile bu hastalık ile mücadele etmektedir [2]. Amerika'da 2050 yılına kadar vakaların 14 milyon olacağı öngörülmektedir. Dünyada yaygın görülen birçok hastalık oransal olarak azalırken, yaşlı nüfusun artması ile beraber AH'de hızlı bir yükseliş görülmektedir [3]. Türkiye İstatistik Kurumu'nun verilerine göre 2023 yılına kadar yaşlı nüfusun toplam nüfusa oranı %10,2 civarında olacaktır [4]. Hem ülkemizde hem de dünyada yaşlı nüfusun artması ile beraber hastalığın ülkelere tedavi, tanı, ilaç, bakım masrafları, sosyolojik etkileri gibi birçok alanda maddi ve manevi yükleri olacaktır. AH beyinde öncelikle hafıza ile ilgili bölgelerde dejenerasyon meydana getirmektedir. Evreler ilerledikçe beyin diğer bölgelerinde de hacimsel kayıplar ve dejenerasyon görülmektedir. Hacimsel değişiklikler beyin dokularının yüksek çözünürlükte görüntülenmesine imkan sağlayan Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme tekniği ile izlenebilmektedir. Unutkanlık öyküsü ile gelen hastaya öncelikle nöropsikolojik bir test uygulanmaktadır. Bu testler hastanın bilişsel ve fonksiyonel kabiliyetlerini ölçen birtakım sorulardan meydana gelmektedir [1]. Klinik Demans Derecelendirme (KDD) veya Mini Mental Durum Testi (MMDT) klinikte en çok kullanılan nöropsikolojik testlerin başında gelmektedir. MMDT 0-30 arasında hastaya skor veren bir testtir. KDD hasta ve hasta yakınlarına birçok soru sorularak hastalığı beş evreye ayırmaktadır. Hastalık KDD0: Normal, KDD0.5: Hafif Bilişsel Bozulma, KDD1: Erken Evre, KDD2: Orta Evre, KDD3: Ağır Evre olmak üzere beş evreye etiketlenebilmektedir [5]. Bu çalışmada The Open Access Series of Imaging Studies (OASIS) veri tabanından alınan 70 Normal Kontrol (NK) 70 AH 3B T1 ağırlıklı MR görüntüleri, hacimsel kayıp bölgelerindeki voksel değerleri kullanılarak sınıflandırılmıştır. Şekil 1'de OASIS veri tabanından alınan KDD0-2 arası etiketlenmiş MR görüntülerinin tek kesitleri sırasıyla verilmiştir. OASIS veri tabanında KDD3 ile etiketlenmiş görüntü bulunmamaktadır. Şekil 1'de verilen MR görüntüleri incelendiğinde evreler ilerledikçe beyin küçüldüğü ve özellikle hafıza ile ilgili temporal lob, limbik lob gibi bölgelerde hacimsel farklılıkların meydana geldiği net bir şekilde görülmektedir [6].



Şekil 1. Sırasıyla KDD0-2 ile etiketlenmiş Normal, Hafif Bişsel Bozulma, Erken Evre, Orta Evre tek kesit MR görüntüleri [6]

Bu çalışmada, 3B T1 ağırlıklı MR görüntüleri kullanılarak Gri Madde (GM) ve Beyaz Madde (BM) bölgelerinde meydana gelen hacimsel farklılıklar Voksel Tabanlı Morfometri (VTM) yöntemi ile haritalanmış, bu bölgelerdeki voksel değerleri kullanılarak AH ve NK sınıflandırma işlemi yapan bilgisayar destekli bir karar destek sistemi geliştirilmiştir. MR görüntüleri ham olarak elde edildiği için öncelikle birtakım ön işleme metotları uygulanmıştır. Görüntülerdeki GM ve BM bölgeleri segmente edilerek, ilgili bölgelerdeki hacimsel kayıplar VTM yöntemi ile haritalandırılmıştır. Haritalandırılan bölgelerin binary maskeleri oluşturularak GM ve BM görüntüleri ile çarpılmıştır. Böylece sadece hacimsel kaybın meydana geldiği bölgeler görüntülerden kesilerek maske altında

kalan dokusal değişikliğin meydana geldiği bölgeler ortaya çıkarılmıştır. Her GM ve BM görüntüsünde aynı koordinat noktasına denk gelen voksel değerleri sıralanarak veri kümeleri elde edilmiştir. Veriler özellik derecelendirme yöntemleri ile en anlamlı özellikten en anlamsız özelliğe doğru derecelendirilmiştir. Derecelenen veriler lineer ve rbf kernel kullanan Destek Vektör Makinelerine (DVM) on kat çapraz geçirme ile sırasıyla birleştirilerek verilmiştir. En az özellik ile en yüksek sınıflandırma doğruluğunu veren modeller belirlenmiştir. Özellik derecelendirme yöntemlerinin sınıflandırma performansına etkisi tartışılmıştır. Çalışmada MATLAB, MRICro, SPM8 programları ve VBM8 kütüphanesi kullanılmıştır [7-9]. Çalışma sonucunda ortaya çıkan sonuçlar hacimsel kayıp olan bölgelerdeki voksel değerlerinin hastalığın sınıflandırılmasında etkili bir özellik olduğunu göstermektedir [10].

2. Literatür Özeti

Görüntüleme teknikleri ve elde edilen resimlerin görüntü işleme yöntemleri ile analizi hem endüstriyel alanda hem de medikal alanda pratik bir şekilde kullanılmaktadır [11-13]. 3B MR görüntüleri hastalıkların beyinde meydana getirdiği dejenerasyonu yüksek çözünürlükte gösterebildiği için tıpta sıklıkla kullanılmaktadır. Bu görüntüler kullanılarak hastalıkların sınıflandırılması, tahmini ve bilgisayar destekli karar destek sistemlerinin tasarlanması literatürde halen çalışılan konulardır [14-16]. Bir sınıflandırma modelinin tasarlanabilmesi için görüntülerden özellik kümeleri oluşturulmalıdır. AH'de evre ilerledikçe beyin küçüldüğü için değişim MR görüntülerinde temel olarak hacim farklılığı, dokusal bozulma ve simetri değişimi olarak görülmektedir. Görüntüler kesitsel olarak birbirini takip ettiğinden dolayı anlamlı bilgiler birbirini takip eden kesitlerde saklıdır. Bir analiz yapılacağı zaman beyin tümünün analiz edilmesi gereklidir. Aksi takdirde bir ve veya birkaç kesit üzerinden yapılan analizler göreceli olmakta ve anlamlı bilgi kaçırılmaktadır. 3B MR görüntü kesitlerinin tümünün sınıflandırılmaya dahil edilmesi analiz edilecek veri boyutunu büyüteceğinden dolayı sınıflandırıcıyı, bilgisayar donanımını ve kullanıcıyı süre olarak çok yoracaktır. Literatürde bazı çalışmalar tek kesit, birkaç kesit veya belli kesit aralığında çalışmalar yapmaktadır [17-19]. Ancak kesitlerin hangi kriterlere göre seçildiği görecelidir. Bundan dolayı hacim ilgi alanı (Volume of Interest-VOI) çalışmalar tavsiye edilmektedir. Şekil 1'de görüldüğü gibi tek bir kesitte evre ilerledikçe görüntüler arası farklılıklar artmaktadır. Ancak farklılığın keskin sınırlarının manuel bir şekilde belirlenmesi mümkün değildir. Bunun için denek kafa büyüklüğü farklılıklarının giderilmesi ve görüntülerin standart bir uzaya tekrar örneklenerek aynı koordinat noktalarına denk gelen voksel değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması gerekmektedir. Bu işlem için literatürde VTM yöntemi kullanılmaktadır [20, 21]. Bu yöntem genel olarak grup içi, gruplar arası ve boylamsal MR analizlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. VTM ile tıp alanında yapılan çalışmalarda analiz işleminden sonra hastalığın hacimsel farklılık sebepleri araştırılmakta ve yorumlanmaktadır. AH'de GM ve BM bölgelerinde meydana gelen hacimsel kayıplar yerine beyin omurilik sıvısı dolmaktadır [22]. Dolayısıyla hacimsel farklılık olan bölgelerde voksel tonları grimsi ve beyaz tondan siyahımsı tona dönmektedir. Bu doku değişikliğinden faydalanarak ilgili bölgelerdeki voksel intensite değerlerinin sınıflandırma modelleri için etkili bir özellik olup olmadığı bu çalışmanın temel mantığını oluşturmaktadır. Hacimsel kayıp bölgelerin keskin sınırları VTM ile oluşturulmuş sadece ilgili VOI bölgeler kullanılarak veri kümeleri oluşturulmuştur. Burada normalizasyon işleminden sonra hacmi koruyan modülasyonlu görüntülerin mi yoksa konsantrasyonu koruyan modülasyonsuz görüntülerin mi kullanılacağı noktasında bir belirsizlik vardır [23, 24]. Bundan dolayı bu çalışmada her iki yöntemle VOI bölgeler oluşturulmuş ve sınıflandırma sonuçlarını nasıl etkilediği tartışılmıştır. Sınıflandırma ve karar destek sistemleri için VTM yönteminin bir araç olarak kullanıldığı çalışma sayısı çok azdır. Bazı çalışmalar OASIS veri tabanını kullanırken bazı çalışmalar Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) veri tabanını kullanmaktadır. Literatür çalışmalarında veri küme sayısının ve görüntüleme protokollerinin birbiri ile örtüşmediği görülmektedir. Bundan dolayı çalışmalarda elde edilen doğruluk sonuçları göreceli olmaktadır. Her bir araştırmacı kendi geliştirdiği protokole göre veri kümesi oluşturmaktadır. Genel olarak özellik kümesi için görüntüler

VTM ile analiz edilmiş, sınıflandırma için modülasyonlu GM görüntüler kullanılmıştır [25-29]. Literatürde modülasyonlu ve modülasyonsuz BM ile voksel kümelerini kullanan herhangi bir sınıflandırma çalışması bulunmamaktadır. Bu çalışmada modülasyonlu ve modülasyonsuz GM ve BM görüntüler için voksel değerlerinin sınıflandırma performansları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. AH'de BM bölgesinin de hastalığın sınıflandırılmasında etkili bir işaretçi ve özellik olduğu bu çalışmanın ortaya koyduğu en önemli sonuçlardan biridir.

3. Materyal ve Metot

3.1. Materyal

Çalışmada kullanılan T1 ağırlıklı 3B MR görüntüleri açık kaynak olarak araştırmacıların kullanımına sunulan OASIS veri tabanından alınmıştır. AH'de 65 yaş bir risk faktörü olduğu için bu yaş ve üzeri veriler çalışmaya dahil edilmiştir. Görüntüde orijinin tam oturmaması ve bias görüntüden dolayı segmentasyon sırasında hatalar meydana gelmektedir [30]. Bu hatalar VBM8 programının kovaryans aracı ile tespit edilmiş hatalı segmentasyon sonuçları çalışmadan çıkarılmıştır. Tüm parametreler dikkate alınarak herhangi bir ön işleme yöntemi üzerinde uygulanmamış 70 NK ve 70 AH MR görüntü kümesi oluşturulmuştur. İki grup arası yaş dağılımında anlamlı bir fark bulunmamakta ve veri kümesi yaş dağılımı normal dağılıma uymaktadır. 3B T1 ağırlıklı MR görüntülerinin görüntüleme protokolleri TR= 9.7 msn, TD= 200 msn, TE= 4.0 msn., TI= 20 msn., FA= 10o, 256x256 görüntü boyutu, 1x1x1 voksel boyut, 128 sagittal kesit, kesitler arası boşluksuz şekildedir. MR görüntüleri 1.5 Tesla Siemens cihaz ile elde edilmiş olup NIFTI dosya formatında Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo (MP-RAGE) uzantılıdır [6]. Tablo1'de çalışmada oluşturulan 70 NK ve 70 AH 3B MR görüntülerinin nöropsikolojik ve demografik dağılımları verilmiştir.

Tablo 1. MR görüntülerinin demografik ve nöropsikolojik test dağılımı

NK						AH					
Yaş	Adet	E/K	Ort. Yaş.	Ort.MMDT	KDD	Yaş	Adet	E/K	Ort. Yaş.	Ort.MMDT	KDD
60s	9	3\6	68.00±1.11	28.77±1.64	0	60s	7	3\4	67.85± 1.21	23.42± 4.85	5\2\0
70s	32	8\24	73.37±2.44	29.15±0.91	0	70s	35	14\21	74.42±2.61	24.54±4.21	23\11\1
80s	22	6\16	83.40±3.27	28.77±1.26	0	80s	23	11\12	82.69± 2.61	24.47 ±4.06	16\6\1
90s	7	1\6	91.14±1.67	28.57±1.71	0	90s	5	2\3	92.00± 2.44	23.80±1.92	4\1\0
TOP.	70	18\52	77.61±7.48	28.92± 1.21	0	TOP.	70	30\40	77.74 ±6.66	24.35 ±4.05	48\20\2

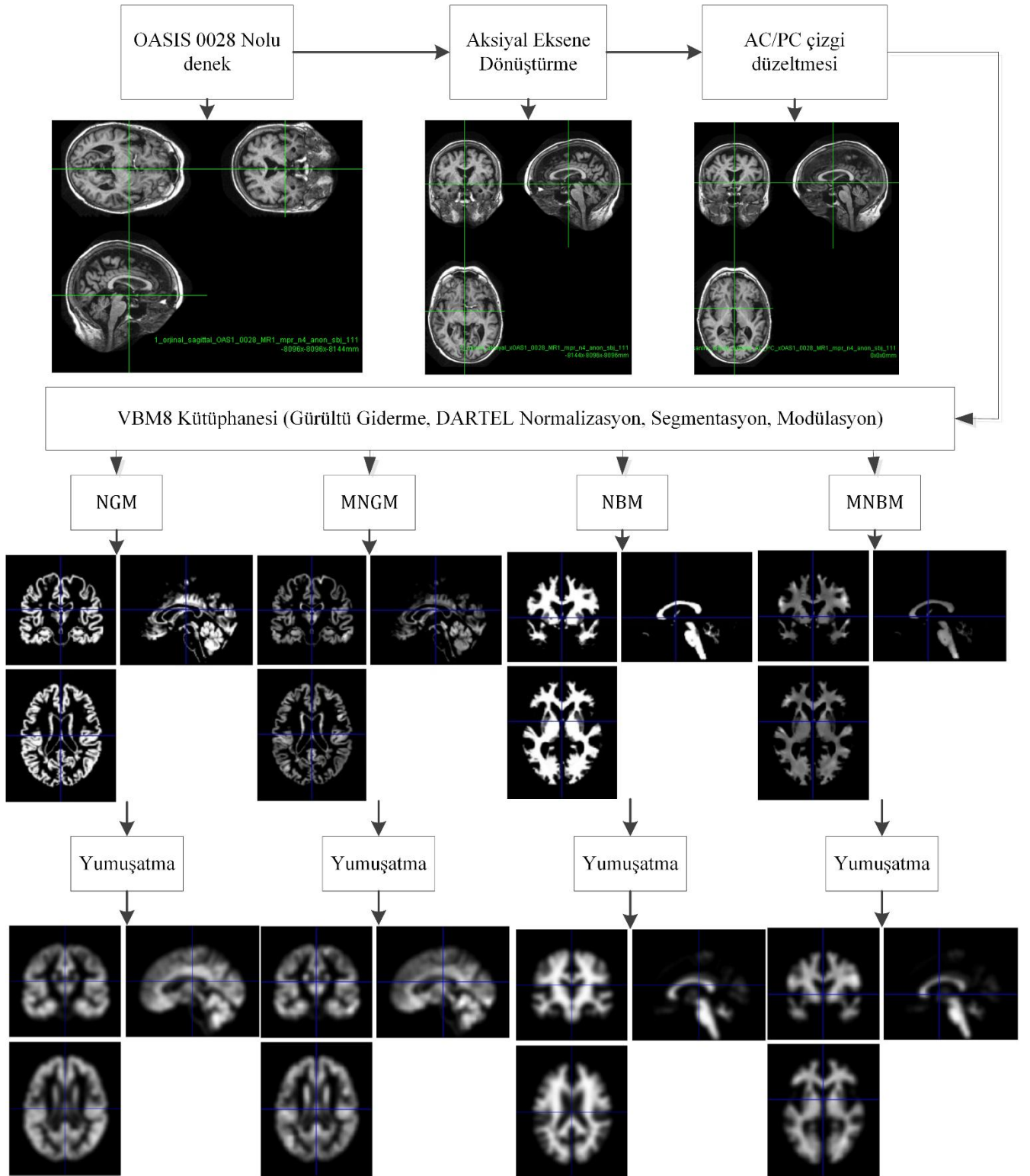
3.2. Voksel Tabanlı Morfometri

Morfoloji nesnelere biçimsel ve fiziksel özelliklerini inceleyen bir bilim dalıdır. VTM yöntemi de beyinde meydana gelen katı değişiklikleri biçimsel olarak inceleyen bir yöntemdir. VTM ile 3B MR görüntülerinde grup içi, gruplar arası ve boylamsal katı hacimsel değişiklikler haritalanabilmektedir [20]. Bu analiz için MR görüntülerinde birtakım ön işlemlerin yapılması gerekmektedir [31]. Öncelikle görüntüler MRICro programı kullanılarak sagittal eksenden aksiyal eksene dönüştürülmüştür. Bu işlemin amacı SPM8 programı ve VBM8 kütüphanesindeki şablon görüntülerin aksiyal eksende tanımlı olmasıdır. Aksiyal eksene dönüştürülen görüntülerde SPM8 programı ile Anterior Commissure/Posterior Commissure (AC/PC) orijin düzeltilmesi yapılmıştır. AC/PC çizgi düzeltilmesi ile beyin merkezi olarak kabul edilen AC noktası her bir görüntüde x,y,z=0 merkez olarak tanımlanır. Düzenlenen görüntüler VBM8 kütüphanesine giriş olarak verilmiştir. VBM8 kütüphanesi SPM8 programı eklentisi olup yapısal MR görüntülerinin tek bir

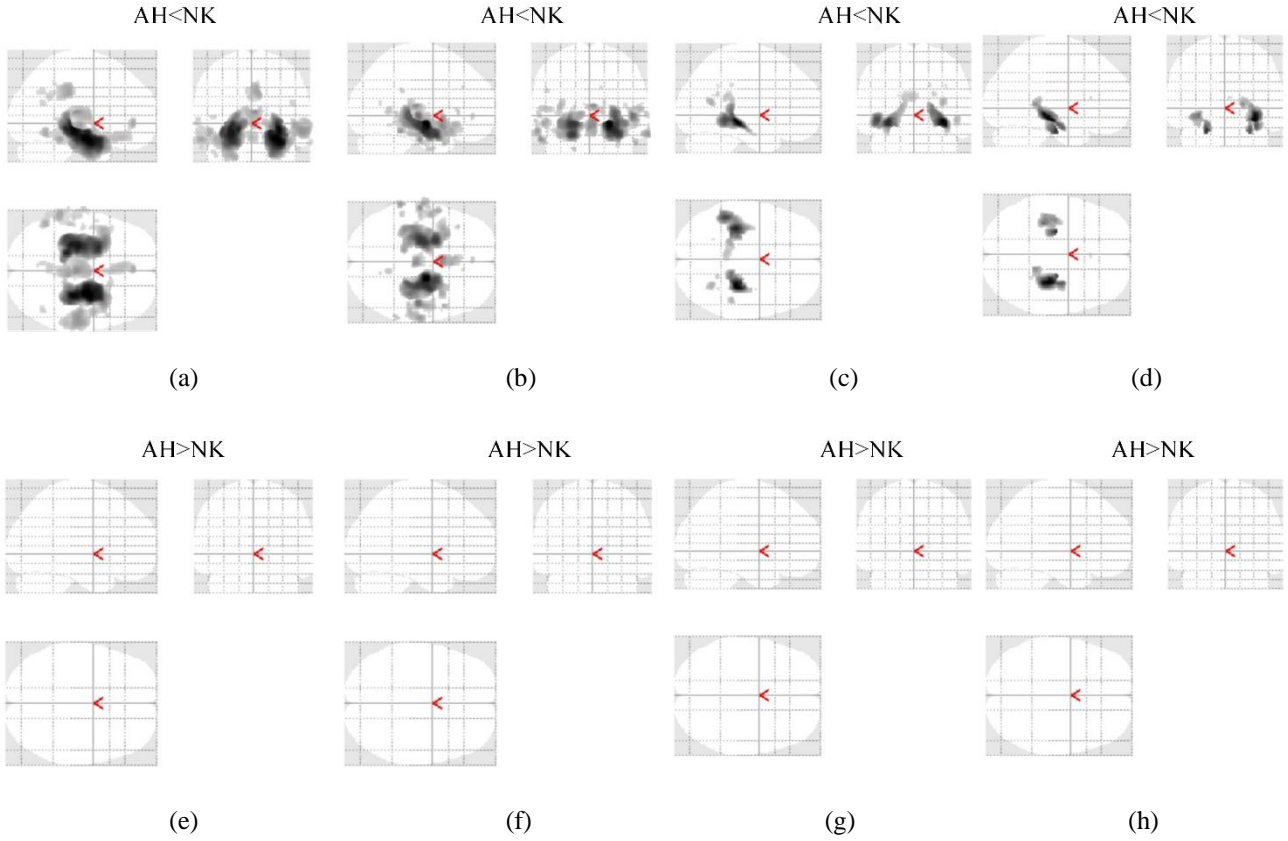
araç üzerinde analiz edilmesi için geliştirilmiştir. Görüntüler üzerinde gürültü giderme, normalizasyon, modülasyon, segmentasyon işlemleri otomatik bir şekilde yapılabilir. İşlem sonucunda kütüphanede kullanılan şablonların tanımlı olduğu Montreal Neurological Institute (MNI) uzayına tüm görüntüler normalize edilmiş, GM ve BM segmentasyonları elde edilmiştir. Normalizasyon işlemi için John Ashburner tarafından tanımlanan Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) metodu seçilmiştir [20]. Bu metod birçok normalizasyon algoritması içerisinde en yüksek çakıştırmayı vermekte, aynı zamanda farklı merkezlerden farklı görüntüleme protokolleri ile alınan MR görüntülerinde en doğru çakıştırmayı vermektedir [32, 33]. Analiz için hem modülasyonlu hem modülasyonsuz görüntüler elde edilmiştir. Modülasyon işlemi normalizasyondan sonra görüntünün çekildiği uzaydaki hacim miktarını koruyan bir yöntemdir. Eğer modülasyon işlemi seçilmezse görüntünün çekildiği uzaydaki konsantrasyonu koruyan segmente normalize görüntüler elde edilmektedir. Bu çalışmada hem modülasyonlu hem modülasyonsuz GM ve BM segmente görüntüler elde edilmiştir. Böylece 3B T1 ağırlıklı MR görüntülerinden 4 farklı segmente normalize edilmiş görüntü çıktı olarak alınmıştır. Bu görüntülerin VTM ile analizi için tüm segmente görüntüler 8*8*8 Full Width at Half Maximum (FWHM) 3B gauss filtre ile yumuşatılmıştır. Şekil2’de OASIS veri tabanından 0028 nolu denek görüntüsünde ön işlemlerin yapılması, modülasyonlu normalize GM (MNGM), modülasyonsuz normalize GM (NGM), modülasyonlu normalize BM (MNBM), modülasyonsuz normalize BM (NBM) görüntülerinin elde edilmesi ve bu görüntülerin yumuşatılmış şekilleri gösterilmektedir. Yumuşatılmış görüntüler elde edildikten sonra SPM8 menüsünden “Specify 2nd-level” girişi seçilerek, “Two sample t-test” üzerinden veri girişleri yapılmıştır. Yaş, cinsiyet ve toplam beyin hacmi programa kodemişken olarak girilmiştir. Diğer parametre girişleri "apply masking: none", "Absolute Threshold: 0.2" "Threshold (T or p value) :0.001", "extent threshold (voxels): 0" şeklindedir. “Family Wise Error (FWE)” değeri yanlış pozitif sonuçları azaltmak için 0,05 olarak seçilmiştir. Kontrast değerleri için t-contrast seçilerek AH<NK, AH>NK girişleri yapılmıştır. AH<NK kontrast girişi elde edilen istatistiksel haritalardan NK haritasının AH haritasından çıkarılmasıdır. Böylece hastalıkta normal kişiye göre hacimsel azalmaların nerelerde olduğu gösterilmektedir. AH>NK kontrastı ise AH haritasını NK haritasından çıkarıp hastalıktan dolayı hacimsel artış olup olmadığını analiz etmektedir. Bu işlemden sonra hacimsel kayıpların gösterildiği cam beyin (glass brain) elde edilmektedir. Şekil3’te MNGM, NGM, MNBM, NBM görüntülerinin VTM sonucu elde edilen AH<NK AH>NK karşılaştırmaları cam beyin üzerinde gösterilmektedir. Siyah ve gri tonla görülen kısımlar hacimsel kaybın meydana geldiği bölgelerdir. Şekil3’te gösterildiği gibi AH hastalığında beyinde hacimsel kayıplar meydana gelmekte ancak herhangi bir bölgede hacim artışı olmamaktadır. GM madde bölgesinde BM’ye göre daha fazla hacimsel kayıp görülmektedir. Hacimsel kayıplar AH<NK karşılaştırmalarda temporal lob, limbik sistem, hipokampus, amigdala gibi hafıza bölgelerinde görülmektedir. Bu bölgelerde görülen hacimsel kayıplar literatür ile uyumludur [34, 35].

3.3. Maskeleme ve Özellik Kümesi

VTM ile elde edilen cam beyin görüntülerinden “hotmap” seçeneği ile otomatik olarak “hot.img” ve “hot.hdr” isimli dört farklı maske dosyası elde edilmiştir. Maske içinde intensite değerleri sıfırdan büyük olan voksel değerleri bir değerine atanmıştır. Böylece AH ve NK gruplarını temsil eden MNGM, NGM, MNBM, NBM binary maskeler elde edilmiştir. Maskeler GM ve BM görüntülerde “AND” işlemine tabi tutularak sadece hacimsel kayıpların olduğu bölgeler maskelenmiştir. Bu işlemin amacı sadece hastalık için anlamlı bölge dokusunun elde edilmesidir. Böylece hem güçlü bir özellik kümesi elde edilecek hem de sınıflandırma sırasında süreden kazanım sağlanacaktır. Maskeler bir vektör şekline dönüştürülerek değeri bir olan voksellerin indeks değerleri elde edilmiştir. Aynı şekilde tüm GM ve BM görüntüler de bir vektör şekline dönüştürülerek maskelerin indeks değerlerine denk gelen voksel değerleri ayrı bir vektör olarak elde edilmiştir. Böylece maske altında aynı koordinat noktalarına denk gelen voksel kümeleri oluşturulmuştur.

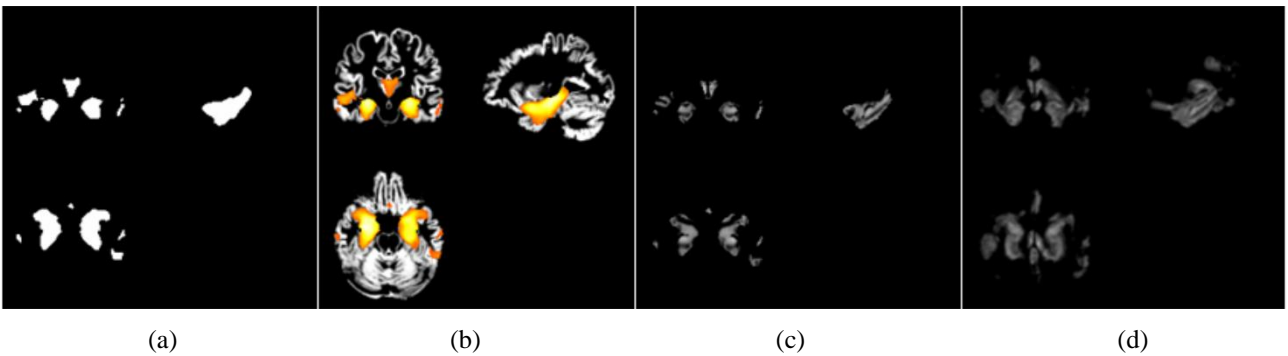


Şekil 2. OASIS 28 nolu denek üzerinde ön işlemlerin yapılması, NGM, MNGM, NBM, MNBM görüntülerinin elde edilmesi ve yumuşatılması [10]

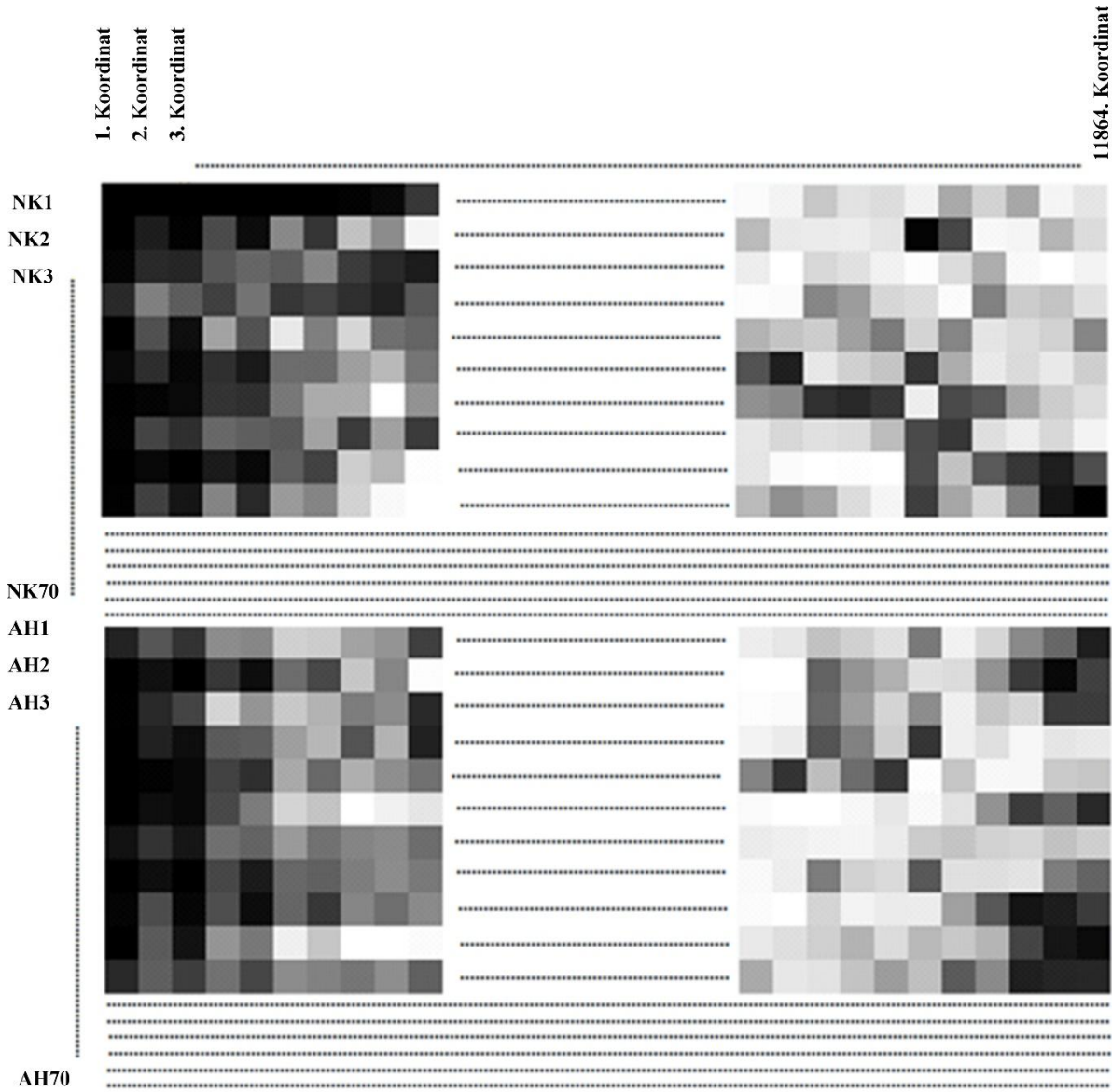


Şekil 3. Cam beyin haritaları (a) MNGM AH<NK karşılaştırması (b) NGM AH<NK karşılaştırması (c) MNBM AH<NK karşılaştırması (d) NBM AH<NK karşılaştırması (e) MNGM AH>NK karşılaştırması (f) NGM AH>NK karşılaştırması (g) MNBM AH>NK karşılaştırması (h) NBM AH>NK karşılaştırması

Her bir denek için elde edilen voksel vektörleri alt alta eklenerek MNGM, NGM, MNBM, NBM için dört farklı veri kümesi elde edilmiştir. Şekil4a’da MNGM için elde edilen binary maske, Şekil 4b’de maske ile bir denek görüntüsünün üst üste oturtulması, Şekil4c’de maskeleme işlemi sonucu elde edilen görüntü, Şekil4d’de maske altında kalan bölgenin 3B modellemesi verilmiştir. Şekil5’te NGM için elde edilen hacimsel kayıp voksel veri kümesi gösterilmektedir.



Şekil 4. (a) MNGM binary maske (b) MNGM ile maskenin örtüştürülmesi (c) Maske altında kalan bölgenin kesilmesi (d) Maske altında kalan bölgenin 3B modeli [10]



Şekil 5. NGM için elde edilen hacimsel kayıp voksel veri kümesi[10]

3.4. Özellik Derecelendirme

Özellik seçme yöntemleri bir sınıflandırıcıdan yüksek performans almak için kullanılan bir veri ön işleme yöntemidir. Veri sayısının büyüklüğü boyutun laneti problemini ortaya çıkarmaktadır. Sınıflandırıcı girişine tüm verilerin verilmesi performansını düşüren bir etki olabilmektedir. Bundan dolayı veri seti içerisinde sınıflandırıcı performansını en yüksek seviyeye çıkaracak alt veri kümelerinin bulunması gerekmektedir. Özellik seçme yöntemleri genel olarak sarmalı, gömülü ve filtre metotları olarak üçe ayrılmaktadır. Bu çalışmada filtre metotlarından olan t-test, roc, wilcoxon, bhattacharyya, entropi özellik derecelendirme yöntemleri kullanılmıştır. Elde edilen özellik kümeleri beş farklı özellik derecelendirme yöntemi ile en anlamlı özellikten en anlamsız özelliği doğru derecelendirilmiştir. Filtre metotları sınıflandırma çıkışını dikkate almadan belirlenen kriterlere göre özellik seçme işlemi yapmaktadır. Bu metotlar medikal veri analizi ve sınıflandırma uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır [36, 37].

T-test iki veri kümesinde anlamlı bir fark olup olmadığını belirleyen parametrik bir testtir. İki ayrı veri kümesinde n_1 ve n_2 örnek büyüklüğü, μ_1 ve μ_2 örnek ortalamaları, σ_1 ve σ_2 standart sapma değerleri olma üzere yöntemin matematiksel ifadesi Denklem1’ de verilmiştir [38].

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

Iraksama olarak ta bilinen entropi testi genelde verilerin normal dağılıma uyduğu varsayılarak hesaplanmaktadır. İki ayrı veri kümesinin μ_1 ve μ_2 örnek ortalamaları, σ_1 ve σ_2 standart sapma değerleri olmak üzere entropi değeri Denklem2’de verilen matematiksel ifade ile elde edilir. Entropi değerinin yüksek olması veri kümelerinin o kadar iyi ayrılabilmesini ifade etmektedir [38].
.[34].

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

Bhattacharry uzaklık değeri iki veri kümesi arasındaki benzerlik veya uzaklığı ifade etmekte olup, istatistiksel büyüklükler kullanılarak hesaplanmaktadır. İki ayrı veri kümesinin μ_1 ve μ_2 örnek ortalamaları, σ_1 ve σ_2 standart sapma değerleri olmak üzere bhattacharry uzaklık Denklem3’te verildiği gibi hesaplanmaktadır. [34].

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

ROC özellik derecelendirme yöntemi, X ifadesinin dağılım fonksiyonları $F_1(x)$, $F_2(x)$ ve kuyruk fonksiyonu $T_i(x) = 1 - F_i(x)$, $i=1,2$. ile ifade edilirse Denklem4’te verilen matematiksel tanım ile belirtilir.

$$ROC(t) = T_1(T_2^{-1}(t)), t \in (0,1) \quad (4)$$

Mann Whitney-U testi olarak ta tanımlanan wilcoxon testi parametrik olmayan bir yöntemdir. n_1 ve n_2 küme büyüklükleri, R kümelerdeki sıralamaların toplamı, R ’nin ortalaması μ_R , varyans değeri σ_R , z değeri Denklem5, Denklem6, Denklem7’de verildiği gibi hesaplanmaktadır.

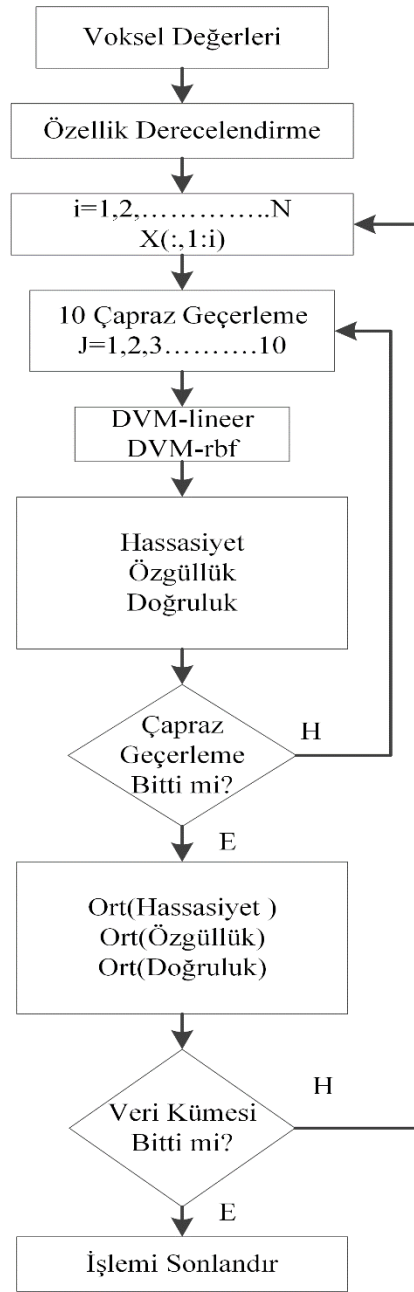
$$\mu_R = \frac{n_1(n_1 + n_2 + 1)}{2} \quad (5)$$

$$\sigma_R = \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}} \quad (6)$$

$$z = \frac{R - \mu_R}{\sigma_R} \quad (7)$$

3.5. Sınıflandırma

Anlamli voksel değerleri derecelendirildikten sonra sınıflandırma işlemleri DVM ile yapılmıştır. DVM Cortes ve Vapnik tarafından önerilmiş olan eğitimli bir istatistiksel öğrenme tekniğidir [39].



Şekil 6. Çalışmada kullanılan sınıflandırıcı modelinin akış diyagramı (X veri kümesi, N veri kümesindeki özellik sayısı, J çapraz geçerleme)

Tablo 2. DVM-Linear sınıflandırma sonuçları

DVM-Linear							
VERİ TÜRÜ	Kriter	Bhattacharya	Entropi	Roc	T-test	Wilcoxon	DVM-Linear
MNGM	Hassasiyet	91.429	92.857	90.000	85.714	87.143	78.571
	Özgüllük	88.571	90.000	88.571	90.000	85.714	74.286
	Doğruluk	90.000	91.429	89.286	87.857	86.429	76.429
	AUC	0.900	0.914	0.893	0.879	0.864	0.764
	ÖzellikSayısı	1713	1713	6427	7340	5689	22091
NGM	Hassasiyet	95.714	94.286	88.571	92.857	88.571	84.286
	Özgüllük	85.714	88.571	88.571	92.857	87.143	78.571
	Doğruluk	90.714	91.429	88.571	92.857	87.857	81.429
	AUC	0.907	0.914	0.886	0.929	0.879	0.814

	ÖzellikSayısı	3418	5343	8484	5080	11.818	11864
MNBM	Hassasiyet	64.286	64.286	65.714	77.143	72.857	55.714
	Özgüllük	84.286	84.286	80.000	81.429	71.429	64.286
	Doğruluk	74.286	74.286	72.857	79.286	72.143	60.000
	AUC	0.743	0.743	0.729	0.793	0.721	0.600
	ÖzellikSayısı	146	146	444	19	37	2918
NBM	Hassasiyet	68.571	60.000	67.143	71.429	78.571	68.571
	Özgüllük	80.000	85.714	75.714	78.571	78.571	65.714
	Doğruluk	74.286	72.857	71.429	75.000	78.571	67.143
	AUC	0.743	0.729	0.714	0.750	0.786	0.671
	ÖzellikSayısı	608	254	1858	6	66	1868

Tablo 3. DVM-rbf için sınıflandırma sonuçları

DVM-rbf							
VERİ TÜRÜ	Kriter	Bhattacharya	Entropi	Roc	T-test	Wilcoxon	DVM-rbf
MNGM	Hassasiyet	72.857	68.571	67.143	82.857	67.143	70.000
	Özgüllük	65.714	71.429	67.143	67.143	82.857	30.000
	Doğruluk	69.286	70.000	67.143	75.000	75.000	50.000
	AUC	0.693	0.700	0.671	0.750	0.750	0.500
	ÖzellikSayısı	104	80	70	3	9	22091
NGM	Hassasiyet	80.000	80.000	100.000	68.571	64.286	60.000
	Özgüllük	87.143	85.714	51.429	87.143	82.857	40.000
	Doğruluk	83.571	82.857	75.714	77.857	73.571	50.000
	AUC	0.836	0.829	0.757	0.779	0.736	0.500
	ÖzellikSayısı	263	256	121	18	16	11864
MNBM	Hassasiyet	77.143	75.714	71.429	75.714	87.143	30.000
	Özgüllük	72.857	74.286	72.857	78.571	54.286	70.000
	Doğruluk	75.000	75.000	72.143	77.143	70.714	50.000
	AUC	0.750	0.750	0.721	0.771	0.707	0.500
	ÖzellikSayısı	144	144	104	5	4	2918
NBM	Hassasiyet	62.857	62.857	57.143	82.857	51.429	40.000
	Özgüllük	71.429	71.429	78.571	70.000	85.714	60.000
	Doğruluk	67.143	67.143	67.857	76.429	68.571	50.000
	AUC	0.671	0.671	0.679	0.764	0.686	0.500
	ÖzellikSayısı	179	179	170	8	27	1868

DVM kullandığı optimizasyon yöntemleri ile iki veriyi ayırabilen en uygun hiper-düzlemi bulmaktadır. Bu çalışmada radyal tabanlı (rbf) ve lineer kernel kullanan iki farklı DVM kullanılmıştır. Veriler on kat çapraz geçirme ile sınıflandırıcıya verilmiştir. Performans değerlendirmeleri doğruluk, hassasiyet, özgüllük ve Eğri Altında Kalan Alan (*Area Under Curve - AUC*) ile yapılmıştır. On kat çapraz geçirme sonucu elde edilen değerlerin ortalama performans değerleri kullanılarak sınıflandırıcı performansı değerlendirilmiştir. Şekil6'da çalışmada kullanılan sınıflandırma modelinin akış diyagramı verilmiştir. Şekil 6'da önerilen model kullanılarak elde edilen sınıflandırma sonuçları Tablo2 ve Tablo3'te verilmiştir [10].

4. Bulgular ve Tartışma

Çalışmada kullanılan sınıflandırma modeli ile MNGM, NGM, MNBM, NBM veri kümeleri kullanılarak veri uzunlukları kadar sınıflandırma işlemi yapılmıştır. Veri uzunlukları MNGM 22091, NGM 11864, MNBM 2918, NBM 1868 vokselle olmak üzere model toplam 38.741 kere

çalıştırılmıştır. En az veri kümesi ile en yüksek sınıflandırma doğruluğunu veren veri kümesi, özellik derecelendirme yöntemi ve özellik sayısı belirlenmiştir. DVM-lineer için sınıflandırma sonuçları Tablo2’de, DVM-rbf için sınıflandırma sonuçları Tablo3’te verilmiştir. DVM-lineer sınıflandırıcıda en yüksek doğruluk oranları MNGM için %91.429, NGM için %92.857, MNBM %79.286, NBM %78.571 olarak bulunmuştur. DVM-rbf sınıflandırıcıda en yüksek doğruluk oranları MNGM için %75.000, NGM için %83.571, MNBM %77.143, NBM %76.429 olarak bulunmuştur. Her iki sınıflandırıcıda özellik derecelendirme yöntemleri sınıflandırma doğruluklarını arttırmıştır. DVM-lineer sınıflandırıcı DVM-rbf sınıflandırıcıya göre daha yüksek doğruluk oranları vermektedir. GM özellikleri ile yapılan sınıflandırmalar BM’ye göre daha yüksek sonuç vermektedir. Modülasyonlu ve modülasyonsuz veri sınıflandırmaları birbirine yakın sonuçlar vermesine rağmen %1 civarı bir sınıflandırma doğruluk oran farkı bulunmaktadır. MNGM ve NGM verileri AH-NK sınıflandırmada %90 üzerinde güçlü bir sınıflandırma doğruluğu vermektedir. MNBM ve NBM verileri AH-NK sınıflandırmada %70 üzerinde kabul edilebilir doğruluk oranları vermektedir. GM görüntülerde normalizasyon işleminden sonra doku konsantrasyonunu koruyan veriler hacim değerini koruyan modülasyonlu görüntülere göre daha yüksek sonuçlar vermektedir. BM görüntülerde ise normalizasyon işleminden sonra hacim miktarını koruyan modülasyonlu görüntüler daha yüksek sonuç vermektedir. Doğruluk oranları GM özelliklerin BM özelliklere göre hastalığın ayırıcı tanısında daha etkili özellikler olduğunu göstermektedir. Ancak BM özelliklerin %79.286 doğruluk oranı ile kabul edilebilir bir seviyede ayırıcı tanıyı ve sınıflandırma performansını etkileyebileceği görülmektedir. Kullandıkları matematiksel kriterlerden dolayı özellik derecelendirme yöntemleri sınıflandırma modeli sonuçlarını farklı performanslarda etkilemektedir. GM görüntülerde NGM veri kümesi t-test tabanlı DVM-lineer sınıflandırıcıda %92.857 ile en yüksek doğruluk oranını verirken [40], BM görüntülerde MNBM veri kümesi t-test tabanlı DVM-lineer sınıflandırıcıda %79.286 ile en yüksek doğruluk oranını vermektedir. Literatürde VTM yöntemi ile haritalama yaparak voksel değerlerini kullanan çalışmalar genel olarak modülasyonlu GM kullanılmaktadır. Özellik derecelendirme ve özellik seçme yöntemleri ise çeşitlilik göstermektedir. Bu çalışmada önerilen model modülasyonlu GM için diğer yöntemler ile yarışabilir bir seviyede sonuç vermektedir. Çalışmaların kullandıkları veri kümeleri farklı merkez, farklı veri sayısı ve farklı demografik dağılımlardan dolayı sonuçların karşılaştırılması göreceli olacaktır [25-29]. BM bölgesini VTM ile haritalayarak voksel değerleri ile yapılan bir çalışma literatürde görülmemektedir. BM bölgesinde literatürde her ne kadar hacim kaybı olduğu belirtilse de sınıflandırma çalışmalarında genel olarak kullanılmamaktadır. Bu noktadan BM ile hacimsel kayıp bölgelerini VTM ile haritalama ve bu bölgelerdeki voksel değerlerini kullanarak sınıflandırma işlemi gerçekleştirme literatürde ilk defa bu çalışma ile tanımlanmıştır.

5. Sonuç ve Öneriler

3B MR görüntüleri medikal görüntüler içerisinde analizi en zor görüntülerden bir tanesidir. Görüntüdeki gürültüler, beyin dışı yapılar, beyin bölgelerindeki voksel geçiş sınırlarının net olmaması analizde problemler meydana getirmektedir. Görüntülerin manuel analizler yerine güçlü algoritmalar kullanarak otomatik analiz yapan paket programlar ile yorumlanması son dönemlerde popüler bir şekilde kullanılmaktadır. Bu çalışmada T1 ağırlıklı 3B MR görüntülerinin analizi için paket programlar araç olarak kullanılarak bilgisayar destekli bir karar destek sistemi tasarlanmıştır. Alzheimer ve normal MR görüntülerinin analizi için gerekli ön işlemler yapılarak beyindeki hacimsel kayıplar VTM yöntemi ile haritalanmıştır. Haritalandırılan bölgelerden maskeler türetilerek ilgili bölgeler kesilmiş ve voksel değerleri kullanılarak sınıflandırma işlemi yapılmıştır. GM ve BM bölgelerden elde edilen voksel değerleri ile yapılan sınıflandırmada GM özellikleri güçlü doğruluk oranları verirken BM ise kabul edilebilir seviyede doğruluk oranları vermektedir. Hacimsel kayıp bölgelerindeki voksel değerleri kullanılarak yapılan sınıflandırma çalışmalarında voksel değerlerinin ton değerleri etkili bir özellik kümesi olduğu görülmektedir. BM bölgesindeki voksel değerlerinin hastalığın ayırıcı tanısı ve sınıflandırılmasında etkili bir özellik olduğu çalışmada ortaya konulmuştur. Bu çalışmada önerilen bilgisayar destekli karar destek sistemi sadece

AH için değil Parkinson, Lewy Cisimcikli Demans, Şizofreni, Huntington gibi diğer demans hastalıklarının NK ile sınıflandırılması için kullanılabilir. Benzer çalışmalar iki ve daha fazla grubun karşılaştırılması için yapılabileceği gibi boylamsal (*longitudinal*) verilerin sınıflandırılması için de kullanılabilir.

Kaynaklar

- [1]. Selekler, K., Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı, Türk Geriatri Dergisi, 2010, 13, 9-14.
- [2]. Türkiye Alzheimer Derneği, Türkiye'de 600bin aile Alzheimer Hastalığı ile Mücadele Ediyor., <http://www.alzheimerderneği.org.tr/haber/turkiyede-600-bin-aile-alzheimer-hastaligi-ile-muca-dele-ediyor/> (10.02.2020).
- [3]. Alzheimer's Association, 2019 Alzheimer's disease facts and figures, Alzheimer's & Dementia, 2019, 15(3), 321-387.
- [4]. TÜİK, Nüfus Projeksiyonları 2018-2080, <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30567> (06.04.2020).
- [5]. Gürvit, H., Baran, B., Demanslar ve Kognitif Bozukluklarda Ölçekler, Nöropsikiyatri Arşivi, 2007, 44, 58-65.
- [6]. 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, 2007, 19(9), 1498-1507.
- [7]. MRICro, <https://people.cas.sc.edu/rorden/mricro/mricro.html> (10.02.2020).
- [8]. University College London, SPM8, Available: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8> (06.04.2020).
- [9]. Kurth, F., Luders, E., Gaser, C., VBM8 toolbox manual, Jena: University of Jena, 2010.
- [10]. Öziç, M.Ü., 3B Alzheimer MR Görüntülerinin Sınıflandırılmasında Yeni Yaklaşımlar, Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Selçuk Üniversitesi, 2018.
- [11]. Başçiftçi, F., Avuçlu E., Determination Age and Gender with Edge Detection Algorithms Using Dental X-Ray Images, El-Cezeri Journal of Science and Engineering, 2019, 7(1), 315-321.
- [12]. Demircioğlu, P., Diş ve İmplant Mikromorfolojik Yapıların Sinyal ve Görüntü İşleme Yöntemleri ile Değerlendirilmesi, El-Cezeri Journal of Science Engineering, 2018, 5, 741-748.
- [13]. Güvenoğlu, E., Bağrgan, M., Shearlet Dönüşümü ve Görüntü İşleme Teknikleri Kullanılarak Kot Kumaşlar Üzerinde Gerçek Zamanlı Hata Tespiti, El-Cezeri Journal of Science and Engineering, 2019, 6(3), 491-502.
- [14]. Pellegrini, E., Ballerini, L., Hernandez, M.V., Chappell, F.M., González-Castro, V., Anblagan, D., Danso, S., Muñoz-Maniega, S., Job, D., Pernet, C., Machine learning of neuroimaging for assisted diagnosis of cognitive impairment and dementia: A systematic review, Alzheimer's Dementia: Diagnosis, Assessment Disease Monitoring, 2018, 10, 519-535.
- [15]. Lahmiri, S., Shmuel, A., Performance of machine learning methods applied to structural MRI and ADAS cognitive scores in diagnosing Alzheimer's disease, Biomedical Signal Processing, 2019, 52, 414-419.
- [16]. Jo, T., Nho, K., Saykin, A.J., Deep learning in Alzheimer's disease: diagnostic classification and prognostic prediction using neuroimaging data, Frontiers in aging neuroscience, 2019, 11, 220.
- [17]. 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 on Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP), 7-9 July 2013,133-137:IEEE, Bucharest, Romania.

- [18]. 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.
- [19]. Wang, S.H., Zhang, Y., Li, Y.J., Jia, W.J., Liu, F.Y., Yang, M.M., Zhang, Y.D., Single slice based detection for Alzheimer's disease via wavelet entropy and multilayer perceptron trained by biogeography-based optimization, *Multimedia Tools and Applications*, 2018, 77(9), 10393-10417.
- [20]. Mechelli, A., Price, C.J., Friston, K.J., Ashburner, J., Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications, *Current medical imaging reviews*, 2005, 1(2), 105-113.
- [21]. Öziç, M.Ü., Özşen, S., Ekmekci, A.H., Voxel based morphometric analysis on MR images, *International Artificial Intelligence and Data Processing Symposium (IDAP)*, 16-17 September 2017, pp. 1-5: IEEE, Malatya, Turkey.
- [22]. Öziç, M.Ü., Özşen, S., Comparison Global Brain Volume Ratios on Alzheimer's Disease Using 3D T1 Weighted MR Images, *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2020, 18, 599-606.
- [23]. Radua, J., Canales-Rodríguez, E.J., Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Validity of modulation and optimal settings for advanced voxel-based morphometry, *Neuroimage*, 2014, 86, 81-90.
- [24]. Dashjamts, T., Yoshiura, T., Hiwatashi, A., Togao, O., Yamashita, K., Ohyagi, Y., Monji, A., Kamano, H., Kawashima, T., Kira, J., Honda, H., Alzheimer's Disease: Diagnosis by Different Methods of Voxel-Based Morphometry, *Fukuoka Acta Medica*, 2012, 103(3), 59-69.
- [25]. Beheshti, I., Demirel, H., Feature-ranking-based Alzheimer's disease classification from structural MRI, *Magnetic Resonance Imaging*, 2016, 34(3), 252-263.
- [26]. Beheshti, I., Demirel, H., Probability distribution function-based classification of structural MRI for the detection of Alzheimer's disease, *Computers in Biology And Medicine*, 2015, 64, 208-216.
- [27]. Beheshti, I., Demirel, H., Farokhian, F., Yang, C., Matsuda H., Structural MRI-based detection of Alzheimer's disease using feature ranking and classification error, *Computer Methods Programs in Biomedicine*, 2016, 137, 177-193.
- [28]. Beheshti, I., Demirel, H., Matsuda, H., Classification of Alzheimer's disease and prediction of mild cognitive impairment-to-Alzheimer's conversion from structural magnetic resource imaging using feature ranking and a genetic algorithm, *Computers in Biology And Medicine*, 2017, 83, 109-119.
- [29]. Savio, A., García-Sebastián, M.T., Chyzyk, D., Hernández, C., Graña, M., Sistiaga, A., De Munain, A.L., Villanúa, J., Neurocognitive disorder detection based on feature vectors extracted from VBM analysis of structural MRI, *Computers in Biology Medicine*, 2011, 41(8), 600-610.
- [30]. 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*, 2015, 10(2), 293-304.
- [31]. Öziç, M.Ü., Özşen, S., Üç Boyutlu T1 Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülerinde Ön İşleme Yöntemleri, *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2020, 19, 227-240.
- [32]. Ashburner, J., A fast diffeomorphic image registration algorithm, *Neuroimage*, 2007, 38(1), 95-113.
- [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*, 2009, 46(3), 786-802.
- [34]. Baron, J., Chetelat, G., Desgranges, B., Perchey, G., Landeau, B., De La Sayette, V., Eustache, F., In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease, *Neuroimage*, 2001, 14(2), 298-309.
- [35]. Busatto, G.F., Garrido, G.E., Almeida, O.P., Castro, C.C., Camargo, C.H., Cid, C.G., Buchpiguel, C.A., Furuie, S., Bottino, C.M., A voxel-based morphometry study of temporal

- lobe gray matter reductions in Alzheimer's disease, *Neurobiology of aging*, 2003, 24(2), 221-231.
- [36]. 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*, 2012, 60(1), 59-70.
- [37]. Mwangi, B., Tian, T.S., Soares, J.C., A review of feature reduction techniques in neuroimaging, *Neuroinformatics*, 2014, 12(2), 229-244.
- [38]. Nguyen, T., Nahavandi, S., Creighton, D., Khosravi, A., Mass spectrometry cancer data classification using wavelets and genetic algorithm, *FEBS letters*, 2015, 589(24), 3879-3886.
- [39]. Cortes, C., Vapnik, V., Support-vector networks, *Machine learning*, 1995, 20(3), 273-297.
- [40]. Öziç, M.Ü., Özşen, S., T-test feature ranking based 3D MR classification with VBM mask, 25th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU), 15-18 May 2017, pp. 1-4: IEEE, Antalya, Turkey.