



Graph-theoretic connectivity measures of EEG signals with Banach norms

Rüştü Murat Demirer*^{ID}, Beyhan Kıran^{ID}

Department of Industrial Engineering, Faculty of Engineering and Natural Sciences, Üsküdar University, 34662, Istanbul, Türkiye

Highlights:

- Banach norms derived from Cross Wavelet Transforms were obtained
- Graph theoretic connectivity analysis was performed from the neighborhood matrices obtained from Banach norms
- Bipolar and healthy control characterizations were made from graph theoretical criteria.

Keywords:

- EEG
- Cross Wavelet Transform
- Graph Theoretical Parameters
- Banach supremum norms
- Benjamin Hochberg Method

Article Info:

Research Article
Received: 23.11.2021
Accepted: 21.10.2023

DOI:

10.17341/gazimmfd.1013780

Acknowledgement:

Correspondence:

Author: : Rüştü Murat Demirer
e-mail:
phone: +90

Graphical/Tabular Abstract

It is crucial to use graph-based biomarker estimation from multichannel electrode EEG data. We implemented patients diagnosed with type I (mania) or type II (hypomania) bipolar illness (BP) and normal subjects in the state of amplitude and phase synchronizations from coherences in complex space. We undergo 8-sec episodes using sampling frequency 128 Hz characterized by a combination of different moods, depressive states, or a stable and balanced mood including BP and healthy subjects. We aim to differentiate episodes from healthy subjects based on graph theoretical measures from binary adjacency matrices with the sorted ranked indices. Those matrices are derived for each electrode comparing ranked of Banach norms to all other electrodes resulting the binary outcomes determining neighbors or not of this electrode. In order to that the different Banach norms are sorted from maximum to minimum and arranged in descending order in each of row matrix in given weighted Banach norm matrix (Figure A).

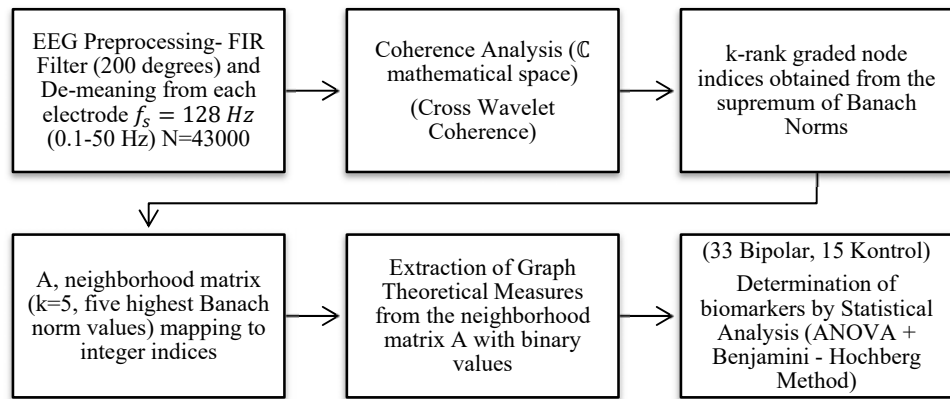


Figure A. Proposed system architecture

Purpose: The purpose of the research is to investigate the utility of graph-based biomarker estimation from multichannel electrode EEG data in distinguishing between patients diagnosed with bipolar disorder (BP) and healthy subjects. Specifically, the study aims to differentiate episodes from healthy subjects based on graph theoretical measures derived from binary adjacency matrices constructed using sorted ranked indices of Banach norms from cross wavelet coherence values in complex domain.

Theory and Methods: The study employs EEG data analysis techniques to investigate amplitude and phase synchronizations from coherences in complex space, particularly focusing on the beta-gamma band (35-50 Hz). The method involves preprocessing steps such as de-meaning and finite impulse response (FIR) filtering, followed by cross wavelet coherence analysis and analysis of different Banach p-norms.

Results: Our approach enables the calculation of centrality measures (betweenness, clustering coefficient, eigenvector, and degree) based on relative phase and amplitude relationships obtained from cross-wavelet transforms between electrode pairs, selecting matrices with the highest norms. Statistical analysis reveals significant differences in graph theoretical measures for bipolar disorder (BD) patients compared to healthy controls as to become biomarkers.

Conclusion: In summary, our study introduces a new method combining Banach norms and Graph-theoretical measures to analyze EEG data, revealing significant differences in brain network motifs between healthy controls and bipolar disorder patients. This approach shows promise for identifying EEG biomarkers and may enhance our understanding of psychiatric disorders.



EEG sinyallerinin Banach uzayında Graf-Kuramsal bağlantı değişmezlik ölçütleri

Rüştü Murat Demirel*^{ID}, Beyhan Kıran^{ID}

Üsküdar Üniversitesi, Endüstri Mühendisliği Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, 34662, İstanbul, Türkiye

ÖNEÇIKANLAR

- Çapraz Dalgacık Dönüşümlerinden çıkarılan Banach normları elde edildi
- Banach normlarından elde edilen komşuluk matrislerinden çizge kuramına bağlı bağlantısallık analizi yapıldı
- Çizge kuramsal ölçütlerinden Bipolar ve sağlıklı kontrol karakterizasyonu yapıldı

Makale Bilgileri

Araştırma Makalesi

Geliş: 23.11.2021

Kabul: 21.10.2023

DOI:

10.17341/gazimmfd.1013780

Anahtar Kelimeler:

Elektroensefalogram,
çapraz dalgacık dönüşümü,
çizge-kuramsal
parametreleri,
Banach supremum normları,
Benjamin-Hochberg
Yöntemi

ÖZ

Çok kanallı EEG verilerinde, çizge kuramına dayalı biyobelirteç kestirimi çok önemlidir. Tıbbi tedavi gerektiren ve hastanın duygusal durumundaki anormal değişimlerle karakterize edilen bipolar bozukluk, tip I (mani) veya tip II (hipomani) olarak sınıflandırılır, ancak karışık, depresif veya ötimik epizotlar ortaya çıkabilir. Sonuç olarak, farklı hastalıkların benzer semptomları ortaya çıkabilir, bu da yanlış teşhis ve tedaviye yol açar. Bu çalışmada, her ikili elektrot çiftine uygulanan çapraz dalgacık dönüşümleriyle elde edilen kompleks matrislerin farklı Banach normlarının maksimumlarına dayalı değerlerden en yüksekte en küçüğüne doğru sıralamasına göre göre 1 ve 0 değeri atanır. Yani enerji fonksiyonlarının, iç büyüklük ve dışbükeylik koşullarının hepsi incelenmiş olmaktadır. Daha sonra bu komşuluk matrisleri kullanılarak her bir kanal için arasındalık merkeziliği, kümeleme katsayısı, verimlilik, özvektör merkeziliği, derecesi ve geçişlilik özellikleri hesaplandı. Yanlış keşif oranlarından kaçınmak için, sonuçları istatistiksel olarak doğrulamak (FDR) için ANOVA yaklaşımı ve Benjamini-Hochberg prosedürü kullanıldı. Arasındalık merkeziliği, kümeleme katsayısı, özvektör merkeziliği ve derece gibi çizge kuramı ölçüm yöntemlerinden elde edilen sonuçların çoğu istatistiksel olarak anlamlıydı; ancak bu özel komşuluk matrislerinden elde edilen etkinlik ve geçişlilik parametreleri anlamlı sonuçlar vermemiştir. Ayrıca Fp1, Fp2, P3, O2, F7 ve F8 etiketli elektrotlar uzamsal alanda son derece iyi $p \leq 0,001$ sonuçlarını verirken, C3 ve O1 adlı elektrotlar $p \leq 0,05$ sonuçlarını vermiştir.

Graph-theoretic connectivity measures of EEG signals with Banach norms

HIGHLIGHTS

- Banach norms derived from Cross Wavelet Transforms were obtained
- Graph theoretic connectivity analysis was performed from the neighborhood matrices obtained from Banach norms
- Bipolar and healthy control characterizations were made from graph theoretical criteria

Article Info

Research Article

Received: 23.11.2021

Accepted: 21.10.2023

DOI:

10.17341/gazimmfd.1013780

Keywords:

Bipolar disorder,
electroencefalogram,
cross wavelet transform,
graph theoretical
measurement,
Banach supremum norms,
Benjamin-Hochberg Method

ABSTRACT

Graph-based biomarker estimation is essential for multichannel EEG data. Type I (mania) or type II (hypomania) bipolar disorder requires medical therapy and is characterized by abnormal shifts in the patient's mental state. Mixed, depressed, or euthymic episodes may occur. Thus, identical symptoms of different disorders can lead to misdiagnosis and therapy. This work assigns complex matrices formed by cross-wavelet transforms applied to each pair of binary electrodes a value of 1 or 0 depending on the Banach norm maxima from highest to lowest. Energy functions, concavity, and convexity are explored. We next calculated betweenness centrality, clustering coefficient, efficiency, eigenvector centrality, degree, and transitivity for each channel using these neighborhood matrices. Statistical validation was done using ANOVA and Benjamini-Hochberg to avoid false discovery rates. Most graph theory measurement methods like betweenness centrality, clustering coefficient, eigenvector centrality, and degree were statistically significant, but efficiency and transitivity parameters from these neighborhood matrices were not. Electrodes labelled Fp1, Fp2, P3, O2, F7, and F8 showed excellent spatial domain results ($p \leq 0.001$), while C3 and O1 showed results ($p \leq 0.05$).

*Sorumlu Yazar/Yazarlar / Corresponding Author/Authors : / murat.demirel@uskudar.edu.tr, beyhankiran@ogr.iu.edu.tr /
Tel: +90 532 572 0892

1. Giriş (Introduction)

Bipolar bozukluk (BD), değişen manik, depresif ve ötimik dönemlerle karakterize uzun süreli bir psikiyatrik durumdur. BD, mani derecesine göre iki türe ayrılır. Tip I BP'de manik belirtiler oldukça şiddetlidir ve çok sayıda manik atak fark edilirken, tip II BP'de daha az şiddetli mani atakları görülür ve bu nedenle hipomani olarak da bilinir [1]. Ancak BB hastalarında emosyonel ve kognitif bozukluk bulunurken, duygudurum değişiklikleri depresyon gibi diğer ruhsal hastalıklarda da görülebildiği için tek başına hastalık sürecini açıklayamayabilir. Manik faz (tip I BD'de gözlemlendiği gibi) artan enerji, artan motor aktivite, konsantrasyon güçlüğü, azalan uyku ihtiyacı ve halüsinasyonlar gibi psikotik semptomlarla karakterizedir. İlgi ve zevk kaybı, yavaşlamış psikomotor aktivite, intihar düşüncesi, öğrenme ve bellek süreçlerinde işlev kaybı, depresyon evresinde meydana gelir. Duygusal durum açısından ötimik aşama, bilişsel işlev sorunları (örneğin sözel veya görsel bellekte hasar), sürekli dikkat ve semptomlarla birlikte ne manik/hipomani ne de depresyondur [2, 3].

Çizgisel kuramsal değişmezlerin elde edilmesi çalışmasında, beyin bölgeleri, "düğüm" olarak temsil edilir ve aralarındaki bağlantılar "kenarlar" olarak gösterilir [36]. 4. Beynin herhangi bir bölgesinden anatomik bir bağlantı veya işlevsel bir eş zamanlamayı temsil etmek, tüm bağlantılar yerine *değişmez* bir pozitif reel sayısal değerle gösterilebilir. Zayıf bağlantılar, bazen çizge yoğunluğuna (o düğüme bağlanan kenarların toplam kenarlara oranı) dayalı olan bir eşik seviyesi kullanılarak aşırı bağlantı karmaşıklığı göz ardı edilebilir. Bizim çalışmamızda bu yaklaşımın yerine, ilk defa çapraz dalgacık dönüşümüne bağlı senkronizasyonlara bakarak, faz ve genlik senkronizasyonuna (eş zamanlama) üzerinden fonksiyonel bağlantı modeli bulunmuştur. Bu bağlantı modelini temsil eden çizgi modelinin komşuluk matrisi elde edilmektedir. Komşuluk matrisi elde edildikten sonra çizgisel kuramsal değişmezler çok daha büyük bir doğrulukta elde edilmektedir.

Kümeleme katsayısı, tipik yol uzunluğu (bir bölgeden diğer bölgeye geçerken kat edilen yolların toplamı), tüm çizge modelinin verimlilik hesabı, küçük dünyalık ve modülerlik değişmezleriyle, her düğümü diğer düğüme bağlayarak ortaya çıkan bu büyük karmaşık analizinden kaçınılmış olur ve böyle bir büyük çizge yapısı, daha az sayıda olan değişmezler (biyobelirteçler) yardımıyla, beyin dinamiklerinin beynsel işlevlerini açıklayabilir [5].

Bu değişmez tanımlayıcıları kullanarak, sinir ağlarının bileşimi ve beyin farklı bölgeleri arasındaki bağlantılar hakkında fikir edinmek mümkün olabilir. Kümeleme katsayısı, bir ağdaki düğümlerin ne sıklıkta birbirine yakın konumlandığının bir ölçüsüdür. İncelenmekte olana kaç tane başka düğümün bağlı olduğunu gösterir. Bir çift düğümden diğerine giden yolun ortalama uzunluğu, ağı (tüm elektrotların kapsadığı beyin bölgesi) genel topolojisi için bir yaklaşıklık ölçütü olarak kullanılabilir. Bu değişmez ölçütler, bilgilerin ağ boyunca ne kadar sorunsuz dolaştığını değerlendirir. Bir ağın büyük oranda temsilinde enerji verimliliği, bilginin tüm altyapı boyunca yayılma hızıdır. Her düğüm çifti arasındaki en kısa yolların kareköklerinin toplamı bu değeri verir. Bir ağın yerel kümeleme ile tüm beyin bölgeleri arasında verimlilik açısından iyi bir denge kurup kurmaması, onun "küçük dünyalığın" (small World) göstergesidir. Güçlü yerel kümeleme ve kısa karakteristik yol uzunlukları, "küçük dünya" ağlarının ayırt edici özellikleridir. Diğer bir değişmez de, bir ağın yönetilebilir parçalara veya "modüllere" veya "topluluğa" bölünebilir derecesi, modülerliğinin bir ölçüsüdür. Her modül, ağın geri kalanından daha yoğun bir şekilde birbirine bağlı olan bir grup düğümdür. Bir modül içindeki düğümler, bir bütün olarak ağın geri kalanına olduğundan daha güçlü bir şekilde birbirine bağlıdır. Bu kısa açıklamalar, ağın topolojik temel yapısını ortaya koyduğu için

beyindeki işlevsel (fonksiyonel) bağlantılara ışık tutabilir. Örneğin, beyin ağındaki yüksek verimlilik, farklı beyin bölgeleri arasında verimli ve hızlı veri aktarımını gösterir. Aksine, beyin bağlantısallık ağı son derece modüler ise, beynin farklı bölümlerinin farklı işlevler için bölümlere ayrıldığını gösterebilir. Bu değişmezler bize risk belirteçlerinin belirlenmesinde faydası olabilir.

Bağlantısızlık sendromları, nöropsikiyatrik bozukluklar olarak kabul edilebilir ve şizofreni, Alzheimer hastalığı ve diğer bozukluklarda yapısal ve işlevsel ağ özelliklerinin anormallliğini ölçmek için çizge kuramı zaten kullanılmıştır. Çizge kuramı, beyin ağlarının lezyonlara karşı nasıl savunmasız olduğunu anlamamıza yardımcı olabilir ve gelecekte hastalıklar için kalıtsal risk belirteçleri sunmak veya fonksiyonel ağlar üzerindeki farmakolojik tedavilerin terapötik etkilerini ölçmek için kullanılabilir [6].

Bu çalışmada, bipolar hastaların bağlantı haritalarını, sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak için elektroensefalogram (EEG) kayıtları kullanıldı. Bu montajda 19 elektrot vardır. Sağlıklı kontrollerin EEG kayıtları ise 32 kanallı EEG cihazı ile yapıldı. C, F, O, P ve T harfleri sırasıyla merkezi, anterior, oksipital, parietal ve temporal yarım küreleri temsil eder. Ayrıca, çift sayılar (2, 4, 6, 8) beyin sağ yarım küresini, tek sayılar (1, 3, 5, 7) beyin sol yarım küresini ve 'z' beyin orta hattını temsil eder. Bu yüzden 20 elektrotlu montajla, 32 elektrotlu montaj arasında ortak olan elektrotları aldık.

Bu alandaki uyumluluk analizini içeren mevcut çalışmalar genel olarak, BB ile sağlıklı kontrolleri (SK) veya şizofreni, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) veya manik bipolar bozukluk gibi diğer psikiyatrik hastalıkları karşılaştırır [1]. Alfa, beta, teta ve gamma bantlarına ait uyumluluk analizlerini içeren başka bir çalışmada ise sinyallerin uyumluluk analizi bipolar hastalar ile sağlıklı kontrolleri içeren iki grup arasında karşılaştırılmış, aynı zamanda durum ilişkili bant uyumu analizi de gerçekleştirilmiştir [7]. Farklı bir çalışmada ise ötimik fazdaki bipolar hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun uyarı verilen ve verilmeyen bazı interhemisferik ve intrahemisferik elektrot çiftleri arasındaki gamma bantı uyumluluğu araştırılmış. Sonuçta, her iki grupta da uyarı verilen ve verilmeyen bazı intrahemisferik çiftlerinden yani beyin aynı yarıküresinde (hemisphere) bulunan elektrotlardan alınan sinyallerde uyumluluk olduğu tespit edilmiştir. Dahası, bu uyumluluk değerlerinin sağlıklı kontrolleri içeren grupta bipolar hasta grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür [2]. Mevcut araştırmaların başka birinde ise ötimik fazdaki bipolar hastalar ve DEHB'den mustarip hastalar ile sağlıklı kontrol gruplarına ait verilerin senkronizasyon olasılığını ölçmek amacıyla tüm elektrot çiftlerinin delta bantları, çizgi kuramı değişmezleri kullanılarak analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar beyin frontal ve oksipital korteks bölgeleri arasındaki bağlantıların dinamik yapısı hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca her bir elektrot karşılık düşen düğümler arasındaki bağlantı değerleri ile depresyon durumu arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir [8]. Faz senkronizasyon ölçümü yapılan başka bir çalışmada da manik bipolar hastalar ve epilepsi hastaları ile sağlıklı kontrol grubuna ait verilerden bütün elektrot çiftlerinin tüm frekanslardaki bantları analiz edilmiştir. Buna göre, uzun dönemli faz senkronizasyonunun sağlıklı kontrollerde manik bipolar hastalarda göre EEG gama bantına bakılmaksızın daha büyük olduğu sonucuna ulaşılmıştır [9]. Beyinde interhemisferik ve intrahemisferik uyumluluk ölçümleri yapılan bir diğer çalışmada ise Bipolar bozukluğa sahip hastaların, şizofreni hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun EEG verilerindeki tüm frekanslara ait bantlarla çalışılmıştır. Bu araştırma da hangi spesifik frekans bantına ait uyumluluk değerinin hangi grupta beyin hangi alt bölgesi için daha büyük olduğunu göstermiştir [10]. Frekans bantlarının senkronizasyon olasılığı ile ilgili tip I BB hastaları ve sağlıklı kontroller üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise bütün elektrot

çiftlerinin tüm frekanslardaki bantlarının senkronizasyon olasılığı çizge kuramı kullanılarak hesaplanmıştır. Sonuçlar, tip I BB hastaları ve sağlıklı kontrol grubu için bantların senkronizasyon olasılıkları ile kanal çiftlerinin sahip olduğu ağ yoğunluğunun bir karşılaştırmasını verir [11]. BB ve şizofreni hastaları üzerinde yapılan bir araştırmada ise, alfa bandı için 18 çift intrahemisferik elektrot arasındaki uyumluluk (koherent) değeri ölçülmüş ve bu iki gruba ait alfa bandı uyumluluğunun, diğer tanımlanmayan kanal çiftlerine göre daha düşük değerli olduğu gösterilmiştir [12].

Ayrıca mevcut araştırmalardan biri tip I ve tip II BB hastaları ile sağlıklı kontrol grubuna ait gama bandı için intrahemisferik ve interhemisferik kanal çiftleri arasındaki uyumluluk ölçümlerini sunmaktadır. Bu bulgular bütün kanallarda intrahemisferik uyumluluk olduğuna ve Bipolar bozukluk hastalarına ait uyumluluk değerlerinin sağlıklı olarak seçilen kontrol grubuna göre daha düşük olduğuna işaret etmektedir [13]. Manik bipolar bozukluk (BB) ve depresif BB hastaları ile sağlıklı kontrol grubu üzerinde gerçekleştirilen, gama bandının intrahemisferik ve interhemisferik kanal çiftlerinin uyumluluk değerinin ölçüldüğü başka bir araştırma daha yapılmış. Bu araştırmada hasta grupları ile kontrol grubuna ait uyumluluk değerleri beynin derin alt bölgeleri için karşılaştırılmış olup frontal ve oksipital bölgedeki intrahemisferik uyumluluğun, mani evresindeki BB hastalarında ve frontal bölgedeki intrahemisferik uyumluluğun da depresyon evresindeki BB hastalarında kontrol grubuna göre daha büyük olması gibi sonuçlara ulaşılmıştır [14].

Mevcut çalışmalara [2,7,13] bakıldığında uyumluluk analizinin BB için uygulandığı ve çizge kuramı ölçümlerinin [8] beyin ağlarının belirlenebilmesi için kullanıldığı görülmektedir. Buna göre, bu araştırma mevcut çalışmalardan farklı olup bu araştırmada çizge kuramı ölçümleri (matematiksel değişmezleri) kullanılarak tüm kanal çiftlerinin uyumluluk analizleri gerçekleştirilmiştir. Dahası bu çalışma, tek elektrotlar bazında bipolar bozukluğun teşhisi için kesin ve daha güvenilir bir sonuç sağlayacaktır bir başka deyişle bölgesel uyumsuzluklar tespit edilecektir.

2. Yöntem (Method)

2.1. Mimari Model (Architecture Model)

Çalışmanın genel bir blok yapısı Şekil 1'de gösterilmektedir.

2.2.1. EEG ön filtre şeması (EEG pre-filtering schema)

EEG kayıtları, fizyolojik veya fizyolojik olmayan artefakt olarak adlandırılan, istenmeyen elektriksel aktiviteler de içermektedir.

Fizyolojik artefaktlar, terleme, kas aktiviteleri, nabız ya da vücudun herhangi bir hareketi gibi biyolojik aktivitelerinden kaynaklanmaktadır. Fizyolojik olmayan artefaktlara ise ölçüm yapılan EEG cihazının iç devresi, kablolar, ortamda bulunan diğer elektrikli aletler veya şebeke elektriği neden olabilmektedir. Bu yüzden EEG kayıtları, tüm bu gürültülerden arındırılmak için filtre edilmelidir. Gürültülerden arındırma işlemi de ön filtre olarak isimlendirilir [15]. Bu çalışmada ön filtreleme işlemi için 200 mertebesinde bir sıfır faz yaratan FIR bant geçiren filtre uygulanmıştır. Ayrıca MATLAB programlama dili ve açık kaynaklı bir MATLAB araç kutusu olan EEGLAB [16-17] kullanılmıştır.

2.2.2. Dalgacık analizi (Wavelet analysis)

Dalgacık analizi yöntemi, uyumluluk (wavelet coherence) fonksiyonu ile ikili elektrotlar arasındaki ortak genlik ve frekans uyumlarını belirlemek için uygulanmıştır [12]. Bu yaklaşımımız hem 33 hastadan oluşan Bipolar ve 15 sağlıklı denekten oluşan gruba uygulanmıştır (Şekil 2-Şekil 3).

2.2.2.1. Dalgacık dönüşümü (Wavelet transformation)

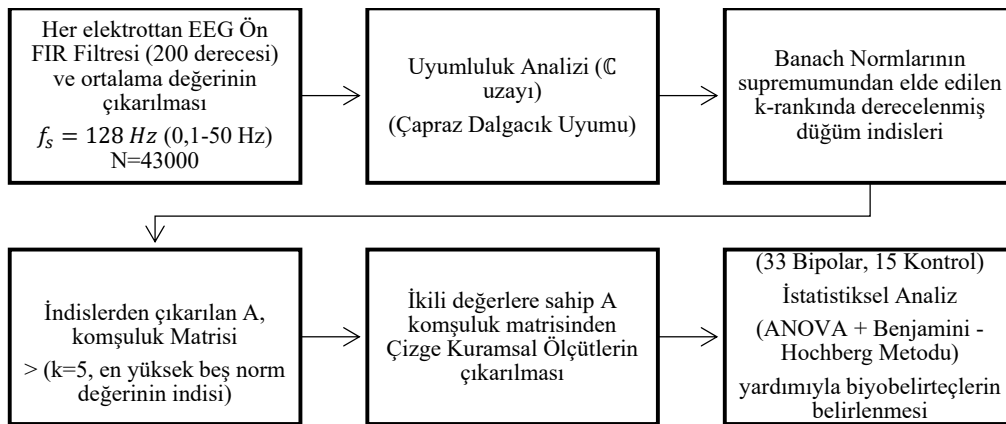
Tek bir kanalın sürekli dalgacık dönüşümü (CWT), sinyal ve ölçeklendirilmiş kompleks dalgacıklar $\psi(t/s)$ arasındaki konvolüsyon olarak ifade edilir. Dalgacık bir fonksiyondur ve $\psi(t)$ ile gösterilir; s , f frekans boyutunda ölçek parametresidir ve τ ise t içinde zamanda yer değiştirme değişkenidir. $x(t)$, tek bir elektrottan alınan EEG sinyalleri, Morlet dalgacık fonksiyonlarının (ψ^*), zaman ve frekans aralıklarındaki farklı ölçeklendirmelerinde kompleks eşleşimi ile konvolüsyona uğrarlar [18]. Bu dönüşüme sürekli dalgacık dönüşümü (CWT) denir. Bu sinyal analitiktir, $S_\psi(s, \tau) \in \mathbb{C}$ (Eş. 1).

$$S_\psi(s, \tau) = \frac{1}{\sqrt{s}} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \psi^* \left(\frac{t-\tau}{s} \right) dt \quad (1)$$

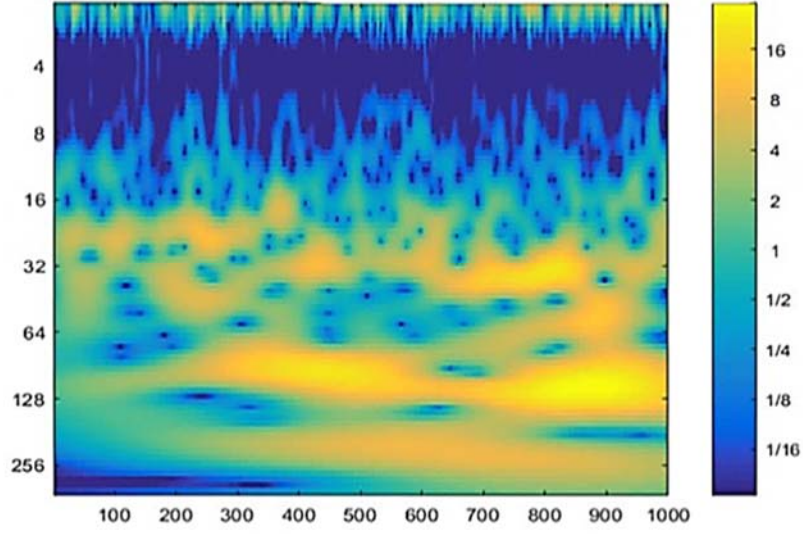
$s > 0$ olduğunda, frekans parametresindeki ($f = \frac{1}{s}$) ölçek faktörü karakteristik frekans ya da dalga boyunu ifade eder. τ zamanda genişleme faktörüdür. ψ , Morlet dalgacık analizi (Eş. 1) şablon fonksiyonudur (Eş. 2).

$$\psi_{s,\tau}^\ell(t) = \pi^{-\frac{1}{4}} (s \cdot \ell)^{-\frac{1}{2}} e^{-i2\pi \frac{1}{s}(t-\tau)^{-1}} e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{t-\tau}{s \cdot \ell} \right)^2} \quad (2)$$

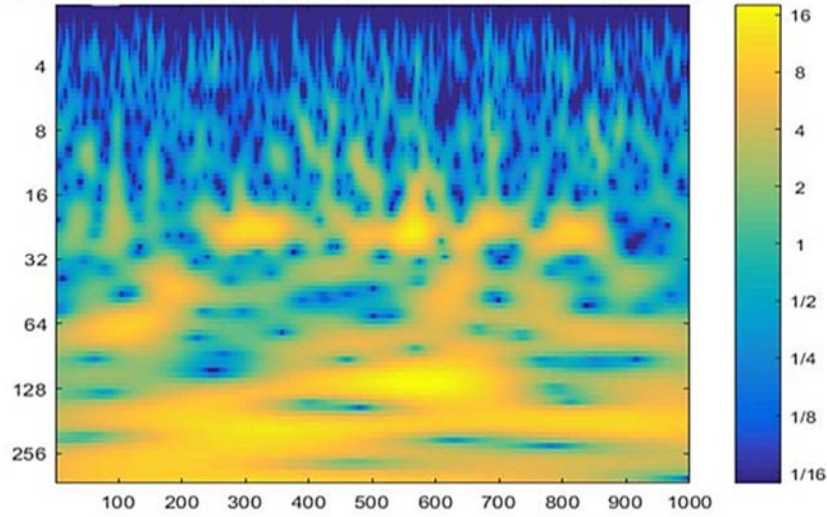
$s > 1$ terimi Morlet dalgacık fonksiyonunun zaman ekseninde daha fazla yer kaplamasını, $s < 1$ ise sıkışmasını yol açar. dt , saniye cinsinden örnekleme zaman aralığı birimidir. $i = \sqrt{-1}$. Örnekleme frekansı $f_s = \frac{1}{dt} = 128 \text{ Hz}$ e eşittir. ℓ , frekans derinliğini gösteren



Şekil 1. Sistem Mimarisini (System Architecture)



Şekil 2. Bipolar hastalar grubunda Çapraz Dalgacık Dönüşümü (Dikey eksen farklı karakteristik frekans ya da dalga boyuna karşı periyodu (saniye) temsil eder). Zaman t-ekseninde, $f_s = 128$ Hz. Örnekleme frekansında 8 saniyelik 1000 ölçüme karşılık gelmektedir. (Cross Wavelet Transform in bipolar patients (vertical axis corresponds to different characteristic frequency or wavelength (period in seconds)). Time t-axis corresponds to 1000 measurements of 8 seconds at a sampling frequency of , $f_s = 128$ Hz.)



Şekil 3. Normal grupta Çapraz Dalgacık Dönüşümü (Farklı karakteristik frekans ya da dalga boyuna karşı gelen aynı zaman süresi) (Cross- Wavelet Transform in Normal Group (same time period corresponding to different periods))

boyutsuz bir indekstir. Aynı zamanda ℓ , Heisenberg belirsizlik ilkesine göre dalgacık dönüşümü bant genişliğini değişimini gösterir, bu değer $\Delta s \Delta \tau \geq \frac{1}{4\pi}$, frekans ve zaman çözünürlüğü arasındadır. Bu çalışmada çözünürlükte $\ell = 10$ sabiti seçildi. ℓ sabiti ve s parametrelerine karşılık gelen, frekans ve zaman çözünürlükleri tanımlanır (Eş. 3).

$$\Delta \tau = \frac{s \cdot \ell}{\sqrt{2}}, \Delta f = \frac{\sqrt{2}}{4\pi s \cdot \ell} \quad (3)$$

2.2.2.2. Çapraz dalgacık dönüşümü (Cross wavelet transformation)

Her biri bir beyin bölgesini temsil eden elektrotların, bulunduğu anatomik bölgelerde $\{X, Y\}$ da bulunan elektrotlar (Eş. 4), bu kümelerin elemanı olan x ve y elektrotları üzerinde ölçülen zaman serilerinin (işaretlerin), kombinasyonel oluşturulan tüm çiftleri

arasındaki iki değişkenli çapraz dalgacık dönüşümlerini hesaplanarak, $[S_x(s, \tau), S_y(s, \tau)]$ dalgacık matrislerine dönüştürülmüştür (Eş. 5). Daha sonra, bu zaman-frekans düzleminde her bir elektrottan elde edilen $N \times M$ çapraz dönüşüm değerlerinin kompleks eşlenik çarpımlarını karakterize etmek için elde edilen matrislerin üzerine farklı Banach normları uygulanır. Norm dağılımları lokal senkronizasyonu ve enerjilerini açıklamaktadır. İki elektrot arasında meydana gelen iki değişkenli zaman serileri arasındaki karşılıklı faz farkı anatomik bölgeler arasındaki bu senkronizasyonu bipolar hastalar ve normal grupta açıklamaktadır (Şekil 2-Şekil 3).

Çapraz dalgacık dönüşümlerinin, elektriksel gürültü ve kafatası üzerinde kortekse göre daha hızlı yayılan EEG dalgasından kaynaklanan iletim hatalarına göre daha gürbüz olduğu görülmektedir. Ayrıca, çapraz (elektrot çifti) genlik, faz farklılıkları (gecikme süresi), durağan olmama ve eşyumluluğu (koherans) tespit

etmede de başarılı olduğunu göstermiştir. $[S_x(s, \tau), S_y(s, \tau)]$ çiftinde bağımsız olarak her kanal için sürekli dalgacık dönüşümünden sonra, çapraz dalgacık dönüşümü $\{X, Y\}$ elektrot setinden seçilecek zaman serisinin, her bir çift üzerinde çapraz dalgacık dönüşümü (CWT) incelenebilir. CWT dönüşümünde, zamana bağlı $x(t)$ ile gösterilen bir sinyal vardır, ancak çalışmamızda her biri zamanda sıfır ortalama değeri olan X_t, Y_t ile gösterilen EEG kanal çiftlerinden gelen iki farklı sinyal mevcuttur. Kanal çiftlerinin kullanıldığı elektrotlar bir küme içinde tanımlanabilir (Eş. 4):

$$\{X_t, Y_t\} = \{Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, Fz, Cz\} \quad (4)$$

Çapraz dalgacık dönüşümü $(C_{XY}(s, \tau))$, $x(t)$ ve $y(t)$ olarak tanımlanan iki sinyal arasındaki uyumluluk hakkında bilgi verir (Eş. 5).

$$C_{XY}(s, \tau) = S_x(s, \tau) \cdot S_y^*(s, \tau) \quad (5)$$

$S_y^*(s, \tau)$, diğer kanalın dalgacık dönüşümünün kompleks eşlenik matrisidir. $C_{XY}(s, \tau)$, her $C_{XY}(s, \tau) \in \mathbb{C}$ çifti için karmaşık değerler verir [14]. Dönüşümün karmaşık argümanına yani ters tanjantına bakıldığında, bir elektrot ile diğer elektrot çifti arasındaki lokal göreceli faz olarak açıklanabilir. Bu faz değerleri kognitve karar süreçleri sırasında çok sayıda elektrot arasında aniden ortaya çıkan kısa süreli genlik ve faz senkronizasyonları açıklamaktadır.

2.2.3. Seçimli ağırlık normu

(Weight selection based on banach supremum norm space $[E_{ij}]$)

İkili elektrotların Banach uzayları X ve Y verildiğinde, X 'ten Y 'ye tüm (sınırlı doğrusal) çapraz dalgacık dönüşümleri uzayını belirtmek için $\mathcal{L}(X, Y)$ ve norm elde eden operatörler kümesi için $E_{X=i, Y=j}$ yazarız. Yani $\mathcal{L}(X, Y)$, öyle ki $\|T\| = \|Tx\|$ şeklinde bir $x \in X$ bir norm vektörü $x = [\|C_{XY}\|_1, \|C_{XY}\|_2, \|C_{XY}\|_\infty]$ vardır.

$\mathcal{L}(X, Y)$ olası tüm elektrotlar arası zaman serileri üzerine uygulanan kompleks çapraz dalgacık dönüşümleri ailesidir.

Bu yöntem, literatürde ilk olarak tanımladığımız $\|T\|$ normunun supremumun yani en yüksek norm değerini ifade eder. Bu değerler, her elektrot çifti için oluşturulan ağırlıklı bir matris oluşturmak için kullanıldı.

$$W_{X=i, Y=j} = \sup(\|C_{XY}\|_1, \|C_{XY}\|_2, \|C_{XY}\|_\infty) \quad (6)$$

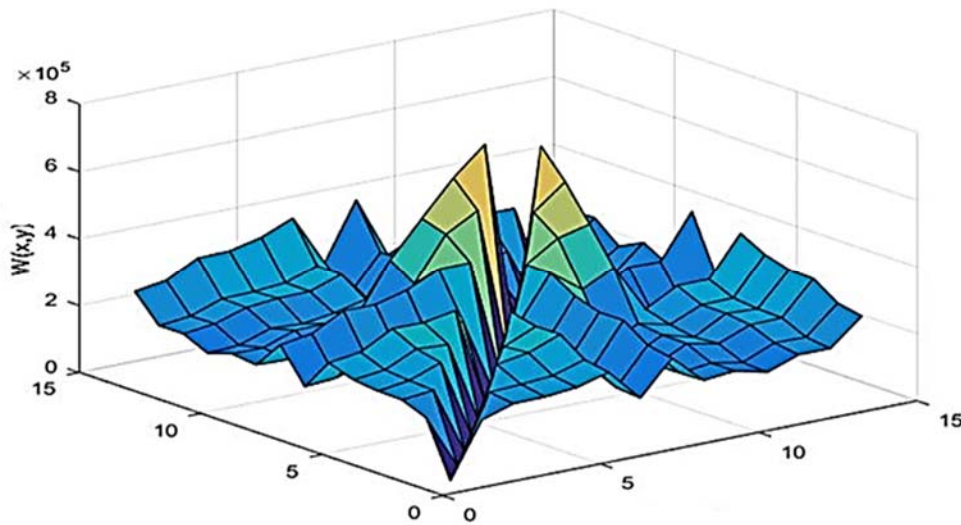
W_{ij} , Banach uzayında $\|C_{XY}\|_p$ 'de farklı normlardan elde edilen değerlerin en yüksek değerini belirtir (Eş. 6).

(Şekil 3-Şekil 4) $L^p \rightarrow \mathcal{L}(X, Y)$ norm uzayıdır, $p \geq 1$ dir. Örneğin $\max(p, 2)$ normu ikili elektrot dönüşümündeki enerjinin düzgün dışbükey olan şeklini temsil eder. Fakat bizim yaklaşımımızda diğer normlar gibi, $p = \infty, \|T\|_\infty$ normuna da bakılır. Bu özel norm tanımladığımız operatörün EEG dinamiğinin, frekans ve genlikte uzaması ya da kompresyonu hakkında bilgi verir. Halbuki literatürde, bizim yaklaşımız olan farklı Banach normları yerine sadece $p = 2$ özel durumu olan Öklid normlarına (uzaklıklarına) bakılmaktadır. Fakat yaklaşımımızda, çok farklı normları çözüm kümesi içine alarak aralarından en uygununu otomatik seçerek, birbirinden farklı yapısal (uzamsal)-fonksiyonel (zaman) bağlantı geometrileri kullanan beyin dinamiklerini, mükemmel bir şekilde modelleme olanağı sağladık. Yaklaşımımızda istatistik p değerlerinin son derece iyi olması bu yaklaşımımızın doğruluğunu kanıtlamaktadır.

2.2.4. Komşuluk matrisi (Adjacency matrix $[A_{ij}]$)

Bitişiklik matrisi, aynı zamanda komşuluk matrisi olarak da bilinen kare bir matristir ve düğümler arasındaki (çiftler) ilişkiler hakkında bilgi edinmek için kullanılır. Norm değerlerinden ikili (binary) komşuluk matrisine şu şekilde geçilir.

Norm değerleri, $C_{XY}(s, \tau)$ kompleks matrislerinin ağırlık değerlerine (W_{ij}) karşılık gelir. Bu matrisin her satırı, bir düğümden diğer tüm düğümlere olan norm değerlerini tanımlar. Bu matrise bağlı olarak her satırında W_{ij} 'nin maksimumlarını alan değerlerin bulunduğu indekse komşuluk matrisinde '1' tamsayısı değerini atarız. Her satır, komşuluk matrisinde karşılık gelen sıralanmış ağırlıklı uyumluluk değerlerinde geriye kalan $(v - k)$ komşularında 0'larla kodlanan birden fazla $k \geq 1$ 'e (en yakın komşu sayısı) sahip olacaktır. Sonuç olarak W_{ij} , düğüm çiftleri üzerindeki çapraz dalgacık dönüşümlerinin en yüksek (supremum) sıralı değerlere sahip normlarını ve v , düğümlerin (elektrotlar) sayısını belirttiğinde, $v \times v$ matrisi W_{ij} aşağıdaki gibi gösterilir: Bir satırda k adet düğümlerle olan komşuluk 1 değerine sahip



Şekil 3. Bipolar hastalar grubunda Dalgacık Uyumluluğu Analizi ve Banach Normuyla $W(x, y)$ Ağırlıklandırılmış Fonksiyonel Bağlantı Matrisi Blok Diyagramı

(Block Diagram of Wavelet Coherence Analysis and Weighted Functional with Banach Norm Connectivity Matrix)

olabilmektedir. Yani birden fazla 1 değeri vardır. Komşuluk matrisi (Eş. 7).

$$A_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{if rank } \{W_{ij}\}_{i=1, \dots, v} = j_1 < j_2 < \dots < j_k \\ 0, & \text{aksi takdirde} \end{cases} \quad (7)$$

Yönlendirilmiş bir çizge, daha sonra matris biçiminde bir komşuluk matrisi, A_{ij} olarak temsil edilebilir, burada komşuluk matrisinin Boolean girişleri ile değiştirilen uygun ağırlıklar değiştirilir.

$$A_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{eğer } j. \text{ düğümden } i. \text{ düğüme bir bağlantı varsa} \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases} \quad (8)$$

$$A = \begin{bmatrix} 0 & \dots & 0 & 1 \\ 1 & \dots & 0 & 1 \\ 0 & \dots & 1 & 0 \end{bmatrix}$$

Komşuluk matrisi, Banach normlarından elde edildikten sonra graf-kuramsal ölçütler elde edilir. (Şekil 5).

2.2.5. Çizge kuramı analizi (Graph theoretical analysis)

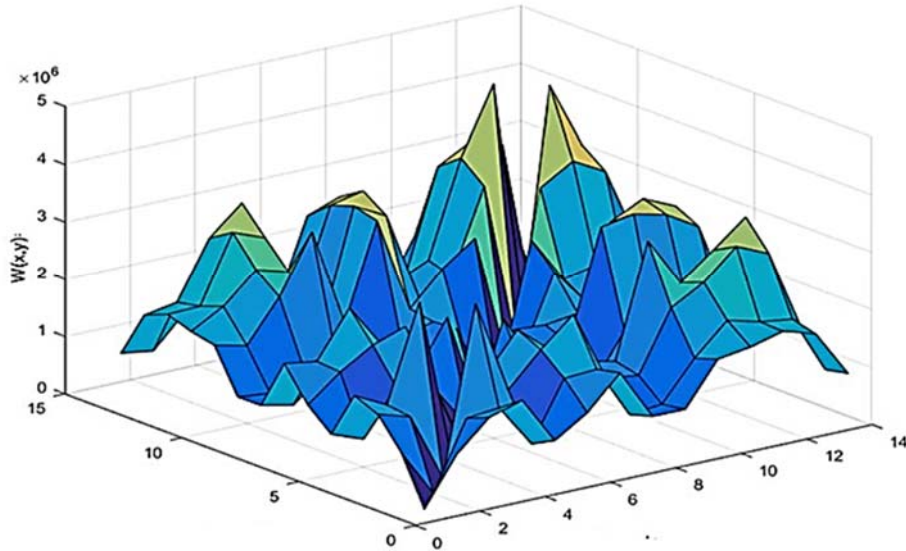
Matematiksel uygulamalarda ağlar (veya çizgeler) ile temsil edilen çok sayıda, farklı ve karmaşık sistem olduğunu biliyoruz. Ağlar iki

bileşenden oluşur, bunlar düğümler ve düğümler arasındaki bağlantılardır. Bağlantılar çizge kuramında uyguladığımız yeni yaklaşımı ile analiz edilir. Düğümler, uygun beyin ağları için kortikal veya subkortikal beyin bölgelerini temsil edebilir ya da mevcut sistemin herhangi bir tanımlanmış parçası olabilir [13, 19].

Çizge (Graf) kuramına göre, $G = (V, A)$ olarak ifade edilen bir graf bir dizi köşe (düğüm) ve kenar (bağlantı) içermektedir. Düğümler v_i ve v_j ($\{i, j\} \in V$) olarak bir alt indis ile gösterilecek şekilde sistemin tanımlı bölümlerinin konumlarıdır. Ek olarak, kenarlar düğümler arasındaki bağlantıları gösterir ve kenarın hangi düğümler arasında köprülendiğini ifade etmek için a_{ij} olarak iki alt tamsayı indisi ile yeri gösterilir. Diğer yandan, v_i ve v_j ağ sisteminin verilen iki düğümü iken, v_i ile v_j arasında bir bağlantının olup olmadığı da komşuluk matrisinde a_{ij} ile temsil edilir. Eğer v_i ve v_j arasında bir bağlantı var ise $a_{ij} = 1$ 'dir. Diğer durumlarda ise $a_{ij} = 0$ 'dır [20,21]. Bu çalışmada düğümler, EEG elektrotlarını temsil eder (Eş. 9).

$$V = \{Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, Fz, Cz\} \quad (9)$$

A_{ij} komşuluk matrisine dayalı değişmez çizge özelliklerini elde etmek için GNU ücretsiz yazılım aracı olan "Brain Connectivity Toolbox"



Şekil 4. Normal grupta Dalgacık Uyumluluğu Analizi ve Banach Normuyla $W(x, y)$ Ağırlıklandırılmış Fonksiyonel Bağlantı Matrisi Blok Diyagramı

(Block Diagram of Wavelet Coherence Analysis and Weighted Functional with Banach Norm Connectivity Matrix for normal subjects)



Şekil 5. Komşuluk matrisine bağlı çizge Teorisi Analizi Blok Diyagramı (Sağlıklı kontrol grubu $n = 15$)
(Block Diagram of the Adjacency Matrix and Graph Theoretical Analysis (Healthy control group, $n = 15$))

[22] kullanıldı. Bu araç kutusu açık erişimli olup 100'den fazla gelişmiş ağ ölçütü içerir. Bu yazılım aracında komşuluk matrisi verilirse bu ölçütler analiz edilebilmektedir. Bizim yaklaşımımızda ağırlıklandırılmış ve yönsüz ağlar oluşturulup, ikili komşuluk (bağlantı) matrislerine dönüştürülmüştür. Bu yazılım aracı ancak komşuluk matrisi verilirse analiz yapabilmektedir. Gelişmiş ağ ölçütlerinden altı tanesi olan arasındalık merkezliği, derece, kümelenme katsayısı, verimlilik, özvektör merkezliği ve geçişlilik bu çalışmada kullanılmıştır.

2.2.5.1. Komşuluk matrisinin arasındalık merkezliği (Betweenness centrality of adjacency matrix)

Arasındalık merkezliği [23, 24] düğüm merkezliğinin tek matematiksel ölçüm tekniğidir ve tanımlanmış bir düğümünden geçen her bir düğüm çifti arasındaki tüm en kısa yolların toplamını ölçer. Arasındalık merkezliğinin derecesi, belirli bir düğüm üzerinden iletilen en kısa yolların sayısı hakkında bilgi verir ve değeri, tüm ağdaki akış için önemlidir. Arasındalık merkezliği BC (i) ile temsil edilir (Eş. 10).

$$BC(i) = \sum_{st \in V} \frac{n_{st}^i}{g_{st}} \quad (10)$$

Bu formülde n_{st}^i , v_s ve v_t düğümleri arasındaki en kısa yollardan verilen bir i köşesinin (düğümünün) üzerinden geçenlerin toplam sayısını belirtir. Bunu takiben, g_{st} ise v_s ve v_t düğümleri arasındaki en kısa yolların sayısını gösterir. Ancak, n_{st}^i ve g_{st} 'nin her ikisi de sıfıra eşitse, $\frac{n_{st}^i}{g_{st}}$ ifadesi de sıfıra eşittir.

2.2.5.2. Derece (Degree)

Derece, merkezliğin en kolay uygulanan, en yaygın ölçüsüdür ve belirli bir düğüme bağlı kenarların sayısını verir. Derece ölçümünün başka bir şekli ise ağdaki tüm düğümlerin derecelerinin birleştirilmesiyle hesaplanan derece dağılımıdır [25] Köşe noktaları (elektrotlar), işlevsel veya yapısal olarak diğer birçok köşe noktası (diğer elektrotlar) ile yüksek derecede bağlantılara sahiptir. Ek olarak, homojen olmayan derece dağılımına sahip anatomik çizgi modelinin merkezliğini ölçmek için de derece ölçümü kullanılabilir [22]. Derece, verilen bir i düğümü için yönlü olmayan bir çizgi yapısında temsil edilir (Eş. 11).

$$D_i = \sum_{j \in V} a_{ij} \quad (11)$$

D_i , $i, j \in V$ olduğunda i ve j düğümleri arasındaki bağlantı sayısını ifade eder. Ancak çizge (graf) yönlü olursa, derecenin matematiksel tanımında, dışarı çıkan ve içeri giren bağlantı sayısı olmak üzere iki ayrı ögesi olduğundan formülasyon değişir. Buna göre, çıkan bağlantıların sayısı düğümün dış derecesini verirken, giren bağlantıların sayısı düğümün iç derecesini gösterir. Ek olarak, i düğümünün dış derecesi $D_i^{out} = \sum_j a_{ij}$ ifadesi ile iç derecesi ise $D_i^{in} = \sum_j a_{ji}$ ifadesi ile tanımlanır. Buna göre yönlendirilmiş bir grafiğin toplam derecesi ise $D_i = D_i^{out} + D_i^{in}$ denklemi ile ifade edilir [26, 27].

2.2.5.3. Kümelenme katsayısı (Clustering coefficient)

Kümelenme katsayısı, yönlendirilmemiş bir çizgede tanımlı bir düğüm noktasının komşularının da aralarındaki komşuluğunun ölçüsünü veren ve iyi bilinen bir tekniktir. Öte yandan kümelenme katsayısı, tanımlı bir düğümün komşuları arasındaki komşuluk ilişkisi olasılığının da bir göstergesidir. Örneğin, tüm insanların çok sayıda arkadaşları vardır. Bunu bir dostluk ağı olarak nitelediğimizde, bu ağda A kişininin on beş arkadaşı varsa, bu on beş kişininin tümü veya bir

kısmı birbiri ile arkadaş olabilir veya olmayabilir. Bu olasılık, kümelenme katsayısının değeridir. Yönlendirilmemiş bir $G = (V, A)$ grafiği için $i, j, k \in V$ ve $\{(i, j), (i, k), (j, k)\} \subseteq A$ 'dır. Bu yüzden, G , bir üçgene sahiptir ve komşuluk matrisindeki üç indisle $\{i, j, k\}$ tanımlanır [28]. Yani belirli bir düğümün kümelenme katsayısı, o düğümde içeren üçgenlerin toplam sayısını verir (Eş. 12).

$$C_i = \begin{cases} \frac{t_i}{\frac{d_i(d_i-1)}{2}}, & \text{if } d_i \geq 2, \\ 0, & \text{diğer durumlar} \end{cases} \quad (12)$$

Bu formülde, C_i , i ($i \in V$) düğümünün kümelenme katsayısını ifade etmekte ve i düğümünü içeren üçgenlerin sayısını göstermektedir. i düğümünün komşuları arasındaki bağlantı veya üçgenlerin sayısı t_i , i düğümünün derecesi ise d_i ile ifade edilir. Ek olarak, bu ölçüm 0 ile 1 değerleri arasına normalizasyon ile elde edilmiştir ($0 \leq C_i \leq 1$) [17].

2.2.5.4. Verimlilik (Efficiency)

Verimlilik, beyin ağı hakkında biyolojik bilgi elde etmek için yararlı bir ölçüm tekniğidir. İki tür verimlilik vardır: tüm beyin elektrotlar üzerinden küresel ve elektrotlar bazında bölgesel verimlilik. Hem genel hem de özel verimlilik ölçümleri, ağda genel ve özel düzeylerde veri taşıma yeterliliği hakkında bilgi verir [29]. Ayrıca, i ve j düğümleri arasındaki en küçük bağlantı sayısı, bu düğümler arasındaki en kısa yol uzunluğu olarak tanımlanır ve genel verimlilik, en kısa yol uzunluğunun ifadesidir. Özel verimlilik de belirli bir düğüm ile komşuları arasındaki en kısa yolların ortalamasının tersi olarak da tanımlanır [30]. G ağırlıklandırılmış beyin ağı (çizgesini) gösterdiğinde, v düğüm sayısını, L_{ij} ise i ve j düğümleri arasındaki 1 ve 0 lardan oluşan komşuluk matrisi üzerinde en kısa yolun uzunluğunu ifade eder. Buna göre, genel verimlilik tanımı (Eş. 13)

$$E_{\text{genel}}(G) = \frac{1}{v(v-1)} \sum_{1 \leq i, j \leq v, i \neq j} \frac{1}{L_{ij}} \quad (13)$$

Elektrotlar ölçeğinde yerel verimlilik tanımıysa, bu ölçüm yönteminin bir diğer formu olup genel verimliliğe [26] bağlı olarak ifade edilir (Eş. 14).

$$E_{\text{yerel}}(G) = \frac{1}{v} \sum_{i=1}^v E_{\text{genel}}(G_i) \quad (14)$$

2.2.5.5. Özvektör merkezliği (Eigenvector centrality)

Bu ölçüm yöntemi de arasındalık merkezliği yöntemindeki gibi, tanımlanan düğümün merkezliğinin bir ölçüsüdür.

A komşuluk matrisi reel özdeğerlere $\{\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_v\}$ sahiptir. Bu özdeğerlere karşılık gelen ortonormal özdeğer vektörlerin kümesi $\{v_1, v_2, \dots, v_v\}$

$$v_i = ((v_i)_1, (v_i)_2, \dots, (v_i)_v)^T \quad (15)$$

$i = 1, 2, \dots, v$ olarak tanımlanabilir (Eş. 15). Çalışmamızda kullandığımız $v = 19$ değeri elektrot sayısını gösterir. A matrisi, negatif olmayan ve indirgenemeyen kare bir matristir. Perron-Frobenius teoremi bu durumda en az bir pozitif ve basit bir özdeğerinin λ_1 varlığını gösterir. Bu özdeğere λ_1 karşılık gelen benzer (eşsiz) tek bir pozitif özdeğer vektörü vardır ve buna da temel özvektör denir. EC merkezliği, $x = (x_1, x_2, \dots, x_v)^T = \{Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, Fz, Cz\}$ tüm düğümlerdeki dinamiklerin merkezliğini gösterir ve x_i aşağıdaki gibi hesaplanır. Bu formülde, λ tüm çizgenin en yüksek dereceli özvektörünü gösterirken, $v = 19$ ağda bulunan bütün düğümlerin sayısını, a_{ij} ise i ve j düğümlerinin A matrisi içindeki komşuluk ilişkisini ifade eder [30]. Bir düğüm yani elektrot, yüksek dereceli

özvektör merkezliğine sahip düğümlere bağlanırsa, bu düğüm de yüksek özvektör merkezliğine sahip olur (Eş. 16) [30].

$$x_i = \lambda_1^{-1} \sum_{j=1}^v a_{ij} x_j \quad (16)$$

2.2.5.6. Geçişlilik (Transitivity)

Geçişlilik ölçümü, kümelenme katsayısını ölçmenin başka bir yoludur ve komşu, herhangi iki düğümün komşularının birbirleriyle bağlılıklarını ölçmek için kullanılır. Bir ağda, v düğüm sayısı olduğunda, i düğümünün komşularının sayısı yani derecesi d_i ile, i ve j düğümlerinin komşuluk ilişkileri ise a_{ij} ile gösterilir. Buna göre geçişlilik ölçümü [24, 32] tanımlanır (Eş. 17).

$$T = \frac{1}{v} \sum_k \frac{\sum_{i,j} a_{ij} a_{ik} a_{jk}}{d_k (d_k - 1)} \quad (17)$$

2.2.6. İstatistiksel analiz (Statistical analysis)

Mevcut ağın çizgi kuramı analizinin uygulanmasından sonra, Benjamini-Hochberg prosedürü ile varyans analizi (ANOVA) uygulanarak istatistiksel sonuçlara ulaşıldı.

2.2.6.1. Varyans analizi metodu (Variance analysis method)

ANOVA, deneysel çalışmalar için önemli bir istatistiksel analiz yöntemidir ve son zamanlarda bilimsel çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir. Sürecin değişmesi ve hangi değişkenin etkisinin önemli olduğu hakkında bilgi verir [33]. Öte yandan, bağımsız değişkenlerin birbirleriyle etkileşimleri ve bağımlı değişkenler üzerindeki etkileri ANOVA kullanılarak analiz edilebilir.

2.2.6.2. Benjamini-Hochberg metodu (Benjamini - Hochberg procedure)

Çoklu karşılaştırmaları düzeltmenin birçok yönteminden biri olarak, Yanlış bulgu oranı (False Discovery Rate, FDR), yanlış istatistiksel sonuçların ortalama oranını ifade eder. Öte yandan, güçlü bir istatistiksel yöntem olan YBO (Yanlış Bulgu Oranı=False Discovery Rate), reddedilen hipotezlerin (YP) beklenen oranını verir. Dahası, bir hipotez testi ailesinin yani her biri bir hipotez olan olası tüm elektrot çiftleri üzerinden istatistik analizi yapılmış olmaktadır. YBO' sunu kontrol etmek için Benjamini - Hochberg (BH) prosedürü uygulanır. Ayrıca YBO, reddedilen sıfır hipotezinin yanlış oranı, yanlış keşif oranına (YBO) bağlıdır. Diğer durumlarda, herhangi bir hipotez reddedilmezse sıfıra eşit olur (Eş. 18).

$$YBO = \begin{cases} \frac{R_F}{R}, & R > 0 \\ 0, & R = 0 \end{cases} \quad (18)$$

R , reddedilen sıfır hipotezlerin toplam sayısını ifade ettiğinde, R_F analiz edilen test ailesindeki yanlışlıkla reddedilen (FP=False Positive=yanlış pozitif) sıfır hipotezlerin sayısını verir. Ayrıca, YP'nin ortalama veya beklenen değeri (ortalama değeri), YBO (FDR) değerinin kontrolü ile kısıtlanır (Eş. 19)

$$YBO = E(YP) \quad (19)$$

BH prosedürü [34] YBO m kontrolü için kullanılan birkaç algoritmadan biri olup aşağıdaki gibi uygulanır:

Toplam hipotez testi sayısı m ise, m test ailesinin p değerleri küçükten büyüğe sıralanır (p_i), i 'inci en küçük p değerini temsil eder.

Eşitsizliği sağlayacak ve i 'nin en büyük değeri olacak şekilde k değeri belirlenir (Eş. 20).

$$p_i \leq \left(\frac{i}{m}\right) \alpha \quad (20)$$

Bu korelasyonu doğrulamak için i 'nin herhangi bir değeri varsa, 1 'den k 'ye kadar olan hipotezler reddedilir, diğer durumlarda herhangi bir hipotez reddedilmez.

Test ailesi bağımsız veya pozitif regresyon bağımlılığı gösteriyorsa, aşağıdaki BH prosedürü ile oluşturulan eşitlik sağlanır (Eş. 21).

$$YBO \leq \left(\frac{m_0}{m}\right) \alpha \quad (21)$$

Burada m_0 doğru hipotezlerin sayısını verir, m_0/m ifadesinin değeri ise 0 ile 1 arasındadır.

3. Sonuçlar ve Tartışmalar (Results and Discussions)

3.1. Katılımcılar (Participants)

Bu çalışmada kullanılan EEG kayıtları BB hastalarından ($n = 33$) ve kontrol grubu olarak sağlıklı katılımcılardan ($n = 15$) alındı. BB hastalarının EEG kayıtları tedavi öncesinde alındı ve bunun için 19 kanallı ve 125 Hz örnekleme frekansına sahip bir EEG cihazı kullanıldı. Kontrol grubunun EEG kaydı da 32 kanallı ve 250 Hz örnekleme frekansına sahip bir EEG cihazı ile gerçekleştirildi. EEG cihazlarının farklı sayıda kanala sahip olması, başlık üzerinde bazı elektrotların konumlarının farklılık göstermesine neden oldu. Her iki sistem karşılaştırılıp başlık üzerinde konumları aynı olan elektrotlar 14 tane olarak tespit edildi ve çalışmada bunlardan elde edilen veriler kullanıldı.

Bu çalışmaya Türkiye, Üsküdar'daki Üsküdar Üniversitesi NPI Hastanesi'nden EEG kayıtları alınan bu 15 sağlıklı katılımcı ve yaşları 20 ila 55 arasında değişen 33 BB hastası olarak tanımlandı. Her hasta için DSM-IV ve Dünya Sağlık Örgütü EEG paradigmalarına göre tanı konuldu. Göz kırpmaya artefaktlarının görsel incelemelerle ortadan kaldırılmasıyla kulak loblarıyla ilgili 14 artefaktsız elektrot kanalı düşünüldü. Ek olarak, EEG sinyalleri çok düşük frekansların ve 50 Hz güç hattı frekansının gürültüsünü sinyallerden arındırmak için 0,5 – 70 Hz aralığında ve 12 bit çözünürlükteki bir bant geçiren filtre ile analog olarak filtrelenmiştir. Örnekleme frekansı $f_s = 128$ Hz'dir. Her katılımcıdan gözleri kapalı koşullarda $T=350$ saniyelik ($N = f_s \cdot T = 43,750$ saniye veri kaydı alındı. Örnekleme frekansına bağlı olarak Nyquist frekansı $f_{Nyq} = 64$ Hz. Bu frekansa bağlı olarak 0,1 – 50 Hz arası ön filtrelemeyle tüm EEG bantlarını göz önüne aldık. Sinyalin ortalama değerini ortadan kaldırdıktan sonra, her bir elektrot çifti için çapraz dalgacık dönüşümü ile Banach ağırlık norm matrislerinin oluşturulmasına yol açacak kompleks uzayda bir analitik sinyal elde ettik. \mathbb{C} uzayında karmaşık bir dalgacık (wavelet) dönüşümünden sonra, her elektrot için ortaya çıkan EEG sinyali, sırasıyla orijinal sinyalden elde edilen hem gerçek hem de sanal bir bileşene sahip $z_t = a_t + b_t j$ olduğu için analitik $z_t \in \mathbb{C}$ olarak adlandırılır. t , zamanda alınan ayrıntı örnekleme anlarıdır. Basitlik olsun diye t indisi çıkarılmıştır. Gerçek bileşenin, normu ($\|z\| = \sqrt{a^2 + b^2}$) genliği hakkında bilgi içerir ve ters tanjantı ($\phi = \text{atan}\left(\frac{b}{a}\right)$), sinyalin fazı hakkında bilgi içerir. Çapraz dalgacık dönüşümü bu durumda, zaman-frekans uzayında, elektrot çiftlerinin Banach uzayında analitik ortak güç spektral yoğunluğunun en yüksek olduğu bölgeleri bulmamıza yardım eder.

Yaklaşımımız, çapraz dalgacık dönüşümünden elde edilen analitik güç spektral bileşeni iki elektroda arasında göreceli faz ve genlik ilişkilerinden elde edilen komşuluk matrisleri üzerinde, en yüksek normlardan seçilen komşuluk matrisleri üzerinden, arasındalık merkezliği, kümelenme katsayısı, özvektör merkezliği ve derece

Tablo 1. Graf kuramsal (teorik) ölçütlerinin istatistiksel sonuçları (The statistical results of the graph theoretical measures)

	C_p	C_{FDR}	BC_p	BC_{FDR}	deg_p	deg_YBO	v_p	v_{FDR}
Fp1	0,0003	0,0009	0,0019	0,0089	0,0017	0,0078	0,0009	0,0044
Fp2	0,0002	0,0009	0,0056	0,0173	0,0035	0,0110	0,0017	0,0061
F3	0,4141	0,5798	0,0433	0,0673	0,0437	0,0680	0,0679	0,1057
F4	0,5561	0,6487	0,2064	0,2408	0,1416	0,1652	0,1678	0,1958
C3	0,1169	0,2727	0,0062	0,0173	0,0039	0,0110	0,0062	0,0167
C4	0,6739	0,6818	0,9635	0,9635	0,5792	0,5792	0,7460	0,7460
P3	0,0935	0,2618	0,0088	0,0204	0,0065	0,0151	0,0072	0,0167
P4	0,3308	0,5789	0,1966	0,2408	0,1088	0,1385	0,1388	0,1766
O1	0,4136	0,5798	0,0159	0,0319	0,0370	0,0647	0,0435	0,0762
O2	0,1813	0,3626	0,0313	0,0547	0,0213	0,0426	0,0390	0,0762
F7	0,0001	0,0007	0,0001	0,0008	0,0000	0,0005	0,0000	0,0001
F8	0,0000	0,0001	0,0007	0,0052	0,0006	0,0044	0,0009	0,0044
Fz	0,6818	0,6818	0,3719	0,4005	0,4074	0,4387	0,4046	0,4357
Cz	0,4880	0,6211	0,1181	0,1653	0,0984	0,1378	0,1090	0,1526

Tablo 2. T ve E parametrelerinin p- ve FDR değerleri (p and FDR values of the T and E parameters)

T_p	T_{FDR}	E_p	E_{FDR}
0,26994	0,26994	0,0507	0,0507

Tablo 3. Banach uzayında Norm değerleri (Norm values in Banach Space)

	C	BC	V	Deg	T	E
Bipolar	405,7924	194,3771	5,5395	165,7598	4,2474	4,2985
Control	281,7446	105,6151	3,6905	110,4443	2,9039	2,9097

ölçütlerinin hesaplanmasına olanak sağlar. Bu ölçütlerin İngilizce karşılıkları şöyle tanımlanmıştır. (p: p-value, FDR: False Discovery Rate, C_p : p-value of clustering coefficient, C_{FDR} : FDR of clustering coefficient, BC_p : p-value of betweenness centrality, BC_{FDR} : FDR of betweenness centrality, v_p : p-value of eigenvector centrality, v_{FDR} : FDR of eigenvector centrality, deg_p : p-value of degree centrality, deg_{FDR} : FDR of degree centrality), Tablo 1’de gösterildiği gibi Bipolar bozukluk (BB) hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir (Tablo 1).

Bununla birlikte, Tablo 2’de gösterildiği gibi bazı graf değişmezlerine bağlı anlamlı bir sonuç elde edilemedi ($p \geq 0,5$). Buna karşın diğerlerinde $p \leq 0,001$ değerleri, istatistiksel olarak anlamlı olarak çok iyi bulunmuştur. Kısaltmalar İngilizce karşılığıdır. (FDR: False Discovery Rate, T_p p-value of transitivity, T_{FDR} : FDR of transitivity, E_p : p-value of efficiency, E_{FDR} FDR of efficiency)

Çapraz dalgacık dönüşümünden elde edilen analitik fonksiyonların Banach normlarının supremum değerleri, Tablo 3’te gösterildiği gibi BB hastalarına kıyasla sağlıklı katılımcılarda daha azdı. Bu sonuç ilk defa, Bipolar Bozukluk (BB) hastalarının bir elektrottan diğerine yüksek ortak güç spektrumlarını paylaşan EEG sinyallerinin faz ve genlik bilgisinin tam bir graf izomorfizmi yarattığını göstermiştir. Hipotetik aktiviteler, Bipolar bozukluk (BB) hastalarında esnek olmayan bölgesel değişiklikler olarak yorumlanabilir (Tablo 3). Bu tabloda kullanılan kısaltmalar İngilizce karşılığıdır. (C: clustering coefficient, BC: betweenness centrality, v: eigenvector centrality, deg: degree, T: transitivity, E: Efficiency). Tablo 3’den görüldüğü gibi geçişlilik, T ve verimlilik, E parametrelerinde istatistiksel anlamlı bir sonuç görülmemiştir.

4. Sonuçlar (Conclusions)

Hem Banach normlarından hem de EEG zaman serisinin çapraz dalgacık dönüşümünden yararlanan yeni bir çizge-kuramsal ölçüm yöntemi önerdik ve buna bağlı topolojik belirteçler tanımladık. Bu

çalışmamızda her elektrot çiftine karşılık gelen beyin bölgeleri arasındaki bağlantısallık analizi fonksiyonel ve topolojik olarak analizine imkan veren yeni bir yaklaşım sunulmuştur. Bu çalışmada, ilk defa, beyin dinamik ağlarının değişmez alt Banach norm uzaylarını incelemeyi amaçlayan çizgisel-kuramsal tanımlara bağlı ağırlık seçimi matrisi oluşturuldu. Sunulan yöntem, çizgisel-kuramsal tanımları, Banach uzayında her elektrot çifti üzerinde çapraz dalgacık dönüşümlerinden elde edilen analitik değerlere bağlıdır. Böylelikle elektrot çiftleri arasındaki genlik ve faz eş-zamanlamaları arasındaki senkronizasyon bozuklukları, bağlantı haritası üzerinde başarıyla motif olarak görülmektedir.

Çizgisel-kuramsal değişmezlerle bağlı istatistiksel değerler, hem sağlıklı kontrollerin hem de BB hastalarının EEG tabanlı beyin ağında önemli ölçüde farklı motifleri algılamada başarılı olmuştur. Analizimiz, bipolar bozukluğun mekanizmalarının klinik anlayışını derinlemesine incelemeyi amaçlamadı, ancak olası biyobelirteçler olarak graf ölçümlerini kullanma olasılığının faydalarını kanıtladı. Dinlenme (“resting state”) sırasında, EEG dalgacık dönüşümüne bağlı senkronizasyon üzerinde suprem Banach normlarının arttığını gösteriyoruz. Bunun nedeni düşünmede esnekliğin kaybolmasını yansıtıyor hipotezini veriyoruz.

Hilbert uzayı [34, 35], çizgisel-kuramsal tanımlarına bağlı komşuluk matrisi, supremum Banach norm kestirimleriyle ile birleştirilirse, bu yaklaşımın biyobelirteç gelişimi için ilk defa psikiyatrik hastalıkların analizinde çok önemli bir rol oynayacağı sonucuna varıyoruz. Birim disk üzerinde $z \in D$, Banach uzayında, her elektrot çiftine bağlı, norm değerlerini en yüksekte en küçüğe doğru (sup operatörü), $k \in N$ tane komşuluk değerinin seçimi altında sıralayarak, farklı Banach normlarından ($\|\cdot\|$) elde edilen değerlerin en yükseğine bağlı olarak, bir değerlendirme fonksiyonuyla sadece $\{0,1\}$ olan komşuluk matrislerine dönüştürdük. Bu da, 10 – 20 elektrotlu EEG zaman serilerinin, çapraz dalgacık dönüşümleriyle elde edilen birim disk içindeki analitik fonksiyonların oluşturduğu Banach uzayındaki kompleks matrislerimizin çizgisel-kuramsal araçlar kullanılarak analizi, davranışları iyi anlaşılabilir graf (çizgisel) kuramsal ölçütler ve

daha sonra istatistiksel olarak anlamlı olan ayırt edici EEG biyobelirteçlere yol açtığı anlaşılmıştır.

Teşekkür (Acknowledgement)

Açık kaynak verilerini veren Üsküdar Üniversitesi Tıp Fakültesi NPI hastanesine teşekkür eder ve makalemizi binbir titizlikle değerlendiren rahmetli bilim adamı Prof.Dr.Coşkun Bayrak'a sonsuz minnettarlığımızı bildiririz.

Kaynakça (References)

- Maggioni E., Bianchi A.M., Altamura A.C., Soares J.C., Brambilla P., The putative role of neuronal network synchronization as a potential biomarker for bipolar disorder: A review of EEG studies, *J Affect Disord*, 212, 167-170, 2017.
- Özerdem A., Güntekin B., Atagün İ., Turp B., Başar E., Reduced long-distance gamma (28–48Hz) coherence in euthymic patients with bipolar disorder, *J Affect Disord*, 132 (3), 325-332, 2011.
- Atagün M.İ., Güntekin B., Maşalı B., Tülay E., Başar E., Decrease of event-related delta oscillations in euthymic patients with bipolar disorder, *Psychiatry Res*, 223 (1), 43–48, 2014.
- Bullmore, Ed, and Olaf Sporns. "Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems." *Nature reviews neuroscience* 10 (3) 186-198, 2009.
- Bassett, Danielle S., and Edward T. Bullmore. "Small-world brain networks revisited." *The Neuroscientist*, 23 (5), 499-516, 2017.
- Bullmore, Ed, and Olaf Sporns. "Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems." *Nature reviews neuroscience* 10 (3), 186-198, 2009.
- Başar E., Schmiedt-Fehr C., Mathes B., Femir B., Emek-Savaş D.D., Tülay E., Tan D., Düzgün A., Güntekin B., Özerdem A., Yener G., Başar-Eroğlu C., What does the broken brain say to the neuroscientist? Oscillations and connectivity in schizophrenia, Alzheimer's disease, and bipolar disorder, *Int J Psychophysiol*, 103, 135-148, 2016.
- Bartfeld P., Petroni A., Báez S., Urquina H., Sigman M., Cetkovich M., Torralva T., Torrente F., Lischinsky A., Castellanos X., Manes F., Ibáñez A., Functional connectivity and temporal variability of brain connections in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder, *Neuropsychobiology*, 69 (2), 65-75, 2014.
- Bhattacharya J., Petsche H., Musicians, and the gamma band: a secret affair?, *Neuroreport*, 12 (2), 371-374, 2001.
- Kam J.W., Bolbecker A.R., O'Donnell B.F., Hetrick W.P., Brenner C.A., Resting-state EEG power and coherence abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia, *J Psychiatr Res*, 47 (12), 1893–1901, 2013.
- Kim D.J., Bolbecker A.R., Howell J., Rass O., Sporns O., Hetrick W.P., Breier A., Donnell B.F.O., Disturbed resting-state EEG synchronization in bipolar disorder: A graph-theoretic analysis, *Neuroimage Clin*, 2, 414-423, 2013.
- Oluboka O.J., Stewart S.L., Sharma V., Mazmanian D., Persad E., Preliminary assessment of intrahemispheric QEEG measures in bipolar mood disorders, *Can J Psychiatry*, 47 (4), 368–374, 2002.
- Özerdem A., Güntekin B., Saatçi E., Tunca Z., Başar E., Disturbance in long-distance gamma coherence in bipolar disorder, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (6), 861-865, 2010.
- Velasques B., Bittencourt J., Diniz C., Teixeira S., Basile L.F., Salles J.I., Novis F., Silveira A., Silva R.A., Teixeira A.L., Nardi A.E., Akiskal H.S., Cagy M., Piedade R., Cheniaux E., Flavio K., Ribeiro P., Changes in saccadic eye movement (SEM) and quantitative EEG parameter in bipolar patients, *J Affect Disord*, 145 (3), 378-385, 2013.
- [15] Song L., Epps J., Classifying EEG for the brain-computer interface: learning optimal filters for dynamical system features, *Comput Intell Neurosci*, 2007, 2007.
- [16] Delorme A., Makeig S., EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis, *J Neurosci Methods*, 134 (1), 9-21, 2004.
- [17] MATLAB and Statistics Toolbox Release, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States, 2016.
- Greenblatt R.E., Pflieger M.E., Ossadtchi A.E., Connectivity measures applied to human brain electrophysiological data, *J Neurosci Methods*, 207 (1), 1-16, 2012.
- Addison P.S., *The Illustrated Wavelet Transform Handbook: Introductory Theory and Applications in Science, Engineering, Medicine and Finance*, 2 nd ed, CRC Press, Taylor & Francis, Boca Raton, 2017.
- Vecchio F., Miraglia F., Curcio G., Marca D.G., Vollono C., Mazzucchi E., Bramanti P., Rossini P.M., Cortical connectivity in fronto-temporal focal epilepsy from EEG analysis: A study via graph theory, *Clin Neurophysiol*, 126 (6), 1108–1116, 2015.
- Bulnes, Francisco, *A Modern Review of Wavelet Transform in Its Spectral Analysis*, Recent Advances in Wavelet Transforms and Their Applications, 2022.
- Wang C., Xu J., Zhao S., Lou W., Graph theoretical analysis of EEG effective connectivity in vascular dementia patients during a visual oddball task, *Clin Neurophysiol*, 127 (1), 324–334, 2016.
- Grimmett G., *Probability on Graphs: Random Processes on Graphs and Lattices*, Cambridge University Press, Cambridge, 2012.
- Toussaint P.J., Maiz S., Coynel D., Messé, A., Characteristics of the default mode functional connectivity in normal ageing and Alzheimer's disease using resting state fMRI with a combined approach of entropy-based and graph-theoretical measurements, *Neuroimage*, 101; 778-786, 2014.
- Rubinov M., Sporns O., Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations, *Neuroimage*, 52 (3), 1059–1069, 2010.
- Agryzkov T., Oliver J.L., Tortosa L., Vicent J., A new betweenness centrality measure based on an algorithm for ranking the nodes of a network, *Appl Math Comput*, 244, 467-478, 2014.
- Chernoskutov M., Ineichen Y., Bekas C., Heuristic algorithm for approximation betweenness centrality using graph coarsening, *Procedia Comput Sci*, 66, 83-92, 2015.
- Aerts H., Fias W., Caeyenberghs K., Marinazzo D., Brain networks under attack: Robustness properties and the impact of lesions, *Brain*, 139 (12), 3063–3083, 2016.
- Boccaletti S., Latora V., Moreno Y., Chavez M., Hwang D.U., Complex networks: Structure and dynamics, *Phys Rep*, 424 (4-5), 175-308, 2006.
- Sadeghi M., Khosrowabadi R., Bakouie F., Mahdavi H., Eslahchi C., Pourtemad H., Screening of autism based on task-free fMRI using graph-theoretical approach, *Psychiatry Res Neuroimaging*, 263, 48–56, 2017.
- Fukami T., Takahashi N., Graphs that locally maximize clustering coefficient in the space of graphs with a fixed degree sequence, *Discrete Appl Math*, 217 (3), 525-535, 2017.
- Wang J., Zuo X., He Y., Graph-based network analysis of resting-state functional MRI, *Front Syst Neurosci*, 4, 16, 2010.
- Lee W.H., Bullmore E., Frangou S., Quantitative evaluation of simulated functional brain networks in graph theoretical analysis, *Neuroimage*, 146, 724–733, 2017.
- Bonacich P., Some unique properties of eigenvector centrality, *Soc Networks*, 29 (4), 555-564, 2007.
- Jalili M., Graph theoretical analysis of Alzheimer's disease: Discrimination of AD patients from healthy subjects, *Inf Sci*, 384, 145-156, 2017.
- Popescu V., Muresan A., Popescu G., Balan M., Dobromir M., Ethyl chitosan synthesis and quantification of the effects acquired after grafting it on a cotton fabric, using ANOVA statistical analysis, *Carbohydr Polym*, 138, 94-105, 2016.
- Gupta, Bivek, Amit K. Verma, and Carlo Cattani. "Linear canonical wavelet transform and the associated uncertainty principles." *arXiv preprint arXiv:2202.12244* 2022.
- Jung, Mingu, Miguel Martin, and Abraham Rueda Zoca, Residuality in the set of norm attaining operators between Banach spaces, *Journal of Functional Analysis* 284 (2), 109746, 2023.

