



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



**KOKU UYARISI İLE TETİKLENEN
ELEKTROENSEFALOGRAFİ SİNYALLERİNİN
ALZHEİMER HASTALIĞI TANISI İÇİN
ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Bilal Orkan OLCAY

Sinirbilim Anabilim Dalı

İzmir
2024

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**KOKU UYARISI İLE TETİKLENEN
ELEKTROENSEFALOGRAFİ SİNYALLERİNİN
ALZHEİMER HASTALIĞI TANISI İÇİN
ARAŞTIRILMASI**

Bilal Orkan OLCA Y

Danışman(lar)
Prof. Dr. Murat PEHLİVAN

Sinirbilim Anabilim Dalı
Sinirbilim Tezli Yüksek Lisans Programı

İzmir
2024

Tez Değerlendirme Kurulu Üyeleri

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan : Prof. Dr. Murat PEHLİVAN Ege Üniversitesi
(Danışman) Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Başak Esin İzmir Demokrasi Üniversitesi
KÖKTÜRK GÜZEL Mühendislik Fakültesi, Elektrik-
Elektronik Mühendisliği Bölümü

Üye : Prof. Dr. Burhanettin ULUDAĞ Ege Üniversitesi
Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezinin Kabul Edildiği Tarih: **19 Ağustos 2024**

Önsöz

Alzheimer hastalığı eskiden beri pek çok temel ve klinik bilim dallarının araştırma konusu olmuş ama halen çaresi bulunamamış bir nörodejeneratif hastalıktır. Genellikle toplum içindeki yaşlı bireylerde görülen bu hastalık hem hastalar, hem de hasta yakınları tarafından oldukça yıpratıcıdır. Hastalığın erken tanı ve tedavisine umut ışığı olmak için dünya genelinde çok sayıdaki laboratuvar da yenilikçi araştırmalar yapılmakta, etkin ve kalıcı çözümler üretilmeye çalışılmaktadır.

Alzheimer hastalığı sebebiyle insanlarda koku duyusu ve hafıza ilk etkilenen fonksiyonlardandır. Koku duyusu en ilkel duyumuz olarak bilinmekte ve pek çok araştırmacı tarafından incelemeler yapılarak anatomik ve fizyolojik işleyiş mekanizmasının anlaşılması amaçlanmaktadır. Günümüze kadar yapılan bilimsel ilerlemeler, koku algısının çeşitli nörodejeneratif hastalıkların tanı ve takibinde kullanılabileceğini göstermiş ve bu bulgular, Alzheimer hastalığının erken teşhisi için yeni bakış açıları kazandırmıştır.

Hans Berger'in 1929 yılında keşfettiği Elektroensefalografi (EEG), eski bir geçmişe sahip olmasına rağmen, günümüzde sinirbilim araştırmalarında nörodejeneratif hastalıkların tanısında hâlâ test aşamasındadır. Bu durum, EEG'yi kullanan araştırmaların sinirbilim alanındaki problemlere yeterince uygun bir açıdan yaklaşmadığını düşündürmektedir. Zamansal çözünürlüğü oldukça yüksek olan EEG gibi bir görüntüleme yöntemiyle beynin zamansal organizasyonunu çözümlemek, yenilikçi bir bakış açısı sunmaktadır. Bu perspektif ile yapılan araştırmalarda önemli bilgilere ulaşılmış ve bu sayede EEG, yaygın bir beyin inceleme yöntemi haline gelmeye başlamıştır.

Araştırmamızın temel dayanak noktasını oluşturan beynin zamanlama organizasyonunun Alzheimer hastalarındaki değişiminin henüz incelenmemiş olması bu tezin oluşmasındaki en büyük motivasyon kaynağımız olmuştur. Bu sebeple nihayete eren bu tez sadece bir akademik çalışma değil, aynı zamanda bilim yolculuğumuzun bir yansımasıdır. Umuyoruz ki, bu çalışma, gelecekte yapılacak araştırmalara ilham verecek ve Alzheimer hastalığının erken teşhisinde yeni ufuklar açacaktır.

İzmir, 22.07.2024

Bilal Orkan OLCAY

Özet

Koku Uyarısı ile Tetiklenen Elektroensefalografi Sinyallerinin Alzheimer

Hastalığı Tanısı İçin Araştırılması

Amaç: Bu tezin temel amacı koku duyusuyla tetiklenen EEG sinyallerinden insan beyninin sistematik zamanlama organizasyonunda meydana gelen Alzheimer hastalığı kaynaklı bozulmaları tespit ederek, elde edilen zamansal EEG özniteliklerinin hastalığın tanısı için kullanıma uygunluğunu araştırmaktır.

Yöntem: Tezde iki ayrı yöntem önerilmiştir. İlk yöntemde her bir EEG kanalı ve frekans bandı için uyaran öncesine göre bağıl enerjinin karakteristik bir biçimde değiştiği uyaran sonrası sinyal kesitlerinin zaman parametreleri tespit edilmiş, bu zaman parametreleriyle periyotlar üzerinden hesaplanan bağıl enerji uzaklıklarının çeşitli istatistikleri kişilerin sınıflandırılması için kullanılmıştır. İkinci yöntemde ise EEG kanal çiftlerinin arasındaki uyumlu davranışın uyaran öncesine göre farklılık gösterdiği uyaran sonrası kesitlerin zamanları bulunmuş ve bu kesitlerde hesaplanan kanalların uyumlu davranışıyla ilgili çeşitli öznitelikler hesaplanmıştır. Araştırmada farklı sınıflandırıcılar *bir-kişiyi-dışarıda-bırak* çapraz doğrulaması çerçevesi içinde kullanılarak önerilen yöntemlerin başarıları 13 sağlıklı ve 11 Alzheimer hastası kişinin koku uyarını ile tetiklenmiş EEG verileri üzerinde hesaplanmıştır.

Bulgular: Tezde önerilen iki yöntemde de %87.50'lik sınıflandırma başarıları elde edilmiştir. Başarıların elde edilmesinde sıklıkla kullanılan öznitelikler incelendiğinde ise Alzheimer hastalarında sağlıklı kişilere göre uyaran sonrası özniteliklerin açığa çıktığı zamansal gecikme belirgin biçimde yüksek bulunmuştur. Elde edilen bazı öznitelikler klinik test skorlarıyla istatistiksel anlamlı korelasyon sergilemektedir.

Sonuç: Elde edilen sınıflandırma başarıları ve bu başarıların elde edildiği öznitelikler koku duyusu ile tetiklenen EEG sinyallerinde Alzheimer hastalarında beyin zamansal organizasyonunun değişimini gözler önüne sermektedir. Koku uyarını ile açığa çıkan zamansal organizasyonunun değişiminin Alzheimer hastalığında gözlenebilir olması erken tanı için gelecekte yapılacak yenilikçi araştırmalara ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler; Alzheimer Hastalığı; Beyin; Elektroensefalografi; Erken Tanı; Koku.

Abstract

Investigation of Electroencephalography Signals Evoked by Olfactory Stimulus for the Diagnosis of Alzheimer's Disease

Aim: The primary aim of this thesis is to investigate the suitability of EEG features derived from olfactory stimulus-triggered EEG signals in detecting disruptions indicative of Alzheimer's disease within the systematic timing organization of the human brain.

Proposed Methods: Two methodologies are proposed in this thesis. The first method identifies post-stimulus timings for each and frequency band and EEG channel, characterized by characteristic changes in relative energy compared to the pre-stimulus period. Various statistical measures of energy deviations during these timings were computed, and these features were used for classification. The second method captures the post-stimulus coherent segments of channel pairs compared to the pre-stimulus period were identified. Different classifiers were used in the leave-one-subject-out cross-validation framework to determine the efficacy of both methods. The performances were evaluated using EEG data collected by odor stimuli from 13 healthy individuals and 11 patients diagnosed with Alzheimer's disease.

Results: Both methods proposed here achieved 87.50% recognition accuracy. When the used features were examined, it was observed that post-stimulus features exhibited significantly higher temporal latencies in Alzheimer's patients compared to healthy individuals. Furthermore, some of the extracted features demonstrated statistically significant correlations with clinical test scores.

Conclusion: The achieved classification accuracies and the features underlying these recognition successes highlight the disruption in the temporal organization of the brain in Alzheimer's patients within EEG signals evoked by olfactory stimuli. The features related to disruption of temporal organization disclosed by odorant stimuli could potentially be a biomarker for early diagnosis of Alzheimer's disease, shedding light on future innovative research endeavors.

Keywords; Alzheimer's Disease; Brain; Electroencephalography; Early Diagnosis; Odorants.

İçindekiler

Önsöz	II
Özet	III
Abstract	IV
İçindekiler	V
Tablolar Dizini.....	IX
Şekiller Dizini.....	X
Kısaltma Listesi	XI
Giriş	1
1.1. Araştırmanın Problemi.....	1
1.2. Araştırmanın Sorusu.....	4
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	4
1.4. Araştırmanın Varsayımları	4
1.5. Araştırmanın Sınırlılıkları	5
1.6. Araştırmanın Amacı	5
Genel Bilgiler	6
2.1. Alzheimer Hastalığı	6
2.2. Alzheimer Hastalığı Tanısı İçin Kullanılan Yaklaşımlar	9
2.3. Koku Duyusu ile Yapılan Elektrofizyolojik Araştırmalar	12
2.4. Koku Duyusunun Alzheimer Hastalığı ile İlişkisi	13
2.5. Koku Uyaranı ile Tetiklenen EEG Sinyalleri ile Alzheimer Hastalığı Araştırmaları	15
Gereç ve Yöntem	16
3.1. Araştırmanın Tipi	16
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	16

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	16
3.4. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri.....	16
3.5. Araştırmada Kullanılan Veri Seti.....	17
3.6. Araştırmada Kullanılan Matematiksel Yöntemler	18
3.6.1. Sürekli Dalgacık Dönüşümü	18
3.6.2. İki Dağılım Arasındaki Uzaklığın Hesaplanması	21
3.6.2.1. Kullback-Liebler Diverjansı.....	22
3.6.2.2. Bhattacharyya Uzaklığı	22
3.6.2.3. Hellinger Uzaklığı.....	22
3.6.2.4. Renyi'nin α -Diverjansı	23
3.6.2.5. χ^2 -Diverjansı.....	23
3.6.2.6. Vektörler-Arası Açısal Uzaklık.....	23
3.6.2.7. İntropi Temelli Uzaklık Ölçütü	24
3.6.3. Uyum Ölçütleri	24
3.6.3.1. Kovaryans	25
3.6.3.2. Kendall Tau Korelasyonu.....	25
3.6.3.3. Kosinüs Temelli Benzerlik.....	26
3.6.3.4. Kraskov'un Ortak Bilgi Miktarı.....	26
3.6.3.5. Doğrusal Olmayan Bağımlılık.....	27
3.6.4. Öznitelik Seçimi.....	28
3.6.5. Sınıflandırıcılar	28
3.6.5.1. Destek Vektör Makinesi.....	29
3.6.5.2. Fisher'in Doğrusal Sınıflandırıcısı.....	30
3.6.5.3. k -En Yakın Komşuluk Sınıflandırıcısı	31
3.7. Önerilen Sınıflandırma Yaklaşımları.....	32

3.7.1. İlk Yaklaşım: Uyarın Öncesi ve Sonrası Enerji Dağılımlarının İstatistiksel Uzaklığına Dayalı Sınıflandırma	33
3.7.2. İkinci Yaklaşım: Dalgacık Enerjilerinin Kanallar-Arası Uyumluluğuna Dayalı Sınıflandırma	36
Bulgular	39
4.1. İlk Yaklaşım	39
4.1.1. Elde Edilen Sınıflandırma Sonuçları	39
4.1.2. Sınıflandırmada Sıklıkla Kullanılan EEG Öznitelikleri	40
4.1.3. EEG Özniteliklerinin Klinik Test Skorlarıyla Korelasyonu	45
4.2. İkinci Yaklaşım	46
4.2.1. Sınıflandırmada Sıklıkla Kullanılan EEG Öznitelikleri	48
4.2.2. EEG Özniteliklerinin Klinik Test Skorlarıyla Korelasyonu	49
4.3. Önerilen Yöntemlerin Literatürdeki Mevcut Yöntemlerle Başarılarının Kıyaslanması	50
Tartışma	53
5.1. İlk Yaklaşım	53
5.1.1. Önerilen Yöntem	53
5.1.2. Sınıflandırma Performansları	54
5.1.3. Elde Edilen Biyofiziksel Bulgular	54
5.2. İkinci Yaklaşım	58
5.2.1. Önerilen Yöntem	58
5.2.2. Sınıflandırma Performansları	59
5.2.3. Elde Edilen Biyofiziksel Bulgular	59
5.3. Mevcut Yöntemlerle Kıyaslama	60
Sonuç ve Öneriler	62
Kaynaklar	63

Teşekkür.....	90
Özgeçmiş	91



Tablolar Dizini

Tablo 1. k-en yakın komşuluk sınıflandırıcısı için kullanılan uzaklık ölçütleri (Webb & Copsey, 2011).	32
Tablo 2. Çapraz döngülerde sıklıkla kullanılan öznitelikler, elde edildikleri kanal ve frekans bandı ve seçildiği döngü sayıları. En sağ sütun bu özniteliklerin kişilerin yaşları ile korelasyonunu ve anlamlılık değerini göstermektedir.....	41
Tablo 3. İstatistiksel testler sonucunda elde edilen P değerleri ve Benjamini-Hochberg düzeltmesi uygulandıktan sonra istatistiksel anlamlılık ($PFDR$) değerleri.....	44
Tablo 4. Elde edilen EEG öznitelikleriyle veri setinde paylaşılan klinik test skorları arasındaki korelasyon ve anlamlılık değerleri.....	46
Tablo 5. FDD analizinden elde edilen ilk temel bileşen ile klinik skorlarının korelasyonu.	46
Tablo 6. Elde edilen EEG özniteliğinin klinik test skorlarıyla olan korelasyonu.	50

Şekiller Dizini

Şekil 1. Zaman ve frekans düzleminde 5 Hertzlik frekansa sahip bir Morlet dalgacık fonksiyonunun gösterimi. Oluşturulan sinyalin örnekleme frekansı 100 Hz'dir.	21
Şekil 2. Destek vektör makinesi marjınları ve optimal ayırıcı düzlemin gösterimi. Her iki sınıfa ait kırmızı daire içine alınmış olan örnekler seçilmiş olan destek vektörlerini göstermektedir.....	29
Şekil 3. İlk sınıflandırma yaklaşımının akış diyagramı.	33
Şekil 4. İkinci sınıflandırma yaklaşımının akış diyagramı.	36
Şekil 5. Önerilen ilk yaklaşımın farklı istatistiksel uzaklık ölçütleri kullanılarak elde edilmiş sınıflandırma başarı yüzdeleri. Kırmızı çerçeve içine alınmış olan yöntem en yüksek sınıflandırma başarısına sahip yöntemdir. FDS, Fisher'in doğrusal sınıflandırıcısını, D-DVM ve G-DVM doğrusal ve Radyal çekirdekli destek vektör makinelerini, k-NN ise k-en yakın komşuluk sınıflandırıcısını ifade etmektedir.	40
Şekil 6. Çapraz döngülerde sıklıkla seçilerek kullanılan 5 özniteliğin gruplara göre dağılımının kutu grafikleri.	42
Şekil 7. En sık seçilen 5 özniteliğin TBA ve FDD analizinden elde edilen ilk iki temel bileşen üzerindeki dağılımları.	43
Şekil 8. Önerilen ikinci yaklaşımın sınıflandırma başarımları. En yüksek başarıya sahip yöntem kırmızı çerçeve içine alınmıştır. FDS Fisher'in doğrusal sınıflandırıcısını, D-DVM ve G-DVM doğrusal ve Radyal çekirdekli destek vektör makinelerini ve k-NN k-en yakın komşuluk sınıflandırıcısını ifade etmektedir.....	47
Şekil 9. Düşük θ bandında gözlenen Fp1-Fz kanalları arasındaki uyumlu davranışın sağlıklı ve Alzheimer hastalarındaki gecikme (Δt) değerleri.....	49
Şekil 10. Önerilen sınıflandırma yaklaşımlarının mevcut yöntemlerle kıyaslanması. Yeşil çerçeve içine alınmış olan yöntemler tezde önerilmiş olan ve en yüksek başarıya sahip olan yöntemlerdir.	51

Kısaltma Listesi

APOE	: Apolipoprotein E
APP	: Amiloid Precursor Protein
AC	: Adenilat Siklaz
BIN1	: Bridging Integrator Protein-1
B-SIT	: British Smell Identification Test
cAMP	: Cyclic Adenosine MonoPhosphate
CASS4	: Caspase 4 Protein
CC-SIT	: Cross Cultural Smell Identification Test
CD2AP	: CD2-Associate Protein
CDK5	: Cyclic-Dependent Kinase 5
CLU	: Clustrine
CNG	: Cyclic Nucleotide Gated
EEG	: Elektroensefalografi
FERMT2	: Fermitin Family Number-2
GABA	: Gamma Amino Butrik Asit
GTP	: Guanozin Tri Fosfat
MEG	: Magnetoensefalografi
MMSE	: Mini Mental Score Examination

NINCDS-ARDRA : National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

PDE : Phosphodiesterase

PTK2B : Protein Tyrosin Kinase 2B

PSEN1(2) : Presenilin1(2)

TODA : Tokyo Odor Identification Test

UPSIT : University of Pennsylvania Smell Identification Test

Giriş

1.1. Araştırmanın Problemi

Alzheimer hastalığı, genellikle yaşlılık döneminde gözlenen ve beyindeki sinir hücrelerinin işlevini ve hücreler arasındaki iletişimi etkileyen ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Bu hastalık, hafıza kaybı, bilişsel bozukluklar, dil problemleri, karmaşık görevleri yerine getirme zorlukları ve kişilik değişiklikleri gibi semptomlara neden olur. Alzheimer hastalığı, zamanla beyindeki anormal protein kümeleri olan amiloid- β plaklar ve hiperfosforile Tau nöro-fibril düğüm ve ipliklerinin birikmesiyle ilişkilendirilir (Serrano-Pozo, Frosch, Masliah, & Hyman, 2011). Ne yazık ki, Alzheimer hastalığının tam nedeni bilinmemektedir ve kesin tedavisi henüz bulunamamıştır. Ancak erken teşhis ve semptomları yönetmek için çeşitli seçenekler üzerinde araştırmalar sürmektedir. Hastalık, hem hastalar hem aileleri hem de bakıcıları için maddi ve manevi bir yük oluşturmakta ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir (Knopman vd., 2021).

Alzheimer hastalığının tedavisi için önerilen ve hali hazırda üzerinde çalışılan yöntemler, şu ana kadar etkili bir çözüm sunamamıştır. Bu yöntemlerin yetersiz kalmasının temel nedeni, hastalığın belirli bir aşamadan sonra teşhis edilebilmesi ve teşhis edildiğinde beyindeki hasarı geri döndürme veya hastalığın ilerlemesini durdurma olasılığının olmamasıdır (Guarino vd., 2019). Bu bağlamda, Alzheimer hastalığına bir çözüm geliştirilebilmesi için gereken ilk adım, hastalığın henüz başlangıç aşamasındayken teşhis edilmesi ve bu süreçte meydana gelen hasarın nedenlerinin detaylı araştırılmasıdır. Bu kapsamda geliştirilen ve klinik araştırmalarda kabul gören tanı yöntemleri lomber ponksiyon ile alınan serebrospinal sıvı analizi, manyetik rezonans, pozitron emisyon tomografisi ile görüntüleme, kan tahlilleri ve psikofiziksel testlerdir (Zetterberg & Bendlin, 2021). Bu testlerin büyük çoğunluğu oldukça maliyetli ve hastalara acı verici olabilirken, tanıya fayda sağlayacak bilgi barındırmaları için beyinde belirli düzeyde hasarın oluşmuş olması gerekmektedir (McKhann vd., 2011). Bu sebepten ötürü erken tanı amacıyla tercih edilecek yöntem olmaktan uzaktırlar. Yukarıda söz edilen zorlukların önüne geçebilmek ve erken tanıya umut olabilmesi açısından elektroensefalografi (EEG) görüntüleme yöntemi Alzheimer hastalığı tanısı için kullanılmıştır (Babiloni vd., 2014; Blinowska vd., 2017; Vicchietti, Ramos, Betting, & Campanharo, 2023). EEG temelli yenilikçi tanı

yaklaşımları ile Alzheimer hastalığı erken evrede tespit edilmeye çalışılmış ve umut veren sonuçlar elde edilmiştir (Montez vd., 2009; Poil vd., 2013).

Alzheimer hastalığında bilişsel ve hafıza süreçlerinden önce bilinen ilk fonksiyon kaybı koku duyusunda meydana gelmektedir (Murphy, 2019). Koku duyusunda gözlenen bu kaybın temel sebebi Alzheimer hastalığının ilk patolojik bulguları mediyal temporal kortekste koku ve hafıza süreçlerinin yürütülmesinde rol oynayan entorhinal korteks, piriform korteks ve hipokampus gibi bölgelerde görülmektedir (Walker, Fullard, Morley, & Duda, 2021; Zou, Lu, Liu, Zhang, & Zhou, 2016). Alzheimer hastalığında patolojik protein birikimlerinin yanı sıra özellikle piriform kortekste gözlenen nörotransmitter sisteminin işlevini yitirmesi de koku ve hafıza süreçlerinin sekteye uğramasının önemli sebeplerindendir (K. Yang vd., 2023).

Koku duyusundaki bozulmanın fark edilmesiyle birlikte kişilerin koku alma seviyesi, koku tanıma ve farklı kokuları ayırt etme başarılarını ölçen klinik testler bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır. Bu testlerin en iyi bilinenleri Sniffin' Stick (Rumeau, Nguyen, & Jankowski, 2016; Wolfensberger, Schnieper, & Welge-Lüssen, 2000), UPSIT (Doty & Agrawal, 1989) gibi testlerdir. Bu testler sonucunda kişilerin koku duyusuna ait performansları puanlanır ve daha ileri seviye analizler yapıp yapılmayacağına bu puanlara bakılarak karar verilir. Bu testler klinik açıdan güvenilirliğini korusa da, hastaların test yaptırma motivasyonu ve beklentileri, test sırasında yaşadıkları yorgunluk ve teste olan ilgisizlikleri nedeniyle sonuçları manipülasyona oldukça açıktır.

Koku duyusu testlerin manipüle edilmeye açık olması sebebiyle araştırmacılar kişilerin koku alma yetisinin objektif olarak değerlendirilmesini sağlayacak yöntemlere ihtiyaç duymuşlar ve bu amaçla beynin koku uyarana verdiği elektrofizyolojik yanıtları incelemişlerdir (Gerd Kobal & Hummel, 1994). Bu yaklaşımda beynin koku uyarana verdiği ortalama yanıtların genlikleri ve bu genliklerin ortaya çıktığı zaman aralıkları kişilerin nörolojik durumlarının değerlendirilmesinde kullanılmıştır (Invitto vd., 2019, 2018; Morgan & Murphy, 2012). Fakat sağlıklı kişilerde bu yanıtların görülemiyor olabilmesi, fonksiyonel bozukluğun olduğu bilinen kişilerde ise bazen EEG yanıtlarının görülebiliyor olması bu tür elektrofizyolojik yanıtların güvenilirliğinin sorgulanmasına sebebiyet vermiştir (Lötsch & Hummel, 2006).

Koku algısına yönelik yenilikçi elektrofizyolojik sinyal işleme yöntemler bu alanda henüz yeni yeni uygulanmaya başlanmış (Bilal Orkan Olcay, 2014; C. H. Wu vd., 2012) ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda oldukça umut veren sonuçlar elde edilmiştir (Guducu vd., 2015; Kara Gulay, Demirel, Vahaplar, & Guducu, 2023). Bu anlamda Parkinson hastalığı özelinde yapılan koku duyusu temelli bir araştırmada beyin-bilgisayar ara yüzü araştırmalarında sıklıkla kullanılan sinyal işleme yöntemleri zamansal bir analiz çerçevesinde denenmiş ve belirli zaman dilimlerinde Parkinson hastalarıyla sağlıklı kişilerin koku uyarana verdiği elektrofizyolojik yanıt örüntülerinin anlamlı ölçüde farklı olduğu tespit edilmiştir (B Orkan Olcay vd., 2024).

Yukarıda söz edilen yenilikçi sinyal işleme yöntemleri koku duyusunun uyarı olarak verilerek Alzheimer hastalığı tanısının yapıldığı araştırmalarda da yüksek tanı başarıları elde edilmiştir (Fatemi, Aghajan, Vahabi, Afzal, & Sedghizadeh, 2022; B Orkan Olcay & Pehlivan, 2023; Sedghizadeh, Aghajan, Vahabi, Fatemi, & Afzal, 2022; Sedghizadeh vd., 2020). Bu araştırmalar beynin koku uyarana verdiği elektriksel yanıtın her EEG kanalı ve her frekans bandı için aynı anda başlayıp aynı anda sonlandığı kabul edilerek yapılmıştır. Yani, tüm beyin bölgelerinde ve tüm frekans bantlarında yanıtlar benzer zaman aralıklarında ortaya çıktığı kabul edilmiştir. Bu kabulün tam aksine beyinde sistematik bir zamanlama organizasyonunun varlığı, yani farklı frekans bantları ve farklı beyin bölgelerinde elektrofizyolojik yanıtlar birbirlerinden farklı zamanlarda başlayıp farklı uzunlukta süreler boyunca devam etmektedir (Hari & Parkkonen, 2015; Orkan Olcay, Özgören, & Karaçalı, 2021). Bunun kanıtı olarak yapılan bir beyin-bilgisayar ara yüzü araştırmasında farklı zaman dilimlerinden elde edilen EEG sinyal kesitleriyle elde edilen sınıflandırma başarıları zamansal organizasyonu dikkate almayan klasik yaklaşıma göre daha yüksek bulunmuştur (Orkan Olcay & Karaçalı, 2023).

Alzheimer hastalığı tanısı kapsamında beynin koku uyarana verdiği elektrofizyolojik yanıtların analizi ile elde edilen umut vaat eden sonuçlar, yenilikçi analiz yaklaşımları ile hastalığın erken tanısına olanak sağlaması olasıdır. Bu bağlamda beynin zamansal organizasyonunu dikkate alan yaklaşımlarla koku uyarana ile tetiklenen EEG sinyallerinin incelenmesi ve hastalığa ilişkin örüntülerin elde edilmesi erken tanı için oldukça önemli olabilir çünkü hastalık sebebiyle beyin bölgeleri arasındaki uyumlu davranış kaybolmakta ve farklı beyin bölgelerinde gözlenen elektriksel aktivitenin

karakteristiği önemli ölçüde değişmektedir (Sankari, Adeli, & Adeli, 2012; Shumbayawonda vd., 2020; Tahaei, Jalili, & Knyazeva, 2012). Özellikle, koku uyarısına verilen beyin tepkilerinin incelenmesi, beynin hastalık sebebiyle zamansal organizasyonunun nasıl değiştiiğini anlaşılmaya yardımcı olabilir ve hastalığın erken dönemlerindeki değişiklikleri tespit etmek için duyarlı bir yol olabilir. Bu yaklaşım, gelecekte Alzheimer hastalığının erken teşhisi ve müdahalesi için yeni bir kapı açabilir.

1.2. Araştırmanın Sorusu

Araştırma Sorusu-1: Sağlıklı ve Alzheimer hastası kişilerde, koku uyarısı verildikten sonra her bir EEG kanalında ve frekans bandında oluşan yanıt örüntülerinin başlangıç zamanı (Δt) ve devam ettiği süre (w) parametreleri ne kadar farklıdır ve bu zaman parametreleri ve bu parametreler kullanılarak elde edilen öznelilikler ile sağlıklı ve Alzheimer hastası kişiler ayırt edilebilir mi?

Araştırma Sorusu-2: Sağlıklı ve Alzheimer hastası kişilerde, koku uyarısı verildikten sonra her frekans bandında EEG kanalları arasındaki uyumlu davranışının başlangıç zamanı (Δt) ve uyumun devam ettiği süre (w) parametreleri ne kadar farklıdır ve bu zaman parametreleri ve bu parametreler kullanılarak hesaplanan öznelilikler ile sağlıklı ve Alzheimer hastası kişiler ayırt edilebilir mi?

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Sağlıklı ve Alzheimer hastası kişiler arasında koku uyarısı ile frekans bantlarında oluşan her bir EEG kanalındaki yanıt örüntülerinin ve EEG kanal çiftleri arasındaki uyumlu davranışın başlangıç zamanı (Δt) ve devam ettiği süre (w) anlamlı ölçüde birbirlerinden farklıdır ve bu zaman parametreleri ve bu zamanlarda hesaplanacak EEG sinyal öznelilikleri kullanılarak sağlıklı ve Alzheimer hastası kişiler ayırt edilebilir.

1.4. Araştırmanın Varsayımları

Araştırma çevrimiçi olarak internet ortamında paylaşılan veri seti üzerinden yürütülmüştür. Bu veri setinin kaydedildiği esnada aynı grup içindeki katılımcıların sağlık durumları, kayıt esnasındaki koşulları, kayıt sisteminde kullanılan EEG

elektrotlarının empedans stabilitesi, verilerin toplandıktan sonraki ön işleme süreçleri büyük ölçüde aynı olduğu varsayımıyla analizler yapılmıştır.

1.5. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmada kullanılan EEG veri setinin sadece 4 kanalından elde edilen sinyaller paylaşımına sunulduğu için katılımcıların koku uyarını verildiği esnasındaki tüm beyin bölgelerindeki nörolojik yanıtın zamansal organizasyonu incelenememiştir. Her bir kişiye farklı sayıda uyarın gönderilerek EEG sinyalleri kaydedildiği için, araştırma boyunca her kişi için hesaplanan EEG öznitelikleri benzer öteleme ve sapma değerine sahip değildir, yani hesaplamada kullanılan örnek sayısı farklılığının getirmiş olduğu bir hata söz konusudur. Ayrıca veri setinde sadece 24 katılımcının olmasından ötürü elde edilen bulguların daha geniş bir katılımcı kitlesi üzerinde yapılacak benzer araştırmalarda da aynı şekilde elde edilip edilmeyeceği belirsizdir.

1.6. Araştırmanın Amacı

Araştırma, sağlıklı ve Alzheimer hastası kişilerde koku uyarını ile tetiklenen beyin aktivitesindeki uyarana özgü karakteristik yanıtların gözlemlendiği zamanlamalar ve bu zamanlarda hesaplanacak özniteliklerle kişilerin nörolojik durumlarını sınıflandırmayı amaçlamaktadır.

Bu tez, koku testleri sırasında kaydedilen koku uyarını ile tetiklenmiş EEG sinyallerini analiz ederek Alzheimer hastalığının erken evrelerinin tespiti için klinik tanıya destek olabilecek bir ön-test olarak kullanılmasını amaçlamaktadır.

Genel Bilgiler

2.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, hafıza ve bilişsel işlev kaybının görüldüğü ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır ve demansın en yaygın türüdür. Başlangıçta koku duyusunda kayıp ve hafif bilişsel bozulmalar ile belirir (Knopman vd., 2021; Lane vd., 2018; Walker vd., 2021). İlerleyen aşamalarda bu belirtiler gitgide şiddetlenir ve sonunda hastanın yaşamını kaybetmesi ile sonuçlanır. Araştırmalar, 2050 yılına kadar Alzheimer hastalığının 113 milyon kişiyi etkileyebileceğini öngörmektedir (Mayeux & Stern, 2012). Bu artışın önüne geçmek için erken tanı için yenilikçi yöntemler üzerinde çalışılmaktadır (Babiloni vd., 2020; Breijyeh & Karaman, 2020). Mevcut yöntemlerin başarısızlığının sebebi, hastalık belirtilerinin sinsice, yani belirti vermeden başlaması ve hastalığın yavaş ilerlemesidir (Zou vd., 2016) ve bu yüzden mevcut yöntemler hastalığın ilerleyen evrelerinde tanı yapabilmektedir. Ayrıca, Alzheimer'ın diğer demans türleriyle benzer nöro-psikolojik test sonuçları göstermesi de doğru tanıyı zorlaştırmaktadır (Schreiter Gasser, Rousson, Hentschel, Sattel, & Gasser, 2008).

Alzheimer hastalığının en iyi bilinen patolojileri, beyin dokusunda ve serebrospinal sıvıda artan amiloid- β plakları ile hücre içinde hiper-fosforile tau proteinlerinden oluşan nörofibril ipliklerdir (Serrano-Pozo vd., 2011). Bu patolojiler, hastalığın erken evresinde entorhinal korteks ve hipokampus bölgelerinde görülür (Brier vd., 2016). Entorhinal korteks, koku ve hafıza süreçlerinde rol aldığından, hastalığın erken evrelerinde hafızayla birlikte koku duyusu da ciddi biçimde etkilenir (Devanand vd., 2015; Murphy, 2019; Schindler vd., 2017). Bu patolojilere ek olarak, sinaptik bağlantıların zayıflaması ve nöron kaybı da Alzheimer'ın diğer önemli patolojileridir (Reitz, Brayne, & Mayeux, 2011). Hastalığın ilerleyen evrelerinde tüm bu patolojiler tüm kortikal ve limbik bölgelere yayılır (Payne vd., 2022; Reitz vd., 2011). Hafıza problemleri, koku kaybı ve diğer amnestik semptomların başlangıcından itibaren hızla artması, kişilerde ilerleyen dönemde Alzheimer hastalığının gelişeceğine işaret eder (Kjelvik vd., 2021; Roberts vd., 2016). İlerleyen evrelerde, bu sorunlara ek olarak görsel-uzaysal yetenekler ve bilişsel fonksiyonlarda ciddi bozukluklar da görülür (Schindler vd., 2017).

Sağlıklı ve yeni Alzheimer tanısı konmuş kişiler arasındaki belirgin fark, Alzheimer hastalarında hafıza sorunlarına ek olarak dikkat dağınıklığı ve bilişsel performans kaybının görülmesidir. Bu belirtiler, sağlıklı yaşlı bireylerde de görülebilir (Rossini, Rossi, Babiloni, & Polich, 2007). Alzheimer hastalığının yaşla birlikte artan görülme sıklığı, bilişsel bozukluk belirtilerinin bu iki grup arasında karıştırılmasına neden olmaktadır (Reitz vd., 2011). Araştırmalar, 60 yaş üzerindeki bireyler arasında dünya genelinde 40 milyondan fazla Alzheimer hastası olduğunu ve bu sayının her 20 yılda iki katına çıkabileceğine işaret etmektedir (Scheltens vd., 2016). Gelişmekte olan ülkelerde Alzheimer tipi demansın görülme sıklığı, Avrupa ve Amerika gibi ekonomik refah düzeyi yüksek ve eğitim oranı yüksek ülkelere göre daha fazladır. Bu durum, bilimin ve sağlık teknolojilerinin yaygın hizmet sunabilmesine ve yüksek eğitim süresinin bilişsel süreçler üzerindeki olumlu etkisine bağlanmaktadır (Knopman vd., 2021). Avrupa ve Amerika'da son 20 yılda demans görülme sıklığının önemli ölçüde azaldığı bazı incelemelerde öne sürülmüştür (Larson, Yaffe, & Langa, 2013; Schrijvers vd., 2012).

Alzheimer hastalığının risk faktörlerinin belirlenmesi, bireysel ve toplumsal düzeyde hastalığın önlenmesine ve görülme sıklığının düşürülmesine katkı sunmaktadır. Araştırmalar, erken ve orta yaşta görülen iskemik kalp hastalığı ve felç gibi kardiyak ve serebral vasküler rahatsızlıkların Alzheimer hastalığına yol açan önemli etkenler olduğunu göstermektedir (Breijyeh & Karaman, 2020; Reitz vd., 2011; Weishaupt vd., 2003). Bunların yanı sıra, hipertansiyonun Alzheimer üzerindeki etkisi incelenmiş ve kan basıncındaki artışın kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü bozarak sinaptik bağlantılar ve nöron kayıplarına neden olduğu bildirilmiştir (Deane, Wu, & Zlokovic, 2004). Ayrıca, diyabet, obezite, sigara bağımlılığı, düşük eğitim seviyesi, kafa travması ve uzun süreli fiziksel ve zihinsel stres gibi faktörler, Alzheimer hastalığı riskini önemli ölçüde artırmaktadır (Bian vd., 2014; Gu, Ou, & Liu, 2022; Norton, Matthews, Barnes, Yaffe, & Brayne, 2014; Sharp & Gatz, 2011).

Alzheimer hastalığının genetik risk faktörleri arasında, sporadik tip Alzheimer hastalığında APOE ϵ 4 aleli, erken yaşta başlayan otozomal tip Alzheimer hastalığında ise APP, PSEN1 ve PSEN2 genleri önemli rol oynamaktadır (Bird, 2008; C. C. Liu, Kanekiyo, Xu, & Bu, 2013; Van Cauwenberghe, Van Broeckhoven, & Sleegers, 2016). APP genindeki duplikasyonlar ve fazla ekspresyon erken Alzheimer

hastalığının nedenlerindendir (Rovelet-Lecrux vd., 2006). Kalıtsal Alzheimer genellikle daha erken yaşta başlar ve başka demans türleriyle birlikte görülebilir (Knopman vd., 2021; Miltiadous vd., 2021). APOE ϵ 4 alelinin tek kopyası Alzheimer riskini 3-4 kat, çift kopyası ise 12-14 kat artırdığı bilinmektedir (Bird, 2008; Neuner, Julia, & Goate, 2020; Williamson, Goldman, & Marder, 2009). Ayrıca, APOE ϵ 4 aleli amiloid- β ve nörotoksin temizleme mekanizmalarını etkilerken (Bell vd., 2012), PICALM ve CLU genleri amiloid- β yıkımını etkiler (Maturana-Candelas vd., 2021). BIN1, CD2AP, FERMT2, CASS4, ve PTK2B gibi genler de Alzheimer riskini artıran başlıca genlerdir (Knopman vd., 2021; Kunkle vd., 2019).

Alzheimer hastalığının patogenezi hakkında önerilen başlıca mekanizmalar şunlardır: Amiloid kaskad hipotezi (Hardy & Selkoe, 2002), kolinerjik hasar hipotezi (Francis, Palmer, Snape, & Wilcock, 1999), nöronal sitoskelet hipotezi (Golde, 2006) ve oksidatif stres hipotezi (Gella & Durany, 2009).

Koku duyusu bozuklukları, birçok nörolojik hastalığın erken işaretçisi olarak kabul edilse de, farklı hastalıklarda koku duyusu bozukluklarının görülme sıklığı farklılık göstermektedir (Doty, 2012; Zou vd., 2016). Farklı demans türleri (Alzheimer, frontotemporal, vasküler ve Levy-body demans) arasında yapılan araştırmalarda, erken evrede koku duyusu bozukluklarının görülme olasılığı tüm tiplerde %90'ın üzerinde bulunmuştur (Rahayel, Frasnelli, & Joubert, 2012). Klinik koku testleri koku duyusunun algılama eşiği, tanıma ve ayırt etme yeteneklerini değerlendirir ve bu testler arasında UPSIT, Sniffin' Sticks, B-SIT, TODA ve CC-SIT gibi psikofiziksel testler bulunmaktadır (Doty & Agrawal, 1989; Doty, Marcus, & William Lee, 1996; G. Kobal vd., 1996; Payne vd., 2022). Bu testler, koku algısının duyuşal ve hafıza performanslarını değerlendirirken, elektrofizyolojik yöntemlerle koku duyusu henüz yeterince araştırılmamıştır.

Alzheimer hastalığının tanısında, elektrofizyolojik sinyallerin makine öğrenmesi yöntemleriyle analizi görece güncel bir yaklaşımdır (Poil vd., 2013). Bu yöntemler genellikle beyin bağlantılılığı (Babiloni vd., 2020), karmaşıklık (Ando, Nobukawa, Kikuchi, & Takahashi, 2021) ve enerji (Baik vd., 2022) gibi sinyal özniteliklerini tanı amaçlı kullanır. Ayrıca, EEG sinyallerinin zamansal davranışı analiz edilerek beyin davranışına dair önemli örüntüler keşfedilmiştir (Klein, Sauer, Jedynak, & Skrandies, 2006). Bu tezde, koku uyarının EEG sinyalleri üzerindeki etkilerini yenilikçi bir

zamansal analiz yaklaşımı inceleyen Alzheimer tanı yaklaşımı önerilmektedir. Bu yaklaşım, Alzheimer'ın koku duyusundaki zamansal organizasyon değişimlerini araştırarak hastalığın erken evrede tanısına katkıda bulunmayı hedeflemektedir.

2.2. Alzheimer Hastalığı Tanısı İçin Kullanılan Yaklaşımlar

Alzheimer hastalığının tanısında hafıza ve bilişsel performansları ölçen nöropsikolojik testler (Schindler vd., 2017), serebrospinal sıvıdaki patolojik protein birikintilerin analizi (Janelidze vd., 2020), ve nöro-görüntüleme teknikleri (Brier vd., 2016) sıklıkla kullanılmaktadır. Nöro-görüntüleme yöntemlerinden olan manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile hipokampus hacmindeki azalma ve serebral korteksin ak ve gri cevher tabakalarındaki kalınlık değişiklikleri izlenebilmektedir (Querbes vd., 2009; Uysal & Ozturk, 2020).

Alzheimer hastalığının tanısında henüz doğrulama aşamasında olan nöro-görüntüleme yöntemlerinden ikisi EEG ve MEG sinyalleridir (S. Yang, Bornot, Wong-Lin, & Prasad, 2019). Bu sinyallerden elde edilen öznitelikler ile sağlıklı ve Alzheimer hastası kişiler arasındaki elektrofizyolojik farklılıklar tespit edilmiş ve makine öğrenmesi yöntemleriyle bu öznitelikler kullanılarak tanıma yapılmıştır (Mirzaei & Adeli, 2022; Poil vd., 2013; Schreiter Gasser vd., 2008). Ancak, Alzheimer'ın tanısında kullanılacak M/EEG özniteliklerinin henüz standardize edilememiş olması ve önerilen yöntemlerin yeterli başarıyı gösterememesi nedeniyle bu nöro-görüntüleme yöntemleri klinik çalışmalarda henüz kabul görmemektedir (Babiloni vd., 2020). Kullanılacak EEG özniteliklerinin belirsizliği düşük sinyal/gürültü oranı ve farklı özniteliklerin farklı kişilerde değişen tanı performansları sergilemesi kaynaklıdır (Maestú vd., 2019). M/EEG temelli tanı yaklaşımlarının klinikte de tercih edilir hale gelmesi için birçok yenilikçi analiz yaklaşımı denenmiştir ve araştırmalar bu doğrultuda devam etmektedir (Aoki vd., 2023; Choi vd., 2023).

Alzheimer hastalığı ile ilgili yapılan EEG temelli araştırmalarda iki farklı türde öznitelik hesaplama yöntemi kullanılmaktadır (Babiloni vd., 2020). Birinci tür yaklaşımda her bir EEG kanalı ve frekans bandı için ayrı öznitelikler hesaplanırken, ikinci yaklaşımda EEG kanalları arasındaki uyumlu davranış ölçülür (Rodinskaia, Radinski, & Labuhn, 2022; Wen, Zhou, & Li, 2015). İlk yaklaşım özelinde güç spektrumu (Baik vd., 2022; Özbek, Fide, & Yener, 2021), zamansal istatistikler

(Miltiadows vd., 2021), karmaşıklık (Abásolo, Hornero, Espino, Álvarez, & Poza, 2006; Şeker, Özbek, Yener, & Özerdem, 2021), korelasyon boyutu (Jelles vd., 1999), fraktal boyut (Vicchiatti vd., 2023) ve EEG frekans istatistikleri (Garcés vd., 2013) gibi öznitelikler hesaplanırken ikinci yaklaşımda kanallar-arası karesel genlik uyumluluğu (Bian vd., 2014; Rodinskaia vd., 2022; Shen, Nadkarni, & Zappulla, 1999), dalgacık dönüşümü temelli uyumluluk (Vicchiatti vd., 2023), bağıl dalgacık entropisi (Frantzidis vd., 2014), faz kilitleme miktarı (Zhang vd., 2021), yönlü transfer fonksiyonu (Afshari & Jalili, 2017), çapraz korelasyon (Tahaei vd., 2012) ve genel uyumluluk indeksi (Wen vd., 2014) gibi öznitelikler hesaplanır.

Alzheimer hastalarının beyin bölgeleri arasındaki iletişim dinamiklerini inceleyen yenilikçi bir yaklaşım, bilişsel görevler sırasında beynin sergilediği durum geçiş dinamiklerinin analizidir (Koenig vd., 2024; Tait vd., 2020). Durum geçiş analizleri genellikle EEG sinyal enerjileriyle yapılıyor ise de, anlık frekanslar üzerinden elde edilen durum geçiş sıklıklarının Alzheimer hastası kişilerde sağlıklı kişilere kıyasla belirgin ölçüde azaldığı ve beynin belirli spektral durumlarda takılı kaldığı gösterilmiştir (Nobukawa, Ikeda, Kikuchi, & Takahashi, 2021).

Yukarıda açıklanan yöntemlerle elde edilen bulgular, Alzheimer hastalığının önemli bir patolojisi olarak kabul edilen beyin bölgeleri arasındaki "iletişim bozukluğu sendromu" hipotezini doğrulamaktadır (Stam & van Straaten, 2012; van Straaten & Stam, 2013). Bu bozukluğun, hastalığın ilerlemesiyle patolojilerin beynin genelinde görüldüğü ve bilişsel, hafıza ve sensöriyel süreçler ile dinlenme durumunda belirgin davranış değişikliklerine yol açtığı gözlenmiştir (Das & Puthankattil, 2020; Frantzidis vd., 2014). Bu değişiklikler genellikle θ ve α frekans bantlarından kaynaklandığı kabul edilse de, verilen dış uyaranlar ve bilişsel görevler farklı frekans bantları ve beyin bölgeleri üzerinde etkili olabilmektedir (Güntekin, Saatçi, & Yener, 2008). Ayrıca, EEG kanalları arasındaki uyumu hesaplayan ölçütlerdeki yöntemsel farklılıklar nedeniyle elde edilen bulgular ve tanı başarıları değişiklik göstermektedir (Greenblatt, Pflieger, & Ossadtchi, 2012; Sakkalis, 2011; Wen vd., 2015).

M/EEG temelli yaklaşımlar, zamansal açıdan yüksek çözünürlüklü analize imkan verdiğinden amiloid- β ve hiperfosforile tau patolojilerinden kaynaklanan nörolojik hasarları tespit edebilme yeteneği diğer tanı yöntemlerine göre daha fazladır. Patolojilerle ilişkilendirilen EEG öznitelikleri klasik tanı yöntemleriyle bulunan

özniteliklerle yüksek ilgileşim göstermektedir. Beyin bölgelerinin anatomik özellikleriyle de korelasyon gösteren bu elektrofizyolojik öznitelikler, demans türlerini yüksek başarıyla sınıflandırabilmektedir (Babiloni vd., 2014; Bian vd., 2014; Garcés vd., 2013; Maestú vd., 2019). Bu durum, EEG sinyallerinin zihinsel davranış ve nörolojik hastalıkların tanısındaki mevcut başarısı, yenilikçi araştırmalarda elde edilecek yöntemlerin etkili olabileceğini işaret etmektedir (Miltiadous vd., 2021; B Orkan Olcay vd., 2024; Orkan Olcay vd., 2021; Polverino vd., 2022; van der Zande vd., 2018).

Nörolojik hastalıkların M/EEG-temelli analizinde genellikle dinlenme durumunda kaydedilmiş sinyaller kullanılmaktadır (Bian vd., 2014; Hsiao, Chen, Wang, Yan, & Lin, 2014; Miltiadous vd., 2021). Alzheimer hastalarında dinlenme durumunda delta (0.5-4 Hz) ve teta (4-7 Hz) frekans bantlarında genlik artışı, alfa (8-13 Hz) ve beta (13-30 Hz) frekans bantlarında ise genlik azalışı gözlenir, bu durum "frekans yavaşlaması" olarak adlandırılır (Babiloni vd., 2020; Schreiter Gasser vd., 2008; Zhang vd., 2021). Ayrıca, beyin osilasyonlarının karmaşıklığındaki azalış, uyaran periyodları arası faz uyumluluğunun azalışı ve zamansal davranış karakteristiklerindeki değişimler de önemli bulgular arasındadır (Abásolo vd., 2006; Güntekin, Emek-Savaş, Kurt, Yener, & Başar, 2013; Montez vd., 2009; Shumbayawonda vd., 2020).

Ancak, Alzheimer hastalığı özelinde elde edilen bazı nörofizyolojik bulgular arasında uyumsuzluklar görülebilmektedir (Frantzidis vd., 2014; Miltiadous vd., 2021). Bu uyumsuzluklar; kişilerin yürüttüğü bilişsel süreçlerdeki farklılıklar, uyku-uyanıklık ve dikkatlilik durumlarındaki değişiklikler, kolinesteraz inhibitör ilaç kullanımı, analiz yöntemleri arasındaki farklılıklar ve hasta gruplarının demografik profillerindeki farklılıklardan kaynaklanabilmektedir (Maestú vd., 2019).

Dinlenme durumunda bireyler arasındaki farklı bilişsel süreçlerin etkisini minimize etmek için, EEG kaydı sırasında genellikle önceden belirlenmiş bilişsel görevler (Babiloni vd., 2020; Das & Puthankattil, 2020) veya çeşitli uyaranlar (kemosduyusal, işitsel, görsel, dokunsal) kullanılır (Fatemi vd., 2022; B Orkan Olcay & Pehlivan, 2023; Sedghizadeh vd., 2022; Vecchio & Määttä, 2011). Bu yöntemler ile beyin aktivitesini modüle edilerek daha belirgin öznitelikler çıkarılır ve bu sayede daha yüksek başarılı tanı yapılabilir (Lockwood, Vaughn, & Duffy, 2018). EEG temelli hafif bilişsel bozukluk çalışmalarında, motor ve sensoriyel aktiviteler kullanıldığında

tanı başarısı dinlenme durumuna göre daha yüksek bulunmuştur (Sharma, Kolekar, Jha, & Kumar, 2019). Ayrıca, işitsel uyaran paradigmasıyla yapılan grup kıyaslamalarında, işitsel hafıza bozukluklarının işitsel uyaran verilere elde edilen elektrofizyolojik yanıtlarla başarılı bir şekilde karakterize edilebildiği gösterilmiştir (Lindín, Correa, Zurrón, & Díaz, 2013).

2.3. Koku Duyusu ile Yapılan Elektrofizyolojik Araştırmalar

Koku duyusunu analiz etmek için psikofiziksel testlerin yanı sıra EEG sinyalleri de kullanılmaktadır. Bu tür araştırmalarda, koku uyararı verildikten sonra oluşan olay ilişkili potansiyellerin genlikleri ve bu potansiyellerin oluştuğu uyaran sonrası zaman aralıkları, kişilerin koku alma başarılarını değerlendirmek için kullanılır (Haehner, Hummel, & Reichmann, 2009; Huart, Rombaux, Hummel, & Mouraux, 2013; Rombaux, Mouraux, Keller, & Hummel, 2008). Genellikle, rastgele değişen uyaranlar-arası süre ile birkaç uyaran verildikten sonra elde edilen EEG sinyallerinin ortalaması hesaplanır ve oluşan olay ilişkili potansiyeller incelenir (Thomas Hummel vd., 2017; Whitcroft, Aziz, Croy, Schriever, & Hummel, 2017). Bu potansiyellerden genellikle N1, P1, P2 duyuşal bileşen, P2, N2 ve P3 ise bilişsel yani kognitif bileşen olarak düşünülür.

Bu potansiyellerin genlikleri, ilgili beyin bölgesinde oluşan aktivitenin yoğunluğunu; gecikmeleri ise bu beyin bölgesinin bilgiyi işlediği süreyi ve gecikmeyi ifade eder (Gerd Kobal & Hummel, 1994). Lundström ve ark. tarafından yapılan araştırmada P3 bileşeninin kokuların algılanan hoşluk derecelerinin ayırt edilmesinde (Lundström, Seven, Olsson, Schaal, & Hummel, 2006), başka bir çalışmada ise P3 ve N1 bileşenlerinin genlik ve gecikme değerlerinin, uyku apnesi kaynaklı koku algısı sorunlarının tespitinde kullanılabileceği bulunmuştur (Invitto vd., 2019).

Koku uyarısı ile tetiklenen beyin potansiyellerinin analizleri ile hangi beyin bölgelerinin hangi zaman dilimlerinde aktive olduğu ve bu beyin bölgelerinin diğer bölgeler ile nasıl bir uyum içinde olduğu incelenmiştir (Lascano, Hummel, Lacroix, Landis, & Michel, 2010). Elde edilen sonuçlar, koku uyarısı ile açığa çıkan beyin aktivasyon örüntülerinin bölgelerinin zamanlamalarını ve bu aktivasyonların hangi frekans bantlarında meydana geldiğini ortaya koymuştur (Mignot vd., 2024). Bu çalışmalar, koku duyusunun algılanmasında ve kortikal düzlemde işlenmesindeki

rollerini keşfetmeye yönelik önemli bilgiler sunmaktadır (Dikeçligil vd., 2023; Jiang vd., 2017; Q. Yang vd., 2022).

Elektrofizyolojik yöntemlerle koku duyusunun değerlendirilmesi, Sniffin' Stick, UPSIT ve B-SIT gibi psikofiziksel testlere kıyasla nörolojik hastalıkların tanısında daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (Lötsch & Hummel, 2006). Parkinson (B Orkan Olcay vd., 2024; Tremblay vd., 2019; Tremblay & Frasnelli, 2021; Wang vd., 2022), Alzheimer (Fatemi vd., 2022; Morgan & Murphy, 2002, 2012; Murphy, 2019), multipl skleroz (Caminiti vd., 2014), epilepsi (T Hummel vd., 1995) ve diğer nörolojik hastalıklarda bu potansiyeller tanı için kullanılmış ve yüksek başarılar elde edilmiştir (Brämerson vd., 2008). Ancak, sağlıklı koku duyusuna sahip kişilerde koku duyusuyla ilişkili potansiyellerin elde edilememesi, zamanlamalarda görülen büyük sapmalar veya fonksiyonel anosmi gözlenen bireylerde bu potansiyellerin oluşabiliyor olması gibi sorunlar görülebilmektedir (Lötsch & Hummel, 2006). Bu sorunların önüne geçebilmek için entropi analizi (Güdücü vd., 2019), dalgacık dönüşümü (Guducu vd., 2015; Huart, Rombaux, Hummel, vd., 2013; Schriever vd., 2017), deneysel mod ayrıştırma (C. H. Wu vd., 2012), bağlantılılık analizi (B Orkan Olcay vd., 2024), frekans-frekans uyumluluğu (Fatemi vd., 2022) gibi ileri sinyal analizi yaklaşımları kullanılmıştır. Bu yaklaşımlar, her ne kadar beyin elektriksel aktivitesini karakterize etmede başarılı olsalar da, beynin uyarana/aktiviteye özgü sistematik zamansal organizasyonunu dikkate almamaktadır.

2.4. Koku Duyusunun Alzheimer Hastalığı ile İlişkisi

Alzheimer hastalığının erken bulgularından biri koku duyusundaki kayıptır (Murphy, 2019; Walker vd., 2021). Hastalığın erken evrelerinde koku duyusuyla ilgili bulbus olfaktoryus, entorhinal korteks, transentorhinal korteks, piriform korteks ve hippokampus gibi bölgelerde nörofibril iplik patolojisi, amiloid- β plak birikimi, nöroinflamasyon ve nöron kaybı gözlemlenmiştir (Devanand vd., 2015; Jung, Shin, & Lee, 2019; Kjelvik vd., 2021; Masurkar & Devanand, 2014; Walker vd., 2021). Olfaktör sistem, asetilkolin, glutamat, GABA ve dopamin gibi nörotransmitterleri barındırır (K. Yang vd., 2023). Alzheimer'da koku kaybına sebep olan bir diğer faktör nörotransmitter sistemindeki bozulmadır. Kolinerjik nöronların yok olmasına bağlı olarak asetilkolin eksikliği, koku duyusu ve bilişsel süreçlerin bozulmasına neden olur

(Walker vd., 2021). Piriform korteksteki kolinerjik nöronlar, koku duyularının ayrıştırılmasında önemli rol oynar (Chapuis & Wilson, 2013). Donepezil gibi kolinesteraz inhibitörleri ve asetilkolin agonist ajanların kullanıldığı terapilerde koku duyusunda önemli iyileşmeler görülmektedir (Chapuis & Wilson, 2013). Bu bulgular, koku duyusunun hastalığın ilerleyişini ve terapilerin etkinliğini takip etmek açısından önemli bir belirteç olduğunu vurgulamaktadır. Buna görüşe paralel olarak, koku testlerinin Alzheimer hastalığının ilerleyişini/gerilemesini bilişsel ve hafıza testlerine kıyasla daha etkin bir şekilde takip edebildiği gösterilmiştir (Masaoka vd., 2013; Roberts vd., 2016). Hastalığın erken evresinde koku tanıma başarısındaki azalmalar, klinik evrede ise koku algılama eşiğinin yükseldiği bilinmektedir (Zou vd., 2016). Ancak, bazı araştırmalarda eşik seviyeleriyle ilgili farklı sonuçlar bulunmuştur (Wilson vd., 2009). Bu farklılıkların, deneysel yaklaşımlar ve araştırmalarda kullanılan Alzheimer hastası kişilerin hastalığın farklı derecesinde ve farklı yaşlarda olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Alzheimer dışında Parkinson (Kara Gulay vd., 2023; Masurkar & Devanand, 2014; B Orkan Olcay vd., 2024), şizofreni ve multiple skleroz gibi nörolojik hastalıklarda da koku duyusunda gerilemeler tespit edilmiş ve bu hastalıklarda tanı amaçlı psikofiziksel ve elektrofizyolojik yöntemler kullanılmıştır. Parkinson hastalarında koku kayıpları genellikle bulbus olfaktoryus hacminin azalışından kaynaklanırken, Alzheimer'da hem periferik hem de üst seviyedeki hafıza ve bilişsel merkezler etkilenmektedir (Fullard, Morley, & Duda, 2017; Rahayel vd., 2012). Üst seviye kortikal merkezlerde gerçekleştirilen koku tanıma işleminin deneysel araştırmalarında, Alzheimer hastalarında elde edilen başarılar sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur (Rahayel vd., 2012). Ayrıca, Alzheimer hastalarının koku duyusu kaybı, hafif bilişsel bozukluk tanısı almış hastalara göre daha belirgin bir şekilde gözlemlenmiştir (Jung vd., 2019).

Alzheimer hastalığının cinsiyet üzerindeki etkilerini inceleyen bir araştırmada, erkeklerin kadınlardan daha belirgin koku duyusu kaybı yaşadığı tespit edilmiştir. Bunun, kadınların olfaktör bulbusunda daha fazla hücre bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Doty vd., 1984). Dintica ve ark. tarafından yapılan boylamsal bir araştırmada, koku tanıma testindeki başarıların ilerleyen zamanlardaki bilişsel performans düşüşüyle ilintili olduğu gösterilmiştir (Dintica vd., 2019). Ayrıca, bu

başarı skoru ile fusiform girus, hipokampus ve entorhinal korteks gibi bölgelerin hacimleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bilişsel bozulmanın olmadığı kişilere uygulanan koku tanıma testlerinde düşük başarı gösteren kişilerde ilerleyen dönemlerde hafif bilişsel bozulma veya Alzheimer belirtileri gözlenmiştir (Devanand vd., 2015).

2.5. Koku Uyaranı ile Tetiklenen EEG Sinyalleri ile Alzheimer Hastalığı Araştırmaları

Koku uyarılarıyla tetiklenen EEG sinyalleri, nörolojik durumların incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem, beynin uyarana verdiği yanıt genlikleri ve gecikmeleri öznitelik olarak kullanır (Morgan & Murphy, 2002; Wetter & Murphy, 2001). Ancak, bu özniteliklerin hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer gibi hastalıkları ayırt etme başarısı değişkenlik göstermektedir (Invitto vd., 2019; Morgan & Murphy, 2002; Peters vd., 2003). Son yıllarda, EEG sinyallerinin Hjorth parametreleri, karmaşıklık, faz-genlik uyumu, kanallar-arası spektral uyumluluk ve faz-faz uyumluluk gibi özniteliklerin kullanılması önerilmektedir (Fatemi vd., 2022; B Orkan Olcay & Pehlivan, 2023; Sedghizadeh vd., 2022). Bu yöntemler, uyarı sonrası sabit bir gecikmede sabit uzunluklu bir zaman penceresi içinde EEG özniteliklerinin hesaplanmasını temel alır. Görsel uyarılar gibi farklı uyarıların tetiklediği beyin potansiyellerinin analizi için de benzer yaklaşımlar kullanılmıştır (Başar, Schmiedt-Fehr, Öñiz, & Başar-Eroğlu, 2008; Jin, Allison, Wang, & Neuper, 2012). Ancak, koku duyusu temelli Alzheimer hastalığı tanı araştırmalarının eksikliği ve mevcut yöntemlerin başarı anlamında yetersizliği nedeniyle, bu yaklaşımlar henüz yeterince ilgi görmemiştir. Alzheimer hastalığının ilk belirtisinin koku duyusunda kayıpların olması ve yenilikçi EEG sinyal analiz yöntemlerinin umut veren sonuçlar sunması, bu tezin ana motivasyonunu oluşturmaktadır (Fatemi vd., 2022; Bilal Orkan Olcay, 2014).

Gereç ve Yöntem

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu tezde tasarlanan araştırma tipi, olgu ve değişkenler arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaran ve tanıma amaçlı öznitelik olarak kullanan kesitsel bir araştırmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma, 11 Alzheimer hastası ve 13 sağlıklı bireyden önceden toplanmış olan koku uyararı ile tetiklenmiş elektroensefalografi sinyallerinin bilgisayar ortamında işlenerek öznitelik çıkarma-sınıflandırma üzerinedir. Araştırmaların büyük bir kısmı İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü Biyomedikal Bilgi İşleme Laboratuvarı'nda ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda gerçekleşmiştir. Araştırma 25 Eylül 2023 tarihinde başlayarak 06.05.2024 tarihinde sonuçlanmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Bu araştırmada kullanılan veriseti çevrimiçi olarak internet ortamında paylaşılan kişilerin koku uyararıyla tetiklenen EEG sinyallerinin ve MMSE ve UPSIT klinik test skorlarının bulunduğu bir veri setidir (Fatemi vd., 2022; Sedghizadeh vd., 2022, 2020). Veri seti toplamda 11 Alzheimer hastası ve 13 sağlıklı kişiden oluşmaktadır. İnternette açık şekilde paylaşılan bu veri setinin indirilip kullanılması için herhangi bir izin süreci gerekmemektedir.

3.4. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

Araştırmanın bağımsız değişkenleri kişilerin nörolojik durumlarıdır. Kişilerin Alzheimer hastası olup olmaması durumunu ifade etmektedir. İlk araştırma sorusu için araştırmanın bağımlı değişkenleri her bir kanaldan ve frekans bandından elde edilen uyaran öncesi ve sonrası arasındaki karakteristik bağıl enerji uzaklığının görüldüğü zaman gecikmesi (Δt_i^f), devam ettiği süre (w_i^f), bu zamanlarda periyodlar üzerinden hesaplanan ortalama uzaklık (μ_i^f), uzaklığın standart sapması (σ_i^f), ve kartiller arası uzaklığıdır (IQR_i^f). İkinci araştırmanın bağımlı değişkenleri ise kanalları arası uyaran sonrası gözlenen uyumlu davranışın her frekans bandı için uyaran öncesi göre

farklılaştığı en uzun zaman diliminin bağladığı zaman gecikmesi ($\Delta t_{i,j}^f$), devam ettiği süre ($w_{i,j}^f$) ve bu zaman dilimi içinde hesaplanmış ortalama uyum ($\mu_{i,j}^f$) dur.

3.5. Araştırmada Kullanılan Veri Seti

Bu araştırmada, ‘Mendeley Data’ internet sitesinde 2019 yılında çevrimiçi olarak paylaşılmış bir elektroensefalografi (EEG) veri seti kullanılmıştır (Sedghizadeh vd., 2019). Veri seti, 13 sağlıklı ve 11 Alzheimer hastası olan toplamda 24 katılımcıyı içermektedir ve bu katılımcılar ortalama yaşları 72.1 ± 9.0 dur. Katılımcıların %54.25'i kadındır. Bu 24 kişilik katılımcı grubundaki kişiler, Tahran'daki Ziaieian Hastanesi'ne hafıza sorunları nedeniyle başvuran kişilerdir. Katılımcıların sorunlarını belirlemek için, iki nörofizyoloji uzmanı, kör bir şekilde çeşitli ön testler gerçekleştirmiş ve katılımcıların şikâyetlerini dinleyerek kayıt altına almıştır. Ardından, bir nörolog tarafından katılımcılar muayene edilmiş ve NIA-AA değerlendirme ölçütlerine göre Alzheimer hastalığı olasılığı yüksek olan kişiler saptanmıştır. Katılımcıların demografik bilgileri önceki çalışmalarda detaylı olarak paylaşılmıştır (Fatemi vd., 2022; Sedghizadeh vd., 2020).

Veri setinde bulunan sağlıklı ve Alzheimer hastası kişilerin yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p \leq 0.05$). Bu farkın önüne geçebilmek için araştırma boyunca elde edilen EEG özniteliklerinin ve klinik test skorlarının yaş ile değişip değişmediği Spearman rank korelasyonu ile belirlenmiştir. Sağlıklı kişilerin yaşı ile sağlıklı kişilerden hesaplanan öznitelik arasında anlamlı ölçüde uyum görüldüğü takdirde genelleştirilmiş lineer model ile sağlıklı kişilerden hesaplanan eğilim tüm verisetinden kaldırılmaya (*ing. detrending*) çalışılmıştır.

Olfaktometre deneyleri sırasında, katılımcılara laboratuvar ortamında %75 sıklıkla limon kokusu ve %25 sıklıkla gül kokusu uyaranları sunularak seyrek uyaran paradigması uygulanmıştır. EEG sinyalleri, bu kokular katılımcıların burunlarına kurulu bir düzenek ile gönderildiği esnada kaydedilmiştir. EEG sinyalleri, saçlı kafa derisine 10-20 sistemine uygun olarak yerleştirilen 32 adet elektrottan kaydedilmiştir. Fakat çevrimiçi paylaşımda sadece 4 adet kanaldan (Fp1, Fz, Cz, Pz) elde edilen EEG sinyalleri mevcuttur. EEG sinyallerinin örnekleme frekansı 200 Hz'dir. Sinyaller

bağımsız bileşen analizi yapılarak nöral kaynaklı olmayan gürültülerden arındırılmış ve ardından 0.5-40 Hz frekans bandına filtrelenmiştir.

Her uyaran periyodu uyaran gönderilmeden önceki 1 saniye ve uyaran gönderildikten sonraki 2 saniyelik zaman dilimini kapsayan EEG sinyallerinden oluşmaktadır. Kişilere aynı sayıda uyaran gönderilerek uyaran periyodlar kaydedilmiştir fakat uyaran periyotlarındaki düşük sinyal/gürültü oranı nedeniyle kişilerin bazı periyodlar atılmıştır. Bu sebeple paylaşılan veri setinde her bir kişiden kaydedilen uyaran periyodları sayısı aynı değildir. Araştırma boyunca sadece limon kokusu gönderilen uyaran periyotları kullanılmıştır.

3.6. Araştırmada Kullanılan Matematiksel Yöntemler

3.6.1. Sürekli Dalgacık Dönüşümü

Sürekli dalgacık dönüşümü, $x(t)$ ile ifade edilen bir zaman sinyalinin, $\psi(t)$ ile ifade edilen ana dalgacık fonksiyonunun zaman düzleminde kaydırılmasıyla ve daraltılıp genişletilmesiyle elde edilen dalgacık fonksiyonuyla konvolüsyonu hesaplanarak kendisini oluşturan frekans bileşenlerine ayrıştırılması işlemidir (Debnath & Shah, 2015; Mallat, 1999). Herhangi bir $x(t)$ sinyalinin sürekli dalgacık dönüşümü matematiksel olarak

$$W_x(t, a) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{+\infty} x(\tau) \psi^*\left(\frac{\tau - t}{a}\right) d\tau \quad (1)$$

eşitliği ile ifade edilmektedir. Denklem (1)'de dalgacık fonksiyonunun parametreleri olan t ve a sırasıyla zamanda ötelenme ve daralma (skala) parametreleridir. Skala parametresiyle frekans arasında $f = \frac{F_c F_s}{a}$ şeklinde bir ilişki bulunmaktadır (Emre Cek, Ozgoren, & Acar Savaci, 2010; Glaba vd., 2023). Bu denklemde görülen f parametresi sinyalin analiz edilmek istenildiği frekans noktasını, F_c kullanılan dalgacık fonksiyonunun frekansını ve F_s ise $x(t)$ sinyalinin örnekleme frekansını temsil etmektedir. Yukarıda verilen t ve a parametrelerinin değiştirilmesiyle elde edilen dalgacık fonksiyonu Denklem (1)'de kullanılarak $x(t)$ sinyalinin farklı t zamanları

için frekans analizi yapılabilir (O. A. Rosso, Martin, Figliola, Keller, & Plastino, 2006).

Dalgacık dönüşümü sonucu elde edilen $W_x(t, f)$ dalgacık katsayılarının her birinin karesi alınarak sinyalin herhangi bir t anında ve f frekansında taşımakta olduğu güç hesaplanabilir (Alexander E. Hramov, Alexey A. Koronovskii, Valeri A. Makarov, Alexey N. Pavlov, & Evgenia Sitnikova, 2015). Bu sayede analiz edilen sinyalin farklı zaman dilimlerinde sahip olduğu enerjinin farklı frekans noktalarına veya frekans bantlarına nasıl dağıldığı bilgisi de elde edilebilir. Herhangi bir $x(t)$ sinyalinin bir t anından Δt kadar uzakta bulunan w uzunluklu bir zaman penceresi ve $[f_a, f_b]$ frekans aralığı içinde taşıdığı toplam enerji

$$E_{[f_a, f_b]}^{\Delta t, w}(t) = \sum_{m=0}^{\frac{(f_b - f_a)}{\Delta f} \frac{w}{F_s}} \sum_{\eta=0}^{\frac{w}{F_s}} |W_x(t + \Delta t + \eta F_s, f_a + m \Delta f)|^2 \quad (2)$$

şeklinde hesaplanabilir. Denklem (2)'deki eşitlikte Δf frekans adım aralığını, F_s sinyalin örnekleme frekansını temsil etmektedir. Yine aynı zaman penceresi içindeki toplam enerji $E_{toplama}^{\Delta t, w}(t)$ analiz için önceden belirlenmiş en küçük ve en büyük frekans değerleri Denklem (2)'de sırasıyla f_a ve f_b yerine yazılmasıyla ($f_a = f_{min}$ ve $f_b = f_{maks}$) hesaplanabilir. Bu iki enerji değeri kullanılarak herhangi bir zaman penceresi içinde frekans bantlarının yada frekans noktalarının sahip olduğu bağlı enerji

$$\Gamma_{[f_a, f_b]}^{\Delta t, w}(t) = \frac{E_{[f_a, f_b]}^{\Delta t, w}(t)}{E_{toplama}^{\Delta t, w}(t)} \quad (3)$$

eşitliğiyle elde edilebilir (Emre Cek vd., 2010; Mooij, Frauscher, Amiri, Otte, & Gotman, 2016; Osvaldo A. Rosso vd., 2001).

Araştırmada önerilen ilk yaklaşımda koku uyarını verilmeden önce gözlenen beyin aktivitesinin frekans bantlarına göre enerji dağılımı ile koku uyarını verildikten sonraki enerji dağılımı arasındaki istatistiksel uzaklık öznel olarak hesaplanarak kişilerin sınıflandırması amacıyla kullanılmaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta uyaran öncesi-uyaran sonrası arası uzaklığın hesaplanması için kullanılacak olan

bağıl enerji nokta (frekans noktası) sayısı, yani dağılım vektörlerinin boyutlarıdır. Dağılım vektörlerinin boyutu arttıkça hesaplanan uzaklığın hangi frekans noktalarından kaynaklandığını kestirmek zorlaşacak ve dolayısıyla birbirinden farklı dağılım vektörlerinden aynı uzaklık elde edilebilecektir. Bunun önüne geçmek için

alternatif bir yaklaşım benimsenmiştir. Bu yaklaşımımızda $\begin{bmatrix} E_{\delta_1}^{\Delta t, w} \\ E_{\delta_2}^{\Delta t, w} \end{bmatrix}$, $\begin{bmatrix} E_{\theta_1}^{\Delta t, w} \\ E_{\theta_2}^{\Delta t, w} \end{bmatrix}$, $\begin{bmatrix} E_{\alpha_1}^{\Delta t, w} \\ E_{\alpha_2}^{\Delta t, w} \end{bmatrix}$,

$\begin{bmatrix} E_{\beta_1}^{\Delta t, w} \\ E_{\beta_2}^{\Delta t, w} \end{bmatrix}$ ve $\begin{bmatrix} E_{\gamma_1}^{\Delta t, w} \\ E_{\gamma_2}^{\Delta t, w} \end{bmatrix}$ olacak şekilde iki boyutlu 5 adet enerji vektörü elde türetilmiştir.

Bu vektörlerde görülen $E_{\delta_{1/2}}^{\Delta t, w}$, $E_{\theta_{1/2}}^{\Delta t, w}$, $E_{\alpha_{1/2}}^{\Delta t, w}$, $E_{\beta_{1/2}}^{\Delta t, w}$ ve $E_{\gamma_{1/2}}^{\Delta t, w}$ ilgili frekans bantlarının düşük (1) ve yüksek (2) frekans noktalarının toplamından elde edilen enerjiyi ifade etmektedir (Osvaldo A. Rosso, 2007; Osvaldo A. Rosso vd., 2001). Uyarın öncesi sabit bir zaman aralığındaki enerji dağılımı ve uyarın sonrası farklı $(\Delta t, w)$ parametre ikilileri için hesaplanan enerji dağılımlarının uzaklıkları iki boyutta hesaplanmış ve böylelikle yüksek boyuttan kaynaklanan belirsizlik problemi aşılmaya çalışılmıştır.

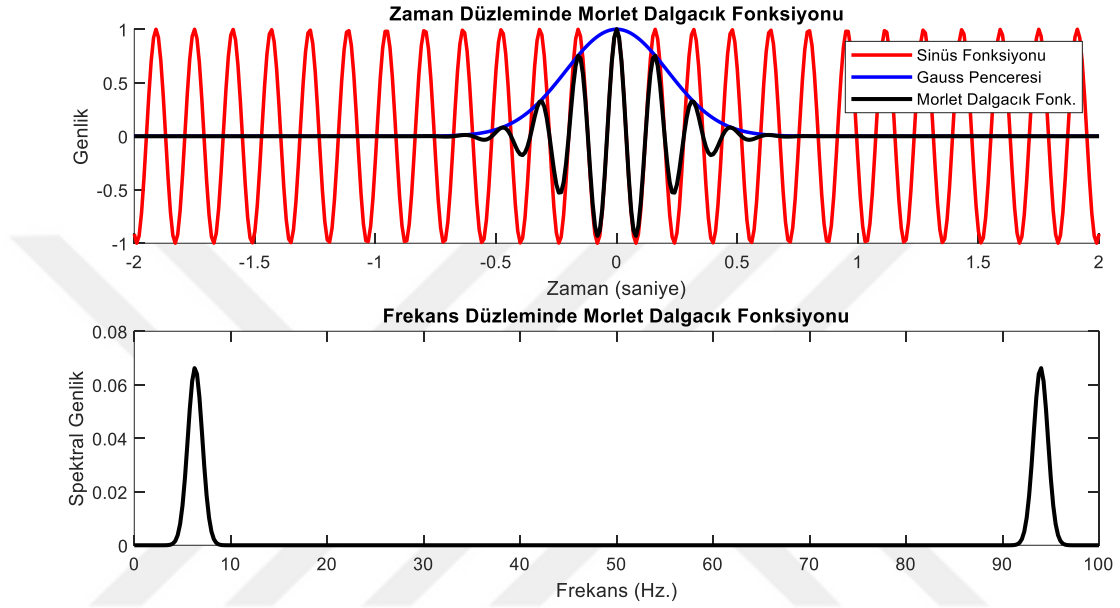
Bu araştırmada EEG sinyalinin frekans bantlarının çözülmesi için ana dalgacık fonksiyonu olarak analitik Morlet dalgacık fonksiyonu kullanılmıştır. Bu dalgacık fonksiyonunun tercih edilme sebebi hem EEG hem de diğer biyolojik verilerin analizinde başarılı sonuçlar elde edilmiş olmasıdır (Alexander E. Hramov vd., 2015; Khalaf, Sejdic, & Akcakaya, 2019; Makarov vd., 2018; Poza vd., 2014). Matematiksel olarak analitik Morlet dalgacık fonksiyonu

$$\psi(t) = e^{2i\pi f t} e^{-t^2/2\sigma^2} \quad (4)$$

şeklinde ifade edilmektedir (Michael X. Cohen, 2019; Mallat, 1999). Denklem (4)'te f dalgacığın frekansını, σ terimi ise kompleks sinüsoidal fonksiyonu modüle eden Gauss penceresinin zaman düzlemindeki açıklık miktarını ifade eder. Şekil 1'de hem zaman hem de frekans düzleminde 5 Hertzlik frekansa sahip sinüzoidal sinyalin, Gauss penceresinin ve bunların modülasyonu ile elde edilen Morlet dalgacık fonksiyonunun zamansal gösterimi bulunmaktadır.

Bu araştırmada EEG sinyallerinin zaman-frekans analizinde 1 Hertz'den 40.5 Hertz kadar σ açıklığı doğrusal olarak değişen Gauss penceresi ile modüle edilmiş analitik

Morlet dalgacığı dönüşüm için kullanılmıştır (Michael X. Cohen, 2019; Gyurkovics, Clements, Low, Fabiani, & Gratton, 2021). Akabinde, önceki araştırmalara da uygun olarak, her bir EEG frekans bandının içinde kalan frekans noktaları yukarıda anlatıldığı gibi toplanarak her bandın düşük ve yüksek frekans bileşenlerinin (örn. $E_{\delta_{1/2}}^{\Delta t, w}$) bağıl enerjileri hesaplanmış ve EEG sinyalinin karakterize edilmesi için kullanılmıştır.



Şekil 1. Zaman ve frekans düzleminde 5 Hertzlik frekansa sahip bir Morlet dalgacık fonksiyonunun gösterimi. Oluşturulan sinyalin örnekleme frekansı 100 Hz'dir.

Bu araştırma kapsamında yapılan tüm hesaplamalar literatürle uyumlu olması açısından δ : [1 3.5], θ : [4 7], α : [8 12.5], β : [13 30] ve γ : [31 40.5] Hertz frekans bantları için ayrı ayrı olacak şekilde yapılmıştır. Düşük ve yüksek frekanslı iki boyutlu bağıl enerji vektörlerinin elde edilmesi için dalgacık dönüşümünde ilgili bant aralığının içine düşen frekans noktaları eşit bir şekilde ikiye bölünmüş yüksek ve düşük frekanslarda olan noktalar toplanarak her bir frekans bandı için yüksek ve düşük frekans alt-bantlarını temsil eden bileşenler elde edilmiştir.

3.6.2. İki Dağılım Arasındaki Uzaklığın Hesaplanması

Bu çalışmada sürekli dalgacık dönüşümünden elde edilen EEG sinyali enerjisinin uyaran öncesinde ve sonrasında belirlenen zaman pencereleri içinde frekanslara göre

dağılımlarının arasındaki benzerliği ölçecek çeşitli istatistiksel uzaklık ölçütleri kullanılmıştır (Basseville, 2013). Bu bölümde kullanılan uzaklık ölçütlerinin matematiksel detaylarına yer verilmektedir.

3.6.2.1. Kullback-Liebler Diverjansı

Bir x rastgele değişkeni için elde edilmiş iki farklı dağılım olan $\Gamma(x)$ ve $P(x)$ 'nin arasındaki Kullback-Liebler diverjansı

$$U_{KL}(\Gamma||P) = \int_{-\infty}^{+\infty} \Gamma(x) \log \frac{\Gamma(x)}{P(x)} dx \quad (5)$$

şeklinde hesaplanır (Gao vd., 2019; Kullback & Leibler, 1951). Burada $\log(\cdot)$ doğal logaritma fonksiyonunu ifade etmektedir.

3.6.2.2. Bhattacharyya Uzaklığı

Bir x rastgele değişkeninin birbirinden farklı $\Gamma(x)$ ve $P(x)$ dağılımları arasındaki Bhattacharyya uzaklığı

$$U_B(\Gamma||P) = -\log \left(\int_{-\infty}^{+\infty} \sqrt{\Gamma(x)P(x)} dx \right) \quad (6)$$

ile hesaplanabilir (Bhattacharyya, 1946).

3.6.2.3. Hellinger Uzaklığı

Bu uzaklık ölçütüyle x rastgele değişkenine bağlı $\Gamma(x)$ ve $P(x)$ dağılımları arasındaki Hellinger uzaklığı

$$U_H(\Gamma||P) = \frac{1}{\sqrt{2}} \left\| \sqrt{\Gamma(x)} - \sqrt{P(x)} \right\| \quad (7)$$

şeklinde bulunur (Hellinger, 1909). Yukarıdaki denklemde $\|\cdot\|$ öklit normu hesaplama işlemini ifade etmektedir.

3.6.2.4. Renyi'nin α -Diverjansı

Renyi'nin α -diverjansı, matematiksel olarak Kullback-Liebler diverjansının genelleştirilmiş hali olarak bilinmektedir. Bu yaklaşımla bir x rastgele değişkenine ait iki farklı dağılım olan $\Gamma(x)$ ve $P(x)$ arasındaki α parametresine bağlı Renyi diverjansı

$$U_{Renyi-\alpha}(\Gamma||P) = \frac{1}{\alpha-1} \log \left(\int_{-\infty}^{+\infty} \Gamma(x) \left(\frac{\Gamma(x)}{P(x)} \right)^{\alpha-1} dx \right) \quad (8)$$

şeklinde hesaplanmaktadır (Principe, 2010). Denklem (8)'deki α terimi dağılımlar arasındaki uzaklığın ölçümdeki önemini belirlemeye yarayan bir parametre olarak ifade edilmektedir (W. Liu, Pokharel, & Principe, 2007). Genellikle EEG analizlerinde α parametresi 2 olarak kullanıldığından araştırmamızda da $\alpha = 2$ olarak tercih edilmiştir (De La Pava Panche, Alvarez-Meza, & Orozco-Gutierrez, 2019).

3.6.2.5. χ^2 -Diverjansı

Bir rastgele x değişkeninden elde edilen birbirinden farklı $\Gamma(x)$ ve $P(x)$ dağılımlarının χ^2 -diverjansı

$$U_{\chi^2}(\Gamma||P) = \int_{-\infty}^{+\infty} \left(\frac{\Gamma(x)^2}{P(x)} - 1 \right) dx \quad (9)$$

eşitliği ile hesaplanabilir (Basseville, 2013).

3.6.2.6. Vektörler-Arası Açısal Uzaklık

Yukarıda verilen uzaklık ölçütlerinde x rastgele değişkeninin farklı dağılımları olarak verilen $\Gamma(x)$ ve $P(x)$ değişkeni frekans olan eşit uzunluklu iki vektör olarak da düşünülebilir. Bu iki dağılım vektörünün arasındaki açısal uzaklık (Sargolzaei, Cabrerizo, Goryawala, Eddin, & Adjouadi, 2015)

$$U_{\phi}(\Gamma||P) = \cos^{-1} \left(\frac{\langle \Gamma, P \rangle}{\|\Gamma\| \|P\|} \right) \quad (10)$$

şeklinde bulunur. Yukarıdaki denklemde $\langle \cdot, \cdot \rangle$ iki vektörün noktasal (iç) çarpımlarını hesaplayan fonksiyondur.

3.6.2.7. İlintropi Temelli Uzaklık Ölçütü

İlintropi yöntemi iki rastgele değişken arasındaki hem zamansal hemde olasılıksal dağılımı dikkate alarak istatistiksel korelasyon hesaplayan bir yaklaşımdır (Principe, 2010; Santamaría, Pokharel, & Principe, 2006). Genel olarak iki rastgele değişkenin her biri bir çekirdek fonksiyonu ile çekirdek üretilen Hilbert uzayında bir rastgele değişkene dönüştürülerek işlemler yapılmaktadır. Bu uzayda türetilen bir uzaklık ölçütü ise ilintropi temelli uzaklıktır. $\Gamma = [\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \dots, \gamma_N]^T$ ve $P = [\rho_1, \rho_2, \dots, \rho_N]^T$ vektörlerinin ilintropi temelli uzaklığı

$$U_{ilintropi}(\Gamma||P) = \sqrt{\kappa(0) - V(\Gamma, P)} \quad (11)$$

şeklinde hesaplanmaktadır (W. Liu vd., 2007). Bu eşitliğin sağ tarafındaki $\kappa(z) = e^{-\xi \|z\|}$ Laplacian çekirdek fonksiyonudur ve daha önceki EEG temelli araştırmalarda kullanılmıştır (B. Orkan Olcay & Karaçalı, 2019). $V(z_1, z_2)$ ise ilintropi fonksiyonunu ifade etmektedir ve

$$V(z_1, z_2) = \frac{1}{N_z} \sum_{i=1}^{N_z} \kappa(z_1(i) - z_2(i)) \quad (12)$$

şeklinde ifade edilmektedir. Denklem (12)'de verilen N_z parametresi z_1 ve z_2 vektörlerinin eleman sayısını ifade etmektedir.

3.6.3. Uyum Ölçütleri

Tez kapsamında önerilen tanıma yaklaşımlarından ikincisinde beyin bölgeleri arasındaki uyaran sonrası kısa-süreli uyumu yakalamak ve karakterize etmek için EEG temelli araştırmalarda sıklıkla kullanılan çeşitli uyum ölçütleri bu tezde denenmiştir (Greenblatt vd., 2012; Sakkalis, 2011). Tüm uyum ölçütleri sürekli sinyallerden örneklenmiş N elemanlı s_x ve s_y ayrık sinyalleri kullanılarak matematiksel ifadelerle aşağıda anlatılmıştır.

3.6.3.1. Kovaryans

Birbirinden farklı ayrık s_x ve s_y sinyalleri arasındaki kovaryans

$$S_{kovaryans}(s_x, s_y) = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (s_x - \mu_{s_x})^* (s_y - \mu_{s_y}) \quad (13)$$

olarak hesaplanmaktadır (Stoica, 1997). Burada μ_{s_x} ve μ_{s_y} sırasıyla s_x ve s_y sinyallerinin ortalamalarını, * ise karmaşık sayılar için konjüge operasyonunu ifade etmektedir.

3.6.3.2. Kendall Tau Korelasyonu

Kendall tau korelasyonu s_x ve s_y sinyallerinin örnekleri arasındaki farkın işaretinin her iki sinyal içinde uyumlu olduğu (i, j) indis ikililerini dikkate alarak sinyallerin arasındaki korelasyonu hesaplayan bir yöntemdir ve

$$S_{Kendall}(s_x, s_y) = \frac{2K}{N(N-1)} \quad (14)$$

şeklinde hesaplanmaktadır (Bonita vd., 2014; Kendall, 1948). Yukarıdaki eşitlikte verilen K parametresi sinyallerin örnekleri arasındaki farkların işaretlerinin uyumluluğudur ve matematiksel olarak

$$K = \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \text{sign}((s_{x,i} - s_{x,j})(s_{y,i} - s_{y,j})) \quad (15)$$

ifadesiyle hesaplanır. Yukarıda verilen eşitlikte $\text{sign}(\cdot)$ işaret fonksiyonudur ve sıfırdan büyük değerler için +1, küçük değerler için -1 ve sıfır için 0 değerini almaktadır.

3.6.3.3. Kosinüs Temelli Benzerlik

İki farklı s_x ve s_y sinyali arasındaki açısal uyum

$$S_{Kosinüs}(s_x, s_y) = \pi - \arccos\left(\frac{\langle s_x, s_y \rangle}{\|s_x\| \|s_y\|}\right) \quad (16)$$

şeklinde hesaplanır (B. Orkan Olcay & Karaçalı, 2019; Sargolzaei vd., 2015).

3.6.3.4. Kraskov'un Ortak Bilgi Miktarı

Birbirinden farklı s_x ve s_y sinyallerinin arasındaki ortak bilgi miktarı

$$S_{OBM}(s_x, s_y) = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} f_{s_x, s_y}(s_x, s_y) \log \frac{f_{s_x, s_y}(s_x, s_y)}{f_{s_x}(s_x) f_{s_y}(s_y)} d_{s_x} d_{s_y} \quad (17)$$

şeklinde bulunmaktadır (Shannon, 1948). Yukarıda verilen eşitlikte $f_{s_x, s_y}(s_x, s_y)$ s_x ve s_y sinyallerinin ortak olasılıksal dağılımlarını, $f_{s_x}(s_x)$ ise s_x sinyalinin marjinal olasılıksal dağılımını ifade etmektedir. İki sinyal arasındaki ortak bilgi miktarının net olarak belirlenebilmesi için bu dağılım fonksiyonlarının sonlu sayıda elde edilmiş sinyal örneklerinden elde edilmesi gerekmektedir. Sonlu sayıda örnekten gerçek olasılık dağılımlarını kestirmek oldukça güç bir problem olması nedeniyle literatürde sinyal örneklerinden ortak bilgi miktarı hesaplayan çok sayıda yöntem geliştirilmiştir (Principe, 2010). Bunların içinde en yaygın kullanılanı ise sinyal örnekleri arasındaki komşuluk istatistiğini dikkate alan Kraskov'un ortak bilgi miktarı kestirim yöntemidir (Kraskov, Stögbauer, & Grassberger, 2004). Kraskov'un ortak bilgi miktarı

$$S_{Kraskov}(s_x, s_y) = \psi(k) - \langle \psi(n_{s_x} + 1) + \psi(n_{s_y} + 1) \rangle + \psi(N) \quad (18)$$

şeklinde hesaplanmaktadır. Denklem (18)'de verilen $\psi(\cdot)$ digamma fonksiyonudur. n_{s_x} ve n_{s_y} ise $s_x(i)$ ve $s_y(i)$ noktalarına en fazla $\frac{\epsilon(i)}{2}$ uzaklıkta bulunan noktaların sayısını, $\frac{\epsilon(i)}{2}$ ise $s_x(i)$ ve $s_y(i)$ noktalarının kendilerine en yakın komşu olan k .

noktaların uzaklıklarının en büyüğünü temsil etmektedir. Bu yöntem EEG sinyalleri arasındaki uyumu ölçmek için kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Montalto, Faes, & Marinazzo, 2014; B. Orkan Olcay & Karaçalı, 2019; Wilmer, de Lussanet, & Lappe, 2012).

3.6.3.5. Doğrusal Olmayan Bağımlılık

Bu yaklaşımda sinyallerin uyumlu davranışı sinyallerden elde edilen m boyutlu faz uzayı vektörleri üzerinden hesaplanmaktadır (Arnhold, Grassberger, Lehnertz, & Elger, 1999). Herhangi bir s_x sinyalinden elde edilen faz uzayı vektörü $x_i = (s_{x_i}, s_{x_{i-d}}, \dots, s_{x_{i-(m-1)d}})^T$ şeklinde ifade edilsin. Bu faz uzayı vektörünün kendisine en yakın k tane faz uzayı ile arasındaki öklid uzaklığının ortalaması

$$R_i^k(s_x) = \frac{1}{k} \sum_{n=1}^k \|x_i - x_{r_{i,n}}\|^2 \quad (19)$$

ile bulunur. Yukarıdaki eşitlikte bulunan $r_{i,n}$ i . faz uzayı vektörüne komşu olan en yakın vektörlerin indislerini temsil etmektedir. Benzer işlemler s_y sinyali için yapılarak kendisine en yakın faz uzayı vektörlerinin indisleri $z_{i,n}$ olarak elde edilebilir. s_y sinyali için bulunan indisler x_i faz uzayı vektörlerine uygulandığında ortalama öklid uzaklığı

$$R_i^k(s_x|s_y) = \frac{1}{k} \sum_{n=1}^k \|x_i - x_{z_{i,n}}\|^2 \quad (20)$$

olarak hesaplanabilir. Bu iki sinyal arasındaki doğrusal olmayan bağımlılık ise

$$S_{Bağımlılık}(s_x, s_y) = \frac{1}{N_i} \sum_{\ell=1}^{N_i} \frac{R_{\ell}^k(s_x)}{R_{\ell}^k(s_x|s_y)} \quad (21)$$

eşitliği kullanılarak ile hesaplanır.

3.6.4. Öznitelik Seçimi

Tezde önerilen iki yaklaşımda da EEG sinyallerinden çeşitli öznitelikler hesaplanmış ve bu öznitelikler kişilerin sınıflandırılması yani nörolojik durumlarının belirlenmesi için kullanılmıştır. Her bir kişiden elde edilen yüksek boyutlu öznitelik vektörleri öğrenmeyi ve sınıflandırmayı zorlaştıracığından, bu özniteliklerin arasından sınıflar arasındaki ayrışmayı eniyileyen bir öznitelik alt kümesi seçmek hem sınıflandırmaya fayda sağlamayan özniteliklerin elenmesini sağlayacak hem de sınıflandırıcıların yüksek boyuttan kaynaklanan öğrenme zorluğunun (ing., *curse of dimensionality*) önüne geçecektir. Bu sebeple literatürde de sıklıkla kullanılan Fisher skoru yöntemi araştırmamızda öznitelik seçimi amacıyla kullanılmıştır.

Fisher skoru bir özneliğin farklı sınıflar içindeki ortalama ve varyans istatistiklerini göz önünde bulundurarak bu özneliğin sınıflar arasında ne kadar belirgin bir ayrışma sağladığını gösterir. Herhangi bir EEG özneliği için Fisher skoru

$$F = \frac{|\mu_1 - \mu_2|^2}{v_1 + v_2} \quad (22)$$

şeklinde hesaplanabilir (Jin vd., 2020). Burada μ_1, μ_2 ve v_1, v_2 sırasıyla birinci ve ikinci sınıfta bulunan örneklerden elde edilmiş söz konusu özneliğin ortalamalarını ve varyanslarını ifade etmektedir.

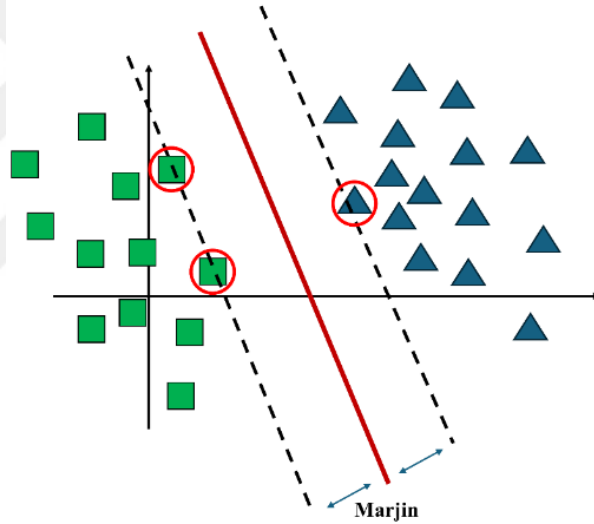
Araştırmada tüm öznitelikler için elde edilen F skorlarının ortalama artı iki standart sapma değeri hesaplanarak eşik değeri olarak belirlenmiştir. F skoru bu eşğin üzerinde kalan öznitelikler seçilmiş ve sınıflandırma için kullanılmıştır (B Orkan Olcay vd., 2024; Orkan Olcay & Karaçalı, 2023).

3.6.5. Sınıflandırıcılar

Araştırmada önerilen yaklaşımlarla Alzheimer hastalarından ve sağlıklı kişilerden hesaplanmış öznitelik vektörlerinin kişileri nörolojik durumlarına göre karakterize etme başarılarını ölçmek için EEG temelli araştırmalarda sıklıkla kullanılan sınıflandırıcılar kullanılmıştır. Bu bölümde, tezde kullanılan her bir sınıflandırıcı matematiksel detaylarıyla birlikte anlatılmıştır.

3.6.5.1. Destek Vektör Makinesi

Vapnik tarafından istatistiksel öğrenme teorisi temeline göre kurgulanmış olan bu sınıflandırıcı eğitim kümesindeki sonlu sayıda örnekten ve örneklerin sınıf bilgilerinden sınıflandırma hatasını VC-boyutu kuramına göre minimize eden optimal bir hiper-düzlem oluşturur (Y. Wu & Vapnik, 1999). Hatanın minimize edilmesinin temelinde farklı sınıfta olan örneklerden en uygun olanlarını destek vektörleri olarak belirleme ve bu vektörlere göre hiper-düzlemi hesaplama yatmaktadır. Şekil 2’de farklı sınıflardan olan örnekler, seçilmiş destek vektörleri ve oluşturulmuş optimal hiper-düzlem örnek olarak gösterilmektedir. Şekil 2’deki kırmızı çizgi iki boyut için hesaplanmış optimal hiper-düzlemi ve kırmızı daire içine alınmış olan örnekler de destek vektörlerini göstermektedir.



Şekil 2. Destek vektör makinesi marjini ve optimal ayırıcı düzlemin gösterimi. Her iki sınıfa ait kırmızı daire içine alınmış olan örnekler seçilmiş olan destek vektörlerini göstermektedir.

Seçilen destek vektörleriyle hesaplanan optimal hiper-düzlem parametreleri (w_o, b_o) eğitim kümesindeki tüm örnekler için

$$d_i(w_o^T x_i + b_o) - 1 \geq 0 \quad (23)$$

eşitsizliğini sağlamaktadır. Burada d_i eğitim kümesindeki i indisli x_i örneğinin ait olduğu sınıf bilgisi olup değer olarak $+1$ yada -1 almaktadır. Kurgulanan

sınıflandırıcı hiper-düzleminin kendisine en yakın olarak seçilen destek vektörlere olan uzaklığına *margin* adı verilmektedir ve büyüklüğü $\frac{1}{\|w_o\|}$ kadardır.

Doğrusal olarak sınıflanabilen eğitim kümesi örnekleriyle kurgulanan sınıflandırıcı

$$f^{D-DVM}(x) = \text{sign}(w_o^T x + b_o) \quad (24)$$

olarak formülize edilir. Eğitim kümesinde bulunan örneklerin doğrusal olarak sınıflandırılmadığı durumda ise genellikle örnekleri çekirdek fonksiyonları yardımıyla örnekleri farklı bir uzaya yansıtan fonksiyonlar kullanılır (Haykin, 1998). Bu uzaya çekirdek üretimli Hilbert uzayı adı verilmektedir (Aronszajn, 1950). Bu hem doğrusal hem de tezde raydal tabanlı çekirdek fonksiyonu kullanılmıştır. Radyal tabanlı çekirdek fonksiyonunun çekirdek genişliği parametresi

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{L(L-1)} \sum_{i=1}^{L-1} \sum_{j=i+1}^L \|\xi_i - \xi_j\|^2} \quad (25)$$

olarak hesaplanır. Yukarıdaki eşitlikteki L eğitim kümesindeki ξ_i ile gösterilen toplam öznitelik vektörü sayısını ifade etmektedir (B. Orkan Olcay & Karaçalı, 2019).

3.6.5.2. Fisher'in Doğrusal Sınıflandırıcısı

Fisher'in doğrusal sınıflandırıcısının temelinde yatan mantık farklı sınıflarda bulunan öznitelik vektörlerinin sınıf ortalamalarının arasındaki farkı maksimize eden ve sınıfların saçılımlarının toplamını minimize eden dönüşüm vektörünü bulmaya dayalıdır (Fisher, 1936). Bu katsayılar ile yapılan iç çarpım neticesinde iki farklı kategoriye ait vektörler en belirgin şekilde birbirlerinden ayrışabilmektedir. Söz edilen en iyileme problemi matematiksel olarak

$$w_{FDS} = \arg \max_w \frac{w^T S_B w}{w^T S_W w} \quad (26)$$

eşitliği ile ifade edilir. Yukarıda verilen denklemde $S_B = (\mu_1 - \mu_2)(\mu_1 - \mu_2)^T$ olarak ifade edilir. μ_1 ve μ_2 iki sınıf için hesaplanan ortalama öznitelik vektörlerini temsil

etmektedir. S_W ise iki sınıf için ayrı ayrı hesaplanan saçılım matrislerinin toplamını ifade etmektedir. Çeşitli matematiksel işlem adımları sonucunda en belirgin sınıf ayrışmasının görüldüğü dönüşüm vektörü

$$w_{FDS} \propto S_W^{-1}(\mu_1 - \mu_2) \quad (27)$$

olarak bulunur. Bu ağırlık vektörü ile kurgulanan Fisher'in doğrusal sınıflandırıcısı

$$f^{FDS}(x) = \text{sign}(w_{FDS}^T x + w_0) \quad (28)$$

olarak ifade edilir. Burada w_0 öteleme değeridir. Öteleme değerinin sınıflandırma için en uygun değeri eğitim kümesi üzerinden kurgulanan sınıflandırıcının yine eğitim kümesi üzerinden hesaplanacak sınıflandırma hatasını minimize edecek şekilde belirlenebilmektedir.

3.6.5.3. k -En Yakın Komşuluk Sınıflandırıcısı

Bu sınıflandırıcı yaklaşımında bir test öznitelik vektörünün kategorisi kendisine en uzaklık olarak yakında bulunan eğitim kümesindeki k tane öznitelik vektörünün çoğunluğunun ait olduğu sınıf olarak belirlenmektedir (Webb & Copsey, 2011). Yani en yakın komşu vektörlerin çoğunluğunun ait olduğu kategori hangisi ise, test vektörü de o kategoriye ait olduğu düşünülür.

Eğitim kümesi içinde bulunan öznitelik vektörleri ve ait oldukları kategori bilgileri sırasıyla $(x_i, z_i)_{i=1}^N$ ile gösterilsin. Test kümesine ait bir x öznitelik vektörü ile eğitim kümesinde bulunan öznitelik vektörleri arasındaki uzaklık $\eta_i = d(x, x_i)$ olarak hesaplanır. Burada $d(\cdot, \cdot)$ uzaklık hesaplayan bir fonksiyondur. En düşük uzaklık değerlerinin elde edildiği k tane η_i değerlerinin $i_1, i_2, \dots, i_k$ indisleri η uzaklıklarını küçükten büyüğe $(\eta_{i_1} \leq \eta_{i_2} \leq \dots \leq \eta_{i_k})$ sıralayacak şekilde belirlenir. Bu indisler aynı zamanda eğitim kümesi içindeki vektörlerin ait olduğu kategorilerinde indisleridir. Test vektörüne en yakın k tane vektörün çoğunluğunun kategorisi test vektörünün kategorisi olarak belirlenir.

Literatürde farklı uzaklık ölçütü kullanılmıştır (Duda & Hart, 2000). Bunlardan sık bilinen birkaçı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. k -en yakın komşuluk sınıflandırıcısı için kullanılan uzaklık ölçütleri (Webb & Copsey, 2011).

Kosinüs Metriği	$d(x, y) = \frac{\sum_{i=1}^{N_d} x_i y_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^{N_d} x_i^2} \sqrt{\sum_{i=1}^{N_d} y_i^2}}$
Canberra Metriği	$d(x, y) = \frac{1}{N_d} \sum_{i=1}^{N_d} \frac{ x_i + y_i }{x_i + y_i}$
Öklid Metriği	$d(x, y) = \ x - y\ $
Lagrange Metriği	$d(x, y) = \max_{i=1, \dots, N_d} x_i - y_i $
Manhattan Metriği	$d(x, y) = \sum_{i=1}^{N_d} x_i - y_i $
Lance-Williams Metriği	$d(x, y) = \frac{\sum_{i=1}^{N_d} x_i - y_i }{\sum_{i=1}^{N_d} (x_i + y_i)}$

Araştırmamızda Tablo 1’de verilen tüm uzaklık ölçütleri ayrı ayrı denenmiş ve en başarılı olarak bulunan Manhattan metriği nihai sınıflandırma sonuçlarının elde edilmesinde kullanılmıştır. k -en yakın komşuluk sınıflandırıcısı için belirlenmesi gereken önemli bir parametre ise k yani komşuluk parametresidir. Bu parametrenin belirlenmesi için literatürde sıklıkla $k \leq \sqrt{N}$, yani eğitim kümesi içindeki öznelilik vektörlerinin sayısının karekökünden küçük olacak şekilde seçilir. Bu çalışmada kullanılan veri setinde bulunan 24 katılımcı ile k en yüksek 4 olarak belirlenebilmektedir. Daha küçük bir k seçimi yanlış sınıf belirlenmesine sebep olabileceğinden, daha belirgin bir sınıf üstünlüğü yakalayabilmek adına araştırma boyunca k parametresi 5 olarak seçilmiştir.

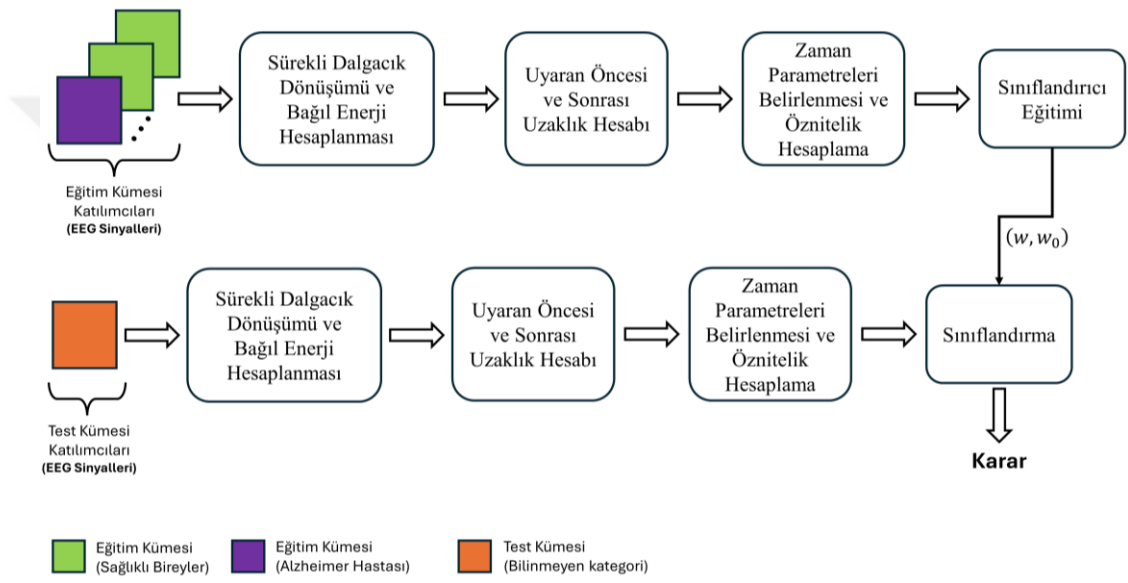
3.7. Önerilen Sınıflandırma Yaklaşımları

Bu bölümde tez kapsamında önerilmiş olan sınıflandırma yaklaşımlarının detayları anlatılacaktır. İlk yaklaşımda her bir EEG kanalı ve frekans bandını ayrı ayrı zaman

parametreleriyle inceleyen ve karakterize eden, ikinci yaklaşımda ise EEG kanallarının uyumlu davranışı uyaran periyodları üzerinden hesaplayarak zamansal organizasyondaki değişimi çözümleyen sınıflandırma çerçeveleri önerilmiştir.

3.7.1. İlk Yaklaşım: Uyaran Öncesi ve Sonrası Enerji Dağılımlarının İstatistiksel Uzaklığına Dayalı Sınıflandırma

Tez kapsamında önerilen ilk sınıflandırma yaklaşımının akış diyagramı Şekil 3'te verilmektedir.



Şekil 3. İlk sınıflandırma yaklaşımının akış diyagramı.

Eğitim aşamasının ilk adımında tüm katılımcıların EEG verileri Butterworth yapısında bant geçiren bir filtre ile 0.5-45 Hertz aralığına ileri ve geri yönlü olarak filtrelendi (Delorme & Makeig, 2004). *Sürekli Dalgacık Dönüşümü ve Bağlı Enerji Hesaplanması* bloğunda ilk olarak eğitim kümesindeki her bir katılımcının tüm uyaran periyodları ve tüm EEG kanallarına sürekli dalgacık dönüşümü 1 Hertz'den 40.5 Hertz'e kadar 0.5 Hertz'lik adımlarla uygulanmış ve dönüşüm katsayılarının büyüklüklerinin karesi alınarak skalogramlar elde edilmiştir. Akabinde, uyaran öncesi için zaman periyodu -400ms ile 0ms zaman aralığı içinde kalan skalogramlar (Güdücü vd., 2019), uyaran sonrası için ise farklı zaman gecikme değerlerinde (Δt) konumlanmış farklı uzunluktaki (w) zaman pencereleri içinde kalan skalogramlar

kullanılarak her band için ayrı ayrı bağıl enerji dağılım vektörleri hesaplanmıştır. Zaman penceresi uzunluğu (w) parametresi 150ms'den 1 saniyeye kadar 25ms artışlar ile değiştirilirken uyaran sonrası gecikme (Δt) ilgili zaman pencere uzunluğu dikkate alınacak şekilde uyaran sonrası 0ms'lik gecikmeden uyaran periyodunun sonuna kadar tüm olası gecikme değerleri için değiştirilmiştir. Sonuç olarak araştırmada, toplamda 9975 adet $(\Delta t, w)$ parametre ikilisi her kanal ve frekans bandı için teker teker denenmiştir. *Uyaran Öncesi ve Sonrası Uzaklık Hesabı* adımıyla ise uyaran öncesi - 400ms ile 0ms zaman aralığı için hesaplanan bağıl enerji vektörleri ile uyaran sonrası 9975 farklı $(\Delta t, w)$ parametre ikilisi için hesaplanan bağıl enerji vektörleri arasındaki uzaklık Bölüm 3.6.2'de verilen istatistiksel uzaklık hesaplama yöntemleriyle her uyaran periyodu, kanal ve frekans bandı için hesaplanmıştır. *Zaman Parametreleri Belirlenmesi ve Öznitelik Hesaplama* adımıyla ise uyaran öncesi ve sonrası için bulunan bağıl enerji vektörlerinin istatistiksel uzaklığı her bir uyaran periyodu, frekans bandı ve kanal için hesaplanmıştır. Her bir kanal ve frekans bandı için uzaklık miktarının uyaran periyodları boyunca kartiller arası uzaklığının minimize olduğu zaman parametre ikilileri

$$(\Delta t_f^i, w_f^i) = \arg \min_{(\Delta t, w)} IQR \left(U(\Gamma_{f,i}^{\Delta t, w}(0; n), \Gamma_{f,i}^{-400ms, 400ms}(0; n)) \right) \quad (29)$$

kullanılarak elde edilmiştir. Denklem (29)'da i , f ve n sırasıyla kanal, frekans ve uyaran periyodu indisidir. $IQR(\cdot)$ her uyaran periyodu için bulunan uyaran öncesi ve sonrası uzaklıkların kartiller-arası uzaklığını hesaplayan fonksiyondur. Denklem (29)'da verilen eşitlikte bağıl enerji dağılım vektörleri uyarının verildiği an yani $t = 0$ baz alınarak hesaplanmıştır. Her bir i kanalı ve f frekans bandı için zaman parametre ikilileri bulunduktan sonra bu parametreler her uyaran periyodu için kullanılarak elde edilen uzaklıkların ortalaması, standart sapması, kartiller arası uzaklığı ile birlikte bu iki zaman parametresi öznitelik olarak kullanılmıştır. Bu bağlamda her kanal ve frekans bandı 5 adet öznitelik ile karakterize edilmekte, her kişi için toplamda (4 kanal $\times$ 5 frekans bandı $\times$ 5 öznitelik) 100 adet öznitelik elde edilmiştir. *Sınıflandırıcı Eğitimi* adımıyla eğitim kümesindeki her kişi için elde edilmiş olan özniteliklerden sınıflar-arası ayırmaya en yüksek katkıyı sunan öznitelikler Bölüm 3.6.4'te anlatılan

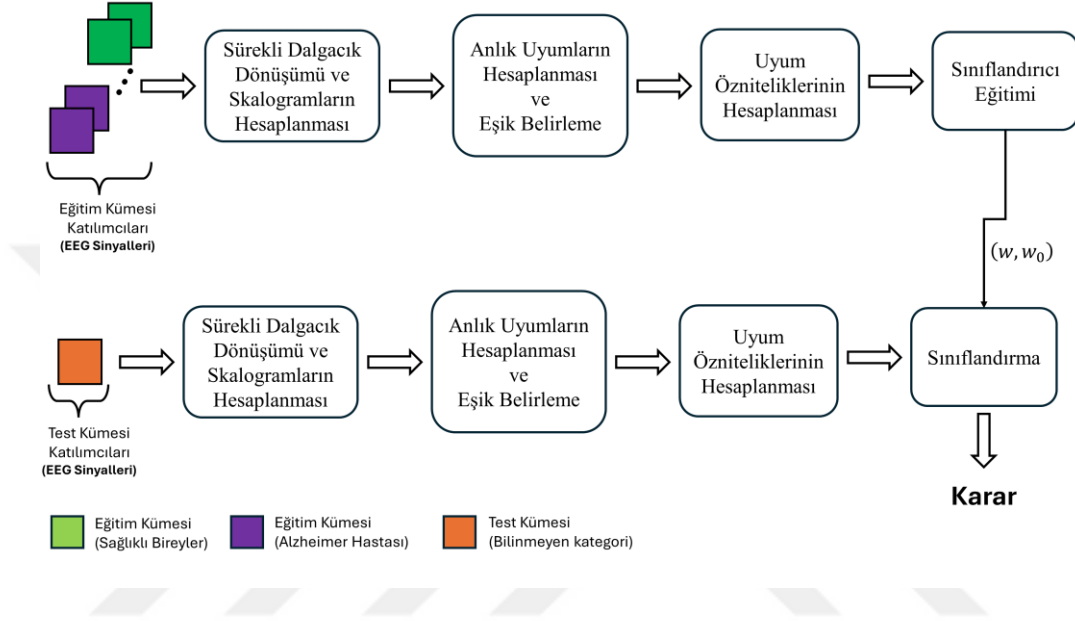
Fisher skoru temelli öznitelik seçim yöntem ile bulunmuş ve bu özniteliklerle sınıflandırıcılar eğitilmiştir.

Test aşamasında ise dışarıda bırakılan bir kişinin EEG verileri yukarıda eğitim aşamasında anlatılan tüm adımlar aynı şekilde uygulanarak ilgili test kişisinden 100 boyutlu öznitelik vektörü elde edilmiştir. Akabinde eğitim aşamasında seçilen özniteliklerle eğitilen sınıflandırıcılar ile test kişinin benzer özniteliklerinden ait olduğu kategoriye belirlemeye çalışılmıştır.

Önerilen tanıma yaklaşımının başarısını ölçebilmek için *bir-kişiyi-dışarıda-bırak* çapraz doğrulaması uygulanmıştır. Buna göre her bir döngüde bir kişinin EEG verileri test amacıyla dışarıda bırakılarak kalan 23 katılımcının EEG verileri ve ait olduğu kategoriler ile öznitelik hesaplanarak sınıflandırıcı eğitilmiştir. Eğitilen sınıflandırıcı ile test kişinin ait olduğu kategori belirlenmeye çalışılmıştır. Önerilen yöntemin tanıma başarısı çapraz döngüler boyunca doğru tespit edilen kişilerin yüzdesi olarak ölçülmüştür.

3.7.2. İkinci Yaklaşım: Dalgacık Enerjilerinin Kanallar-Arası Uyumluluğuna Dayalı Sınıflandırma

Tezde önerilen ikinci sınıflandırma yaklaşımının akış diyagramı Şekil 4'te verilmektedir.



Şekil 4. İkinci sınıflandırma yaklaşımının akış diyagramı.

Bu yaklaşımın eğitim aşamasında ilk yaklaşımımızda olduğu gibi EEG sinyalleri Butterworth filtre ile 0.5-45 Hertz aralığına filtrelenmiş ve ardından *Sürekli Dalgacık Dönüşümü ve Skalogramların Hesaplanması* adımıyla tüm uyaran periyodları ve kanallar 1 Hertz ve 40.5 Hertz aralığında 0.5 Hertzlik frekans adımlarında dalgacık dönüşümü hesaplanmıştır. Akabinde, dönüşüm katsayılarının büyüklüklerinin kareleri alınarak skalogramlar hesaplanmıştır. Her uyaran periyodunda $\delta_{1/2}$, $\theta_{1/2}$, $\alpha_{1/2}$, $\beta_{1/2}$ ve $\gamma_{1/2}$ olacak şekilde 10 alt-bandın içinde kalan frekans noktalarına ait skalogramlar her bir zaman noktası için toplanmıştır. Bu sayede uyum hesabı yapılacak frekans noktası sayısı 10'a düşürülmüştür. *Anlık Uyumların Hesaplanması ve Eşik Belirleme* adımıyla her farklı kanal ikilisinin arasındaki uyum her bir zaman ve frekans noktasında uyaran periyodlarında elde edilen skalogram değerleri kullanılmıştır (Mike

X Cohen, 2014). Her hangi bir (i, j) kanal ikilisi ve zaman-frekans noktası için uyaran periyodları üzerinden uyum

$$C_{i,j}(t, f) = S\left(P_i(t, f; n), P_j(t, f; n)\right) \quad (30)$$

şeklinde hesaplanır. Denklem (30)'da $C_{i,j}(t, f)$ belirli bir t anında ve f frekansında (i, j) kanalları arasındaki uyumu, $S(\cdot, \cdot)$ uyum hesaplamak için Bölüm 3.6.3'te verilmiş olan uyum ölçütü tercihini, $P_i(t, f; n)$ ise t anında ve f frekansında n indisli uyaran periyodları için bulunan skalogramları ifade etmektedir. Araştırmada kanallar-arası uyumluluk hesaplanırken kişilerin limon kokusu verilen uyaran periyodlarının tamamı kullanılmıştır. Tüm kanal ikilileri, zaman ve frekans noktaları için uyumluluk hesaplandıktan sonra, her kanal çifti için uyaran öncesi $[-400\text{ms } 0\text{ms}]$ arasında kalan uyum değerleri ile uyaran sonrası zaman dilimindeki tüm uyum değerlerinin kümülatif dağılım fonksiyonları elde edilmiş ve iki dağılım arasındaki en büyük farkın görüldüğü uyum noktası eşik değeri olarak (Marsaglia, Tsang, & Wang, 2003)

$$\tilde{C}_{i,j}^f = \underset{c}{\operatorname{argmax}} \left(F(C_{i,j}^f(t)|_{t \in [0 \ 2]}) - F(C_{i,j}^f(t)|_{t \in [-0.4 \ 0]}) \right) \quad (31)$$

Denklem (12)'deki gibi belirlenmiştir. Denklem (31)'de $\tilde{C}_{i,j}^f(i, j)$ kanal ikilisi ve f frekansı için belirlenmiş olan eşik değerini, $F(\cdot)$ kümülatif dağılım fonksiyonunu ifade etmektedir. *Uyum Özniteliklerinin Hesaplanması* adımımda ise her bir kanal ikilisi ve frekans bandı için uyaran sonrası zaman diliminde belirlenmiş eşikğin üzerinde kalan ve en uzun süre devam eden uyumun başladığı uyaran sonrası zaman gecikmesi (Δt), uyumun devam ettiği süre (w) ve uyumun ortalaması (μ) öznitelik olarak kullanılmıştır. Her bir kişi için her bir frekans bandından ve kanal ikilisinden 3 adet öznitelik hesaplanmış yani toplamda $(6 \text{ kanal çifti} \times 10 \text{ frekans noktası} \times 3 \text{ öznitelik})$ 180 adet öznitelik elde edilmiştir. *Sınıflandırıcı Eğitimi* adımımda tüm eğitim kümesinde bulunan kişiler için elde edilen özniteliklerden Fisher skor temelli öznitelik seçimiyle en belirgin ayrışma sağlayan öznitelikler bulunmuş ve sınıflandırıcı eğitimi için kullanılmıştır.

Test aşamasında ise dışarıda bırakılan kişinin EEG verilerine eğitim aşamasındaki adımlar uygulanmış ve öznitelikleri elde edilmiştir. Elde edilen özniteliklerin içinden eğitim aşamasında belirgin ayrışma sağlayan olarak belirlenen öznitelikler kullanılarak eğitim aşamasında eğitilmiş olan sınıflandırıcı ile kategorisi belirlenmiştir.

İlk yaklaşımda olduğu gibi *bir-kişiyi-dışarıda-bırak* çapraz doğrulaması kullanılarak bu yaklaşımın sınıflandırma başarısı doğru sınıflandırılan kişilerin yüzdesi ile ölçülmüştür.



Bulgular

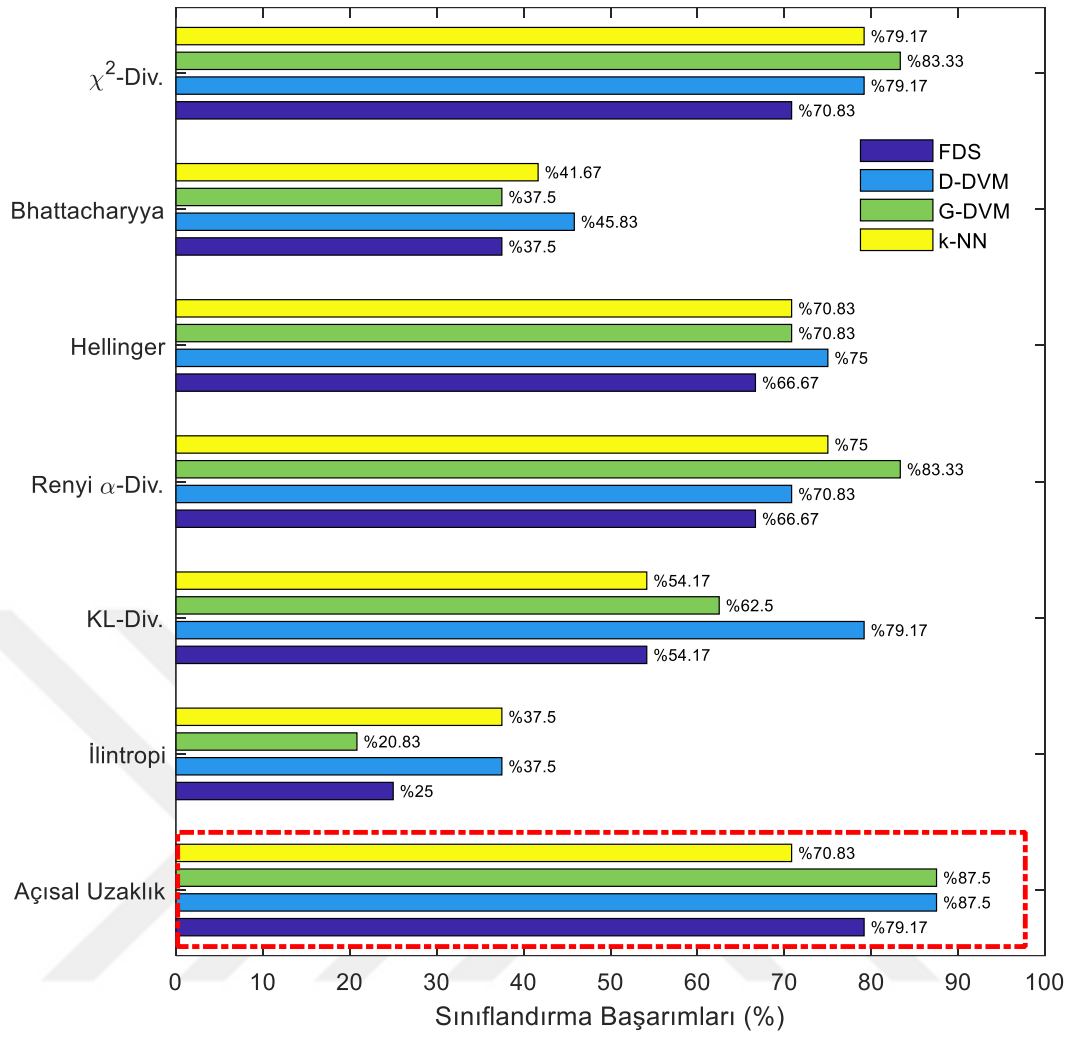
4.1. İlk Yaklaşım

4.1.1. Elde Edilen Sınıflandırma Sonuçları

Araştırmada önerilen ilk tanıma yaklaşımında veri setindeki tüm sağlıklı ve Alzheimer hastası kişilerin limon kokusu uyararı verilerek kaydedilen EEG sinyalleri kullanılmıştır. Her bir katılımcı için EEG sinyal enerjilerinin koku uyararı öncesi ve uyararı sonrası arasındaki istatistiksel uzaklığın kartiller-arası uzaklığının (IQR) minimize olduğu uyararı sonrası gecikme (Δt) ve uyararı sonrası zaman penceresi uzunluğu (w) her bir kanal ve frekans bandı için bulunmuştur. Bulunan bu zaman parametreleri ilgili frekans bandı ve kanal için kullanılarak her bir uyararı periyodunda hesaplanan uzaklık değerlerinin ortalaması, standart sapması, kartiller-arası uzaklığı ve bulunmuş olan bu iki zaman parametresi öznitelik olarak kullanılmıştır. Önerilen yaklaşımın Alzheimer hastası ve sağlıklı kişileri sınıflandırma başarısı *bir-kişiyi-dışarıda-bırak* çapraz doğrulama yaklaşımıyla belirlenmiştir.

Şekil 5'te farklı istatistiksel uzaklık ölçütleri ve farklı sınıflandırıcılar kullanılarak elde edilmiş sınıflandırma başarıları verilmektedir. Bu sonuçlara göre sağlıklı ve Alzheimer hastası kişiler uyararı öncesi ve sonrası enerji dağılım vektörlerinin arasındaki açısal uzaklaşmanın hesaplanmasıyla %87.50'lik bir başarıyla sınıflandırılabilmiştir. Bu yöntemin ardından ikinci en başarılı sınıflandırma oranı olan %83.33 ile Renyi'nin α -diverjansı ve χ^2 -diverjans yöntemleri ile elde edilmiştir. Araştırmada kullanılan uzaklık ölçütleri arasında en düşük tanıma başarısına sahip olan uzaklık ölçütü %37.50 ile ilintropi olmuştur.

Literatürde EEG temelli araştırmalarda sıklıkla kullanılan Kullback-Liebler diverjans yöntemi ile en yüksek %79.17'lik sınıflandırma başarısı elde edilebilmiştir. Tüm bu sonuçlara bakıldığında, frekans bantlarındaki enerji dağılımının uyararı öncesi ve sonrası arasındaki açısal uzaklığı, bireylerin nörolojik durumlarıyla ilgili önemli ipuçları sağlamakta, bu sayede bireyler %87.50'lik bir başarıyla sınıflandırılabilir.



Şekil 5. Önerilen ilk yaklaşımın farklı istatistiksel uzaklık ölçütleri kullanılarak elde edilmiş sınıflandırma başarı yüzdeleri. Kırmızı çerçeve içine alınmış olan yöntem en yüksek sınıflandırma başarısına sahip yöntemdir. FDS, Fisher'in doğrusal sınıflandırıcısını, D-DVM ve G-DVM doğrusal ve Radyal çekirdekli destek vektör makinelerini, k-NN ise k-en yakın komşuluk sınıflandırıcısını ifade etmektedir.

4.1.2. Sınıflandırmada Sıklıkla Kullanılan EEG Öznitelikleri

Şekil 5'deki sonuçlarda en yüksek sınıflandırma başarısını elde edildiği açısal uzaklık kullanıldığında hangi EEG özniteliklerinin çapraz döngülerde sıklıkla tercih edildiğini belirlemek için her bir çapraz döngüde Fisher skoru belirlenip seçilen öznitelikler kayıt altına alınmış ve bu özniteliklerin toplamda kaç döngüde kullanıldığı (frekansları) belirlenmiştir. En sık tercih edilerek kullanılan 5 adet öznitelik, bu özniteliklerin elde edildikleri kanal ve frekans bandı ve kaç adet döngüde seçilip kullanıldığı bilgisi Tablo

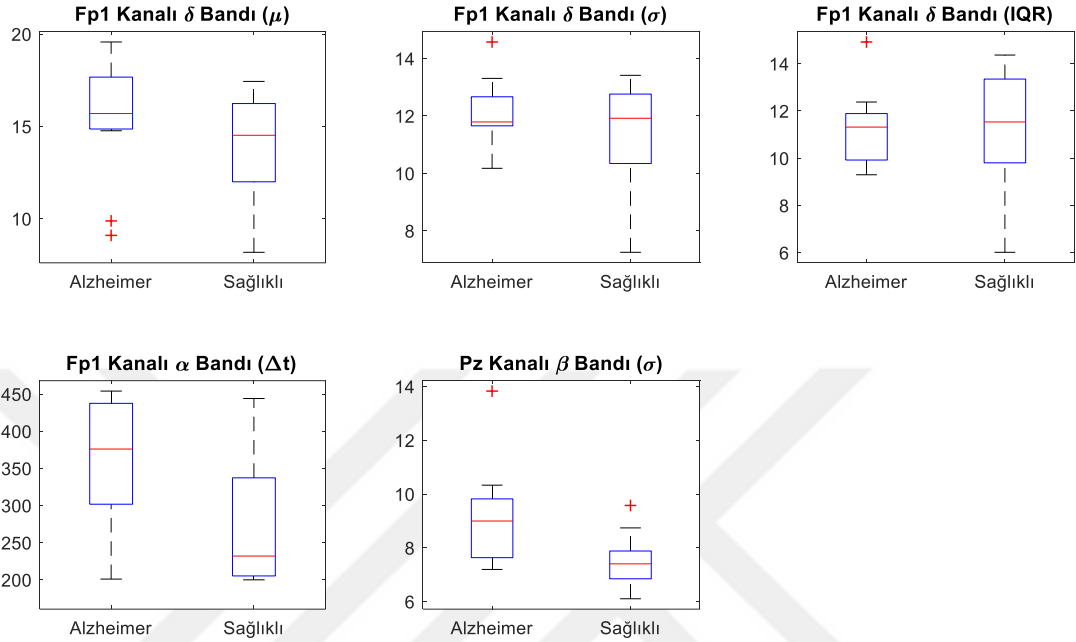
2’de verilmektedir. Aynı tabloda her bir özniteliğin kişilerin yaşlarıyla olan Spearman rank korelasyon değeri ile bu korelasyonların istatistiksel anlamlılığı da verilmektedir. Korelasyonların istatistiksel anlamlılık değerleri (p) 5000 tekrarlı bir permutasyon ile elde edilen deneysel korelasyon değerlerinden dağılım ile gerçek korelasyon değerinin kıyaslanması ile bulunmuştur (Maris & Oostenveld, 2007). Anlamlılık değeri (p)’nin 0.1’den küçük olduğu, yani korelasyonun anlamlı hale gelmeye başladığı özniteliklerde yaş etkisinin yok edilmesi için sağlıklı bireylerin yaş bilgileri ve elde edilen öznitelikler ile genelleştirilmiş lineer bir model oluşturulmuş ve bu model ile özniteliklerin üzerinden yaşın etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır.

Tablo 2. Çapraz döngülerde sıklıkla kullanılan öznitelikler, elde edildikleri kanal ve frekans bandı ve seçildiği döngü sayıları. En sağ sütun bu özniteliklerin kişilerin yaşları ile korelasyonunu ve anlamlılık değerini göstermektedir.

Kanal ve Frekans Bandı	Kullanılan Öznitelik	Kullanıldığı Toplam Döngü Sayısı	Yaş Korelasyonu (ρ)
Fp1 Kanalı δ Bandı	Ortalama (μ)	24	0.570 ($p = 0.039$)
Fp1 Kanalı δ Bandı	Standart Sapma (σ)	24	0.385 ($p = 0.194$)
Fp1 Kanalı δ Bandı	Kartiller-arası uzaklık ($IQR = Q3 - Q1$)	24	0.165 ($p = 0.59$)
Fp1 Kanalı α Bandı	Latans (Gecikme) (Δt)	19	-0.066 ($p = 0.83$)
Pz Kanalı β Bandı	Standart Sapma (σ)	23	-0.0303 ($p = 0.93$)

Tablo 2’de verilen sonuçlara göre en sık öznitelik elde edilen kanal Fp1 kanalı, frekans bandı ise δ bandı olmuştur. Fp1 kanalının δ aktivitesinden hesaplanan açısıl uzaklaşmanın IQR değerinin minimize olduğu zamansal noktalarda bulunan uzaklaşmanın ortalama, standart sapma ve kartiller-arası uzaklık değerleri tüm çapraz döngülerde seçilmiştir. Fp1 kanalının α aktivitesi için hesaplanan kartiller arası uzaklığın minimize olduğu zaman gecikmesi (Δt) 19 döngüde kullanılırken, Pz

kanalının β aktivitesinden hesaplanan kartiller-arası uzaklaşmanın minimize olduğu zamanlarda periyodlar üzerinden hesaplanan standart sapma (σ) ise 23 döngüde kullanılmıştır.

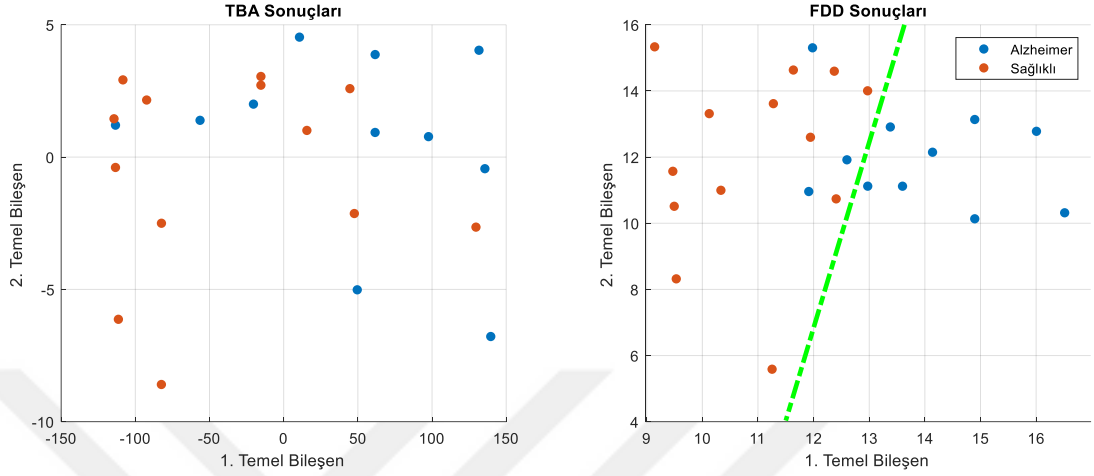


Şekil 6. Çapraz döngülerde sıklıkla seçilerek kullanılan 5 öz niteliğin gruplara göre dağılımının kutu grafikleri.

Çapraz döngülerde en sık kullanılan bu 5 öz niteliğin gruplara göre dağılımının kutu grafik çizimleri Şekil 6’da verilmektedir. Verilen bu kutu grafiklerinde her ne kadar belirgin bir ayrışma görülüyor olsa da, Fp1 kanalının δ aktivitesinden elde edilen ortalama öz niteliği, α aktivitesinden elde edilen gecikme parametresi ve Pz kanalının β aktivitesinden elde edilen standart sapma iki grup arasında göze çarpan ayrışma sergilemektedir.

Hesaplanan öz nitelikler ile elde edilen gruplar-arası ayrışmanın daha belirgin şekilde görülebilmesi için “Temel Bileşen Analizi (TBA)” olarak adlandırılan tamamen veri odaklı olan boyut indirgeme yöntemi kullanılmıştır (Duda & Hart, 2000). Tüm katılımcılardan elde edilen 5 öz niteliğin kovaryans matrisinin özdeğer ve özvektörleri hesaplanmıştır. Tüm katılımcıların 5 boyutlu öz nitelik vektörleri elde edilen en yüksek özdeğere sahip iki özvektörün üzerine yansıtılmasıyla öz niteliklerin ilk iki temel

bileşen üzerindeki dağılımı elde edilmiştir. Her bir katılımcının iki boyutlu uzayda bir nokta olarak ifade edildiği Şekil 7’de özniteliklerin TBA bileşenleri üzerine yansıtılmış hali şeklin sol kısmında gösterilmektedir.



Şekil 7. En sık seçilen 5 öznitelğin TBA ve FDD analizinden elde edilen ilk iki temel bileşen üzerindeki dağılımları.

Şekil 7’nin sol tarafındaki TBA analizi ile elde edilen sonuçlar, iki katılımcı grubu arasında kovaryansa dayalı boyut indirgeme yaklaşımının belirgin bir gruplar-arası ayrışma göstermediğini ortaya koymaktadır. Bunun temel sebebi özniteliklerin sahip olduğu saçılım/kovaryans değerlerinin Alzheimer hastaları ve sağlıklı bireyler için benzerlik göstermesi olduğu düşünülmektedir ve bu gibi durumlarda TBA belirgin bir ayrışma garanti edememektedir (Duda & Hart, 2000; Greenacre vd., 2022). Bunun üzerine farklı gruplar üzerinden elde edilen öznitelik vektörleri arasındaki ayrışmayı maksimize eden “Fisher’in Doğrusal Diskriminantı (FDD)” analiz yöntemi ile bu 5 öznitelik kullanılarak grup ortalamaları farkını maksimize eden ve aynı anda grup içi saçılımların toplamını minimize eden dönüşüm vektörleri elde edilmiştir. Elde edilen en yüksek özdeğerli ilk iki temel bileşene (özvektöre) kişilerin 5 boyutlu öznitelik vektörleri yansıtıldığında ise Şekil 7’in sağ tarafında bulunan sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlarda ise Alzheimer hastaları ve sağlıklı bireyler arasında bu beş öznitelik ile belirgin bir ayrışma elde edilmiştir.

Çapraz döngülerde sıklıkla seçilen ve sınıflandırma için kullanılan bu 5 öznitelik gruplar arası ne kadar anlamlı fark sergilediği istatistiksel testler ile hesaplanmıştır. Öncelikle her bir öznitelik için Shapiro-Wilk testi uygulanarak öznitelik normal dağılıma olan yakınlığı test edilmiştir (Razali & Wah, 2011). Normalliğin görülmesi halinde t -testi, normalliğin görülmediği durumlarda ise Mann-Whitney U testi ile anlamlılık değerleri (p) elde edilmiştir (Mann & Whitney, 1947).

Tablo 3. İstatistiksel testler sonucunda elde edilen P değerleri ve Benjamini-Hochberg düzeltmesi uygulandıktan sonra istatistiksel anlamlılık (P_{FDR}) değerleri.

Kanal ve Frekans Bandı	Kullanılan Öznitelik	p -Değeri (B-H Öncesi)	p -Değeri (B-H Sonrası)
Fp1 Kanalı δ Bandı	Ortalama (μ)	$p \geq 0.05$	$p_{FDR} \geq 0.05$
Fp1 Kanalı δ Bandı	Standart Sapma (σ)	$p \geq 0.05$	$p_{FDR} \geq 0.05$
Fp1 Kanalı δ Bandı	Kartiller-arası uzaklık ($IQR = Q3 - Q1$)	$p \geq 0.05$	$p_{FDR} \geq 0.05$
Fp1 Kanalı α Bandı	Latans (Gecikme) (Δt)	$p = 0.019$	$p_{FDR} \geq 0.05$
Pz Kanalı β Bandı	Standart Sapma (σ)	$p = 0.012$	$p_{FDR} \geq 0.05$

Araştırmada önerilen ilk yaklaşımda analizi yapılan kanal sayısı 4 ve analizi yapılan toplam frekans bandı sayısı 5 olduğundan ve her bir kanal-frekans bandı ikilisi için toplam 5 adet öznitelik elde edildiğinden toplamda 100 adet öznitelik her biri için ayrı ayrı test yapılmıştır. Tüm öznitelikler için elde edilen istatistiksel anlamlılık (p) değerleri Benjamini-Hochberg (B-H) düzeltmesi yöntemi kullanılarak tip-1 hatanın azaltılması sağlanmıştır (Benjamini & Hochberg, 1995). Düzeltme sonucu elde edilen düzeltilmiş anlamlılık değerlerinden (P_{FDR}) 0.05 değerinin altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmektedir. Elde edilen istatistiksel anlamlılık değerleri ve B-H düzeltmesi uygulandıktan sonraki anlamlılık değerleri Tablo 3'te verilmektedir. Tablo 3'teki bu sonuçlarda Fp1 kanalının α bandı aktivitesinden elde edilen gecikme

(Δt) ve Pz kanalının β bandı aktivitesinden elde edilen standart sapma (σ) öznitelikleri gruplar arasında anlamlı fark sergilemekte fakat bu anlamlı fark istatistiksel düzeltme ile ortadan kaybolmaktadır. Bunun temel sebebinin araştırmada kullanılan katılımcı sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

4.1.3. EEG Özniteliklerinin Klinik Test Skorlarıyla Korelasyonu

Veri setinde EEG sinyalleriyle birlikte paylaşılan klinik test skorlarıyla EEG sinyallerinden elde edilen özniteliklerin arasındaki korelasyon Spearman rank korelasyonu yöntemiyle hesaplanmıştır (Spearman, 1904). Bunun için ilk aşamada veri setinde paylaşılan klinik testlerle belirlenmiş mental (MMSE-Mini Mental Score Examination) ve koku alma başarı skorları (UPSIT-University of Pennsylvania Smell Identification Test) yaşlanma ile önemli ölçüde azaldığı bilindiğinden bu iki skorun öncelikle yaş ile arasındaki etkileşim sağlıklı bireylerin yaş ve klinik skorlarından elde edilen lineer model ile ortadan kaldırılmıştır (Fatemi vd., 2022; Sedghizadeh vd., 2020; Tian, Resnick, & Studenski, 2017). Akabinde bu klinik skorlar ile 5 adet EEG özniteliğinin arasındaki korelasyon ayrı ayrı hesaplanmıştır. Hesaplanan korelasyon değerleriyle birlikte elde edilen bu korelasyonların anlamlılık değerleri (p) 5000 tekrarlı bir permutasyon testinden elde edilen deneysel korelasyonlar ile kıyaslanarak bulunmuştur (Maris & Oostenveld, 2007). Her bir öznitelik için elde edilen korelasyon (ρ) ve anlamlılıkları (p) Tablo 4'te paylaşılmıştır. Tablo 4'te verilen sonuçlarda UPSIT skoru ile Pz kanalının β bandı aktivitesinden elde edilen standart sapma özniteliği negatif yönde ve istatistiksel anlamlı ($p \leq 0.05$) korelasyon sergilemektedir. Aynı öznitelik MMSE skoru ile de anlamlı korelasyon sergilerken, ek olarak Fp1 kanalı α bandı aktivitesinden elde edilen gecikme özniteliği ile de sınırda anlamlılık barındıran korelasyon sergilemektedir. Elde edilen EEG öznitelikleriyle olan korelasyona ek olarak, bu özniteliklerin FDD analizi yöntemi kullanılarak elde edilen ilk temel bileşenin klinik test skorlarıyla olan korelasyonu da incelenmiştir. Elde edilen korelasyon skorları ve tekrarlı permutasyon analizinden elde edilen istatistiksel anlamlılıkları Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 4. Elde edilen EEG öznitelikleriyle veri setinde paylaşılan klinik test skorları arasındaki korelasyon ve anlamlılık değerleri.

Kanal ve Frekans Bandı	Kullanılan Öznitelik	UPSIT ile Korelasyonu	MMSE ile Korelasyonu
Fp1 Kanalı δ Bandı	Ortalama (μ)	$\rho = -0.213$ $p = 0.316$	$\rho = -0.291$ $p = 0.167$
Fp1 Kanalı δ Bandı	Standart Sapma (σ)	$\rho = 0.164$ $p = 0.441$	$\rho = 0.254$ $p = 0.230$
Fp1 Kanalı δ Bandı	Kartiller-arası uzaklık ($IQR = Q3 - Q1$)	$\rho = 0.182$ $p = 0.394$	$\rho = 0.259$ $p = 0.220$
Fp1 Kanalı α Bandı	Latans (Gecikme) (Δt)	$\rho = -0.272$ $p = 0.200$	$\rho = -0.375$ $p = 0.071$
Pz Kanalı β Bandı	Standart Sapma (σ)	$\rho = -0.583$ $p = 0.0033$	$\rho = -0.492$ $p = 0.0156$

Tablo 5. FDD analizinden elde edilen ilk temel bileşen ile klinik skorlarının korelasyonu.

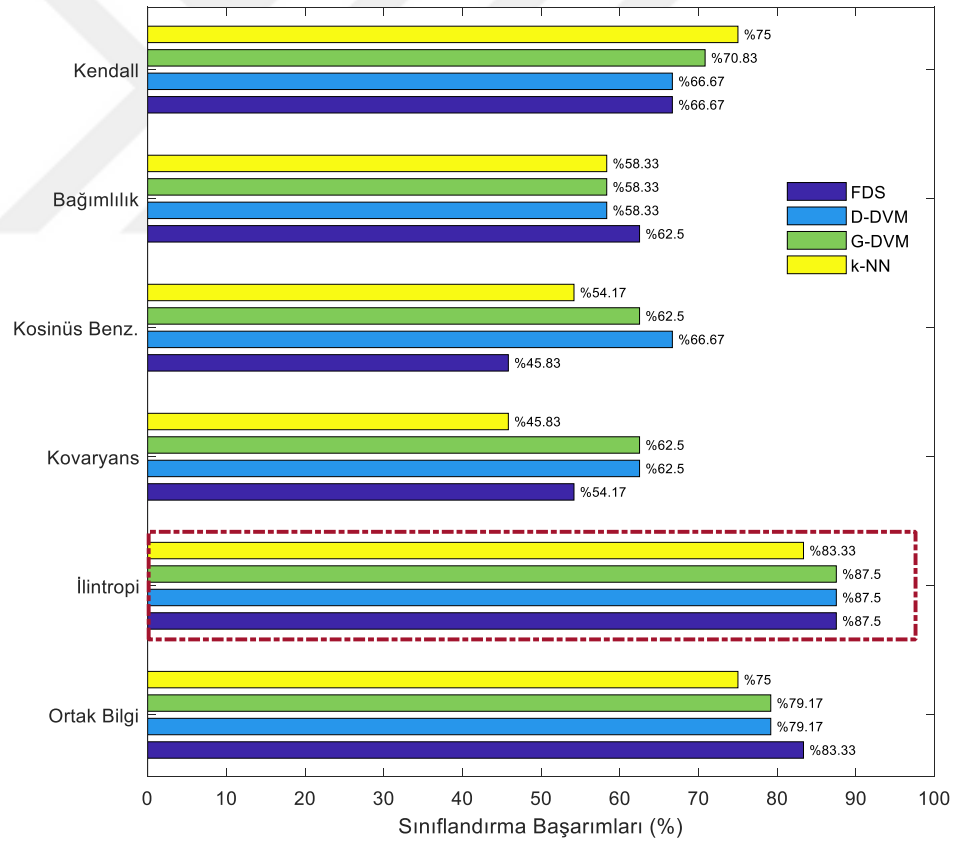
	UPSIT ile Korelasyon	MMSE ile Korelasyon
FDD (İlk Temel Bileşen)	$\rho = 0.2217$ $p = 0.2963$	$\rho = -0.0513$ $p = 0.8118$

Tablo 5’te verilen sonuçlarda her ne kadar elde edilen ilk temel bileşenin iki klinik skor ile arasındaki korelasyonlar anlamlılık sınırından uzak olsa da, UPSIT ile sergilediği korelasyon MMSE’ye göre oldukça yüksektir. Bu sonuçlar ve elde edilen sınıflandırma başarıları bize araştırmada elde edilen EEG özniteliklerinin kişilerin koku duyusu başarılarıyla mental test skorlarına kıyasla daha belirgin bir ilişki içinde olduğunu göstermekte ve bu EEG özniteliklerinin kişilerin nörolojik durumlarının anlaşılması için önemli ipuçları sunmaktadır.

4.2. İkinci Yaklaşım

Bu yaklaşımda her bir kişi için uyaran periyodlarının dalgacık dönüşümlerinden skalogramlar elde edilmiş, her bir frekans bandı için bütün uyaran periyodlarının skalogramları kanalların anlık uyumlu davranışının hesaplanması için kullanılmıştır.

Her bir frekans bandı için, uyaran öncesi ve sonrası zamanlarda hesaplanan kanalların uyumlu davranışının kümülatif dağılım fonksiyonları arasındaki en büyük uzaklığın gözlemlendiği uyum değeri eşik olarak belirlenmiştir. Uyaran sonrasında eşik üzerinde uyumun görüldüğü en uzun zaman diliminin uyaran başlangıcına göre gecikmesi (Δt), uyumun devam ettiği zaman diliminin uzunluğu (w) ve bu zaman dilimindeki ortalama uyum (μ) öznitelik olarak kullanılmıştır. Her bir kişi toplamda 6 kanal çiftinden ve 10 frekans bandından hesaplanan 180 adet öznitelik ile karakterize edilmiştir. Elde edilen özniteliklerin kişilerin yaşları ile Spearman rank korelasyonu hesaplanmış, p değeri 0.1'in altında olan özniteliklerden yaşın etkisi ilk yöntemde olduğu gibi lineer bir model ile kaldırılmıştır. Akabinde sınıflar-arası en belirgin ayrışmayı sağlayan öznitelikler yine ilk yöntemde olduğu gibi Fisher skoru ile belirlenmiş ve seçilen öznitelikler sınıflandırma için kullanılmıştır.

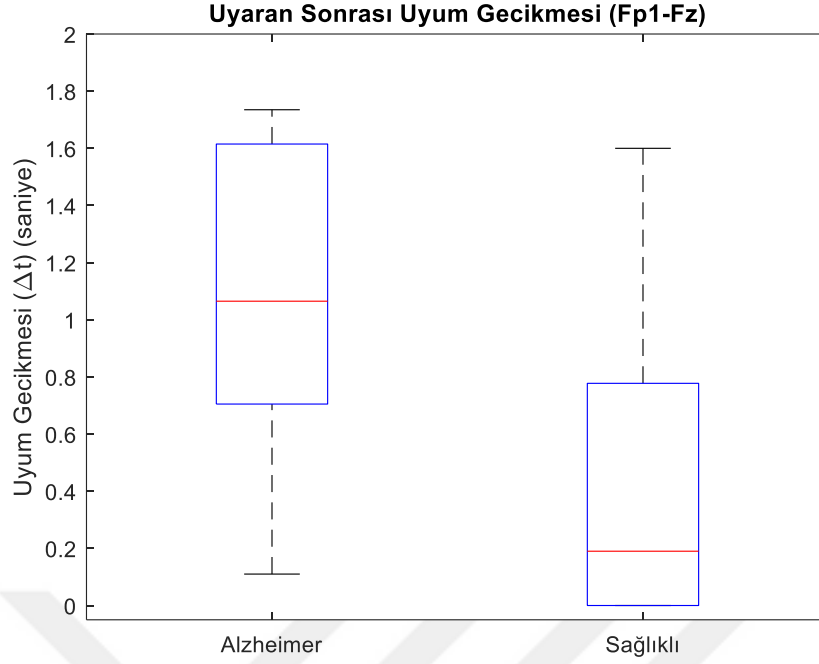


Şekil 8. Önerilen ikinci yaklaşımın sınıflandırma başarımları. En yüksek başarıya sahip yöntem kırmızı çerçeve içine alınmıştır. FDS Fisher'in doğrusal sınıflandırıcısını, D-DVM ve G-DVM doğrusal ve Radyal çekirdekli destek vektör makinelerini ve k-NN k-en yakın komşuluk sınıflandırıcısını ifade etmektedir.

Önerilen sınıflandırma yaklaşımının başarısını belirlemek için yine *bir-kişiyi-dışarıda-bırak* çapraz doğrulaması tercih edilmiştir. Araştırmada kullanılan 6 adet farklı uyum ölçütü için sınıflandırma analizi tekrar tekrar koşturulmuştur. Şekil 8’de önerilen yöntemin farklı uyum ölçütleri için elde edilen sınıflandırma başarıları bar grafiği olarak verilmektedir. Bu sonuçlarda en yüksek sınıflandırma başarısı İlintropi yöntemi ile elde edilmiştir. İlintropi yönteminin ardından ortak bilgi miktarı ve Kendall Tau korelasyonu yöntemleri ikinci ve üçüncü en yüksek sınıflandırma başarılarına sahiptir. Bu üç yöntemin ortak özelliği uyumu ölçülecek EEG kanal çiftleri arasındaki hem doğrusal hem de doğrusal olmayan uyumlu davranışı birlikte değerlendirmeleridir (Greenblatt vd., 2012). Araştırmada kullanılan ve benzer şekilde hem doğrusal hem de doğrusal olmayan veri uyumluluğunu çözen doğrusal olmayan bağımlılık yöntemi ile elde edilen sınıflandırma başarısı şans seviyelerinde kalmıştır. Kanallar-arası doğrusal uyumu ölçen kosinüs benzerliği ve kovaryans ise araştırmada kullanılan yöntemler arasındaki en düşük sınıflandırma başarılarına sahiptirler. Bu sonuçlara göre EEG kanalları arasındaki uyumlu davranış doğrusal olmayan yöntemler ile genellikle daha doğru bir biçimde karakterize edilebilmekte ve bu sayede kişilerin nörolojik durumları daha doğru bir şekilde belirlenebilmektedir.

4.2.1. Sınıflandırmada Sıklıkla Kullanılan EEG Öznitelikleri

Önerilen bu yaklaşımda her bir çapraz döngüde ayrıştırma kapasitesi en yüksek olarak bulunan ve sınıflandırma için kullanılan öznitelikler analiz edilmek üzere kaydedilmiştir. Kullanım sıklıkları kaydedilen tüm özniteliklerin kaç döngüde kullanıldığı incelendiğinde ise sadece tek bir öznitelik tüm döngülerde tutarlı biçimde seçilerek kullanıldığı, bunun dışında başka hiçbir EEG özniteliğinin seçilemediği gözlenmiştir. Tüm döngülerde seçilerek kullanılan öznitelik düşük teta bandında Fp1-Fz kanalları arasında hesaplanan uyumlu davranışın uyarın verildikten sonra gözlenmeye başladığı gecikme (Δt) zamanıdır. Alzheimer hastaları ve sağlıklı kişilerden elde edilen bu özniteliğin kutu grafiği Şekil 9’da verilmektedir. Şekil 9’daki sonuçlarda Alzheimer hastalarında gözlenen uyumlu davranışın uyarın sonrası zaman gecikmesi sağlıklı bireylerde gözlenen gecikmeden çok daha yüksektir.



Şekil 9. Düşük θ bandında gözlenen Fp1-Fz kanalları arasındaki uyumlu davranışın sağlıklı ve Alzheimer hastalarındaki gecikme (Δt) değerleri.

Hesaplanan tüm özneliklerin ayrıştırıcılığının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek için önceki yaklaşımda benimsendiği gibi öncelikle Shapiro-Wilk normalite testi yapılmıştır. Bu testten elde edilen netice doğrultusunda normalliğin gözlemediği özneliklere t -testi, gözlenmediği özneliklere ise Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Tüm istatistiksel kıyaslamalardan elde edilen p değerlerine B-H düzeltmesi ile tip-1 hata minimize edilmeye çalışılmıştır. Yukarıda anlatılan ve kutu grafikleri Şekil 9'da verilen özneliğin dışında hiçbir öznelik B-H düzeltmesinin sonrasında istatistiksel anlamlılığını koruyamamış sadece uyaran sonrası düşük θ bandında Fp1-Fz kanalları arasındaki uyumun zaman gecikmesi istatistiksel anlamlı olarak bulunmuştur ($P_{FDR} = 0.014$).

4.2.2. EEG Özneliklerinin Klinik Test Skorlarıyla Korelasyonu

Araştırmada tutarlı olarak tüm döngülerde seçilerek kullanılan uyum gecikmesi özneliğinin UPSIT ve MMSE klinik test skorlarıyla olan korelasyonu Spearman rank korelasyonu yöntemiyle hesaplanmıştır. İki klinik test için elde edilen korelasyon sonucu ve anlamlılık değerleri Tablo 6'da verilmektedir.

Tablo 6. Elde edilen EEG öznitelığının klinik test skorlarıyla olan korelasyonu.

	UPSIT ile Korelasyonu	MMSE ile Korelasyonu
Fp1-Fz Uyum Gecikmesi (Δt) (Düşük θ Bandı)	$\rho = -0.552$ $p = 0.0052$	$\rho = -0.531$ $p = 0.007$

Tablo 6’da verilen sonuçlara göre Fp1-Fz kanalları arasındaki uyumun gecikmesi UPSIT ile -0.552, MMSE ile -0.531’lik negatif korelasyon sergilemektedir. Bu sonuç Şekil 9’da verilen sonuç ile tutarlı olup, UPSIT ve MMSE gibi klinik test skorlarının hasta bireylerdeki azalışının ve uyum gecikmesinin artışının anlamlı ve birbirleriyle ters yönlü bir ilişki içinde olduğuna işaret etmektedir.

4.3. Önerilen Yöntemlerin Literatürdeki Mevcut Yöntemlerle Başarılarının Kıyaslanması

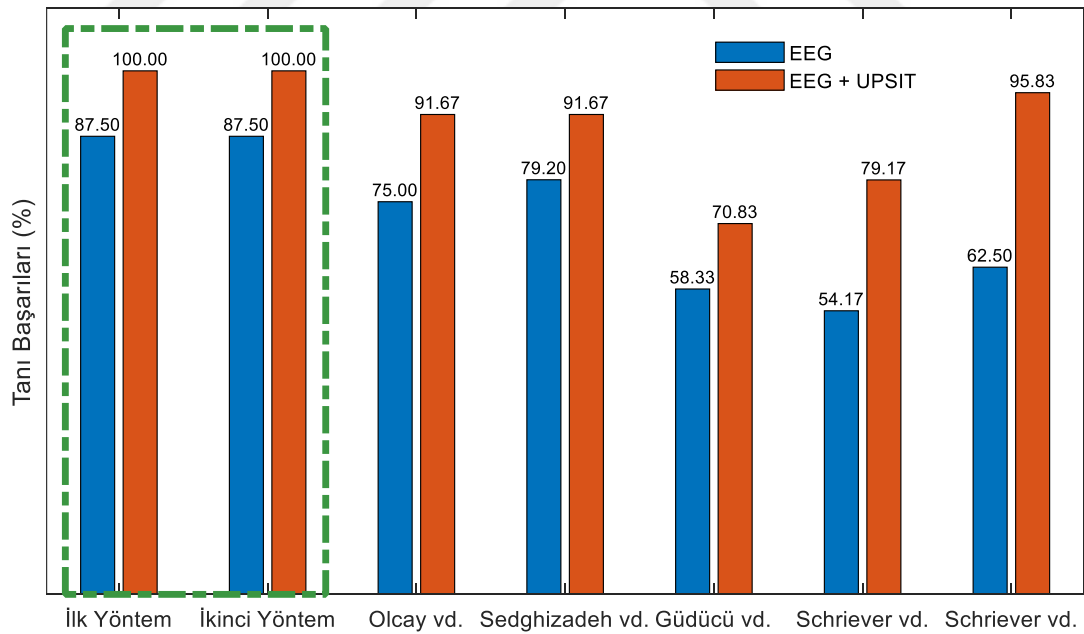
Literatürde aynı EEG veri setini kullanarak Alzheimer hastası ve sağlıklı kişilerin sınıflandırıldığı iki adet araştırma mevcuttur. İlk çalışmada önerilen sınıflandırma yaklaşımında sabit 600ms uzunluklu zaman penceresi içinde en yüksek sınıflandırma başarımının elde edildiği uyaran sonrası gecikme aranmıştır (B Orkan Olcay & Pehlivan, 2023). Bu araştırma sonucunda uyaran gönderildikten 200ms sonra yani 200-800 milisaniye arasındaki EEG sinyallerinin mobilite öznitelikleri %75’lik bir tanıma başarısına sahiptir. Hesaplanan EEG özniteliklerine bir de klinik koku alma başarı skoru (UPSIT) eklendiğinde ise sınıflandırma başarısı %91.67 olmaktadır.

İkinci araştırma ise Fz ve Cz kanalları arasındaki spektral uyumluluk sinyallerin Fourier dönüşümünden elde edilen değerler imajiner uyumluluk yöntemi ile hesaplanarak sınıflandırma amacıyla kullanılmıştır (Sedghizadeh vd., 2020). Bu çalışmada Fz ve Cz kanalları arasındaki uyumlu davranış sadece β ve γ frekans bantları için hesaplanmıştır. Bu yöntemle elde edilen sınıflandırma başarısı sadece EEG kanallarının uyumluluğu ile %79.2 civarında olurken, klinik koku alma skorları eklenince %91.67’ye yükselmektedir.

Kıyaslama için tercih edilen bir diğer yaklaşım ise zaman-frekans dönüşümü kullanan bir sınıflandırma yaklaşımıdır (Schriever vd., 2017). Bu çalışmada koku uyarısıyla tetiklenen EEG sinyallerinin zaman-frekans dönüşümleri her bir uyaran periyodu için

hesaplanmaktadır. Akabinde, uyarın öncesi zaman periyodunda seçilen bir pencere içindeki ortalama güç her bir frekans noktası için elde edilerek uyarın sonrasındaki aynı frekanstaki EEG sinyal gücünün koku uyarısıyla nasıl değiştiğini $\left(\%Değişim = 100 \times \frac{A_{t,f} - R_f}{R_f}\right)$ hesaplamak için kullanılmaktadır. Burada $A_{t,f}$ uyarın sonrası her bir t zaman ve f frekans noktası için EEG sinyal gücünü, R_f ise f frekansında uyarın öncesi hesaplanan ortalama gücü ifade etmektedir. Öznitelik olarak da uyarın sonrası 2-6 Hertz ve 200-2000ms frekans ve zaman pencereleri içindeki ortalama güç değişim miktarları hesaplanarak kullanılmıştır.

Kıyaslama için son olarak entropi temelli bir sınıflandırma yaklaşımı da araştırmamızda denenmiştir (Güdücü vd., 2019). Bu yöntemde Cz ve Pz kanallarının belirli zaman dilimleri içindeki ortalama entropileri Kozachenko-Leonenko kestirim yöntemiyle (Kozachenko & Leonenko, 1987) hesaplanmış ortalama entropi değerleri öznitelik vektörü haline getirilerek Fisher'in doğrusal sınıflandırıcısı ile sınıflandırılmıştır.



Şekil 10. Önerilen sınıflandırma yaklaşımlarının mevcut yöntemlerle kıyaslanması. Yeşil çerçeve içine alınmış olan yöntemler tezde önerilmiş olan ve en yüksek başarıya sahip olan yöntemlerdir.

Yukarıda anlatılan tüm yöntemlerde elde edilen sınıflandırma başarıları Şekil 10'da verilmiştir. Şekil 10'da verilen sonuçlarda tez kapsamında önerilmiş olan iki yöntem bilinen mevcut yöntemlere kıyasla yüksek tanı başarısına sahiptir. Elde edilen EEG özniteliklerine ek olarak klinik koku alma başarısı (UPSIT skorları) da öznitelik olarak kullanıldığında ise tanıma başarıları %100'e ulaşmaktadır. Kıyaslama için kullanılan spektral güç değişimi yönteminde tüm kanalların birlikte kullanıldığı durumda tanı başarısı %54.17 seviyesinde kalırken, sadece Cz kanalının spektral güç değişimi %62.50'lik tanıma başarısı sağlamıştır. Veri setinin toplandığı ve kullanıldığı ilk çalışma olan Sedghizadeh ve ark. %79.2 ile en yüksek başarıya sahip ikinci yöntem olmuştur. Güdücü ve ark. tarafından önerilen entropi temelli yaklaşımlar ise %58.33'lk tanı başarısı ile alt sıralarda yer almaktadır.



Tartışma

5.1. İlk Yaklaşım

5.1.1. Önerilen Yöntem

Tez kapsamında önerilen ilk yaklaşımda kişilerin dış uyaran ile tetiklenen EEG sinyallerini karakterize eden yenilikçi bir Alzheimer hastalığı tanı yaklaşımı önerilmiştir. Önerilen yaklaşım literatürdeki EEG temelli yöntemlerde sıklıkla göz ardı edilen beynin zamansal organizasyonunu dikkate almaktadır. Yöntemimizin benimsediği bakış açısı sağlıklı ve Alzheimer hastası kişilerde dış uyaran ile tetiklenen EEG sinyallerinde uyaran sonrası karakteristik enerji değişiminin her bir kanal ve frekans bandında farklı zamanlarda meydana geldiği ve bu zamanlarda elde edilen istatistiksel özniteliklerin de farklı olduğudur. Özetle, bu ilk yaklaşımımız beynin bir dış uyaran verildiğinde ürettiği elektrofizyolojik yanıtın ve yanıtın açığa çıktığı zamanların Alzheimer hastalığı sebebiyle değişimlerini tespit etmeye dayalıdır.

Yöntemimizde, Alzheimer hastalığında en erken fonksiyon bozukluğu gözlenen duyu olan koku duyusu ele alınmış, verilen koku duyusu uyararıyla tetiklenen EEG sinyallerinden hasta ve sağlıklı kişilerin beyin yanıtlarının zamansal organizasyonu tespit edilmeye çalışılmıştır. Bu sayede dinlenme durumunda kaydedilmiş EEG sinyalleri ile yapılan sınıflandırmalarda karşılaşılan sürekli değişen uyku hali ve farklı zihinsel süreçlerin kişiler tarafından yürütülmesi gibi bozucu etmenlerin etkisi en aza indirilmiştir.

Bu yaklaşımda çok sayıda farklı pencere boyu uzunluğu ve uyaran sonrası zaman gecikme parametre ikilileri denenerek uyaran periyodları üzerinden hesaplanan bağıl enerji dağılımlarının uyaran öncesi ve sonrası arası uzaklığının kartiller arası uzaklığın en küçük olduğu zaman parametreleri her bir kanal ve frekans bandı için bulunmuştur. Kartiller arası uzaklığın parametre kestirimi için tercih edilme sebebi her bir kişide verilen yanıtta her uyaran periyodunda birbirine en çok benzeyen yani jenerik yanıtın görülmeye başlandığı zamanları tespit etmek içindir.

Her katılımcı için belirlenen bu zaman parametreleri her uyaran periyodunda kullanılarak bu zamanlardaki uyaran öncesi ve sonrası arası uzaklıklar hesaplanmıştır. Tüm uyaran periyotlarında hesaplanan uzaklıkların ortalaması, standart sapması,

kartiller-arası uzaklığı ve bu iki zaman parametresi her bir kanal ve frekans bandı için öznitelik olarak ele alınmıştır. Bu sayede her bir kişiden 100 adet öznitelik elde edilmiş ve aralarından en belirgin ayrışma sağlayan öznitelikler sınıflandırma için kullanılmıştır.

5.1.2. Sınıflandırma Performansları

Şekil 5'te verilen sınıflandırma sonuçlarına göre açısal uzaklık ölçütü araştırmada kullanılan diğer uzaklık ölçütlerine göre daha başarılı bir şekilde Alzheimer hastalarını ve sağlıklı kişileri %87.50'lik bir doğrulukla sınıflandırılabilir. En yüksek sınıflandırma başarısını veren ikinci uzaklık ölçütü ise %83.33 ile Renyi'nin α -diverjansı olmuştur.

Açısal uzaklık iki vektör arasındaki açıyı hesaplayan bir yöntemdir. Bu yöntem ile hesaplanan uyaran öncesi ve sonrası arasındaki bağıl enerji vektörleri arasındaki açı kişinin nörolojik durumunu diğer uzaklık ölçütlerine kıyasla daha doğru şekilde karakterize etmektedir.

Yaklaşımımızda en başarılı ikinci yöntem olan Renyi'nin α -diverjansında karşılaşılan en temel problem bağıl enerji dağılımları arasındaki uzaklığın önemini belirleyen α parametresidir. Literatürdeki çoğu araştırmada tercih edildiği gibi, bu araştırmada da $\alpha=2$ olarak tercih edilmiştir. α parametresinin incelenen EEG verisine ve kullanım amacına göre belirlenmesiyle Renyi'nin α -diverjans yöntemiyle daha yüksek başarıların elde edilmesi mümkündür.

5.1.3. Elde Edilen Biyofiziksel Bulgular

Açısal uzaklığın kullanılmasıyla elde edilen sınıflandırma başarısının her bir çapraz döngüde hangi özniteliklerin toplamda kaç adet çapraz döngüde kullanılarak elde edildiği bilgisi Tablo 2'de yer almaktadır. Bu sonuçlara göre frontal bölge elektrodu olan Fp1'nin delta bandı aktivitesinden ortalama, standart sapma ve kartiller-arası uzaklık öznitelikleri tüm çapraz döngülerde kullanılmıştır. Bu özniteliklerin yanında yine Fp1 kanalının alfa bandı aktivitesinden hesaplanan uyaran sonrası gecikme 19 çapraz döngüde ve Pz kanalının beta aktivitesinden elde edilen standart sapma ise 23 çapraz döngüde kullanılmıştır. Elde edilen bu beş adet özneliğin büyük bir kısmının

elde edildiği kanal frontal bölge kanalı olan Fp1 kanalı ve frekans bandı ise delta olmuştur.

Önceki çalışmalarda delta bandı aktivitesinin koku bilgisinin yüksek kortikal yapılardaki bilgi işlenmesiyle net bir ilişkisi ortaya konulamamış olsa da, bazı araştırmalarda delta bandı ve koku algısı ile alakalı önemli bulgulara ulaşılmıştır. Beyin bölgelerinin arasındaki uyumun incelendiği bir araştırmada, frontal kanallar arasındaki delta bandı için hesaplanan uyumlarının hem hoş hem de hoş olmayan koku uyaranları için anlamlı ölçüde değiştiği görülmüştür (Harada, Eura, Shiraishi, Kato, & Soda, 1998). Başka bir araştırmada, travmatik beyin hasarı olan farelerin bulbus olfaktoryuslarından elde edilen EEG delta aktivitesinin karakteristiklerinin sağlıklı farelere kıyasla değiştiği gözlenmiştir (Yoon vd., 2022). Ayrıca bulbus olfaktoryustaki delta aktivitesinin değişikliği ile koku duyusuyla ilişkili olan limbik bölgelerdeki hiperfosforile tau proteinin birikimiyle ilişkili olduğu da yine bu araştırmada gösterilmiştir. Bulbus olfaktoryus'ta gözlenen delta aktivitesinin solunum aktivitesinin düzenlenmesi ve solunum bilgisinin diğer beyin bölgelerine taşınması ile ilintili olduğu, ve ayrıca prefrontal korteks ve hippokampus ile bu frekans bandı üzerinden iletişimde olduğu gösterilmiştir (Lockmann & Tort, 2018). Bu bulgu koku duyusu ile çevreden elde edilen kemoduyusal bilgisinin nöronal düzleme işlenmek ve anlamlandırılmak üzere delta bandı aktivitesi aracılığı ile aktarıldığına işaret etmektedir. Ayrıca delta bandı aktivitesinde gözlenen bozulmalar kognitif fonksiyon kayıplarına da işaret ettiği bilinmektedir (Güntekin & Başar, 2016).

Araştırmamızda sınıflandırma için sıklıkla seçilen beş öznitelikten çoğu, Fp1 elektrodunda gözlenen elektriksel aktiviteden elde edilmektedir. Bu elektrot genellikle beyin sol ön prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks gibi bölgelerindeki elektriksel aktiviteyi yansıtmaktadır. Yapılan araştırmalar, Alzheimer hastalığına bağlı olarak amiloid- β plaklarının birikmesinin, koku tanıma ve ayırt etme gibi önemli bir rol oynayan piriform korteks bölgesinin elektrofizyolojik aktivitesini etkilediğini göstermektedir (Critchley & Rolls, 1996; Kjellvik vd., 2021). Bu bulgular, limbik bölge aktivitelerinin Fp1 elektrodundaki elektriksel aktivitesine belirgin bir şekilde yansıdığını ve Alzheimer hastalığına bağlı nörodejenerasyonların bu elektrodun elektriksel aktivitesinden hesaplanan özniteliklerde etkisini gösterebileceğine işaret etmektedir.

Fp1 kanalından elde edilen diğer önemli bir öznelik, alfa bandında gözlenen uyaran öncesi ve sonrası arasındaki uzaklığın uyaran sonrası gecikme (Δt) zamanıdır. Şekil 6'daki sonuçlara göre, Alzheimer hastalarında Fp1 kanalının alfa bandı aktivitesinde gözlenen gecikmelerin çoğunluğu 310 ms ile 450 ms arasında bulunurken, sağlıklı bireylerde bu süre 200 ms ile 320 ms aralığında gözlenmektedir. Benzer bir eğilim, bazı araştırmalarda, prefrontal korteks üzerindeki EEG kanallarında olay-ilişkili beyin potansiyellerinin gecikme değerlerinde Alzheimer hastalarında belirgin bir artış olduğunu göstermektedir (Choi vd., 2023). Araştırmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda, Alzheimer hastalarındaki gecikme artışı alfa bandında görülmektedir. Alfa bandının, beyin bölgelerindeki bilgi işleme süreçlerini kontrol ettiği ve inhibisyon ile anahtarlama mekanizmasında aktif rol oynadığı bilinmektedir (Jensen & Mazaheri, 2010). Başka bir araştırmada koku uyarınının frontal ve oksipital bölgeler arasındaki alfa bandında gözlenen uyum artışının duyuşal bilginin kortikal bölgede işlenmeye başlamasıyla ilintili olduğu öne sürülmüştür (Harada vd., 1998). Tüm bu bulguların ışığında değerlendirildiğinde, prefrontal alanda gerçekleşen duyuşal bilgi işlenmesinin Alzheimer hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla daha geç başladığı sonucuna varılabilir.

Sınıflandırma döngülerinde sıklıkla kullanılan son öznelik Pz kanalının beta bandı aktivitesinden elde edilen standart sapma (σ) özneliğidir. Beta osilasyonları ile koku bilgisinin işlenmesi ile ilgili literatürde yeteri kadar kanıt olmamasına rağmen bulbus olfactoryus ile piriform korteks (Best & Wilson, 2004) ve birbirinden uzak limbik ve üst seviye kortikal merkezlerin (Y. Cohen, Reuveni, Barkai, & Maroun, 2008) birbirleriyle beta frekans bandında gerçekleştirilen iletişime önceki araştırmalarda değinilmiştir (Frederick vd., 2016). Bu tez kapsamında kullanılan veri setinin kullanıldığı önceki bir araştırmada frontal ve santral bölge elektrotları arasında beta bandındaki spektral uyumun sağlıklı ve Alzheimer hastası kişilerin sınıflandırmasında önemli olduğuna işaret etmiştir (Sedghizadeh vd., 2020). Öte yandan Lalo ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada ise sensorimotor kortikal beta aktivitesinin duyuşal uyarana özgü bilgi işleme mekanizmasının motor yanıt organizasyonunu düzenlemede etkin rol oynadığı öne sürülmüştür (Lalo vd., 2007). Öte yandan koku duyusu EEG yanıtlarının bilinçlilik düzeyi ile ilişkisinin incelendiği bir araştırmada bilinç durumu ile beta bandı bağıl enerjisinin istatistiksel anlamlı

düzeyde değişikliğe uğradığı gösterilmiştir (W. Wu vd., 2023). Bu bulgu ile uyumlu bir biçimde yönetimimizde Alzheimer hastaları ve sağlıklı kişiler için bu öznelilik özelinde elde edilen kutu grafiklerinde (bkz. Şekil 6) Alzheimer hastalarının standart sapma özneliliği sağlıklı bireylerinkinden farkedilir ölçüde daha yüksektir. Yani, her uyaran periyodunda Alzheimer hastalarının bilinç düzeyi değişikçe ilgili zaman noktalarında koku uyarısıyla tetiklenen enerji uzaklaşması önemli ölçüde değişikliğe uğramaktadır. Nihai olarak tüm bu bulgular beta aktivitesiyle ilişkili duyuşal bilgi işleme mekanizmasına ait pariyetal korteks yapılarının Alzheimer hastası kişilerde hasar görmüş olduğunu göstermektedir.

Elde edilen beş özneliliğin klinik test skorlarıyla olan korelasyonu, Spearman rank korelasyonu kullanılarak analiz edilmiş ve bulgular Tablo 4'te sunulmuştur. Bu sonuçlara göre, sadece Pz kanalının beta bandı aktivitesinden elde edilen standart sapma özneliliği, iki klinik test skoru ile anlamlı korelasyon göstermektedir ($\rho_{UPSIT} = -0.583$, $\rho_{MMSE} = -0.492$). Bu iki klinik test skoru ile söz konusu öznelilik arasında hesaplanan korelasyona bakıldığında, UPSIT ile olan korelasyonun MMSE ile olan korelasyona göre daha yüksektir. Bu bulgular, söz konusu özneliliğin bireylerin koku duyusuyla mental testteki başarılarına kıyasla daha belirgin bir ilişileşim gösterdiğini ve dolayısıyla Alzheimer hastalığına bağı koku duyusu kaybı hakkında objektif çıkarımlar yapılabilmesine olanak sağlayabileceğini göstermektedir. Geriye kalan dört özneliliğin klinik test skorlarıyla olan korelasyonu incelendiğinde, hiçbirinin klinik skorlarla anlamlı bir benzerlik göstermediğı görölmektedir. Ayrıca, bu beş özneliliğin FDD ile elde edilen değlerle klinik test skorları arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuçlar Tablo 5'te sunulmuştur. Bulgulara göre, FDD değlerle klinik test skorları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiş olsa da, FDD skorları ile UPSIT arasındaki korelasyon, MMSE ile olan korelasyondan belirgin ölçüde daha yüksektir. Bu sonuçlar, elde edilen özneliliklerin sınıf bilgileriyle hesaplanan dönüşüm skorlarının, klinik koku duyusu testi ile daha belirgin bir ilişki gösterdiğini ifade etmektedir.

Sınıflandırmada en sık kullanılan beş özneliliğin ayrıştırıcılığını görsel olarak daha net görebilmek amacıyla, temel bileşen analizi kullanılarak veri en fazla değışimin gözleendiğı iki eksen üzerine yansıtılmıştır. Her bir kişinin yansıtılmış öznelilikleri Şekil 7'in sol kısmında sunulmuştur. Sol tarafta sunulan sonuçlarda, Alzheimer

hastaları ile sağlıklı bireyler arasında belirgin bir ayrışma gözlenememektedir. Ancak, sağ tarafta, Fisher'in doğrusal diskriminantı kullanılarak elde edilen sınıf bilgisine dayalı dönüşüm uygulandığında daha belirgin bir ayrışma görülmektedir. Bu sonuçlar, elde edilen özniteliklerin her iki sınıf için benzer kovaryansa sahip olduğunu, ayrışmanın sınıf bilgilerinin kullanılarak elde edilen boyut indirgeme yöntemi ile mümkün olabileceğini göstermektedir.

5.2. İkinci Yaklaşım

5.2.1. Önerilen Yöntem

Tez kapsamında, sağlıklı ve Alzheimer hastası kişilerin beyin bölgeleri arasındaki uyumlu davranışın görüldüğü zamansal organizasyonu incelemek için EEG kanallarının anlık uyumlu davranışı incelenmiştir. Her bireyin, tüm limon kokusuyla kaydedilmiş uyaran periyotları için elde edilen dalgacık skalogramları kullanılarak her bir frekans noktası ve kanal ikilileri için anlık uyum değerleri hesaplanmıştır. Uyaran öncesinde (-400ms ile 0ms arası) ve uyaran sonrasında gözlenen uyum değerleri arasındaki farkı belirlemek için Kolmogorov-Smirnov yöntemi ile eşik belirlenmiştir. Bu eşik değeri, uyaran sonrasındaki uyumun uyaran öncesine göre en belirgin şekilde değiştiği noktayı temsil etmektedir. Eşik değerinin üzerinde uyum gösteren uyaran sonrası periyottaki zaman dilimleri, her frekans bandı ve kanal ikilisi için belirlenmiş, kanalların uyumunun en uzun süre boyunca eşik değerinin üzerinde devam ettiği zaman diliminin başlangıç anı, devam ettiği süre ve bu zamanlardaki anlık uyumlarının ortalaması, öznitelik olarak hesaplanmıştır.

Yaklaşımımız, uyaran sonrası kanallar arasındaki kısa süreli uyumlu davranışın zamanlamalarını inceleyerek, Alzheimer hastalığına bağlı beyin aktivitesindeki zamansal organizasyon değişikliklerini tespit etmeye odaklanmaktadır. Bu amaçla, belirlenen eşik değerinin üzerindeki en uzun süren uyum örüntülerinin zamanlamaları ve uyum ortalamaları belirlenerek, Alzheimer hastası kişiler ile sağlıklı bireylerin beyin aktivitesindeki zamanlama değişiklikleri açığa çıkarılabilir. Özetle, önerilen yaklaşımın nihai amacı, Alzheimer hastalığının ilk fonksiyon kaybının gözlemlendiği koku duyusuna ilişkin elektrofizyolojik belirteçleri belirlemek ve hastalığın erken teşhisine katkıda bulunmaktır.

Yöntemimizde EEG araştırmalarında sıklıkla tercih edilen doğrusal ve doğrusal olmayan pek çok uyum ölçütü kullanılmıştır. Bu yöntemlerin tercih edilmesindeki en büyük etken daha önceki kullanıldıkları araştırmalarda beyin bölgeleri arasındaki uyumlu davranışı yüksek bir başarıyla açığa çıkarmış olmalarıdır (Bonita vd., 2014; Greenblatt vd., 2012; W. Liu vd., 2007; B. Orkan Olcay & Karaçalı, 2019).

5.2.2. Sınıflandırma Performansları

Araştırmada kullanılan altı farklı uyum ölçütüyle elde edilen sınıflandırma başarılarına bakıldığında (bkz. Şekil 8) en yüksek başarı %87.50 ile ilintropi yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. İlintropi iki değişken arasındaki uyumu hem zamansal hem de olasılıksal bilgidен faydalanarak hesaplayan bir ölçüttür. Özetle, bu uyum ölçütünde uyaran periyodlarının kaydedildiği sıra ve ilgili kanal ikilisi için periyodlar üzerinden elde edilen skalogramların istatistiksel dağılımı uyum hesabında önem taşımaktadır.

Yaklaşımımızda en başarılı ikinci uyum ölçütü %83.33'lik tanıma başarısi ile Kraskov'un ortak bilgi miktarı olmuştur (Kraskov vd., 2004). Bu yöntem iki kanaldan uyaran periyodları üzerinden elde edilen skalogramların iki boyutlu uzaydaki dağılımlarını dikkate alan ve bu uzaydaki noktaların komşuluk istatistiğine göre uyum hesaplayan bir yöntemdir. Kraskov yönteminin uyum hesabından önce belirlenmesi gereken en önemli parametresi k komşuluk parametresidir. Önceki pek çok çalışmada k parametresi 3 veya 4 olarak seçilmiştir (Kraskov vd., 2004; Montalto vd., 2014; B. Orkan Olcay & Karaçalı, 2019). Bu parametrenin seçimiyle alakalı yapılan araştırmalar uyarlamalı seçim yaklaşımlarının daha doğru seçim yapabildiği gösterilmiştir (Wilmer vd., 2012). Bu sebeple araştırmamızda Wilmer ve ark. önerdiği gibi veri odaklı bir parametre belirleme yaklaşımı benimsenmiştir.

5.2.3. Elde Edilen Biyofiziksel Bulgular

İlintropi yöntemiyle bulunan başarıların hangi özneliliklerin katkısıyla elde edildiğini belirlemek için her bir döngüde Fisher skoru yaklaşımıyla seçilen öznelilikler kayıt altına alınarak incelenmiştir. Buna göre sadece düşük teta bandında Fp1-Fz kanallarının uyumunun gecikmesi (Δt) tüm döngülerde tutarlı biçimde seçilerek kullanılmış, bunun haricinde hiçbir öznelilik seçilememiştir.

Şekil 9’da verilen kutu grafiklerinde Alzheimer hastası kişilerin düşük teta bandında Fp1-Fz kanallarının uyumlu davranışının başladığı gecikme sağlıklı bireylerinkine göre gözle görünür biçimde yüksektir. Yani Alzheimer hastalarında uyaran öncesi Fp1-Fz kanallarının uyumluluğu koku uyarısıyla birlikte sağlıklı bireylerden daha geç zamanlarda yüksek uyumlu bir davranışa evrilebilmektedir. Yüksek uyumlu davranışın beynin bilgi işleme mekanizmasıyla ve bilginin bütünleştirilmesiyle alakalı olduğu bilinmektedir (Meunier, Lambiotte, & Bullmore, 2010; Tognoli & Kelso, 2009). Bu bakış açısından yola çıkarak Alzheimer hastalarında koku uyarını bilgisinin frontal beyin bölgeleri arasındaki işleme ve bütünleşme süreci sağlıklı bireylere kıyasla belirgin bir gecikmeyle başladığı sonucu çıkarılabilir.

Frontal bölge kanalları arasındaki uyum gecikmesi ile klinik test skorları arasındaki korelasyon incelendiğinde UPSIT test skoru -0.552’lik, MMSE ile de -0.531’lik korelasyon sergilemektedir (bkz. Tablo 6). Elde edilen bu sonuçlara göre frontal kanalların uyum gecikmesi ile Alzheimer hastalığında kullanılan klinik skorların negatif yönde anlamlı bir ilişki içinde olduğu görülmektedir.

Elde edilen kanal uyumluluğu gecikme özneliği frontal bölge kanalları arasında ve teta bandında gözlenmiştir. Koku uyarınının hafıza ve işleme ile ilgili süreçlerin piriform korteks ve hipokampusta teta bandı üzerinden yürütüldüğü önceki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Jiang vd., 2017; A. I. Yang vd., 2021). Ayrıca yapılan bir koku uyarını temelli beyin-bilgisayar arayüzü çalışmasında koku uyarını verildiğinde kişilerin teta bandı aktivitesinin önemli ölçüde değiştiği gösterilmiştir (Morozova, Bikbavova, Bulanov, & Lebedev, 2023). Teta bandında gözlenen bu değişiklik kokunun algılanmasıyla başlayan ve büyük olasılıkla hafıza ile ilgili işleme sürecinin de dahil olduğu bir sürece dikkat çekmektedir. Bu bulgular ışığında bakıldığı zaman, koku uyarısına ilişkin algılama ve akabinde gelişen hafıza ile ilgili süreçlerin Alzheimer hastalarında bozulmalara uğradığı sonucuna varılabilir.

5.3. Mevcut Yöntemlerle Kıyaslama

Tez kapsamında önerilen iki sınıflandırma yaklaşımı literatürde bilinen bazı yaklaşımlar ile tanı başarıları anlamında kıyaslanmıştır (bkz. Şekil 10). Gerek sadece EEG özniteliklerinin kullanıldığı gerek ise UPSIT skoru ve EEG özniteliklerinin birlikte kullanıldığı durumlarda kurgulanan sınıflandırıcılar diğer mevcut

sınıflandırma yaklaşımlarına kıyasla daha başarılı sonuçlar vermektedir. Bu sonuçlar bize Alzheimer hastalığında beynin ilk fonksiyon kaybı yaşanan duyusu olan koku duyusunun kortikal düzeyde işlenmesi esnasında belirgin bir zamansal organizasyon bozukluğu oluştuğuna ve bu zamansal organizasyonun hesaplanan özniteliklerinin yüksek başarımlı hastalık tanısına olanak sağladığına işaret etmektedir.



Sonuç ve Öneriler

Bu araştırmada koku uyarısıyla tetiklenen EEG sinyallerinden beynin koku uyarısına verdiği sistematik yanıtların zamansal parametrelerini bulan ve bu parametrelerden çeşitli sinyal öznitelikleri hesaplayan Alzheimer hastalığı için iki farklı tanı yaklaşımı önerilmiştir. İlk yöntemde her bir kanal ve frekans bandı için ayrı ayrı zamanlama parametreleri bulunurken, ikinci yöntemde ise bu zamanlama parametrelerinin kestirilişinde kanal çiftlerinin uyumlu davranışı göz önünde bulundurulmuştur. Her iki yöntemde kişi bazında elde edilen zamanlama parametreleri ile elde edilen EEG sinyal öznitelikleriyle %87.50'lik tanı başarıları elde edilmiştir.

Önerilen iki yöntemde de çapraz döngülerde sıklıkla tercih edilen özniteliklerin büyük bir kısmı frontal bölge elektrotlarının elde edilmiştir. Sıklıkla kullanılan özniteliklerin elde edildiği bölgelerin ve frekans bantlarının koku algısıyla ve Alzheimer hastalığıyla ilişkisi detaylı bir biçimde tartışılmıştır. İki yöntemden de elde edilen bu özniteliklerin en dikkat çekici yanı tezin de temel dayanağını oluşturan zamansal organizasyonun Alzheimer hastalığı sebepli değişikliğini yansıtmasıdır. Elde edilen başarılı sınıflandırma sonuçları ve bu öznitelikler tezin temelini oluşturan bu fikrin doğruluğunu göstermektedir.

Alzheimer hastalığının EEG/MEG gibi yüksek zamansal çözünürlüklü beyin görüntüleme teknikleriyle incelemenin sağladığı en büyük avantaj beyin aktivitesindeki sistematik organizasyon bazlı anlık değişimlerin altında yatan düzenin hastalık sebebiyle değişikliğe uğradığını gösterebilmesidir.

Gelecekte EEG/MEG gibi zamansal çözünürlüğü yüksek nöro-görüntüleme yöntemleriyle yapılacak sinirbilim araştırmalarında bu bakış açısının benimsenmesi işlemsel sinirbilim başta olmak üzere sinirbilimin pek çok alanında yenilikçi keşiflerin öncüsü olacaktır.

Kaynaklar

- Abásolo, D., Hornero, R., Espino, P., Álvarez, D., & Poza, J. (2006). Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients. *Physiological Measurement*, 27(3), 241-253. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/27/3/003>
- Afshari, S., & Jalili, M. (2017). Directed Functional Networks in Alzheimer's Disease: Disruption of Global and Local Connectivity Measures. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 21(4), 949-955. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2016.2578954>
- Alexander E. Hramov, Alexey A. Koronovskii, Valeri A. Makarov, Alexey N. Pavlov, & Evgenia Sitnikova. (2015). *Wavelets in Neuroscience. Springer Series in Synergetics*. Springer.
- Ando, M., Nobukawa, S., Kikuchi, M., & Takahashi, T. (2021). Identification of Electroencephalogram Signals in Alzheimer's Disease by Multifractal and Multiscale Entropy Analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 772. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.667614>
- Aoki, Y., Takahashi, R., Suzuki, Y., Pascual-Marqui, R. D., Kito, Y., Hikida, S., ... Ikeda, M. (2023). EEG resting-state networks in Alzheimer's disease associated with clinical symptoms. *Scientific Reports* 2023 13:1, 13(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30075-3>
- Arnhold, J., Grassberger, P., Lehnertz, K., & Elger, C. E. (1999). A robust method for detecting interdependences: Application to intracranially recorded EEG. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 134(4), 419-430. [https://doi.org/10.1016/S0167-2789\(99\)00140-2](https://doi.org/10.1016/S0167-2789(99)00140-2)
- Aronszajn, N. (1950). Theory of reproducing kernels. *Transactions of the American mathematical society*, 68(3), 337-404.
- Babiloni, C., Blinowska, K., Bonanni, L., Cichocki, A., De Haan, W., Del Percio, C., ... Randall, F. (2020, Ocak 1). What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiology of Aging*, C. 85, ss. 58-73. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008>

- Babiloni, C., Del Percio, C., Arendt-Nielsen, L., Soricelli, A., Romani, G. L., Rossini, P. M., & Capotosto, P. (2014, Ekim 1). Cortical EEG alpha rhythms reflect task-specific somatosensory and motor interactions in humans. *Clinical Neurophysiology*, C. 125, ss. 1936-1945. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.04.021>
- Baik, K., Jung, J. H., Jeong, S. H., Chung, S. J., Yoo, H. S., Lee, P. H., ... Ye, B. S. (2022). Implication of EEG theta/alpha and theta/beta ratio in Alzheimer's and Lewy body disease. *Scientific Reports* 2022 12:1, 12(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21951-5>
- Basseville, M. (2013, Nisan). Divergence measures for statistical data processing - An annotated bibliography. *Signal Processing*, C. 93, ss. 621-633. <https://doi.org/10.1016/j.sigpro.2012.09.003>
- Başar, E., Schmiedt-Fehr, C., Öniz, A., & Başar-Eroğlu, C. (2008). Brain oscillations evoked by the face of a loved person. *Brain Research*, 1214, 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.03.042>
- Bell, R. D., Winkler, E. A., Singh, I., Sagare, A. P., Deane, R., Wu, Z., ... Zlokovic, B. V. (2012). Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature*, 485(7399), 512-516. <https://doi.org/10.1038/nature11087>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 57(1), 289-300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Best, A. R., & Wilson, D. A. (2004). Coordinate Synaptic Mechanisms Contributing to Olfactory Cortical Adaptation. *Journal of Neuroscience*, 24(3). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4220-03.2004>
- Bhattacharyya, A. (1946). On a measure of divergence between two multinomial populations. *Sankhyā: the indian journal of statistics*, 401-406.
- Bian, Z., Li, Q., Wang, L., Lu, C., Yin, S., & Li, X. (2014). Relative power and coherence of EEG series are related to amnesic mild cognitive impairment in

- diabetes. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(FEB), 74867. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2014.00011/BIBTEX>
- Bird, T. D. (2008). Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genetics in Medicine*, 10(4), 231-239. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31816b64dc>
- Blinowska, K. J., Rakowski, F., Kaminski, M., De Vico Fallani, F., Del Percio, C., Lizio, R., & Babiloni, C. (2017). Functional and effective brain connectivity for discrimination between Alzheimer's patients and healthy individuals: A study on resting state EEG rhythms. *Clinical Neurophysiology*, 128(4), 667-680. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.002>
- Bonita, J. D., Ambolode, L. C. C., Rosenberg, B. M., Cellucci, C. J., Watanabe, T. A. A., Rapp, P. E., & Albano, A. M. (2014, Şubat). Time domain measures of inter-channel EEG correlations: A comparison of linear, nonparametric and nonlinear measures. *Cognitive Neurodynamics*, C. 8, ss. 1-15. <https://doi.org/10.1007/s11571-013-9267-8>
- Brämerson, A., Millqvist, E., Ydse, B., Larsson, C., Olofsson, J. K., & Bende, M. (2008). Event-related potentials in patients with olfactory loss. *Acta otolaryngologica*, 128(10), 1126-1131.
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, 25(24), 5789. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25245789>
- Brier, M. R., Gordon, B., Friedrichsen, K., McCarthy, J., Stern, A., Christensen, J., ... Ances, B. M. (2016). Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine*, 8(338), 338ra66-338ra66. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf2362>
- Caminiti, F., De Salvo, S., De Cola, M. C., Russo, M., Bramanti, P., Marino, S., & Ciurleo, R. (2014). Detection of Olfactory Dysfunction Using Olfactory Event Related Potentials in Young Patients with Multiple Sclerosis. *PLOS ONE*, 9(7), e103151-. Geliş tarihi gönderen <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103151>

- Chapuis, J., & Wilson, D. A. (2013). Cholinergic modulation of olfactory pattern separation. *Neuroscience Letters*, 545, 50-53. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2013.04.015>
- Choi, J., Ku, B., Doan, D. N. T., Park, J., Cha, W., Kim, J. U., & Lee, K. H. (2023). Prefrontal EEG slowing, synchronization, and ERP peak latency in association with predementia stages of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1131857>
- Cohen, Michael X. (2019). A better way to define and describe Morlet wavelets for time-frequency analysis. *NeuroImage*, 199(September 2018), 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.05.048>
- Cohen, Mike X. (2014). *Analyzing neural time series data: theory and practice*. Geliş tarihi gönderen <https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=rDKkAgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR5&dq=analyzing+neural+time+series+data&ots=ga6hySYVzW&sig=OSWQ2BZ5y2F5CGNsfmEhDS-EWa8>
- Cohen, Y., Reuveni, I., Barkai, E., & Maroun, M. (2008). Olfactory learning-induced long-lasting enhancement of descending and ascending synaptic transmission to the piriform cortex. *Journal of Neuroscience*, 28(26). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0178-08.2008>
- Critchley, H. D., & Rolls, E. T. (1996). Olfactory neuronal responses in the primate orbitofrontal cortex: analysis in an olfactory discrimination task. *Journal of Neurophysiology*, 75(4), 1659-1672. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.4.1659>
- Das, S., & Puthankattil, S. D. (2020). Complex network analysis of MCI-AD EEG signals under cognitive and resting state. *Brain Research*, 1735, 146743. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2020.146743>
- De La Pava Panche, I., Alvarez-Meza, A. M., & Orozco-Gutierrez, A. (2019). A Data-Driven Measure of Effective Connectivity Based on Renyi's α -Entropy. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 480149. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2019.01277/BIBTEX>

- Deane, R., Wu, Z., & Zlokovic, B. V. (2004). RAGE (Yin) Versus LRP (Yang) Balance Regulates Alzheimer Amyloid β -Peptide Clearance Through Transport Across the Blood–Brain Barrier. *Stroke*, 35(11_suppl_1), 2628-2631. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000143452.85382.d1>
- Debnath, L., & Shah, F. A. (2015). Wavelet transforms and their applications, second edition. *Wavelet Transforms and Their Applications, Second Edition*, 1-553. <https://doi.org/10.1007/978-0-8176-8418-1/COVER>
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1), 9-21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Devanand, D. P., Lee, S., Manly, J., Andrews, H., Schupf, N., Doty, R. L., ... Mayeux, R. (2015). Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*, 84(2), 182-189. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001132>
- Dikeçligil, G. N., Yang, A. I., Sanghani, N., Lucas, T., Chen, H. I., Davis, K. A., & Gottfried, J. A. (2023). Odor representations from the two nostrils are temporally segregated in human piriform cortex. *Current Biology*, 33(24), 5275-5287.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.10.021>
- Dintica, C. S., Marseglia, A., Rizzuto, D., Wang, R., Seubert, J., Arfanakis, K., ... Xu, W. (2019). Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology*, 92(7). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006919>
- Doty, R. L. (2012). Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 8(6), 329-339. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.80>
- Doty, R. L., & Agrawal, U. (1989). The shelf life of the university of pennsylvania smell identification test (UPSIT). *The Laryngoscope*, 99(4), 402-404. <https://doi.org/10.1288/00005537-198904000-00008>

- Doty, R. L., Marcus, A., & William Lee, W. (1996). Development of the 12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test(CC-SIT). *The Laryngoscope*, 106(3), 353-356. <https://doi.org/10.1097/00005537-199603000-00021>
- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: Changes with age. *Science*, 226(4681), 1441-1443. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.6505700>
- Duda, R. O., & Hart, P. E. (2000). *Pattern Classification, Second Edition: 1(A Wiley-Interscience publication)*. Geliş tarihi gönderen <https://www.google.com/books?hl=tr&lr=&id=Br33IRC3PkQC&oi=fnd&pg=PR3&dq=duda+pattern+classification&ots=2xEXJrg7Ft&sig=kSQjlnThzarBKogXNUWCMLjq6YU>
- Emre Cek, M., Ozgoren, M., & Acar Savaci, F. (2010). Continuous time wavelet entropy of auditory evoked potentials. *Computers in Biology and Medicine*, 40(1), 90-96. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2009.11.005>
- Fatemi, S. N., Aghajan, H., Vahabi, Z., Afzal, A., & Sedghizadeh, M. J. (2022). Behavior of olfactory-related frontal lobe oscillations in Alzheimer's disease and MCI: A pilot study. *International Journal of Psychophysiology*, 175, 43-53. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2022.02.008>
- Fisher, R. A. (1936). the Use of Multiple Measurements in Taxonomic Problems. *Annals of Eugenics*, 7(2), 179-188. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1936.tb02137.x>
- Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., & Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: A review of progress. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 66(2), 137-147. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.2.137>
- Frantzidis, C. A., Vivas, A. B., Tsolaki, A., Klados, M. A., Tsolaki, M., & Bamidis, P. D. (2014). Functional disorganization of small-world brain networks in mild Alzheimer's disease and amnesic Mild cognitive impairment: An EEG study using Relative Wavelet Entropy (RWE). *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(AUG), 96767. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2014.00224/ABSTRACT>

- Frederick, D. E., Brown, A., Brim, E., Mehta, N., Vujovic, M., & Kay, L. M. (2016). Gamma and beta oscillations define a sequence of neurocognitive modes present in odor processing. *Journal of Neuroscience*, 36(29). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0569-16.2016>
- Fullard, M. E., Morley, J. F., & Duda, J. E. (2017). Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neuroscience Bulletin*, 33(5), 515-525. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0170-x>
- Gao, Z., Li, S., Cai, Q., Dang, W., Yang, Y., Mu, C., & Hui, P. (2019). Relative Wavelet Entropy Complex Network for Improving EEG-Based Fatigue Driving Classification. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, 68(7), 2491-2497. <https://doi.org/10.1109/TIM.2018.2865842>
- Garcés, P., Vicente, R., Wibrál, M., Pineda-Pardo, J. ángel, López, M. E., Aurtenetxe, S., ... Fernández, A. (2013). Brain-wide slowing of spontaneous alpha rhythms in mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5(DEC), 71654. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2013.00100/BIBTEX>
- Gella, A., & Durany, N. (2009). Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Adhesion and Migration*, C. 3. <https://doi.org/10.4161/cam.3.1.7402>
- Głaba, P., Latka, M., Krause, M. J., Krocza, S., Kuryło, M., Kaczorowska-Frontczak, M., ... West, B. J. (2023). EEG phase synchronization during absence seizures. *Frontiers in Neuroinformatics*, 17, 1169584. <https://doi.org/10.3389/FNINF.2023.1169584/BIBTEX>
- Golde, T. E. (2006). Disease modifying therapy for AD? *Journal of Neurochemistry*, C. 99. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04211.x>
- Greenacre, M., Groenen, P. J. F., Hastie, T., D'Enza, A. I., Markos, A., & Tuzhilina, E. (2022). Principal component analysis. *Nature Reviews Methods Primers*, 2(1), 100. <https://doi.org/10.1038/s43586-022-00184-w>
- Greenblatt, R. E., Pflieger, M. E., & Ossadtchi, A. E. (2012). Connectivity measures applied to human brain electrophysiological data. *Journal of Neuroscience Methods*, C. 207, ss. 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.02.025>

- Gu, D., Ou, S., & Liu, G. (2022). Traumatic Brain Injury and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, C. 56. <https://doi.org/10.1159/000520966>
- Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., & Casagrande, M. (2019). Executive functions in Alzheimer disease: A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, C. 10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00437>
- Guducu, C., Taslica, S., Cakmur, R., Ozgoren, M., Ikiz, A. O., & Oniz, A. (2015). Assessing olfactory function in Parkinson's disease via entropy analysis of chemosensory event related potentials. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 237(2), 111-116. <https://doi.org/10.1620/tjem.237.111>
- Güdücü, C., Olcay, B. O., Schäfer, L., Aziz, M., Schriever, V. A., Özgören, M., & Hummel, T. (2019). Separating normosmic and anosmic patients based on entropy evaluation of olfactory event-related potentials. *Brain Research*, 1708, 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.12.012>
- Güntekin, B., & Başar, E. (2016). Review of evoked and event-related delta responses in the human brain. *International Journal of Psychophysiology*, 103, 43-52. <https://doi.org/10.1016/J.IJPSYCHO.2015.02.001>
- Güntekin, B., Emek-Savaş, D. D., Kurt, P., Yener, G. G., & Başar, E. (2013). Beta oscillatory responses in healthy subjects and subjects with mild cognitive impairment. *NeuroImage: Clinical*, 3, 39-46. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2013.07.003>
- Güntekin, B., Saatçi, E., & Yener, G. (2008). Decrease of evoked delta, theta and alpha coherences in Alzheimer patients during a visual oddball paradigm. *Brain Research*, 1235, 109-116. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2008.06.028>
- Gyurkovics, M., Clements, G. M., Low, K. A., Fabiani, M., & Gratton, G. (2021). The impact of 1/f activity and baseline correction on the results and interpretation of time-frequency analyses of EEG/MEG data: A cautionary tale. *NeuroImage*, 237, 118192. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2021.118192>

- Haehner, A., Hummel, T., & Reichmann, H. (2009). Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, C. 9, ss. 1773-1779. <https://doi.org/10.1586/ern.09.115>
- Harada, H., Eura, Y., Shiraishi, K., Kato, T., & Soda, T. (1998). Coherence Analysis of EEG Changes during Olfactory Stimulation. *Clinical EEG and Neuroscience*, 29(2), 96-100. https://doi.org/10.1177/155005949802900208/ASSET/155005949802900208.FP.PNG_V03
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297(5580), 353-356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>
- Hari, R., & Parkkonen, L. (2015). The brain timewise: How timing shapes and supports brain function. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1668). <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0170>
- Haykin, S. (1998). *Neural networks: a comprehensive foundation*. Prentice Hall PTR.
- Hellinger, E. (1909). *Neue Begründung der Theorie quadratischer Formen von unendlichvielen Veränderlichen*. 1909(136), 210-271. <https://doi.org/doi:10.1515/crll.1909.136.210>
- Hsiao, F.-J., Chen, W.-T., Wang, Y.-J., Yan, S.-H., & Lin, Y.-Y. (2014). Altered source-based EEG coherence of resting-state sensorimotor network in early-stage Alzheimer's disease compared to mild cognitive impairment. *Neuroscience Letters*, 558, 47-52. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.10.056>
- Huart, C., Rombaux, P., Hummel, T., & Mouraux, A. (2013). Clinical usefulness and feasibility of time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials. *Rhinology*, 51(3), 210-221. <https://doi.org/10.4193/Rhino13.007>
- Hummel, T, Pauli, E., Schüler, P., Kettenmann, B., Stefan, H., & Kobal, G. (1995). Chemosensory event-related potentials in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 36(1), 79-85.

- Hummel, Thomas, Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., ... Welge-Luessen, A. (2017). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*, 54(26), 1-30. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>
- Invitto, S., Calcagni, A., Piraino, G., Ciccarese, V., Balconi, M., De Tommaso, M., & Toraldo, D. M. (2019). Obstructive sleep apnea syndrome and olfactory perception: An OERP study. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 259, 37-44. <https://doi.org/10.1016/J.RESP.2018.07.002>
- Invitto, S., Piraino, G., Ciccarese, V., Carmillo, L., Caggiula, M., Trianni, G., ... Balconi, M. (2018). Potential role of OERP as early marker of mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(SEP), 398500. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2018.00272/BIBTEX>
- Janelidze, S., Stomrud, E., Smith, R., Palmqvist, S., Mattsson, N., Airey, D. C., ... Hansson, O. (2020). Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15436-0>
- Jelles, B., Van Birgelen, J. H., Slaets, J. P. J., Hekster, R. E. M., Jonkman, E. J., & Stam, C. J. (1999). Decrease of non-linear structure in the EEG of Alzheimer patients compared to healthy controls. *Clinical Neurophysiology*, 110(7), 1159-1167.
- Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: Gating by inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 186. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00186>
- Jiang, H., Schuele, S., Rosenow, J., Zelano, C., Parvizi, J., Tao, J. X., ... Gottfried, J. A. (2017). Theta Oscillations Rapidly Convey Odor-Specific Content in Human Piriform Cortex. *Neuron*, 94(1), 207-219.e4. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2017.03.021>
- Jin, J., Allison, B. Z., Wang, X., & Neuper, C. (2012). A combined brain-computer interface based on P300 potentials and motion-onset visual evoked potentials. *Journal of Neuroscience Methods*, 205(2), 265-276. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.01.004>

- Jin, J., Liu, C., Daly, I., Miao, Y., Li, S., Wang, X., & Cichocki, A. (2020). Bispectrum-Based Channel Selection for Motor Imagery Based Brain-Computer Interfacing. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 28(10), 2153-2163. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2020.3020975>
- Jung, H. J., Shin, I. S., & Lee, J. E. (2019). Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *The Laryngoscope*, 129(2), 362-369. <https://doi.org/10.1002/LARY.27399>
- Kara Gulay, B., Demirel, N., Vahaplar, A., & Guducu, C. (2023). A novel feature extraction method using chemosensory EEG for Parkinson's disease classification. *Biomedical Signal Processing and Control*, 79. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2022.104147>
- Kendall, M. G. (1948). *Rank correlation methods*.
- Khalaf, A., Sejdic, E., & Akcakaya, M. (2019). Common spatial pattern and wavelet decomposition for motor imagery EEG- fTCD brain-computer interface. *Journal of Neuroscience Methods*, 320(January), 98-106. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2019.03.018>
- Kjelvik, G., Evensmoen, H. R., Hummel, T., Engedal, K., Selbæk, G., Saltvedt, I., & Håberg, A. K. (2021). The Human Brain Representation of Odor Identification in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia of Mild Degree. *Frontiers in Neurology*, 11, 607566. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.607566/BIBTEX>
- Klein, A., Sauer, T., Jedynak, A., & Skrandies, W. (2006). Conventional and wavelet coherence applied to sensory-evoked electrical brain activity. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(2), 266-272. <https://doi.org/10.1109/TBME.2005.862535>
- Knopman, D. S., Amieva, H., Petersen, R. C., Chételat, G., Holtzman, D. M., Hyman, B. T., ... Jones, D. T. (2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 1-21. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>

- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). "Sniffin" sticks": screening of olfactory performance." *Rhinology*, 34(4), 222-226. Geliş tarihi gönderen <https://europepmc.org/article/med/9050101>
- Kobal, Gerd, & Hummel, T. (1994). Olfactory (Chemosensory) Event-Related Potentials. *Toxicology and Industrial Health*, 10(4-5), 587-596. <https://doi.org/10.1177/074823379401000528>
- Koenig, T., Diezig, S., Kalburgi, S. N., Antonova, E., Artoni, F., Brechet, L., ... Michel, C. M. (2024). EEG-Meta-Microstates: Towards a More Objective Use of Resting-State EEG Microstate Findings Across Studies. *Brain Topography*, 37(2), 218-231. <https://doi.org/10.1007/S10548-023-00993-6/FIGURES/7>
- Kozachenko, L. F., & Leonenko, N. N. (1987). Sample Estimate of the Entropy of a Random Vector. *Problems of information transmission*, 23(2), 95-101. Geliş tarihi gönderen <http://www.mathnet.ru/eng/ppi797>
- Kraskov, A., Stögbauer, H., & Grassberger, P. (2004). Estimating mutual information. *Physical Review E - Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics*, 69(6), 16. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.69.066138>
- Kullback, S., & Leibler, R. A. (1951). On Information and Sufficiency. *The Annals of Mathematical Statistics*, 22(1), 79-86. <https://doi.org/10.1214/AOMS/1177729694>
- Kunkle, B. W., Grenier-Boley, B., Sims, R., Bis, J. C., Damotte, V., Naj, A. C., ... Pericak-Vance, M. A. (2019). Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nature Genetics* 2019 51:3, 51(3), 414-430. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0358-2>
- Lalo, E., Gilbertson, T., Doyle, L., Di Lazzaro, V., Cioni, B., & Brown, P. (2007). Phasic increases in cortical beta activity are associated with alterations in sensory processing in the human. *Experimental Brain Research*, 177(1). <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0655-8>
- Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 25(1), 59-70. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ene.13439>

- Larson, E. B., Yaffe, K., & Langa, K. M. (2013). New insights into the dementia epidemic. *The New England journal of medicine*, 369(24), 2275.
- Lascano, A. M., Hummel, T., Lacroix, J. S., Landis, B. N., & Michel, C. M. (2010). Spatio-temporal dynamics of olfactory processing in the human brain: an event-related source imaging study. *Neuroscience*, 167(3), 700-708. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2010.02.013>
- Lindín, M., Correa, K., Zurrón, M., & Díaz, F. (2013). Mismatch negativity (MMN) amplitude as a biomarker of sensory memory deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5(NOV), 64354. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2013.00079/BIBTEX>
- Liu, C. C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein e and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology*, 9(2), 106-118. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>
- Liu, W., Pokharel, P. P., & Principe, J. C. (2007). Correntropy: Properties and applications in non-Gaussian signal processing. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 55(11), 5286-5298. <https://doi.org/10.1109/TSP.2007.896065>
- Lockmann, A. L. V., & Tort, A. B. L. (2018). Nasal respiration entrains delta-frequency oscillations in the prefrontal cortex and hippocampus of rodents. *Brain Structure and Function*, 223(1), 1-3. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1573-1>
- Lockwood, C. T., Vaughn, W., & Duffy, C. J. (2018). Attentional ERPs distinguish aging and early Alzheimer's dementia. *Neurobiology of Aging*, 70, 51-58. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2018.05.022>
- Lötsch, J., & Hummel, T. (2006). The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function. *Behavioural Brain Research*, 170(1), 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.02.013>
- Lundström, J. N., Seven, S., Olsson, M. J., Schaal, B., & Hummel, T. (2006). Olfactory Event-Related Potentials Reflect Individual Differences in Odor Valence Perception. *Chemical Senses*, 31(8), 705-711. <https://doi.org/10.1093/CHEMSE/BJL012>

- Maestú, F., Cuesta, P., Hasan, O., Fernández, A., Funke, M., & Schulz, P. E. (2019). The importance of the validation of M/EEG with current biomarkers in Alzheimer's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 431804. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2019.00017/BIBTEX>
- Makarov, V. V., Zhuravlev, M. O., Runnova, A. E., Protasov, P., Maksimenko, V. A., Frolov, N. S., ... Hramov, A. E. (2018). Betweenness centrality in multiplex brain network during mental task evaluation. *Physical Review E*, 98(6), 1-9. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.98.062413>
- Mallat, S. (1999). *A wavelet tour of signal processing*. Elsevier.
- Mann, H. B., & Whitney, D. R. (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*, 18(1), 50-60. Geliş tarihi gönderen <http://www.jstor.org/stable/2236101>
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*, 164(1), 177-190. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>
- Marsaglia, G., Tsang, W. W., & Wang, J. (2003). Evaluating Kolmogorov's distribution. *Journal of Statistical Software*, 8. <https://doi.org/10.18637/jss.v008.i18>
- Masaoka, Y., Pantelis, C., Phillips, A., Kawamura, M., Mimura, M., Minegishi, G., & Homma, I. (2013). Markers of brain illness may be hidden in your olfactory ability: A Japanese perspective. *Neuroscience Letters*, 549, 182-185. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2013.05.077>
- Masurkar, A. V., & Devanand, D. P. (2014). Olfactory Dysfunction in the Elderly: Basic Circuitry and Alterations with Normal Aging and Alzheimer's Disease. *Current Translational Geriatrics and Gerontology Reports*, 3(2), 91-100. <https://doi.org/10.1007/S13670-014-0080-Y/TABLES/2>
- Maturana-Candelas, A., Gómez, C., Poza, J., Rodríguez-González, V., Pablo, V. G. de, Lopes, A. M., ... Hornero, R. (2021). Influence of PICALM and CLU risk

- variants on beta EEG activity in Alzheimer's disease patients. *Scientific Reports* 2021 11:1, 11(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99589-y>
- Mayeux, R., & Stern, Y. (2012). Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(8), a006239.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Meunier, D., Lambiotte, R., & Bullmore, E. T. (2010). Modular and hierarchically modular organization of brain networks. *Frontiers in Neuroscience*, 4(DEC), 200. <https://doi.org/10.3389/fnins.2010.00200>
- Mignot, C., Weise, S., Podlesek, D., Leonhardt, G., Bensafi, M., & Hummel, T. (2024). What do brain oscillations tell about the human sense of smell? *Journal of Neuroscience Research*, 102(4), e25335-e25335. <https://doi.org/10.1002/JNR.25335>
- Miltiadous, A., Tzimourta, K. D., Giannakeas, N., Tsipouras, M. G., Afrantou, T., Ioannidis, P., & Tzallas, A. T. (2021). Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: A Robust Classification Method of EEG Signals and a Comparison of Validation Methods. *Diagnostics* 2021, Vol. 11, Page 1437, 11(8), 1437. <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS11081437>
- Mirzaei, G., & Adeli, H. (2022). Machine learning techniques for diagnosis of alzheimer disease, mild cognitive disorder, and other types of dementia. *Biomedical Signal Processing and Control*, 72, 103293. <https://doi.org/10.1016/J.BSPC.2021.103293>
- Montalto, A., Faes, L., & Marinazzo, D. (2014). MuTE: A MATLAB toolbox to compare established and novel estimators of the multivariate transfer entropy. *PLoS ONE*, 9(10), 1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109462>

Montez, T., Poil, S. S., Jones, B. F., Manshanden, I., Verbunt, J. P. A., Van Dijk, B. W., ... Linkenkaer-Hansen, K. (2009). Altered temporal correlations in parietal alpha and prefrontal theta oscillations in early-stage Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(5), 1614-1619. https://doi.org/10.1073/PNAS.0811699106/SUPPL_FILE/0811699106SI.PDF

Mooij, A. H., Frauscher, B., Amiri, M., Otte, W. M., & Gotman, J. (2016). Differentiating epileptic from non-epileptic high frequency intracerebral EEG signals with measures of wavelet entropy. *Clinical Neurophysiology*, 127(12), 3529-3536. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.09.011>

Morgan, C. D., & Murphy, C. (2002). Olfactory event-related potentials in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(6), 753-763. <https://doi.org/10.1017/S1355617702860039>

Morgan, C. D., & Murphy, C. (2012). Individuals at risk for Alzheimer's disease show differential patterns of ERP brain activation during odor identification. *Behavioral and Brain Functions*, 8(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-37/FIGURES/2>

Morozova, M., Bikhavova, A., Bulanov, V., & Lebedev, M. A. (2023). An olfactory-based Brain-Computer Interface: electroencephalography changes during odor perception and discrimination. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 17, 1122849. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1122849>

Murphy, C. (2019). Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 15(1), 11-24. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0097-5>

Neuner, S. M., Julia, T. C. W., & Goate, A. M. (2020). Genetic architecture of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*, 143, 104976.

Nobukawa, S., Ikeda, T., Kikuchi, M., & Takahashi, T. (2021). Dynamical Characteristics of State Transition Defined by Neural Activity of Phase in Alzheimer's Disease. *Communications in Computer and Information Science*, 1517 CCIS, 46-54. https://doi.org/10.1007/978-3-030-92310-5_6

- Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*, 13(8), 788-794. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X)
- Olçay, B. Orkan, & Karaçalı, B. (2019). Evaluation of synchronization measures for capturing the lagged synchronization between EEG channels: A cognitive task recognition approach. *Computers in Biology and Medicine*, 114, 103441. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2019.103441>
- Olçay, B. Orkan, Onay, F., Akın Öztürk, G., Öñiz, A., Özgören, M., Hummel, T., & Güdücü, Ç. (2024). Using chemosensory-induced EEG signals to identify patients with de novo Parkinson's disease. *Biomedical Signal Processing and Control*, 87, 105438. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.105438>
- Olçay, B. Orkan, & Pehlivan, M. (2023). Alzheimer's Disease Diagnosis Using Olfactory Stimulus Evoked Electroencephalography Signals. *2023 31st Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, 1-4. IEEE.
- Olçay, Bilal Orkan. (2014). *Analysis of olfactory evoked potentials*. Göliş tarihi gönderen <http://openaccess.iyte.edu.tr/handle/11147/4205>
- Orkan Olçay, B., & Karaçalı, B. (2023). Time-resolved EEG signal analysis for motor imagery activity recognition. *Biomedical Signal Processing and Control*, 86(PB), 105179. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.105179>
- Orkan Olçay, B., Özgören, M., & Karaçalı, B. (2021). On the characterization of cognitive tasks using activity-specific short-lived synchronization between electroencephalography channels. *Neural Networks*, 143, 452-474. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2021.06.022>
- Özbek, Y., Fide, E., & Yener, G. G. (2021). Resting-state EEG alpha/theta power ratio discriminates early-onset Alzheimer's disease from healthy controls. *Clinical Neurophysiology*, 132(9), 2019-2031. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.05.012>
- Payne, M., Manera, V., Robert, P., Vandersteen, C., Beauchet, O., Galery, K., ... Gros, A. (2022). Olfactory identification disorders due to Alzheimer's disease: A new

test from France to Quebec. *PLOS ONE*, 17(4), e0265764.
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0265764>

Peters, J. M., Hummel, T., Kratzsch, T., Lötsch, J., Skarke, C., & Frölich, L. (2003). Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An investigation using psychophysical and electrophysiological techniques. *American Journal of Psychiatry*, 160(11), 1995-2002.
<https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.160.11.1995/ASSET/IMAGES/LARGE/M216F1.JPEG>

Poil, S. S., de Haan, W., van der Flier, W. M., Mansvelder, H. D., Scheltens, P., & Linkenkaer-Hansen, K. (2013). Integrative EEG biomarkers predict progression to Alzheimer's disease at the MCI stage. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5(OCT). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00058>

Polverino, P., Ajčević, M., Catalan, M., Mazzon, G., Bertolotti, C., & Manganotti, P. (2022). Brain oscillatory patterns in mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's disease: An exploratory high-density EEG study. *Clinical Neurophysiology*, 138, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.01.136>

Poza, J., Gómez, C., García, M., Corralejo, R., Fernández, A., & Hornero, R. (2014). Analysis of neural dynamics in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using wavelet turbulence. *Journal of Neural Engineering*, 11(2). <https://doi.org/10.1088/1741-2560/11/2/026010>

Principe, J. C. (2010). *Information Theoretic Learning: Rényi Entropy and Kernel Perspectives*. 515.

Querbes, O., Aubry, F., Pariente, J., Lotterie, J. A., Dmonet, J. F., Duret, V., ... Celsis, P. (2009). Early diagnosis of Alzheimer's disease using cortical thickness: impact of cognitive reserve. *Brain*, 132(8), 2036-2047.
<https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWP105>

Rahayel, S., Frasnelli, J., & Joubert, S. (2012). The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: A meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, 231(1), 60-74. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.02.047>

- Razali, N. M., & Wah, Y. B. (2011). Power comparisons of shapiro-wilk, kolmogorov-smirnov, lilliefors and anderson-darling tests. *Journal of statistical modeling and analytics*, 2(1), 21-33.
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 137-152. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2>
- Roberts, R. O., Christianson, T. J. H., Kremers, W. K., Mielke, M. M., Machulda, M. M., Vassilaki, M., ... Petersen, R. C. (2016). Association Between Olfactory Dysfunction and Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia. *JAMA Neurology*, 73(1), 93-101. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2952>
- Rodinskaia, D., Radinski, C., & Labuhn, J. (2022). EEG coherence as a marker of functional connectivity disruption in Alzheimer's disease. *Aging and Health Research*, 2(3), 100098. <https://doi.org/10.1016/J.AHR.2022.100098>
- Rombaoux, P., Mouraux, A., Keller, T., & Hummel, T. (2008). Trigeminal event-related potentials in patients with olfactory dysfunction. *Rhinology*, 46(3), 170-174.
- Rossini, P. M., Rossi, S., Babiloni, C., & Polich, J. (2007). Clinical neurophysiology of aging brain: From normal aging to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, C. 83, ss. 375-400. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.07.010>
- Rosso, O. A., Martin, M. T., Figliola, A., Keller, K., & Plastino, A. (2006). EEG analysis using wavelet-based information tools. *Journal of Neuroscience Methods*, 153(2), 163-182. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2005.10.009>
- Rosso, Osvaldo A. (2007). Entropy changes in brain function. *International Journal of Psychophysiology*, 64(1), 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.07.010>
- Rosso, Osvaldo A., Blanco, S., Yordanova, J., Kolev, V., Figliola, A., Schürmann, M., & Ba ar, E. (2001). Wavelet entropy: A new tool for analysis of short duration brain electrical signals. *Journal of Neuroscience Methods*, 105(1), 65-75. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(00\)00356-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(00)00356-3)

- Rovelet-Lecrux, A., Hannequin, D., Raux, G., Le Meur, N., Laquerrière, A., Vital, A., ... Campion, D. (2006). APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nature Genetics*, 38(1). <https://doi.org/10.1038/ng1718>
- Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. (2016). How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 133(3), 203-206. <https://doi.org/10.1016/J.ANORL.2015.08.004>
- Sakkalis, V. (2011). Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG. *Computers in Biology and Medicine*, 41(12), 1110-1117. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2011.06.020>
- Sankari, Z., Adeli, H., & Adeli, A. (2012). Wavelet Coherence Model for Diagnosis of Alzheimer Disease. *Clinical EEG and Neuroscience*, 43(4), 268-278. <https://doi.org/10.1177/1550059412444970>
- Santamaría, I., Pokharel, P. P., & Principe, J. C. (2006). Generalized correlation function: Definition, properties, and application to blind equalization. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 54(6 I), 2187-2197. <https://doi.org/10.1109/TSP.2006.872524>
- Sargolzaei, S., Cabrerizo, M., Goryawala, M., Eddin, A. S., & Adjouadi, M. (2015). Scalp EEG brain functional connectivity networks in pediatric epilepsy. *Computers in Biology and Medicine*, 56, 158-166. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2014.10.018>
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 388(10043), 505-517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
- Schindler, S. E., Jasielec, M. S., Weng, H., Hassenstab, J. J., Grober, E., McCue, L. M., ... Fagan, A. M. (2017). Neuropsychological measures that detect early impairment and decline in preclinical Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, 56. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.004>

- Schreiter Gasser, U., Rousson, V., Hentschel, F., Sattel, H., & Gasser, T. (2008). Alzheimer disease versus mixed dementias: An EEG perspective. *Clinical Neurophysiology*, 119(10), 2255-2259. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2008.07.216>
- Schriever, V. A., Han, P., Weise, S., Hösel, F., Pellegrino, R., & Hummel, T. (2017). Time frequency analysis of olfactory induced EEG-power change. *PLoS ONE*, 12(10), 1-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185596>
- Schrijvers, E. M. C., Verhaaren, B. F. J., Koudstaal, P. J., Hofman, A., Ikram, M. A., & Breteler, M. M. B. (2012). Is dementia incidence declining? *Neurology*, 78(19), 1456. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182553be6>
- Sedghizadeh, M. J., Aghajan, H., Vahabi, Z., Fatemi, S. N., & Afzal, A. (2022). Network synchronization deficits caused by dementia and Alzheimer's disease serve as topographical biomarkers: a pilot study. *Brain Structure and Function*. <https://doi.org/10.1007/s00429-022-02554-2>
- Sedghizadeh, M. J., Hojjati, H., Ezzatdoost, K., Aghajan, H., Vahabi, Z., & Tarighatnia, H. (2019). *Data For: Olfactory Response as a Marker for Alzheimer's Disease: Evidence from Perception and Frontal Oscillation Coherence Deficit. 2*. <https://doi.org/10.17632/SZ99PWTG59.2>
- Sedghizadeh, M. J., Hojjati, H., Ezzatdoost, K., Aghajan, H., Vahabi, Z., & Tarighatnia, H. (2020). Olfactory response as a marker for Alzheimer's disease: Evidence from perceptual and frontal lobe oscillation coherence deficit. *PLoS ONE*, 15(12 December), e0243535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243535>
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), a006189. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189>
- Shannon, C. E. (1948). A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal*, 27(3), 379-423. <https://doi.org/10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x>

- Sharma, N., Kolekar, M. H., Jha, K., & Kumar, Y. (2019). EEG and Cognitive Biomarkers Based Mild Cognitive Impairment Diagnosis. *IRBM*, 40(2), 113-121. <https://doi.org/10.1016/J.IRBM.2018.11.007>
- Sharp, E. S., & Gatz, M. (2011). Relationship between education and dementia: An updated systematic review. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, C. 25. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318211c83c>
- Shen, B., Nadkarni, M., & Zappulla, R. A. (1999). Spectral modulation of cortical connections measured by EEG coherence in humans. *Clinical Neurophysiology*, 110(1), 115-125. [https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(98\)00104-7](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(98)00104-7)
- Shumbayawonda, E., López-Sanz, D., Bruña, R., Serrano, N., Fernández, A., Maestú, F., & Abasolo, D. (2020). Complexity changes in preclinical Alzheimer's disease: An MEG study of subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 437-445. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.023>
- Spearman, C. (1904). The Proof and Measurement of Association between Two Things. *The American Journal of Psychology*, 15(1), 72. <https://doi.org/10.2307/1412159>
- Stam, C. J., & van Straaten, E. C. W. (2012, Haziran). The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology*, C. 123, ss. 1067-1087. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.011>
- Stoica, P. (1997). *Introduction to spectral analysis*. Prentice hall.
- Şeker, M., Özbek, Y., Yener, G., & Özerdem, M. S. (2021). Complexity of EEG Dynamics for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Permutation Entropy Neuromarker. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 206, 106116. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106116>
- Tahaei, M. S., Jalili, M., & Knyazeva, M. G. (2012). Synchronizability of EEG-based functional networks in early alzheimer's disease. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 20(5), 636-641. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2012.2202127>

- Tait, L., Tamagnini, F., Stothart, G., Barvas, E., Monaldini, C., Frusciante, R., ... Goodfellow, M. (2020). EEG microstate complexity for aiding early diagnosis of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 10(1), 17627. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74790-7>
- Tian, Q., Resnick, S. M., & Studenski, S. A. (2017). Olfaction Is Related to Motor Function in Older Adults. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, C. 72, ss. 1067-1071. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw222>
- Tognoli, E., & Kelso, J. A. S. (2009). Brain coordination dynamics: True and false faces of phase synchrony and metastability. *Progress in Neurobiology*, 87(1), 31-40. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.014>
- Tremblay, C., Emrich, R., Cavazzana, A., Klingelhoefer, L., Brandt, M. D., Hummel, T., ... Frasnelli, J. (2019). Specific intranasal and central trigeminal electrophysiological responses in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 266(12), 2942-2951. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09517-4>
- Tremblay, C., & Frasnelli, J. (2021). Olfactory-Trigeminal Interactions in Patients with Parkinson's Disease. *Chemical Senses*, 46, 1-8. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab018>
- Uysal, G., & Ozturk, M. (2020). Hippocampal atrophy based Alzheimer's disease diagnosis via machine learning methods. *Journal of Neuroscience Methods*, 337, 108669. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUMETH.2020.108669>
- Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., & Sleegers, K. (2016). The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine*, 18(5), 421-430. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.117>
- van der Zande, J. J., Gouw, A. A., Steenoven, I. van, Scheltens, P., Stam, C. J., & Lemstra, A. W. (2018). EEG characteristics of dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's Disease and mixed pathology. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(JUL). <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2018.00190/FULL>
- van Straaten, E. C. W., & Stam, C. J. (2013). Structure out of chaos: Functional brain network analysis with EEG, MEG, and functional MRI. *European*

- Vecchio, F., & Määttä, S. (2011). The use of auditory event-related potentials in Alzheimer's disease diagnosis. *International Journal of Alzheimer's Disease*.
<https://doi.org/10.4061/2011/653173>
- Vicchietti, M. L., Ramos, F. M., Betting, L. E., & Campanharo, A. S. L. O. (2023). Computational methods of EEG signals analysis for Alzheimer's disease classification. *Scientific Reports*, 13(1), 8184. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32664-8>
- Walker, I. M., Fullard, M. E., Morley, J. F., & Duda, J. E. (2021). Olfaction as an early marker of Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 182, 317-329. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819973-2.00030-7>
- Wang, Y., Wei, H., Du, S., Yan, H., Li, X., Wu, Y., ... Wang, N. (2022). Functional Covariance Connectivity of Gray and White Matter in Olfactory-Related Brain Regions in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.853061>
- Webb, A. R., & Copsey, K. D. (2011). *Statistical Pattern Recognition*. Wiley. Geliş tarihi gönderen <https://books.google.com.tr/books?id=9-92cgAACAAJ>
- Weishaupt, J. H., Kussmaul, L., Grötsch, P., Heckel, A., Rohde, G., Romig, H., ... Gillardon, F. (2003). Inhibition of CDK5 is protective in necrotic and apoptotic paradigms of neuronal cell death and prevents mitochondrial dysfunction. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 24(2), 489-502. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1044-7431\(03\)00221-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1044-7431(03)00221-5)
- Wen, D., Xue, Q., Lu, C., Guan, X., Wang, Y., & Li, X. (2014). A global coupling index of multivariate neural series with application to the evaluation of mild cognitive impairment. *Neural Networks*, 56, 1-9. <https://doi.org/10.1016/J.NEUNET.2014.03.001>
- Wen, D., Zhou, Y., & Li, X. (2015). A critical review: Coupling and synchronization analysis methods of EEG signal with mild cognitive impairment. *Frontiers in*

- Wetter, S., & Murphy, C. (2001). Apolipoprotein E ϵ 4 positive individuals demonstrate delayed olfactory event-related potentials. *Neurobiology of Aging*, 22(3), 439-447. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00215-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00215-9)
- Whitcroft, K. L., Aziz, M., Croy, I., Schriever, V., & Hummel, T. (2017). Short inter-stimulus intervals can be used for olfactory electroencephalography in patients of varying olfactory function. *Neuroscience*, 363, 26-33. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2017.08.046>
- Williamson, J., Goldman, J., & Marder, K. S. (2009). Genetic aspects of alzheimer disease. *Neurologist*, 15(2), 80-86. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e318187e76b>
- Wilmer, A., de Lussanet, M., & Lappe, M. (2012). Time-Delayed Mutual Information of the Phase as a Measure of Functional Connectivity. *PLoS ONE*, 7(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044633>
- Wilson, R. S., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Boyle, P. A., Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2009). Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Wiley Online Library* RS Wilson, SE Arnold, JA Schneider, PA Boyle, AS Buchman, DA Bennett *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009•Wiley Online Library, 1170, 730-735. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04013.x>
- Wolfensberger, M., Schnieper, I., & Welge-Lüssen, A. (2000). Sniffin' Sticks: a New Olfactory Test Battery. *Acta Oto-Laryngologica*, 120(2), 303-306. <https://doi.org/10.1080/000164800750001134>
- Wu, C. H., Lee, P. L., Shu, C. H., Yang, C. Y., Lo, M. T., Chang, C. Y., & Hsieh, J. C. (2012). Empirical mode decomposition-based approach for intertrial analysis of olfactory event-related potential features. *Chemosensory Perception*, 5(3-4), 280-291. <https://doi.org/10.1007/s12078-012-9134-8>
- Wu, W., Xu, C., Liang, Q., Zheng, X., Xiao, Q., Zhong, H., ... Xie, Q. (2023). Olfactory response is a potential sign of consciousness: electroencephalogram

- findings. *Frontiers in Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1187471>
- Wu, Y., & Vapnik, V. N. (1999). Statistical Learning Theory. İçinde *Technometrics*. Wiley. <https://doi.org/10.2307/1271368>
- Yang, A. I., Dikeçligil, G. N., Jiang, H., Das, S. R., Stein, J. M., Schuele, S. U., ... Gottfried, J. A. (2021). The what and when of olfactory working memory in humans. *Current Biology*, 31(20). <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.08.004>
- Yang, K., Ayala-Grosso, C., Bhattarai, J. P., Sheriff, A., Takahashi, T., Cristino, A. S., ... Ma, M. (2023). Unraveling the Link between Olfactory Deficits and Neuropsychiatric Disorders. *The Journal of Neuroscience*, 43(45), 7501. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1380-23.2023>
- Yang, Q., Zhou, G., Noto, T., Templer, J. W., Schuele, S. U., Rosenow, J. M., ... Zelano, C. (2022). Smell-induced gamma oscillations in human olfactory cortex are required for accurate perception of odor identity. *PLOS Biology*, 20(1), e3001509. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.3001509>
- Yang, S., Bornot, J. M. S., Wong-Lin, K., & Prasad, G. (2019). M/EEG-Based Bio-Markers to Predict the MCI and Alzheimer's Disease: A Review From the ML Perspective. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 66(10), 2924-2935. <https://doi.org/10.1109/TBME.2019.2898871>
- Yoon, Y., Kim, S., Seol, Y., Im, H., Park, U., Han, H. B., ... Ryu, H. (2022). Increases of Phosphorylated Tau (Ser202/Thr205) in the Olfactory Regions Are Associated with Impaired EEG and Olfactory Behavior in Traumatic Brain Injury Mice. *Biomedicines*, 10(4), 865. <https://doi.org/10.3390/BIMEDICINES10040865/S1>
- Zetterberg, H., & Bendlin, B. B. (2021). Biomarkers for Alzheimer's disease—preparing for a new era of disease-modifying therapies. *Molecular Psychiatry*, 26(1), 296-308. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0721-9>
- Zhang, H., Geng, X., Wang, Y., Guo, Y., Gao, Y., Zhang, S., ... Wang, L. (2021). The Significance of EEG Alpha Oscillation Spectral Power and Beta Oscillation Phase Synchronization for Diagnosing Probable Alzheimer Disease. *Frontiers in*

Aging Neuroscience, 13, 631587.
<https://doi.org/10.3389/FNAGI.2021.631587/BIBTEX>

Zou, Y. M., Lu, D., Liu, L. P., Zhang, H. H., & Zhou, Y. Y. (2016). Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 869-875. <https://doi.org/10.2147/NDT.S104886>



Teşekkür

Beynin çalışma mekanizmalarını anlamaya olan ilgim ve merakım beni 2014 ve 2021 yıllarında elde etmiş olduğum yüksek lisans ve doktora derecelerimden sonra Ege Üniversitesi'nde Sinirbilim Anabilim Dalında bir yüksek lisans daha yapmaya cesaretlendirdi. Hem ders hem de tez sürecimde yoluma ışık tutarak bu yenilikçi araştırmayı nihayete erdirmemi sağlayan danışman hocam Prof. Dr. Murat Pehlivan'a, beni Sinirbilim Anabilim Dalı yüksek lisans programına öğrenci olarak kabul eden başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Gülgün Şengül'e, derslerine büyük bir keyifle katılım sağladığım hocalarım Prof. Dr. Ersin Oğuz Koylu ve Prof. Dr. Burcu Balkan'a teşekkür ederim. Hem doktora sürecimde hem de bu yüksek lisans sürecimde beni destekleyerek yenilikçi fikirleri ile araştırmalarımın ışık tutan ve bu gururu yaşamamı sağlayan hocam Prof. Dr. Bilge Karaçalı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez savunmamda komite üyesi olmayı kabul edip değerli görüşlerini aktararak bu tezin gelişimine katkı sağlayan değerli hocalarıma da ayrıca teşekkür ederim.

Gerek mülakatlarda gerekse ders dönemimde bu bölümde nice güzel insanlar tanıma fırsatına eriştim. Dönem arkadaşlarım Ezgi Saydan, Burak Çelik, Aleyna Gül, Defne Dakota Mull ve Emine Ergüç'e teşekkür ederim. Yıllar geçse de hiç eskimeyen dostlukları için Bahri Yavaş, Onur Örgün, Birce Başak Kılınç Karayaka, Erdem Karayaka, Göksel Bayamlıoğlu, Erdem Özlük, Mustafa Melih Doğan, Meryem Deniz, Erkan Keleş, Cemil Yorğun ve Erhan Bölük'e teşekkür ederim. Ayrıca Enes Ataç, Anıl Karatay, Önder Yılmaz'a da teşekkür etmek istiyorum. Arkadaşlığı ve sevgisiyle beni hep mutlu eden, hep yanımda olmasını dilediğim Dr. Esin Balcı'ya teşekkür ederim.

Araştırma ve tez yazımı aşamasında bölüm olanaklarını kullanmama izin veren İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölüm Başkanlığı'na ayrıca teşekkür ederim.

Beni her koşulda maddi ve manevi destekleyen, var gücüyle beni motive eden ve beni bugünlere getiren annem Betigül Olcay'a teşekkür etmek istiyorum.

Son olarak, Prof. Dr. Bilge Karaçalı'ya 121E122 proje numarasıyla verilen destek ile araştırmalarımı maddi olarak destekleyen TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

İzmir, 22.07.2024

Bilal Orkan OLCAY

Özgeçmiş

Bilal Orkan Olcay 2011 yılında Çukurova Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği'nden mezun olarak lisans eğitimini tamamlamıştır. Hemen akabinde İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü (İYTE) Elektronik ve Haberleşme Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başlamış ve 2014 yılında mezun olmuştur. 2014 yılında aynı bölümde doktora eğitimine başlamıştır. Prof. Dr. Bilge Karaçalı danışmanlığında TÜBİTAK 117E784 numaralı araştırma projesinde çalışmaya 2017 yılında başlamış ve hem doktora araştırmalarını hem de söz konusu projeyi 2021 yılında tamamlamıştır. Aynı zamanda 2013-2021 yılları arasında İYTE Elektrik-Elektronik Mühendisliğinde araştırma görevlisi olarak çalışmış son üç senesinde ise baş asistan olarak bölüm araştırma görevlilerinin görev koordinasyonunu yürütmüştür. Doktora tezinin tamamlanmasıyla birlikte yine TÜBİTAK tarafından desteklenen 121E122 numaralı araştırma projesinde doktora sonrası araştırmacı olarak çalışmaya başlamış, bu proje kapsamındaki araştırmalarını ise 15.04.2021 tarihi itibarıyla tamamlamıştır.

Bilal Orkan Olcay'ın başlıca araştırma konuları EEG temelli işlemsel sinirbilim, beyin-bilgisayar ara yüzleri, insanlarda koku duyusu ve nörodejeneratif hastalıkların ilişkilerinin EEG üzerinden karakterizasyonu gelmektedir. Araştırmacının şu ana kadar yayınlamış olduğu beş bilimsel makalesi, biri uluslararası olmak üzere toplamda altı adet konferans bildirisi mevcuttur.

E-Posta Adresi:

İzmir, 2024

Bilal Orkan OLCAY