

Auriküler Vagus Sinir Uyarımının Kişiselleştirilmesi ve Optimizasyonu

Personalization and Optimization of Auricular Vagus Nerve Stimulation

Ali Veyssel Özden, Onur Yusuf Çınar, Tolga Çorbacı, Duru Berfin Su, Kıvanç Uzer, Hasan Kerem Alptekin

OZ

Vagus sinir uyarımı (VSU), yaklaşık 20 yıldır epilepsi ve depresyon gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmış bir tedavidir. Vagus sinirinin homeostazın sağlanmasında, stresin kontrolünde ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. VSU elektriksel olarak invazif şekilde boyundan, non-invazif şekilde yine boyundan veya kulaktan yapılabilmektedir. Otonom sinir sistemi aktivitesinin değişken karakterinden dolayı, kişiselleştirilmiş akım parametrelerinin uygulanmasının diğer nöromodülasyon yöntemlerine kıyasla VSU'da daha önemli olduğu görülmektedir. Tedavinin etkinliğini arttırmak ve olası yan etkileri azaltmak amacıyla stimülasyon parametreleri (frekans, süre, atım genişliği vb.) kişiden toplanan verilere göre çevrimiçi olarak kapalı döngü uyarım ile şekillendirilebilir. Kişiyi özel stimülasyon parametreleri oluşturmak için bireyden elektroensefalografi, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, kalp hızı değişkenliği, nabız, kan basıncı, uyarılmış potansiyel gibi ölçümler sürekli olarak toplanabilir. Uyarım sonucunda bireyde oluşan etkilerin takip edilmesi sayesinde uyarım parametreleri daha net belirlenebilir. Yapay zeka ile optimal stimülasyon parametrelerinin belirlendiği kapalı döngüsel bir VSU yönteminin daha etkili ve güvenli olacağı belirtilebilir. Auriküler VSU alanında IoT ve makine öğrenmesi tabanlı medikal teknolojik cihazlar geliştiren Vagustim® firması tarafından; her iki kulaktan aynı anda uyarım yapabilen, yukarıda belirtildiği şekilde optimal ve kişiselleştirilmiş stimülasyonu gerçekleştirebilecek bir cihaz üretilmiştir. Mobil uygulama arayüzü ile kontrol edilebilecek olan cihaz, teletıp uygulamalarında olduğu gibi kullanıcının uzaktan takip edilmesine de olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Vagus sinir uyarımı, yapay zeka, otonom sinir sistemi, makine öğrenmesi, kişiselleştirilmiş tıp

ABSTRACT

Vagus nerve stimulation (VSU) is a treatment approved by the US Food and Drug Administration, which has been used for the treatment of diseases such as epilepsy and depression for nearly 20 years. It is known that the vagus nerve plays a role in maintaining homeostasis, controlling stress and regulating the immune system. VSU can be done electrically invasively from the neck, non-invasively from the neck or ear. Due to the variable character of autonomic nervous system activity, the application of personalized current parameters appears to be more important in VSU compared to other neuromodulation methods. In order to increase the effectiveness of the treatment and reduce the possible side effects, the stimulation parameters (frequency, duration, pulse width, etc.) can be shaped by online closed-loop stimulation according to the data collected from the person. Measurements such as electroencephalography, functional magnetic resonance imaging, heart rate variability, pulse, blood pressure, evoked potential can be continuously collected from the individual to create personalized stimulation parameters. Thanks to the monitoring of the effects on the individual as a result of stimulation, the stimulation parameters can be determined more clearly. It can be stated that a closed-loop VSU method, in which optimal stimulation parameters are determined with artificial intelligence, will be more effective and safe. By Vagustim® company, which develops IoT and machine learning-based medical technological devices in the field of auricular VSU; A device that can stimulate both ears at the same time and perform optimal and personalized stimulation as stated above has been produced. The device, which can be controlled with the mobile application interface, will also allow the user to be followed remotely, as in telemedicine applications.

Keywords: Vagus nerve stimulation, artificial intelligence, autonomic nervous system, machine learning, personalized medicine

Received / Geliş	28.09.2021
Accepted / Kabul	01.09.2021
Publication Date	27.12.2021

Ali Veyssel Özden

Bahçeşehir Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

<https://orcid.org/0000-0003-2349-996X>

Onur Yusuf Çınar

Boğaziçi Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi

<https://orcid.org/0000-0003-0801-0716>

Tolga Çorbacı

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi
<https://orcid.org/0000-0002-5511-9485>

Duru Berfin Su

Bahçeşehir Üniversitesi
Biyomedikal Mühendisliği

<https://orcid.org/0000-0002-4750-5466>

Kıvanç Uzer

Bahçeşehir Üniversitesi
Yazılım Mühendisliği

<https://orcid.org/0000-0002-2069-1385>

Sorumlu Yazar Corresponding Author

Hasan Kerem Alptekin

Bahçeşehir Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

<http://orcid.org/0000-0003-2429-5651>

✉ kalptekin79@hotmail.com

Giriş

Vagus sinir uyarımı (VSU);,FDA (Food and Drug Administration) onaylı 1997 yılından beri tedaviye dirençli epilepsi ve 2005 yılından beri tedaviye dirençli depresyon hastalıklarında kullanılan bir tedavi yöntemidir. Vagus siniri parasempatik sinir sisteminin en önemli ve en büyük kısmını oluşturmaktadır. Beyin sapında çekirdekleri bulunan bu sinir, boyundan inerek neredeyse tüm iç organlarla bağlantılar yapar (1). Servikal vagus sinirinin uyarımı ile başlayan bu yöntem sıklıkla invazif şekilde, göğüs duvarına programlanmış elektriksel bir jeneratörün yerleştirilmesi ile yapılır ve tek taraflıdır (2). Vagus siniri epilepsi ve depresyon hastalıklarındaki rolü dışında, beyin-bağırsak bağlantısını sağlar ve aynı zamanda homeostazın oluşturulmasında görevlidir. VSU ayrıca kolinerjik anti-enflamatuar yol üzerinden bağışıklık sistemini de etkileyebilmektedir. Yöntem, sindirim sisteminin enflamatuar hastalıkları, sepsis, akciğer hasarı, romatoid artrit ve diyabet gibi kronik enflamatuar bozuklukların tedavisinde umut verici sonuçlar göstermiştir. Ayrıca fibromiyalji ve migrende ağrıyı kontrol etmek için kullanılmaktadır (3,4,5). Vagal afferent liflerin uyarılması, mizaç ve anksiyete bozuklukları gibi başlıca psikiyatrik durumlarda önemli roller oynayan beyin sapındaki monoaminerjik sistemi etkilemektedir. Vagus siniri beslenme, tokluk ve enerji homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Stres, sempatik sistemi aktive ederek vagal tonusu azaltabilir ve bahsedilen fonksiyonlarda bozulma ile sonuçlanabilir. Vagus sinirinin stres durumunda aktive olan beyin bölgeleri (loqus coeruleus, orbitofrontal korteks, insula, hippokampus ve amigdala) ile bağlantıları vardır. VSU, vagus sinirinin aktivitesini modüle ederek stresin vücutta yarattığı etkileri azaltabilir (6). Vagus sinirinin kardiyovasküler sistem ile bağlantıları, VSU'nun kalp yetmezliği, aritmiler, iskemi, enfarkt gibi rahatsızlık-larda kullanımının temelini oluşturur. Kalp hızı değişkenliğinin yüksek frekans bileşeni vagal tonusun bir göstergesi olarak kabul edilir (7). VSU, çalışmaların da işaret ettiği gibi, pek çok farklı hastalıkta ve rahatsızlıkta kullanım endikasyonu ve potansiyeli olan bir yöntemdir.

Çalışmamızda bir nöromodülasyon yöntemi olarak, otonom sinir sistemi regülasyonunda yeri olan vagus sinir uyarımının yapay zeka ve makine öğrenmesi yoluyla iyileştirilmesi ve kişiselleştirilmesini incelemeyi amaçladık. Pubmed ve Medline indekslerinde VSU ile beraber 'Kapalı döngü, Yapay zeka, Makine öğrenmesi, Algoritma, Kişiselleştirilmiş uyarım parametreleri' anahtar kelimeleri kullanılarak ilgili makaleler tarandı. Vagus sinir uyarımı hakkında 10000'in üzerinde makale olmasına rağmen diğer anahtar kelimelerle birlikte 100 civarında makaleye ulaşıldı. En çok ilgili olan 34 makale detaylı incelenerek çalışmaya dahil edildi.

VSU Yöntemleri

VSU, servikal invazif uyarım yöntemlerine ek olarak gene servikal noninvazif ve kulaktan transkütanöz ya da perkütan yollarla yapılabilmektedir. Elektriksel yol ile uyarım ana uyarım şeklidir. Vücutta geniş dağılımının yanında, beyin sapındaki çekirdeklerin bağlantıları sayesinde VSU pek çok farklı endikasyonda kullanılabilir (8). Invazif VSU cihazlarının bir kısmı kapalı döngüsel bir sisteme sahiptir ve kardiyak tabanlı bir nöbet algılama algoritması içermektedirler. Nöbete bağlı kalp hız artışının tetiklemesi ile otomatik uyarım sağlanmaktadır. Buna rağmen optimal stimülasyon parametreleri hala net değildir. İnvazif VSU'nun cerrahi gerektirmesi, cerrahi komplikasyonların yanında eferent lifleri uyarması sonucu oluşan yan etkiler ve

maliyeti kullanımını sınırlandırmaktadır (9). Invazif VSU ilaca dirençli epilepsi hastalarının %60'ında klinik olarak faydalı bulunsa da ses kısıklığı, boğaz ağrısı, nefes darlığı ve öksürük gibi yan etkiler sık görülmektedir. Auriküler VSU, vagusun kulaktaki dalını hedef alan bir yöntem olarak invazif uyarıma benzer şekilde beyindeki benzer nöronal sistemleri aktive edebilir. Vagus siniri kulak afferentlerinin nukleus traktus solitariusa projeksiyonu, histokimyasal ve elektrofizyolojik deneylerden bilinmektedir (10). Mevcut literatürler incelendiğinde kulakta vagus sinirinin en yoğun olduğu bölgeler konusunda net bir fikir birliğinin olmadığı görülmektedir. Fakat konka ve tragusun iç kısmının vagal modülasyon için uygun yerler olduğunu belirtmek mantıklıdır. Terapötik etkinlik açısından değerlendirildiğinde ise, auriküler VSU'nun, invazif uyarıma benzer şekilde optimum parametreleri konusunda bir konsensüs henüz literatürde bulunmamaktadır (11). Farklı durumlarda; uyarımın dalga boyu, yoğunluğu ve frekansının nasıl olması gerektiği belirsizliğini korumaktadır. En büyük klinik yararı sağlayan optimal stimülasyon yoğunluğunu, atım genişliğini, dalga biçimini ve frekansını belirlemek için sistematik yaklaşım gereklidir. Bu, stimülasyon parametrelerinin çevrimiçi olarak ayarlandığı kapalı döngü (closed loop) kurulumunda katılımcıya özgü parametrelerin ayarlanmasını gerektirebilir. Noninvazif VSU cihazları için mevcut tüm stimülasyon stratejileri, seviyelerin stimülasyon protokolünün başlangıcında ayarlandığı ve nöronal aktivasyon seviyesinin herhangi bir sürekli ölçümüne yanıt olarak değişmediği, stimülasyon parametrelerinin açık döngü kontrolüne dayanır. Stimülasyon sırasında devam eden farklı beyin aktiviteleri nedeniyle katılımcılar ve denemeler arasında açık döngü elektrik stimülasyonuna yanıt olarak farklı sonuçlar beklemek mantıklıdır. Kişiselleştirilmiş, uyarım parametrelerinin toplanan verilere göre şekillendirildiği bir sistemde tedavi etkinliğinin artması ve olası yan etkilerin azalması beklenebilir. VSU ile organizmada oluşan değişikliklerin sürekli ölçüldüğü bir sistem hedeflenmelidir. Elektroensefalografi, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, kalp hızı değişkenliği, nabız, kan basıncı, uyarılmış potansiyel gibi ölçümler; hem uyarım sırasında hem de uyarımın yapılmadığı zamanlarda (en uygun tedavi zamanını belirleyebilmek için) toplanabilir. Uyarım zamanı dışında veri toplamak, uyarım bittikten sonra uyarımın etkinliğinin ne kadar sürdüğünü anlamaya da yardımcı olabilir. Pek çok çalışma, tedavilerini çalışma boyunca tamamlayan katılımcıların VSU'ya bırakanlara göre daha iyi yanıt verdiğini ve daha uzun tedavi sürelerinin daha iyi terapötik sonuçlara karşılık geldiğini göstermiştir. VSU'nun mekanizması hala tam olarak netleştirilememiştir. Kapalı devre bir stimülasyon yöntemi otonom sinir sisteminin çalışmasını daha iyi anlamamızı sağlayabilir. Etkili ve güvenli bir yöntem olan auriküler VSU'da yaygın yan etkiler arasında stimülasyon bölgesi çevresinde karıncalanma veya ağrı bulunur, bazı katılımcılarda da kaşıntı veya kızarıklık bildirmiştir. Yan etkileri az ve kolay uygulanabilir bir tedavi şekli olmasına rağmen auriküler VSU'da, her bir hastalık ve hasta için doğru uyarım parametrelerini bulmak önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Klinisyenler farklı fonksiyonel durumlar için tedaviyi kişiselleştirmelidir (12,13).

Tek veya Çift Taraflı Uygulama

Auriküler VSU'da bir diğer konu ise uyarımın hangi kulaktan yapılması gerektiği ile ilgilidir. İnvazif servikal VSU eferent lifleri de uyarılmasından dolayı kardiyak yan etkileri azaltmak için sol taraftan yapılır. Bu nedenle auriküler VSU'da benzer şekilde

sıklıkla sol taraftan yapılmaktadır. Fakat sağ ya da sol kulaktan yapılan uyarımlar sonuç olarak aynı yere, nukleus traktus solitariusa gitmektedir. Sol ve sağ auriküler vagus sinirin eş zamanlı aktivasyonu, beyin sapında artan duyuşal girdiden dolayı potansiyel olarak stimülasyon etkilerini arttırabilir (14). Literatürde bilateral auriküler VSU'nun yapıldığı çok az çalışma vardır (15). Sensörler aracılığıyla yapay zekayı kullanarak, uyarımın sağ ya da sol kulaktan mı veya çift kulaktan mı yapılması gerektiğine karar verilmesi yakın gelecekte mümkün olabilir.

Uyarım Optimizasyonu

Vücudun karmaşık fizyolojisi nedeniyle sürekli ve aralıklı stimülasyonun yanı sıra güçlü ya da orta şiddette uyarım, zıt fizyolojik etkilere bile neden olabilir. Belirli uyarım paternleri, parasempatik aktivite artışı ile beraber kompensatuar olarak sempatik aktivite artışına da neden olabilir. Kapalı döngü uyarımı sağlamanın en kolay yönü uygulanan kişiden subjektif verileri almaktır. Bununla birlikte objektif fizyolojik verilerin olmaması, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinin hatalı ya da eksik kalmasına neden olabilir. Sensör ya da sensörler tarafından kaydedildiği şekliyle fizyolojik sinyallerin doğru seçimi ve işlenmesi, kapalı döngü auriküler VSU için çok önemlidir çünkü geri besleme, tedaviye yanıt olarak oluşan fizyolojik reaksiyonların özellikleri hakkında bilgi içermelidir. Kapalı döngü ya da biyofeedback içeren auriküler VSU sistemleri teletıp uygulamaları ile entegre edilebilir (16). Vagus siniri; farenks, larinks, kalp, akciğerler, özefagus, mide, karaciğer, pankreas, ince bağırsak ve proksimal kolonun afferent ve efferent innervasyonunu sağlayan karmaşık bir sinirdir. Bu yaygın dağılım vagus sinir uyarımın geniş bir pencerede etki oluşturmasına imkan verir. Servikal vagus sinir uyarımı eferent lifleri de içerdiğinden, bu liflere yönelik selektif bir uyarım hedef dışı etkilerden kaçınmaya olanak sağlayabilir (17,18). Auriküler uyarımda ise farklı uyarım noktaları farklı etkilere neden olabilir (11). Vagus sinir uyarımında hastalığa ve kişiye özel bir tedavi programı, tıbbın diğer alanlarında olduğu gibi çok önemlidir. Hayvan ve insanlarda yapılan klinik çalışma sonuçlarına göre ideal stimülasyon hakkında deneysel olarak bir fikir edinilebilir. Bu sonuçların ışığında tedavi rehberleri oluşturulabilir (19). Bununla birlikte, kişisel olarak vagus sinirinin aktivitesinin kayıtladığı, sensörler aracılığı ile subjektif ve objektif verilerin toplandığı, verilerin işlendiği, yapay zeka ile optimal stimülasyon parametrelerinin belirlendiği kapalı döngüsel bir uyarımın daha efektif olması beklenebilir (20). Bu özelliklerin hepsini yapabiren bir tıbbi cihaz şu an için bulunmasa da, sensör-stimülasyon algoritmasının öncül olarak kullanıldığı cihazlar ve klinik çalışmalar bulunmaktadır (21,22,23). Aynı sinir üzerinden eş zamanlı kayıt ve stimülasyonun yapıldığı, harici bir bilgisayarda sinyal işleme ve sistem kontrolünün sağlandığı, çift yönlü nöromodülasyon ile ilgili yeni yöntem önerileri de literatürde karşımıza çıkmaktadır (24). Vagus sinir uyarımı, yapısı gereği otonom sinir sisteminde regülasyonu önceliklendiren bir yöntem olmasına rağmen kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği baz alınarak yapılan değerlendirmelerde, tedavinin hastalarda farklı sonuçlara yol açtığı saptanmıştır (25). Buradan, VSU uygulanan kişilerden toplanacak verilerin çeşitlendirilmesi sonucu çıkarılabilir. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyel, pupil çapı ve tükürük alfa amilaz seviyeleri VSU aktivitesini değerlendirmek için kullanılabilir (26). Noninvazif yöntemlerde, ayrıca vagus sinir stimülasyonunun niceliğinin belirlenmesi gerekebilir (27).

VSU Modelleri

Kapalı döngü içeren uyarım sistemleri epilepsi dışında parkinson hastalığı ya da ağrı gibi durumlar için kullanılıyor olsa da; mevcut cihaz sayılarının, kullanılan sensör ve veri çeşidinin az olduğu belirtilebilir (28). Epilepsi hastalarında VSU'yu kapalı döngü şeklinde iletmek için iktal kalp atış hızının en az %20 oranında artışıyla tetiklenen otomatik stimülasyon özelliği kullanılmaktadır (21). Kalp yetmezliği indüklenmiş bir koyunda kalp hızına göre cihazın açık-kapalı konumda kaldığı bir kapalı döngü VSU yöntemi Ugalde ve ark. tarafından tanımlanmıştır (29). Anestezi altındaki domuzların servikal vagus sinirine, kalp hızına göre kapalı döngüsel bir uyarım invazif bir şekilde başarıyla yapılmıştır ve VSU altında kalp hızının stabilizasyonu sağlanabilmiştir (30). Kalp hızının gerçek zamanlı düzenlenmesine yönelik farklı VSU kapalı döngü kontrol sistemleri de önerilmektedir. Önerilen modelde birden fazla VSU parametresi, uygulanan objeye göre modüle edilebilmekte ve model implante cihazlara entegre edilebilmektedir (31,32). Cork ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, anestezi altındaki sıçanların subdiyafragmatik vagus sinirindeki ekstrasellüler pH ölçülmüştür ve bu yöntemin kapalı döngüsel VSU'da kullanılabileceği belirtilmiştir (33). Kapalı döngü dışında, VSU tedavisinden fayda görmesi daha olası epilepsi hastaların seçiminde difüzyon tensör görüntüleme ile makine öğrenmesi algoritmaları kullanılabilir (34). Vagus sinir uyarımı farklı rahatsızlıkların tedavisinde kullanılabilen, invazif ya da noninvazif olarak uygulanabilen, son yıllarda önem kazanan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Yakın zamanda tıpta kapalı döngü içeren, algoritmaların ve yapay zekanın yer aldığı tedavi yaklaşımları da ön plana çıkmaya başlamıştır. Noninvazif, kolay uygulanabilir, uyarım parametrelerinin kişiselleştirilmiş ve kişilerden toplanan verilerle detaylı takibin yapılabildiği şartlarda VSU tedavisinin başarı oranının yükseleceği ve kullanımının yaygınlaşacağı beklenebilir. Bu amaç ile Türkiye'de girişimciler tarafından kurulmuş olan Vagustim, güvenli ve etkili bir nöromodülasyon metodu olan non-invazif auriküler vagus sinir uyarımı alanında IoT ve makine öğrenmesi tabanlı medikal teknolojik cihazlar geliştirmektedir.



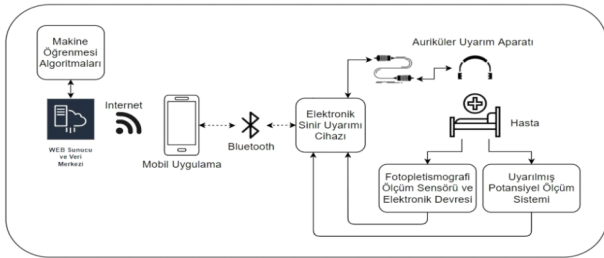
Şekil 1 Auriküler VSU Elektrodu (Sağ taraf)

Geliştirilen modelde cihaz, her iki kulakta da tragus ve concha kısımlarına temas ederek bilateral auriküler uyarıma olanak sağlamaktadır. Tragus ve concha kısımlarındaki iletken metallere (+) ve (-) kutupları oluşturmaktadır. Vagustim® cihazı ile ilgili detaylı bilgilere www.vagustim.io internet sitesinden ulaşılabilir (Ayrıca bkz. kullanım kılavuzu <https://vagustim.io/resources/>)



Şekil 2 Mobil uygulama arayüzlü vagus sinir uyarım cihazı

Makine öğrenmesi algoritmalarının geliştirme süreçlerinde öncelikle algoritmanın üzerinde çalıştığı veri seti belirlenir; sonrasında ise hastalardan toplanan fotopletismografi (nabız değişkenliği) değerleri, uyarılmış potansiyel verileri ve varsa başka sensörlerden toplanan diğer veriler ile işaretlenir. Bu sayede gerçekleştirilen sinir uyarımına ait biyolojik parametrelerdeki değişiklikler, hastanın kişisel bilgileri ve subjektif veriler (semptom değişikliklerini sorgulayan anket vb.) ile örtüştürülerek bir veri havuzu oluşturulur. Toplanan verinin belli bir oranı ile eğitim süreci yürütülürken, verinin kalanı ile de doğrulama süreçleri tamamlanır. Mobil uygulama arayüzü, akıllı telefonlar üzerinden dataların veri havuzuna iletilmesine olanak sağlar.



Şekil 3 VSU makine öğrenmesi algoritmaları, yapay zeka kullanım örneği.

Şemada görüldüğü üzere Vagustim cihazı veri merkezinde makine öğrenmesi algoritmaları ile işlediği verilerin sonucuna göre kişiye özel stimülasyon parametrelerini belirleyecek şekilde tasarlanmıştır. Bu parametreler kullanılarak bir sağlık profesyoneli eşliğinde hastaya VSU uygulaması yapılır. Kişiselleştirilmiş uygulama ile uygulamanın etkinliği artırılmış ve olası yan etkiler azaltılmış olmaktadır. Mobil uygulama arayüzü ile kontrol edilebilen sinir uyarımı cihazının yanında, kullanılan sistemlerden elde edilen biyolojik geri bildirim verilerinin analizi ve uygun parametrelerin tahminlenmesi sürecinde makine öğrenmesi yöntemleri kullanılır. Bu sayede cihaz ile sinir uyarımının gerçekleştirildiğinin fiziksel kanıtları elde edilebildiği gibi, kişiselleştirilmiş uyarım senaryoları ile beraber etkili ve güvenli bir tedavi hastalara sunulabilir. Mevcut yazılımda makine öğrenmesi için kullanıcılardan toplanması planlanan veriler aşağıda listelenmiştir. Yazılıma harici verilerin girilebilmesi

(kullanıcıya ait kan biyokimyası, EEG gibi farklı fizyolojik ölçümler, vb.) için de çalışmalar sürdürülmektedir.

Uyarım parametrelerinin optimize edilmesi aşamasında makine öğrenmesi yönteminin kullanılma sebebi, kişiye özgü parametrelerin belirlenmesinde bilinen herhangi bir formülasyonun olmamasıdır. Bu sebeple öncelikle belli bir sayıda hastaya uyarım gerçekleştirilip veri seti oluşturulacak ve bunun üzerinde sınıflandırma algoritmaları yürütülecektir. Böylelikle yeni gelen hastaya özgü özellikler sisteme giriş olarak sunulup en yakın olduğu sınıf belirlenerek, hasta için optimum uyarım parametreleri ile uyarım yapma imkanı sağlanacaktır.

Makine öğrenmesi için incelenmesi planlanan öz nitelikler

- Yaş
- Cinsiyet
- Boy
- Ağırlık
- Mevcut semptomlar (her bir madde ayrı bir öz nitelik olabilir)
- Uyarılmış potansiyel ölçüm verisi
- Fotopletismografi ölçüm verisi

Veri setinin oluşturulmasındaki en temel husus yapılan uyarımın başarılı olup olmadığına karar verilip veri setine işlenmesidir. Belirlenen kriterler çerçevesinde istenen etkiyi göstermeyen uyarıma ait parametreler mevcut veri setine işlenmeyecek (ya da ileriki çalışmalarda kullanılmak üzere ayrı bir veri setinde tutulacak), sadece biyolojik geri bildirim verilerinden elde edilen testler neticesinde belirlenen sınırların üzerinde etkinliği kanıtlanan uyarım parametreleri veri setine kaydedilecektir. Sınıflandırma algoritmasının özellik seti hastanın kişisel bilgileri, medikal geçmişi gibi bilgileri içerecektir. Bu sayede her bir eksen birer özellik içeren çok-eksenli öz nitelik uzayında, yeni gelen bir hastanın değerleri konumlandırılarak, belirlenen sınıflar çerçevesinde, "nearest mean classifier" (en yakın ortalama sınıflandırıcı) kullanılarak uygun parametreler, her bir uyarım parametresi için ayrı ayrı uzaylarda belirlenecektir. Böylelikle çok sayıda özellik ile başlanılan veri setinin oluşturulması aşamasında, sistemin çıkış parametreleri ile alakalı olmayan özellikler göz ardı edilerek sadece öz niteliklerin çıkarımı sağlanacak ve her bir uyarım parametresi için çok-boyutlu öz nitelik uzayında sınıflar belirlenerek, yeni gelen hastaya en uygun uyarım parametrelerinin sunulması sağlanacaktır.

Geliştirilecek olan makine öğrenmesi algoritmasının başarısını ölçmek için biyolojik geri bildirim parametrelerindeki değişim gözlenecektir. Standart bir uyarıma göre kişiselleştirilmiş uyarımın oransal olarak daha yüksek bir etkiye sahip olduğu, her uyarım ile beraber ve her uyarımın ardından alınacak olan biyolojik geri bildirim verileri ile gösterilecektir. Uyarım ve geri bildirim alımı süreci sonunda elde edilen her başarılı uyarım, veri setini zenginleştirilecek ve gerçekleştirilen makine öğrenmesi algoritmanın doğruluğu, yapılan her uyarım ve toplanan her geri bildirim ile beraber artacaktır.

Sonuç

Tıp alanında yapay zeka kullanım oranı gün geçtikçe artmaktadır ve VSU pek çok hastalıkta uygulama potansiyeli olan bir tedavi yöntemi olarak giderek yaygınlaşmaktadır. Noninvazif VSU; cerrahi gerektirmemesi, düşük maliyeti, etkinliği ve güvenilirliği gibi sebeplerle ön plana çıkmaktadır. Auriküler VSU'nun ise sadece afferent lifleri uyarması ve bilateral uygulanabilmesi gibi ek avantajları bulunmaktadır. Fakat tüm VSU uygulamaları için kişiselleştirilmiş akım parametrelerini bulmak ve eş zamanlı olarak optimizasyonu sürdürebilmek bir

problem olarak devam etmektedir. Sensörler vasıtası ile veri toplanarak, makine öğrenmesi algoritmaları sayesinde uyarımın iyileştirilmesinin, yakın gelecekte VSU tedavilerini şekillendirebileceğini söyleyebiliriz.

Çıkar çatışması

Vagusstim cihazının patent başvurusu onaylanmış ve mevcut cihazın CE belgesi de alınmıştır.

Finansman

Bu çalışma, herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

Teşekkürler

Bu çalışma herhangi bir kongrede sunulmamıştır.

Etik Onay

Derleme çalışması olduğu için etik onay alınmamıştır.

Yazar Katkıları

Motivasyon /Konsept:HKA

Çalışma Tasarımı:AVÖ,

Kontrol/ Gözetim:-

Veri Toplanması ve/ veya İşlemesi:-

Analiz ve/ veya Yorum:DBS

Literatür inceleme:TC

Makalenin Yazılması: AVÖ,KU

Eleştirel İnceleme:HKA

KAYNAKLAR

1. Ohemeng KK, Parham K. Vagal Nerve Stimulation: Indications, Implantation, and Outcomes. *Otolaryngol Clin North Am.* 2020 Feb;53(1):127-143.
2. Ekmekçi H, Kaptan H. Vagus Nerve Stimulation. *Open Access Maced J MedSci.* 2017 May 7;5(3):391-394.
3. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus Nerve Stimulation at the Interface of Brain–Gut Interactions. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Aug 1;9(8):a034199.
4. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J Physiol.* 2016 Oct 15;594(20):5781-5790.
5. Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *J Inflamm Res.* 2018 May 16;11:203-213.
6. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain–Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry.* 2018 Mar 13;9:44.
7. Capilupi MJ, Kerath SM, Becker LB. Vagus Nerve Stimulation and the Cardiovascular System. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020 Feb 3;10(2):a034173.
8. Farmer AD, Albu-Soda A, Aziz Q. Vagus nerve stimulation in clinical practice. *Br J Hosp Med (Lond).* 2016 Nov 2;77(11):645-651.
9. Mertens A, Raedt R, Gadeyne S, Carrette E, Boon P, Vonck K. Recent advances in devices for vagus nerve stimulation. *Expert Rev Med Devices.* 2018 Aug;15(8):527-539.
10. Ellrich J. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 2019 Nov;36(6):437-442.
11. Butt MF, Albusoda A, Farmer AD, Aziz Q. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *J Anat.* 2020 Apr;236(4):588-611.
12. Yap JYY, Keatch C, Lambert E, Woods W, Stoddart PR, Kameneva T. Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. *Front Neurosci.* 2020 Apr 28;14:284.
13. Wang Y, Li SY, Wang D, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation: From Concept to Application. *Neurosci Bull.* 2020 Dec 23. doi: 10.1007/s12264-020-00619-y.
14. Kaniusas E, Kampusch S, Tittgemeyer M, et al. Current

Directions in the Auricular Vagus Nerve Stimulation I - A Physiological Perspective. *Front Neurosci.* 2019 Aug 9;13:854.

15. Kutlu N, Özden AV, Alptekin HK, Alptekin JÖ. The Impact of Auricular Vagus Nerve Stimulation on Pain and Life Quality in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Biomed Res Int.* 2020 Feb 28;2020:8656218.

16. Kaniusas E, Kampusch S, Tittgemeyer M, et al. Current Directions in the Auricular Vagus Nerve Stimulation II - An Engineering Perspective. *Front Neurosci.* 2019 Jul 24;13:772.

17. Thompson N, Mastitskaya S, Holder D. Avoiding off-target effects in electrical stimulation of the cervical vagus nerve: Neuroanatomical tracing techniques to study fascicular anatomy of the vagus nerve. *J Neurosci Methods.* 2019 Sep 1;325:108325.

18. Plachta DT, Gierthmuehlen M, Cota O, et al. Blood pressure control with selective vagal nerve stimulation and minimal side effects. *J Neural Eng.* 2014 Jun;11(3):036011.

19. Musselman ED, Pelot NA, Grill WM. Empirically Based Guidelines for Selecting Vagus Nerve Stimulation Parameters in Epilepsy and Heart Failure. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Jul 1;9(7):a034264.

20. Guiraud D, Andreu D, Bonnet S, et al. Vagus nerve stimulation: state of the art of stimulation and recording strategies to address autonomic function neuromodulation. *J Neural Eng.* 2016 Aug;13(4):041002.

21. Boon P, Vonck K, van Rijckevorsel K, et al. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. *Seizure.* 2015 Nov;32:52-61.

22. Cukiert A, Cukiert CM, Mariani PP, Burattini JA. Impact of Cardiac-Based Vagus Nerve Stimulation Closed-Loop Stimulation on the Seizure Outcome of Patients With Generalized Epilepsy: A Prospective, Individual-Control Study. *Neuromodulation.* 2020 Oct 12. doi: 10.1111/ner.13290.

23. Tzadok M, Harush A, Nissenkorn A, Zauberman Y, Feldman Z, Ben-Zeev B. Clinical outcomes of closed-loop vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Seizure.* 2019 Oct;71:140-144.

24. Xu J, Guo H, Nguyen AT, Lim H, Yang Z. A Bidirectional Neuromodulation Technology for Nerve Recording and Stimulation. *Micromachines (Basel).* 2018 Oct 23;9(11):538.

25. Anand IS, Konstam MA, Klein HU, et al. Comparison of symptomatic and functional responses to vagus nerve stimulation in ANTHEM-HF, INOVATE-HF, and NECTAR-HF. *ESC Heart Fail.* 2020 Feb;7(1):75-83.

26. Burger AM, D'Agostini M, Verkuil B, Van Diest I. Moving beyond belief: A narrative review of potential biomarkers for transcutaneous vagus nerve stimulation. *Psychophysiology.* 2020 Jun;57(6):e13571.

27. Mourdoukoutas AP, Truong DQ, Adair DK, Simon BJ, Bikson M. High-resolution Multi-Scale Computational Model for Non-invasive Cervical Vagus Nerve Stimulation. *Neuromodulation.* 2018 Apr;21(3):261-268.

28. Sun FT, Morrell MJ. Closed-loop neurostimulation: the clinical experience. *Neurotherapeutics.* 2014 Jul;11(3):553-63.

29. Ugalde HR, Le Rolle V, Bel A, et al. On-off closed-loop control of vagus nerve stimulation for the adaptation of heart rate. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:6262-5.

30. Tosato M, Yoshida K, Toft E, Nekrasas V, Struijk JJ. Closed-loop control of the heart rate by electrical stimulation of the vagus nerve. *Med Biol Eng Comput.* 2006 Mar;44(3):161-9.

31. Romero-Ugalde HM, Le Rolle V, Bonnet JL, et al. A novel controller based on state-transition models for closed-loop vagus nerve stimulation: Application to heart rate regulation. *PLoS One.* 2017 Oct 27;12(10):e0186068.

32. Romero-Ugalde HM, Le Rolle V, Bonnet JL, Henry C, Mabo P, Carrault G, Hernandez AI. Closed-loop vagus nerve stimulation based on state transition models. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2018 Jul;65(7):1630-1638.

33. Cork SC, Eftekhar A, Mirza KB, et al. Extracellular pH monitoring for use in closed-loop vagus nerve stimulation. *J Neural Eng.* 2018 Feb;15(1):016001.

34. Mithani K, Mikhail M, Morgan BR, et al. Connectomic Profiling Identifies Responders to Vagus Nerve Stimulation. *Ann Neurol.* 2019 Nov;86(5):743-753.