

TOBB EKONOMİ VE TEKNOLOJİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AĞRI HİSSİNİN EEG SİNYALLERİ KULLANILARAK OBJEKTİF
TAHMİNİ VE DERİN ÖĞRENME MODELLERİ İLE
DERECELENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Feyzi Alkım AKTAŞ

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Osman EROĞUL

MAYIS 2023

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, alıntı yapılan kaynaklara eksiksiz atıf yapıldığını, referansların tam olarak belirtildiğini ve ayrıca bu tezin TOBB ETÜ Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlandığını bildiririm.

Feyzi Alkım AKTAŞ



ÖZET

Yüksek Lisans

AĞRI HİSSİNİN EEG SİNYALLERİ KULLANILARAK OBJEKTİF TAHMİNİ ve
DERİN ÖĞRENME MODELLERİ ile DERECELENDİRİLMESİ

Feyzi Alkım AKTAŞ

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Osman EROĞUL

Tarih: Mayıs 2023

Ağrı, haz verici olmayan kompleks ve çok boyutlu olmak üzere kişilerin tecrübe ettiği his olarak tanımlanır. Ağrının objektif olarak sınıflandırılması, hastanelerde mönitörize olmuş hastalar için, kendini ifade edemeyen bireyler için ve ameliyat sonrası ya da esnasında anesteziye maruz kalmış kişiler için büyük önem taşımaktadır. Ayrıca ağrının subjektif olarak derecelendirilmesi kişiden kişiye yanıtıcı bir cevaba sebep olabilmektedir ve kişinin yanlış tedavi protokolüne yönlendirilmesi ile sonuçlanabilmektedir. Ağrının yapay zeka modelleri ile derecelendirilmesi sayesinde doğru tedaviye yönelim ve kendini ifade edemeyen bireylerin ağrı şiddetlerini derecelendirebilmesi hakkında bilgiye ulaşmak mümkün olabilecektir. Yapılan tez çalışmasında, ağrı uyarını verilerek bireylerden alınan EEG verileri bir boyutlu evrişimsel sinir ağı modeli (1 Dimensional Convolutional Neural Networks, 1D CNN) oluşturularak yüksek ve düşük ağrı olarak sınıflandırılmıştır. Modelde kullanılacak öznelik seçimi için alınan EEG verileri öncesinde gürültülerden temizlenmiştir. Sonraki aşamada temizlenen verilere T-test uygulanarak fark oluşan bölümler belirlenmiştir. Belirlenen bölümlerden zaman-frekans cevabında öznelikler çıkarılarak hazırlanan modelde kullanılmıştır. Tasarlanan model karşılaştırılma amaçlı derin öğrenme modellerinden olan özyinemeli sinir ağı (Recurrent Neural Network, RNN) modeli ile karşılaştırılmıştır. Tez çalışmasının sonucunda alınan

bilgiler dahilinde tasarlanan 1 boyutlu evrişimsel sinir ağı modelinin ortalama %92 oranında doğru sınıflandırma yaptığı gözlemlenmiştir. Elde edilen bulgular dahilinde ağrı hissinin objektif derecelendirilmesi için tasarlanan modelin iyi bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Derin öğrenme, Evrişimsel sinir ağı, Elektroensefalografi, Sınıflandırma, Ağrı.



ABSTRACT

EVALUATION OF PAIN PERCEPTION WITH OBJECTIVE PREDICTION AND DEEP LEARNING MODELS USING EEG SIGNALS

Master of Science

THESIS TITLE

Feyzi Alkim AKTAŞ

TOBB University of Economics and Technology

Institute of Natural and Applied Sciences

Biomedical Engineering Science Programme

Supervisor: Prof. Dr. Osman EROĞUL

Date: May 2023

Pain is defined as a non-pleasurable, complex and multidimensional sensation experienced by people. Objective classification of pain is of great importance for patients who are monitored in hospitals, for individuals who cannot express themselves, and for people who have been exposed to anesthesia during or after surgery. In addition, subjective grading of pain can cause a misleading response from person to person and may result in the person being directed to the wrong treatment protocol. Thanks to the grading of pain with artificial intelligence models, it will be possible to reach information about orientation to the right treatment and grading the severity of pain of individuals who cannot express themselves. In the thesis study, EEG data obtained from individuals by giving pain stimulus was classified as high and low pain by creating a one-dimensional convolutional neural network model (1 Dimensional Convolutional Neural Networks, 1D CNN). The EEG data obtained for the feature selection to be used in the model were cleared of noise beforehand. In the next step, T-test was applied to the cleaned data and the parts that made a difference were determined. The features in the time-frequency response from the determined sections were extracted and used in the prepared model. The designed model was compared with the Reccurent Neural Network (RNN) model, which is one of the deep

learning models for comparison purposes. As a result of the thesis study, it was observed that the 1D convolutional neural network model, designed within the scope of the information received, made an average of 92% correct classification. The findings show that the model designed for objective grading of pain sensation can be a good marker.

Keywords: Deep learning, Convolutional neural network, Electroencephalography, Classification, Pain .



TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım boyunca değerli yardım ve katkılarıyla beni yönlendiren danışman hocam Prof. Dr. Osman EROĞUL'na teşekkür ederim. Ayrıca yorumları ve desteği için Dr. Öğr. Üyesi Aykut EKEN'e teşekkür ederim. Son olarak destekleriyle her zaman yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vii
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
ÇİZELGE LİSTESİ	xv
KISALTMALAR	xvii
SEMBOL LİSTESİ	xix
1. GİRİŞ	1
1.1 Ağrı Algısı ve Nöronal Mekanizması	2
1.1.1 Ağrının fizyolojik yapısı	3
1.1.2 Frontal bölgenin duyuşal ağrı mekanizmasındaki işlevi.....	4
1.1.3 Ağrının farklı boyutlarında yer alan orta beyin kortikal ağları	5
1.1.4 Prefrontal korteks (PFC) ve ağrı algısı	7
1.1.5 Birincil somatosensöriyel korteks (S1) ve ağrı algısı	10
1.1.6 İkincil somatosensöriyel korteks (S2) ve ağrı algısı	11
1.2 Nörogörüntüleme Tabanlı Ağrı Biyobelirteçleri.....	12
1.2.1 Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme.....	12
1.2.2 Yapısal manyetik rezonans görüntüleme	13
1.2.3 Elektroenselografı	13
1.2.4 Fonksiyonel yakın kızılötesi görüntüleme	13
1.3 Elektroenselografı Tabanlı Ağrı Nitelikleri	14
1.3.1 Temporal cevaplar.....	14
1.3.2 Spektral cevaplar	16
1.4 Makine Öğrenme Modelleri ile Ağrı Çözümleme	20
1.4.1 Denetimli öğrenme.....	21
1.4.2 Denetimsiz öğrenme.....	26
1.5 Derin Öğrenme Modelleri ile Ağrı Çözümleme	27
1.5.1 Evrişimsel sinir ağları	28
1.5.2 Yinelemeli sinir ağları.....	28
1.6 Tezin Amacı	29
2. MATERYAL VE YÖNTEM	31
2.1 Veri seti	31
2.2 EEG Sinyallerinin Hazırlanması	34
2.2.1 Ön işleme	34
2.2.2 Spektral niteliklerin hazırlanması	39
2.3 İstatiksel Analiz ile Frekans Cevapları Analizi.....	46
2.4 Sınıflandırma Modeli	49
2.4.1 Bir boyutlu evrişimsel sinir ağı modelinin çalışma prensibi.....	49
3. SONUÇ	57
4. TARTIŞMA	67
KAYNAKLAR	69



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: Ağrı algısının beyindeki mekanizması	3
Şekil 1.2: Ağrı olgusunda PBN yolakları	4
Şekil 1.3: Ağrı uyarını esnasında PFC bağlantıları	6
Şekil 1.4: Farklı açılardan PFC ve içerisinde bulunan bölümler	8
Şekil 1.5: İnsan ve farelerde ACC'nin anatomik lokasyonu	9
Şekil 1.6: S1'in duyuşsal mekanizması.....	10
Şekil 1.8. Ağrı çalışmalarında kullanılan nörogörüntüleme teknikleri	12
Şekil 1.9: EEG verilerden elde edilen nitelik hattı grafiği	14
Şekil 1.10: ERP sinyali	15
Şekil 1.11: CHEP sinyal oluşumu ve komponentleri.....	15
Şekil 1.12: CPT örnek deney dizaynı.....	16
Şekil 1.13: EEG tabanlı verilerden spektral nitelik elde edilmesi A: Ham EEG verisi, B: Fourier dönüşümü (FD) ile elde edilmiş spektral cevap, C: Dalgacık dönüşümü ya da hannig pencereleli FD ile elde edilmiş zaman-frekans cevabı ..	17
Şekil 1.14: EEG verilerinden alınan frekans bandıda PAF örneği.....	18
Şekil 1.15: Ağrı uyarını esnasında beta frekans cevap örneği.....	19
Şekil 1.16: ML ve DL modellerinin alt sınıf diagramları	22
Şekil 1.17: kNN algoritmasının çalışma prensibi	23
Şekil 1.18: SVM çalışma prensibi.....	24
Şekil 1.19: RF algoritmasının basit akış diagramı	25
Şekil 1.20: Genel CNN mimarisi	28
Şekil 1.21: RNN tabanlı modellerin basit mimarisi.....	29
Şekil 2.1: Veriseti alınmasında kullanılan EEG elektrot düzeni.....	31
Şekil 2.2: Verisetinde kullanılan örnek deneysel tasarım planı	32
Şekil 2.3: Çalışmanın basit akış çizelgesi	35
Şekil 2.4: Örnek katılımcıdan alınan ham EEG verileri	36
Şekil 2.5: Örnek katılımcının ham EEG verisi ile ön işleme sonrası EEG verisinin karşılaştırılması.	37
Şekil 2.6: ICA ile EKG gürültü tespiti.....	38
Şekil 2.7: ICA ile EOG gürültüsü tespiti.	39
Şekil 2.8: EKG ve EOG artifaktları temizlenen EEG verisi	39
Şekil 2.9: Tüm elektrotlar üzerinde oluşan frekans-güç topografisi.....	40
Şekil 2.10: PO bölgedeki PO8 ve PO9 elektrotlarında oluşan frekans-güç grafikleri.	41
Şekil 2.11: Zaman-frekans yumuşatma.....	43
Şekil 2.12: Her bir katılımcının ortalama zaman-frekans değerlerinin tüm elektrotlarda gösterimi.	44
Şekil 2.13: PO bölgede seçilen dört adet elektrotların (O1,PO3,PO4 ve PO7) ortalama spektrokram görüntüleri.	44
Şekil 2.14: Morlet DD algoritması ulaşılan zaman-frekans cevapları ortalamaları... 46	
Şekil 2.15: Tasarlanan elektrot bağıntısı şeması.....	49
Şekil 2.16: Basit CNN katmanları.....	50

Şekil 2.17: Evrişim katmanında bulunan filtre ve kayma ilerlemesi	51
Şekil 2.18: Maksimum havuzlama katmanı çalışma prensibi	52
Şekil 2.19: RELU aktivasyon fonksiyonu.....	53
Şekil 2.20: RELU-LeakyRELU	54
Şekil 3.1: Örnek elektrot üzerinden (Fp2) temizlenmiş sinyal ile ham sinyalin karşılaştırılması	57
Şekil 3.2: Sol PO bölgedeki elektrotlarda oluşan istatistiksel fark	58
Şekil 3.3: Model loss grafiği (learning rate= 0.0001 batchsize=16)	60
Şekil 3.4: Model loss grafiği (learning rate= 0.0001 batchsize=32)	60
Şekil 3.5: Model loss grafiği (learning rate= 0.0001 batchsize=64)	61
Şekil 3.6: Model loss grafiği (learning rate= 0.00001 batchsize=32)	61
Şekil 3.7: Model loss grafiği (learning rate= 0.00001 batchsize=64)	62
Şekil 3.8: Karmaşıklık matrisi (learning rate= 0.0001 batchsize=16)	62
Şekil 3.9: Karmaşıklık matrisi (learning rate= 0.0001 batchsize=32)	63
Şekil 3.10: Karmaşıklık matrisi (learning rate= 0.0001 batchsize=64)	63
Şekil 3.11: Karmaşıklık matrisi (learning rate= 0.00001 batchsize=32)	64
Şekil 3.12: Karmaşıklık matrisi (learning rate= 0.00001 batchsize=64)	65
Şekil 3.13: Kullanılan parametreler ile oluşturulan modellerin ROC eğrileri	65

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 1.1 Ağrı çalışmalarında insanlarda ve kemirgenlerde çalışılan PFC bölümleri	8
Çizelge 1.2: ML algoritmaları ile literatürde yapılan çalışmalar	20
Çizelge 2.1: Motor cevapta kullanılan komutlar ve açıklamaları	34
Çizelge 2.2: CNN modellerine göre hesaplama karmaşıklık değerleri.....	50
Çizelge 2.3: Model katmanları	55
Çizelge 3.1: Model için hazırlanan verilerin sayısındaki dağılımlar	59
Çizelge 3.2: Çalışmanın karmaşıklık matrisinin değerlendirilmesi	66
Çizelge 3.3: Tüm modellerin doğruluk, kesinlik, hassaslık ve özgüllük verileri.....	66



KISALTMALAR

ACC	: Anterior Singulat Korteks
BOLD	: Brain Oxygen Level Dependent
CHEP	: Contact Heat Evoked Potential (Termal Isıyla Uyarılmış Potansiyel)
CNN	: Convolutional Neural Network (Evrişimsel Sinir Ağları)
DB	: Dorsal Boynuz
DL	: Deep Learning (Derin Öğrenme)
EEG	: Elektroensefalografi
ERP	: Event Related Potential (Olaya Bağlı Potansiyeller)
fMRI	: Functional Magnetic Rezonance Imaging (Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme)
fNIRS	: Functional Near Infrared Spectroscopy (Fonksiyonel Yakın Kızılötesi Görüntüleme)
FD	: Fourier Dönüşümleri
IC	: İnsular Korteks
KDM	: Karar Destek Mekanizmaları
kNN	: K Nearest Neighbour (K En Yakın Komşu)
ML	: Machine Learning (Makine Öğrenmesi)
PAF	: Peak of Alpha Frequency (Alfa Frekansındaki Tepe)
PFC	: Prefrontal Korteks
RNN	: Recurrent Neural Network (Yinelemeli Sinir Ağları)
S1	: Birincil Somatosensöriyel Korteks
S2	: İkincil Somatosensöriyel Korteks
SMRI	: Structural Magnetic Rezonance Imaging (Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme)
SVM	: Support Vector Machines (Karar Destek Makinaları)



SEMBOL LİSTESİ

Simgeler

Açıklama

α	Alfa bandı
β	Beta bandı
θ	Teta bandı
δ	Delta bandı
γ	Gama bandı
n	Katılımcı sayısı
F	Nitelik matrisi

1. GİRİŞ

Ağrı tatmin edici olmayan sensöral ve duygusal bir tecrübe olarak tanımlanmaktadır. Ağrı sinyalinin vücutta oluşması bireyleri olası tehlikelere ve zararlı çevresel faktörlere karşı uyarmaktadır. Ağrı derecesinin tanımlanmasını yaşanan tecrübeler ve tahminler yüksek oranda etkilemektedir [1]. Ağrı derecelendirmesi için son 50 yılda yapılan çalışmalarda ağrı derecelendirmesinde anlaşılmayan noktalar bulunmaktadır [2]. Farklı nörogörüntüleme teknikleri ile ağrı hissiyatının beyindeki etkisi araştırılmış ve yeni yaklaşımlar ile ilerleme kaydedilmiştir.

Klinik olarak ağrının derecelendirilmesi subjektif testler kullanılmaktadır [3]. Kullanılan testler ile kişilerden ağrı hissiyatını değerlendirilmesi sözselsel ve görsel olarak istenmektedir. Ağrıya odaklanan kişiler ağrılarını değerlendirirken daha yüksek değerler kullanarak yanıt verdikleri için, subjektif testler klinik olarak yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir [4]. Bireylerin doğru tedaviye ulaşması için ağrının objektif olarak değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir. Bu sayede kişilerin ağrıyı değerlendirilmesinde bilişsel yanılsamalardan etkilenmemesi sağlanabilecektir.

Objektif olarak ağrı hissiyatının değerlendirilmesinde farklı nörogörüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. Elektroensefalografi (EEG) zamansal çözünürlüğü ve düşük maliyetle gerçekleştirilmesine olanak sağladığı için çalışmalarda sıkça tercih edilen yöntemlerden biridir. EEG ile kayıt altına alınan beyindeki elektro kimyasal veriler sinyal işleme yöntemleri ile analiz edilerek ağrı hissiyatında meydana gelen farkları açığa çıkartmaktadır. Bu sebeple EEG ile ulaşılan veriler ağrı derecelendirilmesinde iyi bir biyobelirteç rolü üstlenmektedir.

Sayısal sinyal işleme yöntemleri ile ulaşılan EEG nitelikleri ile sınıflandırma algoritmaları oluşturulabilmektedir. Sınıflandırma algoritmaları ile ağrı derecelendirilmesinin yapılması daha yüksek doğrulukta ve daha hızlı zamanda gerçekleştirilebilmektedir. Örnek olarak kişilerden alınan EEG verileri uzmanlar tarafından farklı bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Sınıflandırma algoritmaları sayesinde EEG verilerindeki çeşitlilikler daha genel bir kurama dönüştürülebilecektir.

1.1 Ağrı Algısı ve Nöronal Mekanizması

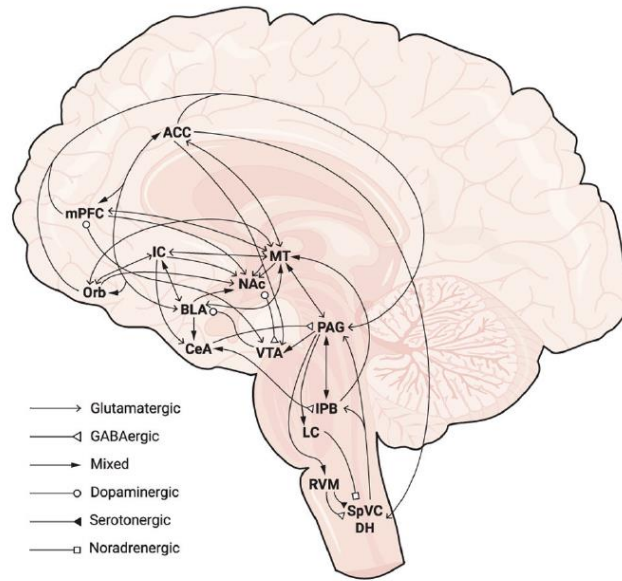
Ağrı hissiyatı, duygusal ve duyuşal bileşenlere sahip olan çok boyutlu bir tecrübedir. Ağrı mekanizmasına etki eden 3 tane komponent olduğu anlaşılmıştır. Bunlardan birincisi somatosensöriyel beklentiler olarak literatürde yer verilmektedir [5]. İlk komponent ağrının duyuşal mekanizmasını açıklamaktadır. Örnek olarak akut ağrıya sebep olan nesnenin sıcaklığı, basıncı ve şekli ağrının şiddetini etkilemektedir. İkinci komponente duygusal ve motivasyonel faktörler yer almaktadır. Birey eski tecrübelerinden faydalanarak ağrı hissiyatının şiddetini şekillendirebilmektedir. Ayrıca olgu esnasında ağrı derecesinden olan beklentisi de hissettiği ağrı şiddetini etkilemektedir. Nörobilişsel yapılarda ağrının şiddetini limitleyebilmektedir. Bu yüzden çalışmalarda son komponent olarak bilişsel süreç vurgulanmıştır. Açıklanan üç komponentte ağrı olgusunda büyük öneme sahip olduğu için çalışmalarda dikkat edilen noktalar olmuştur.

Bireylerde ağrı olgusu sonrasında davranışsal ve fizyolojik tepkiler oluşmaktadır. Örneğin kalp solunum hızlarında artma ve çekilme refleksleri oluşmasının ağrının fizyolojik tepkileri olarak gözlemlenmektedir. Aynı zamanda bireylerde nosiseptif bilginin bilişsel olarak tanımlanması da ağrı tecrübesi sonrasında gözlemlenmektedir. Ağrı oluşumunda görev alan reseptörler nosiseptör olarak adlandırılmaktadır. Bireyler ağrıya sebep olan fiziksel bir etmenle karşılaştığında, birincil afferent nosiseptörler motor ve otonomik omurilik-beyin sapını devreye sokarlar. Bu olgu sonucunda bireylerde geri çekilme refleksleri ve hızlı refleks yanıtları üretildiği gözlemlenmektedir [6]. Oluşan bu ağrı bilgisi ön beyine motor sinirler aracılığı ile iletilmektedir. İletilen bu ağrı olgusu ön beyinde işlenerek bireyin zararlı uyarılara maruz kalma olasılığını sınırlandırmak için depolanmaktadır [7]. Depolanan bilgiler sayesinde bireylerde çok boyutlu ağrı olgusu oluşmaktadır. Bireyler tekrar bu olgular ile karşılaştığında belirli davranışlar geliştirilmesi oluşan çok boyutlu ağrı olgusu sayesinde olmaktadır. Bireyler, ağrı olgusu ile karşılaştığında önceki tecrübelerinden yararlanarak ağrı olgusunu gidermeye çalışmaktadır. Buna örnek olarak yanık yarasında kişilerin yanan bölgeye buzlu bandaj bastırması verebilir. Yapılan eylemler karşısında ağrı algısındaki değişiklikler bireyler tarafından izlenip değerlendirilmektedir. Bu süreçte seçilen eylemler ağrı algısını gidermekte başarıya ulaşmaz ise farklı bir nosisensif davranış oluşmaktadır. Örneğin yanık tedavisi için bireyin hastaneye

başvurması. Ağrının çok boyutlu yapısı değerlendirildiğinde fiziksel etmenlere ek olarak bilişsel ve duygusal etmenlerin de ağrı algısında rol oynadığı gözlemlenmiştir.

1.1.1 Ağrının fizyolojik yapısı

Nörogörüntüleme çalışmaları sayesinde ağrı hissiyatının beyinde belirli bölgelerde nöral aktivasyonu tetiklediği gösterilmiştir (Şekil 1.1). Somatasensöriyel korteks, insular korteks (IC), prefrontal korteks (PFC), ön singulat korteks (ACC), talamus, periakvaduktal gri (PAG) ve beyincik ağrı uyarını esnasında tetiklenen bölgeler arasında yer almaktadır [8]. Bu bölgelere ek olarak, bazal ganglionlar, parabrakiyal kompleks, arka singulat, amigdala ve hipotalamus bölgelerinden ağrı uyarılarına karşı daha az tutarlı yanıtlar alınmıştır. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda ağrı uyarana bağlı oluşan uyarılmış potansiyellerin ağrının şiddetine göre artış gösterildiği savunulmuştur. Bu artışın sebebi olarak da ağrı nöromatriksi diye tanımlanan beyindeki belli bölgelerin iletişimi ile oluşan ağ örgüsü olduğu savunulmuştur [9].



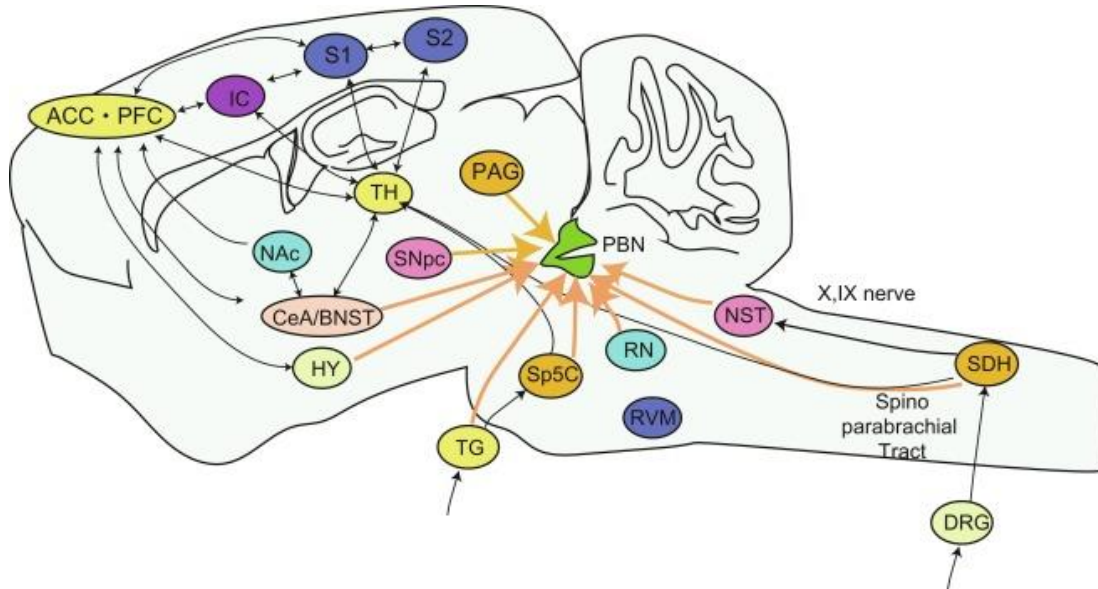
Şekil 1.1: Ağrı algısının beyindeki mekanizması

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise ağrının tanımlanmasında beyinde belli bölgelerin aktivasyonuna odaklanılmıştır [10, 11]. Ağrının çok boyutlu yapısından kaynaklı uyarın eşliğinde beyinde multi sensöriyel bütünleşme, duygu düzenleme, bilişsel işleme, dikkat ve odaklanma ile ilgili işlemlerin gerçekleştirildiği alanlarda aktivasyonların arttığı izlenmiştir [12]. Literatür bilgilerine dayanarak ağrının beyinde

birden fazla bölgeyi aktive ettiği kanıtlanmıştır. Ağrının algılanmasında bu bölgelerin birlikte çalışarak nöral aktivasyon yarattığı gözlemlenmiştir [13, 14].

1.1.2 Frontal bölgenin duyuusal ağrı mekanizmasındaki işlevi

Parabrakial çekirdek (PB) beyinde duyuusal verilerin işlenerek otonomik cevap oluşturan bölümdür. Ağrı algısı, solunum ve termoregülasyon otonomik cevaplara örnek oluşturmaktadır [15]. Lateral PB (IPB) işlenen noziseptif bilgileri ipsilateral spinal cord, dorsal boynuz (DB) ve spinal trigeminal çekirdek kaudalis bölgelerinden alarak tanımlamaktadır [16]. DB tarafından ağrı esnasında çeşitli biyo belirteç ajanları (Tac1, Tac1r, Gpr83, or Phox2a) IPB kısmına iletilmektedir (Şekil 1.2). Özellikle DB'den salınan Tac1 biyobelirteci ağrı esnasında IPB'nin alt bölümlerine iletiildiği keşfedilmiştir [17]. Ayrıca IPB farklı sinyal yollarından gelen bilgileri alarak ağrı hissiyatını hafiflettiği gözlemlenmiştir. Örnek olarak açlık ve ağrı hissiyatı aynı anda yaşandığında hipotalamik agouti ile ilgili protein (Agrp) IPB bölgesine ağrı belirteçleri ile birlikte iletilmektedir ve böylece açlık hissiyatının oluşması ağrı hissiyatının oluşmasını baskılamaktadır [18]. Yapılan çalışmalar PB bölgesinin ağrının tanımlanması konusunda yüksek önemde görev aldığını göstermiştir.



Şekil 1.2: Ağrı olgusunda PBN yolları [19]

Amigdala, bireylerde duygusal verilerin işlenmesi kısmında beyinde önemli rolü olan alanlardan biri olarak bilinmektedir. Buna ek olarak ağrı uyarını esnasında nörogörüntüleme çalışmaları sayesinde nöral aktivasyon gösterdiği gözlemlenmiştir [20, 21]. Yapılan çalışmalarda amigdalanın, merkezi amigdalada bulunan nosiseptif nöronların aktivesini, gama-aminobütirik asit-erjik (GABAergic) nöronal çekirdeği gibi alanlar arasındaki fiziksel özelliklerine ve bağlantılarına odaklanılmıştır [22]. Merkezi amigdalada bulunan GABAergic nöronlar genellikle genel anestezi ile aktive olup ağrıyı engellenmektedir [23]. Merkezi amigdala ile LPB arasında kurulan sinaptik ağ yolakları ağrı oluşumu ve tedavisinde kilit rol oynadığı belirtilmiştir. Kronik ağrı çalışmalarında da ağrı uyarınının somatasensöriyel korteks, talamus, ön singulat korteks (ACC) ve dorsolateral ön frontal kortekste (dlPFC) yoğun nöronal aktivasyona sebep olduğu gösterilmiştir [24]. Belirtilen bölgelere ek olarak amigdalanın ağrı uyarını esnasında aktif olduğu kanıtlanmıştır [25]. Yapılan çalışmada sağlıklı bireylere uygulanan şiddetli ağrı sonucunda amigdala bölgesinde aktivasyon gösterilmiştir ve bu durum ağrının bilişsel süreci ile ilişkilendirilmiştir.

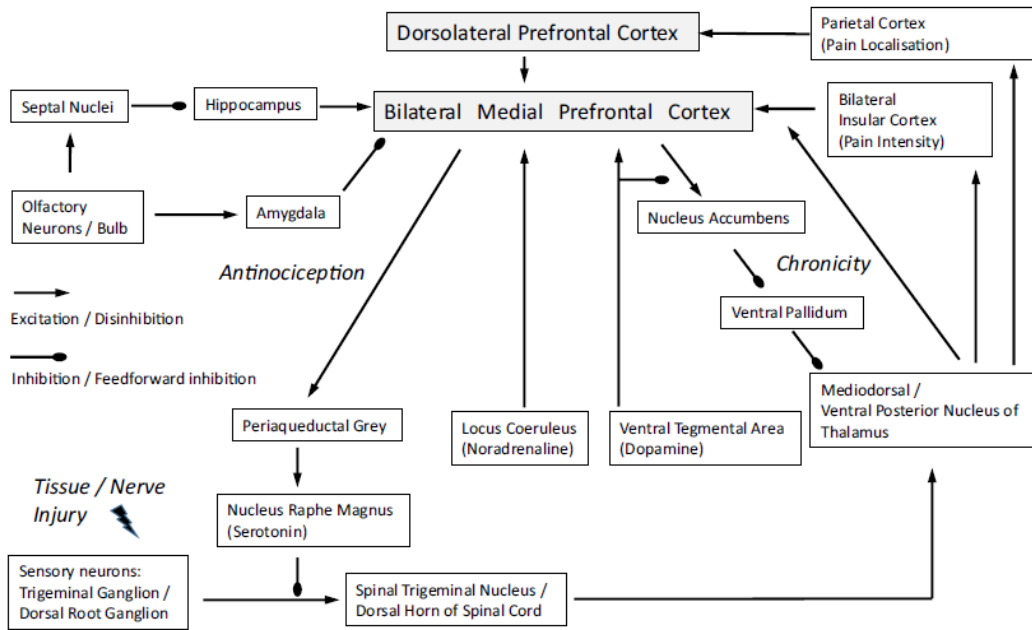
Yapılan nörogörüntüleme çalışmaları sayesinde talamus bölgesinin ağrı uyarınları ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır [26]. Talamus ağrı hissiyatının bilişsel olarak analiz edilmesinde görev almaktadır. Dorsal talamusun içinde bulunan bölgeler, nosiseptif, uyarılma ve visseral bilgileri olarak analiz etmektedirler. Beyne ulaşan çoklu ağrı sinyalleri ön beyinde talamo-amigdalar, talamo-striatal ve talamo-kortikal döngüleriyle entegre bir şekilde işlenir [27].

1.1.3 Ağrının farklı boyutlarında yer alan orta beyin kortikal ağları

Prefrontal (PFC), insular ve anterior singulat korteks (ACC) korteks ağrının duygusal ve bilişsel süreçlerinde rol oynayan bölgelerdir. İnsular korteks ile PFC arasında kurulan sinir ağları yolağı bireyin ağrı şiddetini derecelendirmesinde görev almaktadır. Ek olarak dorsal PFC (dlPFC) ise ağrının uzaysal ayrımı için çalışan bölgedir [28].

İnsular korteks , fMRI çalışmalarında ağrı uyarını esnasında yoğun bir aktivasyon göstermektedir ve bu bölge ağrıya neden olan durumlarda bireyin ağrı algısını indüklemektedir [29, 30]. Anterior insular korteks ve posterior insular korteks visseral ve nosiseptif ağrı bilgilerini parabrakiyal bölgeden ve duyusal nöronlardan olarak durum için duygusal ve bilişsel yanıtlar oluşturmaktadır [31]. İnsular korteks, S1, S2

ve lateral talamus ile kurduğu karşılıklı bağlantılar ile ağrının duyuşal ve duyuşal olarak işlenmesinde köprü görevi görmektedir (Şekil 1.3). Bunlara ek olarak yapılan çalışmalarda posterior insular korteksin ağrının duyuşal ayırt edici bileşenini modüle ettiği gözlemlenmiştir [32, 33]. Ayrıca anterior insular korteks (aIC) opioid reseptörler aracılığı ile ağrı algısının azaltılmasında rol aldığı belirtilmiştir. Literatürde morfin enjeksiyonları sonucunda aIC'nin nosiseptif davranışları azalttığı gözlemlenmiştir [34]. Literatürde yapılan çalışmalarda, insular korteks ve yaptığı bağlantıların ağrı olgusunun haz verici olmayan duyuşal sürecini oluşturduğu ve bilişsel olarak işlenip cevap oluşumunda etkili olduğu göstermiştir [35].



Şekil 1.3: Ağrı uyarısı esnasında PFC bağlantıları [27]

Anterior singulat korteks (ACC) bilişsel süreç, sosyo-duyuşal analizleme, somatik duyuşal işleme ve ağrı gibi durumlarda rol oynadığı bilinmektedir. Özellikle kronik ağrı çalışmalarda ACC'nin uyarısı esnasında aktivasyonu nörogörüntüleme çalışmalarda gözlemlenmiştir [36]. Kronik ağrıyı aktive edecek uyarısı verilen çalışmalarda, serotonin regülasyonu ile antagonist çalışan sistemlerin ACC tarafından aktivasyon düşüşleri vurgulanmıştır [37]. Bu sayede kronik ağrı mekanizmasında ACC aktivasyonu veya deaktivasyonu biyo belirteç görevi üstlenmektedir. Ayrıca ACC içerisinde yer alan piramidal nöronlar ağrı hissiyatını azaltmak için optogenetik işlev göstermektedir [38]. Bu sayede ketamin gibi ağrıyı azaltacak moleküller ile ACC hedefi ağrı kesici ilaç tasarlanmasında görev almaktadır. Ağrının duyuşal boyutunda

da ACC bölgesinin etkisi gözlemlenmektedir. fMRI ile yapılan araştırmalarda katılımcılarda ağrı empatisi duygusu esnasında posterior ACC bölgesinde aktivasyon not edilmiştir.

Prefrontal korteks (PFC) bireylerde karar verme mekanizmasının oluştuğu bölümdür. Olgular sonrasında oluşan kararlar, ödüllendirme veya cezalandırma gibi, beynin bu bölümünde gerçekleşmektedir. Ağrı hissiyatı esnasında PFC bölgesek aktivasyonu nörogörüntüleme çalışmaları ile açıklanmıştır. Duyusal ağrı olgularında PFC'nin bireylerde davranışsal geri çekilme kararlarında etkili olduğu görölmüştür. Ayrıca ağrı derecelendirmesinde de, bireylerin ağrı olgusundaki beklentilerine göre, ağrı derecesinin hissedilmesinde PFC bölgesi aktivedir.

Yapılan alışmalar göz önüne alındığında ACC ve PFC'nin ağrı inancı ve ağrı hissiyatı konusunda etkisi kanıtlanmıştır. Ağrıyı azaltmak için yapılan ilaç çalışmalarında PFC ve ACC bölgelerine ek olarak bu bölgelerin oluşturduğu sinirsel ağ yolakları hedef alınmıştır. Bu sayede ağrının analizinin, kompleks bölgesel sinirsel ağlardan ve belirtilen bölgelerden analiz edildiği düşünölmektedir.

1.1.4 Prefrontal korteks (PFC) ve ağrı algısı

İnsan ve diğer primatlarda prefrontal korteks (PFC), merkezi PFC (mPFC), ventrolateral PFC, dorsolateral PFC (dlPFC), orbitofrontal korteks (OFC) ve ACC'yi içeren alanlardan meydana gelmektedir (Şekil 1.4). Önceki alanda bahsedildiği üzere PFC bireyin karar verme mekanizmasında görev alan bölümdür. Ancak ağrı çalışmalarında etkisini gözlemlmek için daha ayrıntılı bir incelenmiş ve irdelenmiştir.

Ağrı çalışmalarında uzun süreli uyaranlar eşliğinde PFC aktivasyonu gözlemlenmiştir. Özellikle akut ağrı uyararı verildiğinde sağlıklı katılımcılarda PFC'de oluşan aktivasyon net bir şekilde belirtilmiştir [39]. Elektroensolografi (EEG) ile yapılan deneylerde PFC'de uzun süreli ağrı esnasında gama bandında güç artışı ağrı algısı ile koreledir. Ağrı şiddetindeki artış ile PFC'de oluşan gama bandında güç değerlerinde artış gözlemlenmiştir [40]. Akut ağrıya ek olarak kronik ağrıda da PFC bölgesi gözlemlenen bölgeler arasındadır. Kronik ağrı şikayeti yaşayan bireylerde dinlenme zamanında alınan EEG kayıtlarında da gama dalgalarında güç artışı gözlemlenmiştir. Dinlenme zamanında gözlemlenen bu gama bandı aktivitesi kronik ağrı yaşayan bireylerin ağrının bilişsel ve duygusal komponenti ile ilişkilendirilmiştir [41]. PFC ve

beynin diğer kortikal birimleri ile gerçekleştirildiği sinirsel ağ yapıları ağrı hissiyatı ve derecelendirilmesini anlamak için büyük bir önem taşımaktadır (Çizelge 1.1).



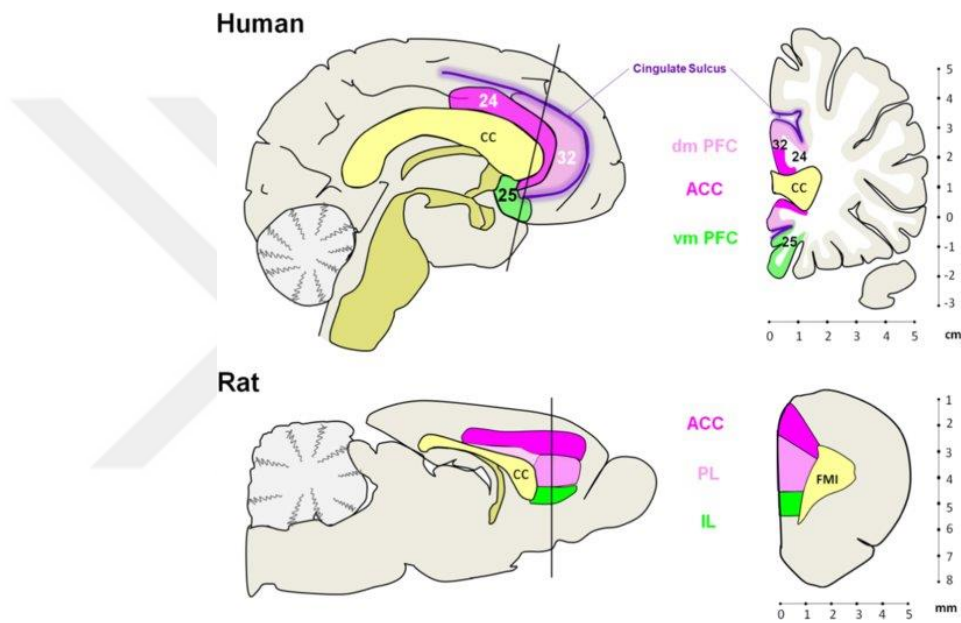
Şekil 1.4: Farklı açılardan PFC ve içerisinde bulunan bölümler

Çizelge 1.1 Ağrı çalışmalarında insanlarda ve kemirgenlerde çalışılan PFC bölümleri [36]

Türler	Ağrı çalışmalarında ilişkilendirilen frontal terimler	Ağrı çalışmalarında çalışılan alt frontal bölümler
Kemirgen	mPFC, dmPFC, vmPFC, ACC/ACA, rACC, prelimbic mPFC, prelimbic PFC, PL/PrL, IL/ILA, medial FC, rostral MC, caudal MC, medial OC, ORB, MO, AI	ACC, mPFC, rACC, dmPFC, prelimbic mPFC, dorsal cingulate cortex, rostral MC, vmPFC, caudal cingulate cortex, rostral MC
İnsan	dIPFC, mPFC, dmPFC, vmPFC, vlPFC, amPFC, anterior PFC, frontopolar PFC, rostral PFC, ACC, dACC, pregenual (rostral) ACC, subgenual (ventral) ACC, OFC	dIPFC, ACC

Anterior Singulat Korteks (ACC) ve Ağrı Algısı

Anterior singulat korteks (ACC) bölgesi PFC bölgesini oluşturan birimlerden biridir. Ancak ağrı çalışmalarında diğer birimlerden farklı olarak akitvasyonuna daha farklı bir şekilde odaklanılmıştır. İnsanlarda ACC dorsal ACC (dACC), rostsal ve ventral ACC gibi bölgelere ayrılmaktadır (Şekil 1.5) ve ağrı çalışmalarında da bu bölgelerdeki aktivasyonlara ayrı ayrı odaklanılmıştır [42]. Alt birimleri ile birlikte ACC bölgesinin ağrının duyusal ve duygusal komponentlerinde rol aldığı bilinmektedir [43].



Şekil 1.5: İnsan ve farelerde ACC'nin anatomik lokasyonu [44]

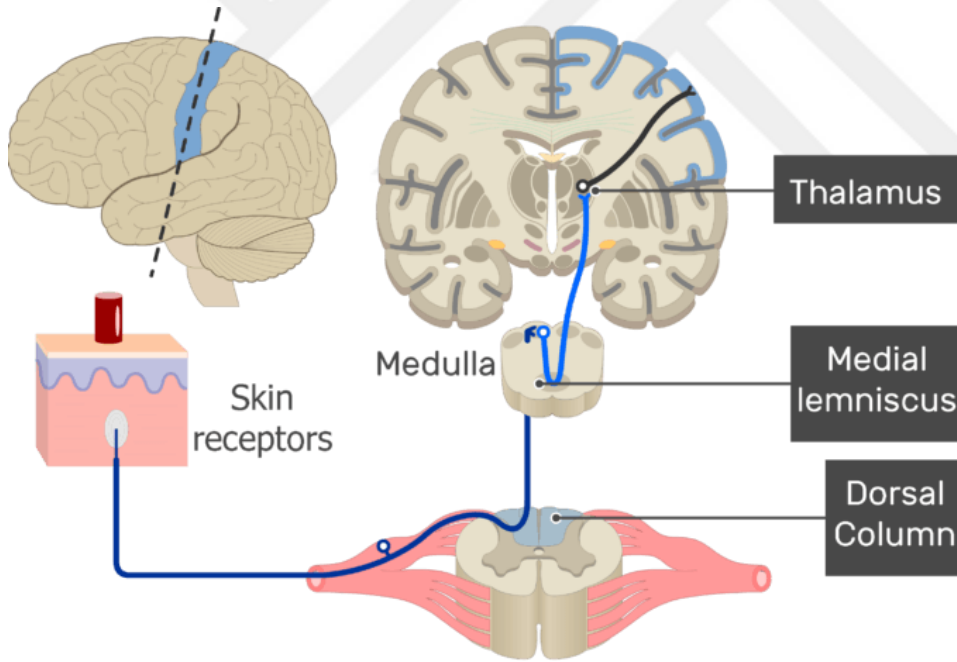
İnsanlarda dACC bölgesi aynı zaman anterior MCC olarak da bilinmektedir. Bu bölge ağrının empatisi, ağrının oluştuğu eylemin değerlendirilmesi ve ağrıdan kaynaklanan negatif etkinin anlaşılması ile ilişkilendirilmektedir [45]. Kronik ağrı ile dACC arasında da yüksek ilişki bulunmaktadır. Özellikle travma sonrası kronik ağrı oluşan bireylerde dACC ile birincil motor korteks (M1) arasında oluşan bölümde yüksek aktivasyon görülmektedir. Bu bölümlere odaklanılarak nörogörüntüleme çalışmalarında kronik ağrı belirteçleri çıkarılabilmektedir [46].

ACC'nin ayrıldığı birimlerden olan rostsal ACC (rACC) PAG ve diğer singulat bölümleri ile geniş bağlantılar içermektedir. Kronik ağrı çalışmalarında rACC ile yaptığı bağlantılar arasında kesintiler gözlemlenirken, migren ve iç organlarda oluşan

hastalıklardan kaynaklı ağrılarda rACC'nin bağlantılarında, özellikle duysal ve sensörimotor bölgeler ile bağlantıları, artışlar gözlemlenmektedir [47]. Kronik ağrı çalışmalarında ise ventral ACC bölgesinde cinsiyete bağlı farklılıklar gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda kronik ağrı şikayeti olan kadınların ventral ACC bölgesinde erkeklere oranla daha yüksek oranda aktivasyon ve sensöriyel bölgeler ile daha fazla bağlantılar yaptığı saptanmıştır [48].

1.1.5 Birincil somatosensöriyel korteks (S1) ve ağrı algısı

Birincil somatosensöriyel korteks (S1) ağrı algısı çalışmalarında odaklanılan kortikal bölgelerden biri olmuştur (Şekil 1.6). Özellikle ağrının duysal hissiyat algısıyla ilişkili olduğu için çok boyutlardan içerisinde duysal komponenti ile ilişkilendirilmiştir [49]. Bunun yanında yapılan bazı çalışmalarda ağrının duysal komponentine ek olarak duygusal komponentinde de aktif olduğu gözlemlenmiştir [50].

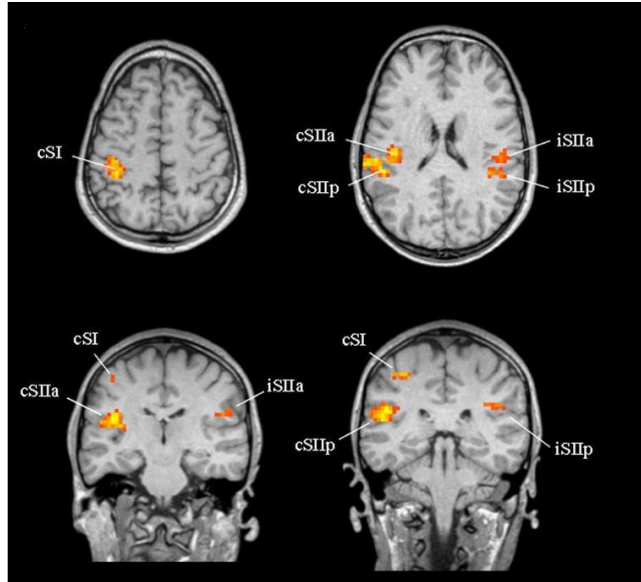


Şekil 1.6: S1'in duysal mekanizması

Nörogörüntüleme çalışmalarında da ağrı esnasında S1'in aktivasyonu ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Elektroensolografi (EEG) tabanlı çalışmalarda S1 bölgesinde gama bantlarında gerçekleşen güç artışındaki artış ağrı uyarının derecesi ile doğru orantılı olduğu gözlemlenmiştir [51]. Gama seviyesinde güç artışı ile eş zamanlı olarak 30 Hz altında oluşan frekans bölgelerinde de güç değerlerinin baskılandığı izlenmiştir. Eş zamanlı oluşan baskılanma ise bireyin ağrı olgusundan kaçınma davranışı ile bağdaştırılmaktadır [52]. S1'in bölgesinin ağrının duyuşal işlevini açıklayan başka önemli bir çalışmada ise, insan olmayan primatlara duyuşal ağrı uyarını verilmiş ve bu bölgede benzer bir şekilde gama bandında oluşan güç artışları izlenmiştir. Ek olarak duyuşal olmayan uyarılar da verilerek, işitsel ve görsel gibi, S1 bölgesinde elektriksel sinyallere bakılmış ve gama bandı dahil olmak üzere herhangi bir aktivasyon gözlemlenmemiştir [53, 54].

1.1.6 İkincil somatasensöriyel korteks (S2) ve ağrı algısı

Beyin ameliyatları esnasında yapılan intraserebral ağrı uyarılar ile S2 bölgesinde (Şekil 1.7) ağrı uyarılara karşı cevaplar oluştuğu saptanmıştır [55]. S2 bölgesinde oluşan somatosensöriyel cevaplar ağrı uyarını şiddeti ile doğru orantı göstermektedir [56].

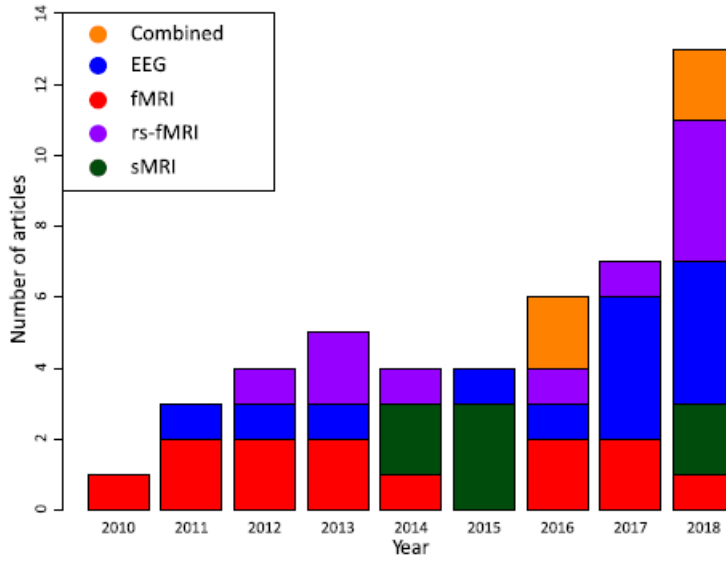


Şekil 1.7: fMRI çalışmasında ağrı uyarını esnasında gözlemlenen S2 aktivasyonu [59]

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda nöropatik yaralanmalara bağlı oluşan ağrı hissiyatlarında S2 bölgesinde nöronal aktivasyon gözlemlenmiştir [57]. Ayrıca depresyona bağımlı oluşan komorbid ağrı olgularında da S2 aktivasyonu saptanmıştır [58].

1.2 Nörogörüntüleme Tabanlı Ağrı Biyobelirteçleri

Literatürde nörogörüntüleme metotları kullanılarak ağrı sinyalinin biyobelirteçleri hakkında bilgilere ulaşılmıştır. Çalışmalar için kullanılan yöntemler olarak fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), yapısal manyetik rezonans (sMRI), elektroenselografi (EEG) ve diğer nörogörüntüleme teknikleri ile çalışılmıştır. 2010-2018 yılları arasında ağrı çalışmalarında kullanılan nörogörüntüleme yöntemlerinin çalışmalar arasında yıllara göre dağılımlarını göstermektedir (Şekil 1.8).



Şekil 1.7. Ağrı çalışmalarında kullanılan nörogörüntüleme teknikleri [8]

1.2.1 Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme tekniği (fMRI) beyin yapısını daha iyi anlamak için çalışmalarda kullanılan ileri nörogörüntüleme tekniklerinden biridir. Ancak ağrı tahmini çalışmalarında ilk olarak 2010 yılında kullanılmaya başlanmıştır [59]. Fonksiyonel manyetik rezonans yöntemi beyinde lokal olarak değişen deoksijenlenmiş hemoglobinlerden brain-oxygen-level-dependent (BOLD) sinyallerini yakalayıp ağrı uyarını esnasında aktif olan kısımlar hakkında bilgi vermektedir [60].

2010 yılında yapılan çalışmada fMRI tabanlı veriler kullanılarak Gaussian tabanlı regresyon modeli ile ağrı sınıflandırılması yapılmıştır. Ayrıca farklı çalışmalarda termal uyaran esnasında ağrı hissiyatı olduğu zaman fMRI verilerinde farklılıklar gözlemlenmiştir [61]. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleri ile ağrı tahmini ve derecelendirilmesi için tüm beyin görüntülerinin kullanılması makine öğrenmesi modelleri ile %74-84 arasında doğruluk orandında sınıflandırma işlemi yapılmasına olanak sağlamıştır [62]. Literatürdeki veriler fonksiyonel manyetik rezonans yönteminin ağrı çalışmaları için iyi bir biyolirteç olduğunu yüksek sınıflandırma oranları ile göstermiştir.

1.2.2 Yapısal manyetik rezonans görüntüleme

Nörogörüntüleme tekniklerinden olan yapısal manyetik rezonans, genellikle kronik sırt ağrısı tespiti, kas-iskelet ağrılarının tespiti ve migren ağrılarının tespitinde en çok tercih edilen yöntem olmuştur. Ağrı çalışmalarında akut uyaran esnasında beyinde bulunan gri maddelerin değişimi sayesinde veriler elde edilerek karar destek mekanizmaları (KDM) ile ağrı sınıflandırılması yapılmıştır [63]. Yapısal manyetik görüntüleme tekniğinde, kortikal kalınlık, yüzey alanı ve hacim değerleri sınıflandırma algoritmaları için kullanılan nitelikler arasındadır [64]. Benzer olarak başka bir çalışmada bütün beyindeki gri maddenin hacimsel değişimine bakılarak kronik ağrı yaşayan bireylerde sağlıklı kontrollere göre farklar saptanmıştır [65].

1.2.3 Elektroenslofrafı

Elektroenslofrafı (EEG), beyinde birden fazla nöronun aktive olması ile büyük bir uzaysal alanda ekstraselüler akımı ölçen nörogörüntüleme tekniğidir. Ağrı çalışmalarında kafatasının yüzeyine yerleştirilen EEG elektrotları sayesinde beyinde oluşan ağrıya bağımlı potansiyeller ve uyarana bağılı potansiyeller ölçülebilmektedir [66]. Elektroenslofrafı yöntemi diğer nörogörüntüleme yöntemlerine göre zamansal çözünürlüğü daha yüksek ve daha az maliyete sahip olduğu için ağrı çalışmalarında en sık tercih edilen yöntemlerden biridir.

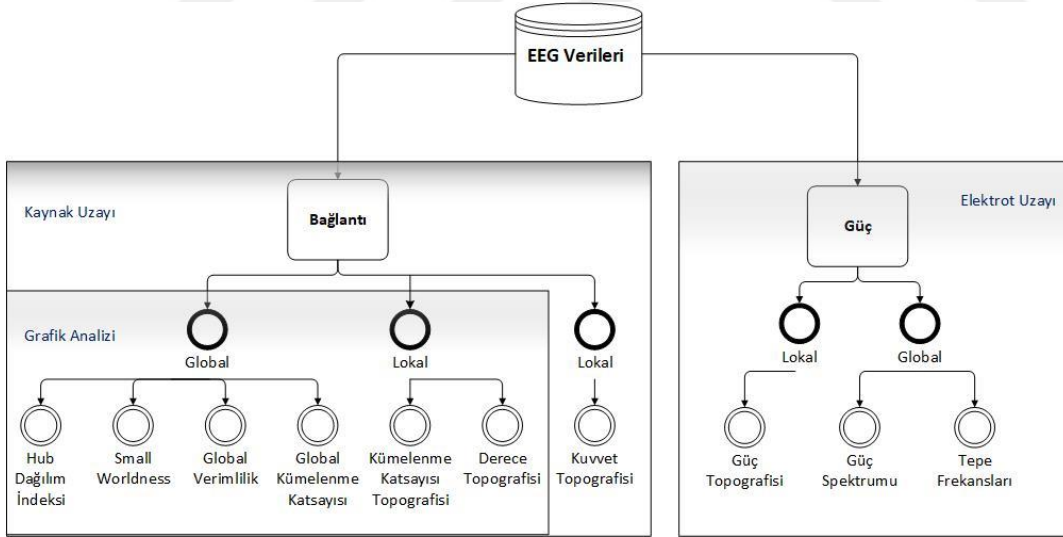
1.2.4 Fonksiyonel yakın kızılötesi görüntüleme

Fonksiyonel yakın kızılötesi görüntüleme (functional near infrared spectroscopy, fNIRS) cihazları ağrı çalışmalarında uyaran esnasında beyinde oluşan hemodinamik

değişimleri gözlemleyebilen cihazlardır [67]. fNIRS cihazından alınan sinyaller hemodinamik cevapların yanı sıra deride oluşan kan akışı cevabını ve kortekste oluşan uyarana bağlı cevapları da ölçmektedir. Literatürde yapılan ağrı çalışmalarında fNIRS cihazları da tercih edilmektedir. fNIRS ile alınan sinyaller sayesinde ağrı tabanlı biyolertiçler bulunup makine öğrenmesi algoritmaları ile sınıflandırma işlemi yapılabilmektedir [68, 69].

1.3 Elektroensolografi Tabanlı Ağrı Nitelikleri

Beyinde nöronların aktivasyonu ile ritmik aktivasyonlar EEG cihazları ile kayıt altına alınmaktadır. Genellikle alınan osilasyon verileri frekans bandında 1 ile 100 Hz arasında seyretmektedir. Önceki bölümlerde bahsedildiği üzere akut ağrı çalışmalarında milisaniyeler, saniyeler veya daha uzun zaman aralıklarında ağrı uyaraları verilerek, beynin ağrı esnasındaki elektriksel aktivasyonları EEG cihazı ile kaydedilmiştir. Yapılan çalışmalar ile EEG verilerinden alınan nöronal cevaplar temporal ve spektral olarak çıkarılmıştır. Bu cevaplar vasıtası ile ağrının bu paternlerde oluşturduğu belirteçler irdelenmiştir (Şekil 1.9).



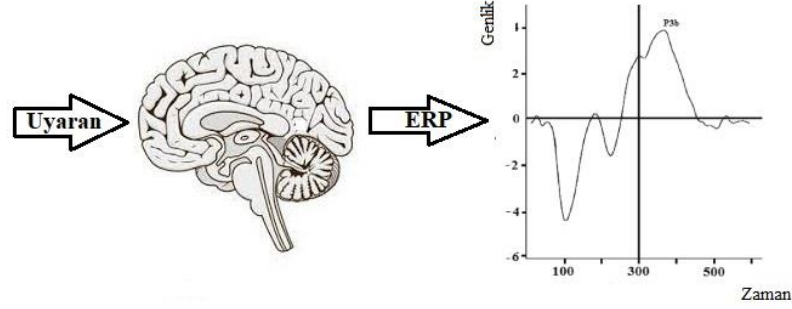
Şekil 1.8: EEG verilerden elde edilen nitelik hattı grafiği

1.3.1 Temporal cevaplar

Olaya Bağlı Potansiyeller (Event Related Potentials, ERPs)

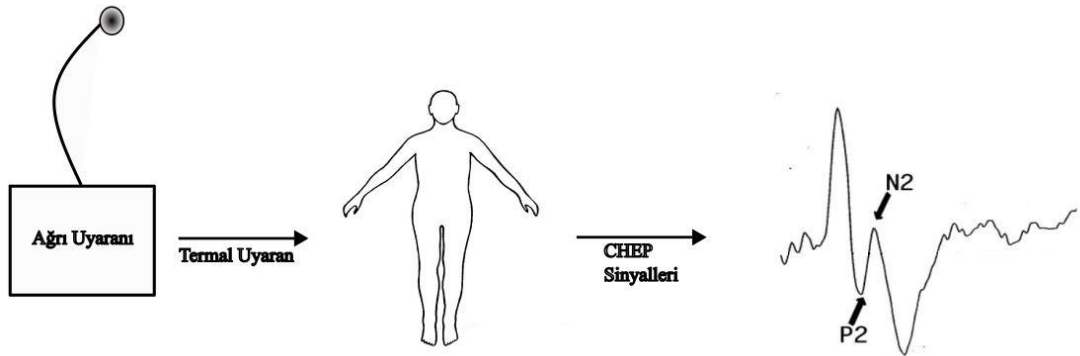
Ağrı ile alakalı yapılan çalışmalarda olaya bağlı potansiyeller (event related potential, ERP) kullanılması sıklıkla tercih edilmiştir. ERP'ler tasarlanan duruma göre beynin

aktivasyonuna bağımlı oluşan elektriksel cevaplardır ve uyarı verildikten belli bir süre sonunda ortaya çıkmaktadırlar (Şekil 1.10). Ağrı çalışmalarında oluşan ERP'ler ağrının şiddetine ve uygulanan lokasyonuna göre değişiklik göstermektedirler [70].



Şekil 1.9: ERP sinyali

Ağrı çalışmalarında kullanılan spesifik ERP'lerden biri termal ısı ile uyarılmış potansiyellerdir (contact-heat-evoked potential, CHEP) (Şekil 1.11). CHEP'ler ısı uyarını verilerek nosiseptörler tarafından iletilen ağrı sinyalleri sonrasında görüntülenen potansiyellerdir [71].

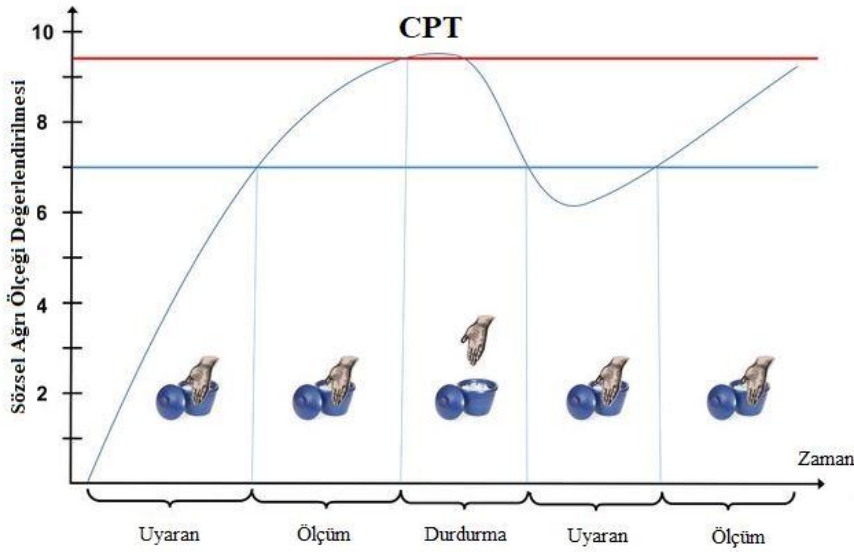


Şekil 1.10: CHEP sinyal oluşumu ve komponentleri

CHEP sinyalleri EEG verilerinde iki ana komponentle ilişkilendirilmiştir. Bu komponentlerden biri negatif potansiyel (N2) ve zamansal boyutta N2'den daha önce gözlemlenen pozitif potansiyeldir (P2). Ağrı uyarımına bağılı olarak oluşan N2 ve P2 potansiyelleri, uyarı verildikten sonra 200 ile 550 ms arasında ve genellikle merkezi elektrotlarda gözlemlenmektedir (Cz, C1 ve C2 gibi) [72]. Yapılan çalışmalarda kaynak lokalizasyonu teknikleri kullanılarak oluşan bu komponentlerin OFC, ACC, IC,

motor korteks ve sensöriyel korteks alanlarında aktivasyonu gözlemlenmiştir [72, 73]. Literatürde ağrı uyarını sonrasında oluşan N2 ve P2 potansiyellerinin ağrının farklı boyutları için aktif olduğu vurgulanmıştır. Özellikle P2 potansiyeli, genç ve sağlıklı katılımcılara uygulanarak frontal ve merkezi bölgelerde aktivasyon gösterdiği de saptanmıştır. Bu durum P2 potansiyelinin ağrının bilişsel süreciyle, ağrı oluşumunun tahmin edilmesi ve oluşacak olguya hazırlanılması, ilişkilendirilmiştir [74].

Soğuk ağrı uyarısında ağrı çalışmalarında kullanılan farklı bir uyarın yöntemidir. Dominant eli soğuk suda bekleterek hazırlanan soğuk presör görevi (cold pressor task, CPT) (Şekil 1.12). CPT ile yapılan ağrı çalışmalarında düşük frekansların güç değerlerinde azalma izlenirken, yüksek frekansların güç değerlerinde artışlar gözlemlenmiştir [75]. Kaynak lokalilazyon yöntemleri sayesinde, frontal ve singulat kortekslerin de içinde bulunduğu kortikal bölgelerde 18 ile 30 Hz arasında bulunan dalgaların güç yoğunluğunun CPT'ler ile arttığı gözlemlenmiştir. Ek olarak, 4 ile 8 Hz arasındaki EEG sinyallerinin güç değerlerinde de pariyetal, frontal ve singulat kortekslerde baskılanmaya bağlı azalma izlenmiştir [75].

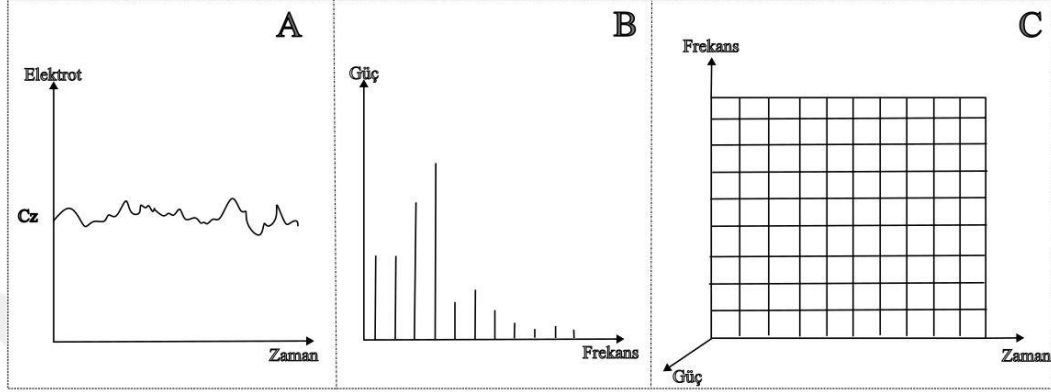


Şekil 1.11: CPT örnek deney dizaynı

1.3.2 Spektral cevaplar

Ağrı çalışmalarında alınan temporal cevaplar kısa ağrı uyarınları için faydalı sonuçlar verirken, uzun ağrı uyarınları ve daha uzun EEG kayıtlarında kısıtlı sonuçlar vermektedir [76]. Bu nedenle uzun süreli ağrı uyarınları ile yapılan çalışmalarda

spektral cevaplara bakmak daha anlamlı sonuçlar vermektedir. Sürekli EEG sinyalleri için en çok kullanılan spektral niteliklerden biri de spektral güç değerleridir. Spektral güç değerlerini hesaplamak için, zaman boyutunda alınan EEG değerleri Forurier Dönüşümleri (FD) veya dalgacık dönüşümleri gibi algoritmalar kullanılarak frekans bölgesine geçirilerek hesaplanmaktadır [77] (Şekil 1.13).



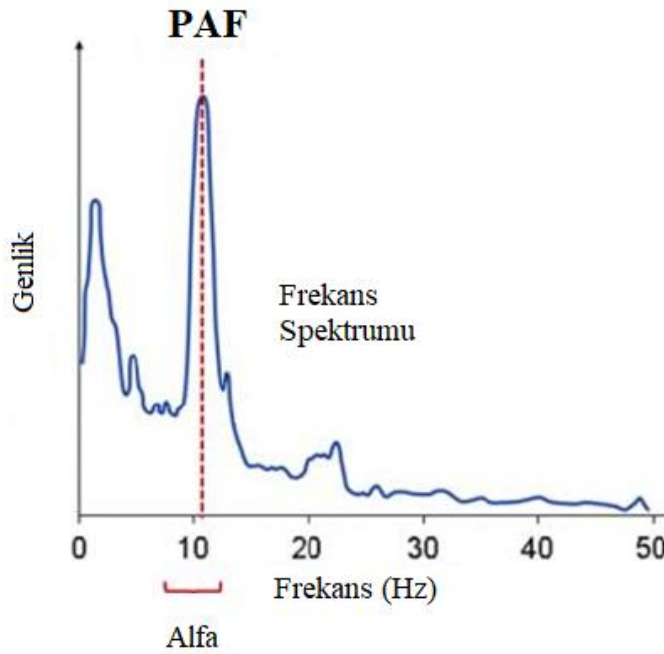
Şekil 1.12: EEG tabanlı verilerden spektral nitelik elde edilmesi A: Ham EEG verisi, B: Fourier dönüşümü (FD) ile elde edilmiş spektral cevap, C: Dalgacık dönüşümü ya da hannig pencereli FD ile elde edilmiş zaman-frekans cevabı

Alfa Bantları

Alfa frekansları (8-12 Hz) ağrı çalışmalarında gözlemlenen spektral niteliklerden biridir. Özellikle, uyaran eşliğinde primer sensöriyel bölgede dominant bir şekilde saptanmaktadır [77]. Değinilen bölgede uyaran esnasında alfa bandında gözlemlenen dalgalanmalar bireylerin bilişsel-motor yanılsamaları ile ilişkilendirilmiştir [78]. Merkezi bölgede alfa bandındaki güç düşüşleri de, ağrı çalışmalarında gözlemlenen niteliklerden biridir. Termal uyaran eşliğinde yapılan deneylerde kontrolateral sensörimotor alanlarda bu alfa bandındaki düşüşler izlenmiştir [79, 80]. EEG ve fMRI kullanılarak yapılan farklı bir çalışmada, uyaran sonrasında kortikal bölgelerde BOLD sinyalinde düşüşler ve yüksek ERP'ler gözlemlenmiştir. Ortaya çıkan sonuçlar kortikal aktivasyondaki düşüşlerin serebral aktivitenin yükselmesi ile korele olduğunu göstermiştir [70]. Alfa bantlarında görülen baskılanma kişilerin hissettiği ağrı seviyesi ile doğru orantılı olduğu düşünülmektedir. Özellikle merkezi ve temporal bölgelerdeki alfa bandındaki bastırılmalar ağrı seviyesindeki artış ile uyumludur [77]. Bu artışlara ek olarak çalışmalar, bireyin deney esnasında odaklanmasının alfa bantlarındaki güç değerlerinde baskılanmaya sebep olabileceğini vurgulamıştır [81]. Ayrıca literatürde

yer alan farklı çalışmalar ağrı uyaran seviyesindeki artışın sensöriyel motor bölgelerde alfa ve beta frekanslarında baskılanma ile ilişkilendirmişlerdir [40, 80].

Çalışmalarda alfa frekanslarının güç cevaplarında odaklanılan alt niteliklerinden biri de tepe frekanslardır (peak of alpha frequency, PAF). PAF frekans bölgesinde alfa bantlarında görülen güç değerlerinde ki en yüksek noktadır [82]. PAF değerleri ağrının belirlenmesi için tek başına kullanılabilir niteliklerden biridir [79]. Bireylerin verdiği subjektif ağrı yanıtları ile PAF değerleri arasında doğrudan bir korelasyon olduğu gösterilmiştir [77]. Ancak PAF'la yapılan ağrı çalışmalarında ağrının her boyutundaki ilişkiyi saptamak zor olduğu için, PAF nitelikleri belirli kısıtlamalar ortaya koymaktadır (Şekil 1.14).

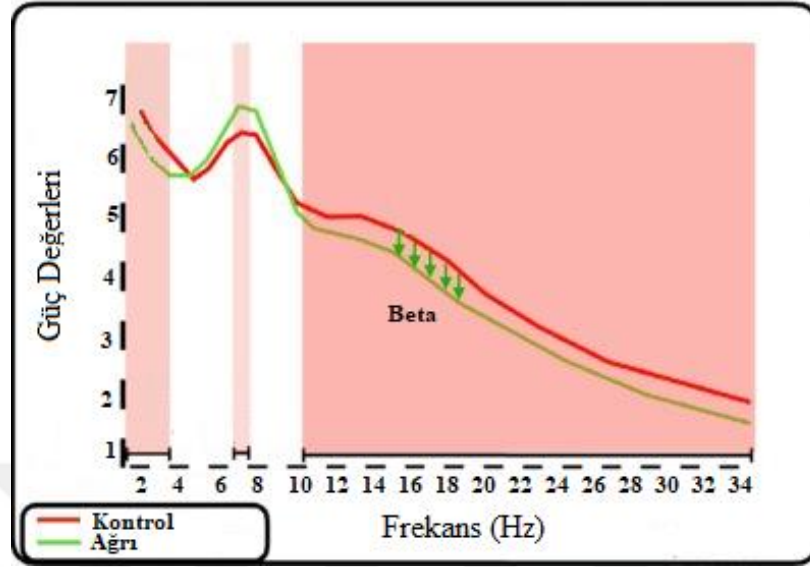


Şekil 1.13: EEG verilerinden alınan frekans bandında PAF örneği

Beta Bantları

Standart veya yüksek yoğunlukta verilen ağrı uyaranları esnasında sensöriyel motor bölgelerde beta frekanslarının güç değerlerinde (14-29 Hz) azalmalar gözlemlenmektedir [40, 83]. Beta frekanslarına odaklanılan çalışmalarda, betanın güç değerlerindeki azalma verilen uyarının şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak belirtilen değerlerdeki azalmalar bireylerin subjektif ağrı cevapları ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır [83]. Beta frekansları kişilerin odaklanması ile ilişkili olduğu için

ağrı çalışmalarında verilerde yanılmalara sebep olabileceği farklı çalışmalarda vurgulanmaktadır (Şekil 1.15).



Şekil 1.14: Ağrı uyararı esnasında beta frekans cevap örneği

Gama Bantları

Gama frekansları (30-100 Hz) ağrı çalışmalarında dominant olarak kullanılan spektral cevaplardan biridir. Yüksek çözünürlükte kaydedilen EEG ile yapılan ağrı çalışmalarında, kortikal bölgeler boyunca yayılan gama frekanslarında güç artışı gözlemlenmiştir [84]. Kortikal bölgelerin dışında, termal uyararı eşliğinde yapılan çalışmalarda gamma frekanslarının frontal bölgelerde uyararı şiddeti ile orantılı spektral güç artışı saptanmıştır. Frontal bölgelerdeki gamma frekanslarındaki güç artışı bireylerin ağrı algısının bilişsel yapısı ile ilişkilendirilmiştir [85].

Teta Bantları

Literatürde irdelenen bir diğer spektral güç niteliği ise teta frekanslarının (3-7 Hz) güç değerleridir. Kısa süreli ağrı uyararı eşliğinde yapılan deneylerde teta bantlarının güç değerlerinin prefrontal kortekslerde ve merkezi bölgelerde ağrı algısı ile korele bir şekilde arttığı izlenmiştir [83]. Ayrıca, yüksek çözünürlükte EEG cihazları kullanılarak alınan verilerde, ağrı şiddetindeki artışla beraber lokalize olmayan teta frekanslarında hesaplanan güç değerlerinin azaldığı gözlemlenmiştir [86]. Bu durumu açıklayan hipotez olarak, Rolanda yarığında gelen sensöriyel bilgilerin ACC ve insula alanlarına taşınması sırasında EEG'den teta bantlarının süreç ile ilişkili olduğu hipotezi savunulmaktadır [86]. Teta bantlarının oluşumunun, ağrının analizi ile ilişkili

ağ bağlantısındaki değişiklikleri kolaylaştırdığı ve bilginin duyuşal girdilerden bilişsel-duyuşal merkezlere taşınmasına yardımcı olduğu düşünölmektedir.

Delta Bantları

Son olarak EEG spektral niteliklerinden en düşük frekans değerlerine sahip olan delta bantları (0.5-3.5 Hz) da ağrı çalışmalarında çalışılan özellik olmuştur. Bireye verilen uyaran çeşitlerinde zararlı uyaranlardaki delta güç değerleri, oksipital ve pariyetal bölgelerde zararsız ağrı uyaranlarına göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir [87]. Ek olarak, delta güç değerlerinin azalması boyuna fissür (longitudinal fissure, LF) bölgesinde ağrı uyaran şiddetindeki artış ile ilişkilendirilmiştir [79]. Delta bantlarındaki, güç değerleri ağrı çalışmalarında kullanılan niteliklerden biri olsa da, ağrı verilmeyen durumlarda da (görsel ve sözsöl uyaran gibi) gözlemlendiği için, ağrı algısı için diğer spektral cevaplara oranla daha az orantılı olduğu savunulmaktadır. Bu tutarsızlıklar sebebiyle delta bantlarındaki güç artışlarının ağrı tahmini için spesifik bir özellik olmadığını vurgulamıştır [88].

1.4 Makine Öğrenme Modelleri ile Ağrı Çözömleme

Hesaplamalı algoritmalar ile ağrının objektif tahmininde yapay zeka modelleri geliştirilmekte ve kullanılmaktadır. Modeller aracılığı ile ağrının tespiti, sınıflandırılması, tahmini ve risk değerlendirilmesi yapılmaktadır. Literatürde yapay zeka modellerinden makine öğrenmesi (machine learning, ML) ve derin öğrenmesi (deep learning, DL) algoritmaları sıklıkla tercih edilmektedir. Başvurulan makine öğrenmesi algoritmaları denetimli ve denetimsiz öğrenme olarak iki kola ayrılmaktadır. Çizelge 1.2’de makine öğrenmesi algoritmaları kullanılarak literatürde yapılan örnek çalışmalar gösterilmiştir.

Çizelge 1.2: ML algoritmaları ile literatürde yapılan alışmalar

Referans	Kullanılan Model	Veri Tipi	Ağrı Tipi	Performans	Katılımcı Sayısı
[61]	Destek Vektör Makineleri	fMRI	Akut ağrı	%81 doğruluk	N=24

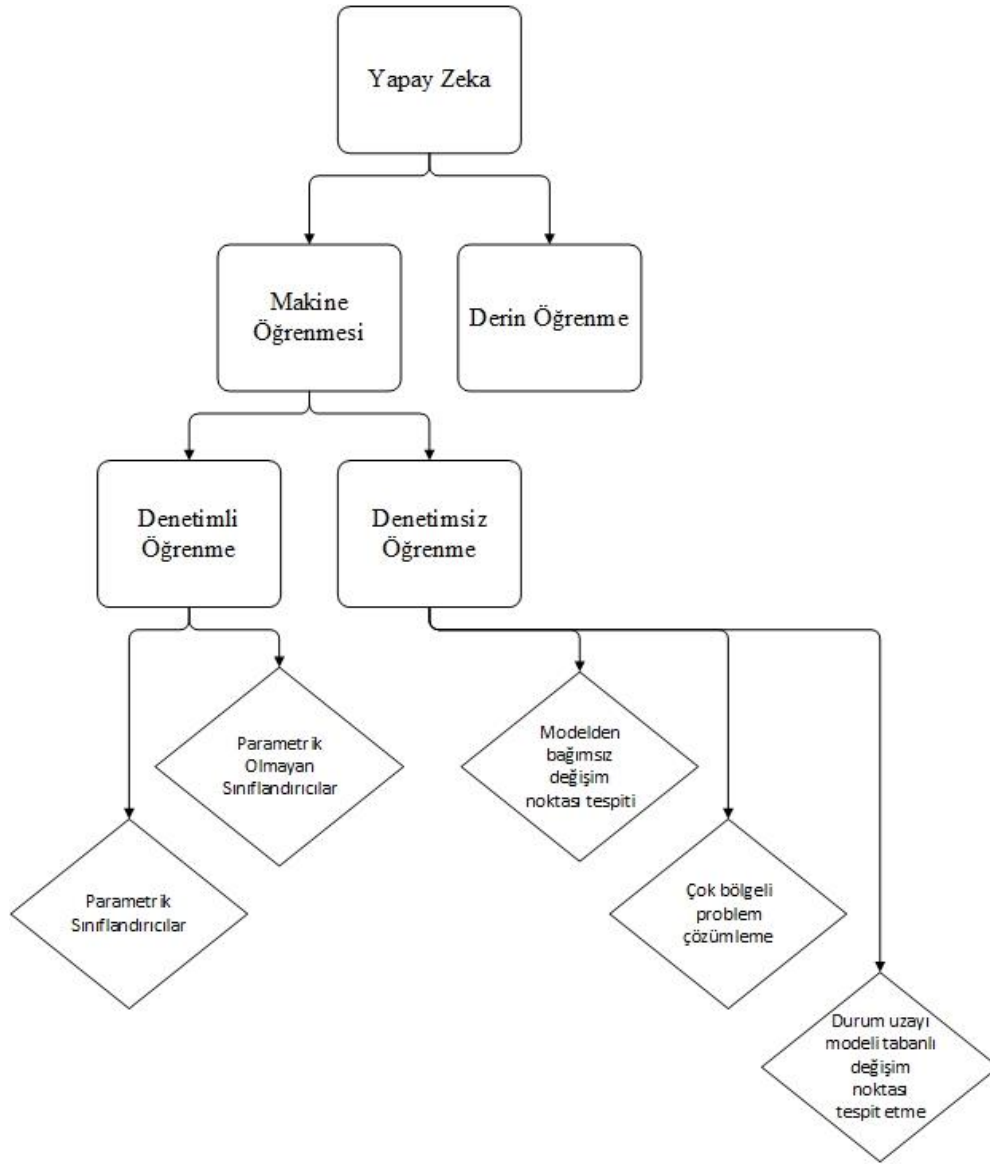
Çizelge 1.2 (Devamı)

[89]	Destek Vektör Makineleri	fMRI	Akut ağrı	%62 doğruluk	N=16
[83]	Destek Vektör Makineleri	EEG	Akut ağrı	%89.58 doğruluk	N=30
[90]	Rastgele Orman Algoritması	EEG	Akut ağrı	%89.45 doğruluk	N=25
[91]	Doğrusal Regresyon	MEG	Endojen ağrı	%64 korelasyon katsayısı	N=33
[41]	Destek Vektör Makineleri	EEG	Kronik ağrı	%57 doğruluk	N=185
[92]	Destek Vektör Makineleri	EEG	Kronik Ağrı	%82.5 doğruluk	N=40

1.4.1 Denetimli öğrenme

Ağrı çözümlene için en çok kullanılan ML algoritmaları tabanında denetimli öğrenme yapıları bulunmaktadır. Nörogörüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan denetimli öğrenme algoritmalarının temeli, beyinden alınan(fMRI, EEG, MEG vb.) uzaysal, temporal ya da spektral verileri kullanarak belli olan nitelikler ile verilerde etiketleme yapılmasıyla eğitilen modellerin belirli amaçlarda sınıflandırma yapılmasına dayanmaktadır (Şekil 1.16). Denetimli öğrenme algoritmalarında parametrik ve parametrik olmayan sınıflandırıcılar olmak üzere iki tane alt kolu bulunmaktadır. Bahsedilen sınıflandırıcılar ile regresyon problemleri, tespit problemleri ve sınıflandırma problemleri ele alınarak sonuçlara ulaşılmaktadır. Ancak genelleme yapıldığında denetimli öğrenmede kullanılan regresyon problemleri için çok fazla sayıda etiketli verilere ihtiyaç vardır. Literatürde yapılan ve yapılacak olan ML modelleri için çok fazla canlı kaydı alınması zor bir işlemdir. Bu yüzden denetimli

öğrenmede kullanılan regresyon tabanlı modeller sınıflandırma ve tespit problemlerine göre daha az sayıda bulunmaktadır.



Şekil 1.15: ML ve DL modellerinin alt sınıf diagramları

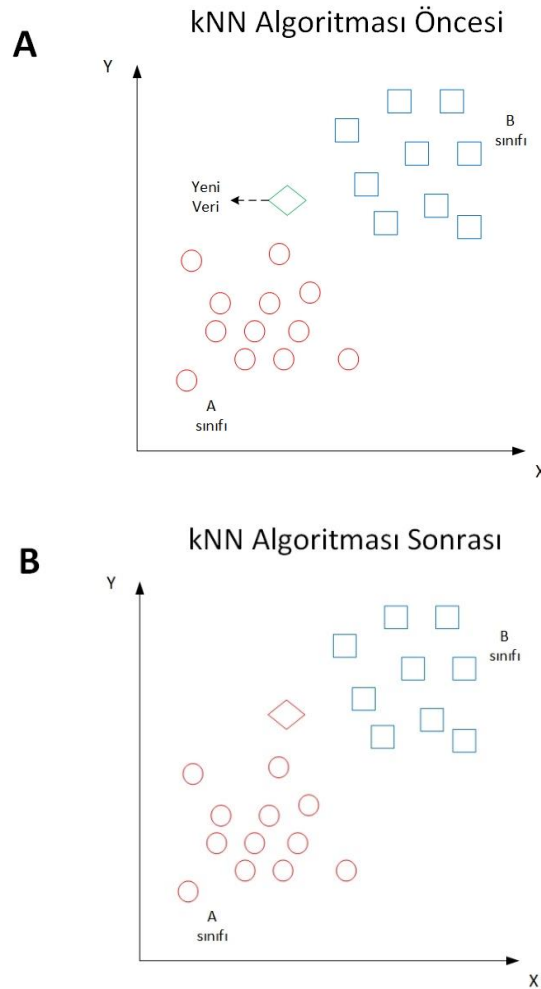
Çok Değişkenli Parametrik Sınıflandırıcılar

Literatürde yapılan çalışmalarda, alanda en yaygın olarak kullanılan çok değişkenli parametrik sınıflandırıcılar olarak Fisher doğrusal ayırım analizi (Fisher linear discriminant analysis, LDA), ikinci dereceden ayırım analizi (quadratic discriminant analysis), genel doğrusal modeller, mutlak azalma ve seçim operatörü (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO), regresyon ve lojistik regresyon teknikleri örnek olarak gösterilmektedir. Literatürde yapılan çalışmada fMRI verileri kullanılarak ağrı şiddeti tespiti için LASSO algoritması kullanılmıştır. Regresyon

tabanlı kullanılan model ile görsel ağrı ölçeğinde işaretlenen 9 adet nokta doğru olarak bulunmuştur. Spesifite ve hassaslık değeri olarak da %94 oranında değerlere ulaşılmıştır [93]. Emperical Bayes (NB), niteliklerin sınıf etiketlerinden bağımsız olarak değerlendirmeyi kabul ettiği sınıflandırıcı modeli de seçilen başlık altında örnek olarak gösterilmektedir [94].

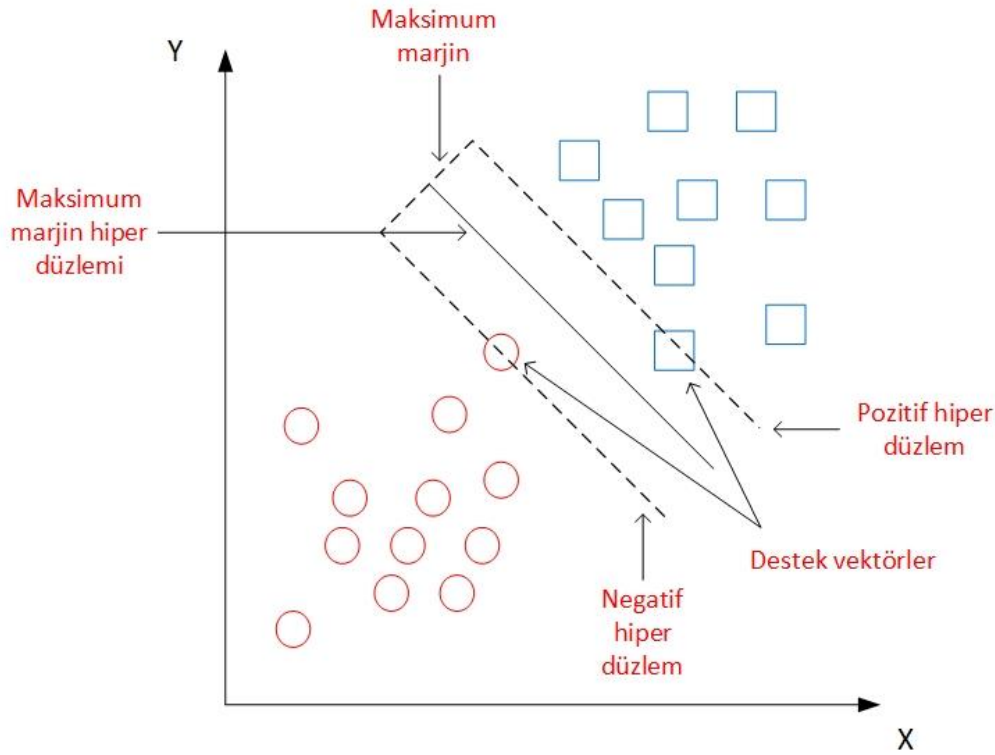
Parametrik Olmayan Sınıflandırıcılar

Ağrı çalışmalarında makine öğrenmesi algoritmalarından tercih edilen yöntemler parametrik olmayan sınıflandırıcılar başlığı altında yoğunlaşmaktadır. Seçilen başlık altında kullanılan yöntemlerden biri ise k-en yakın komşu (k-nearest neighbours, kNN) yöntemidir (Şekil 1.17). Kısaca, KNN sınıflandırması, sınıflandırılacak örnek düzlemdeki komşularına yakınlığı ile ilişkili olarak sınıflandırılmaktadır [95].



Şekil 1.16: kNN algoritmasının çalışma prensibi

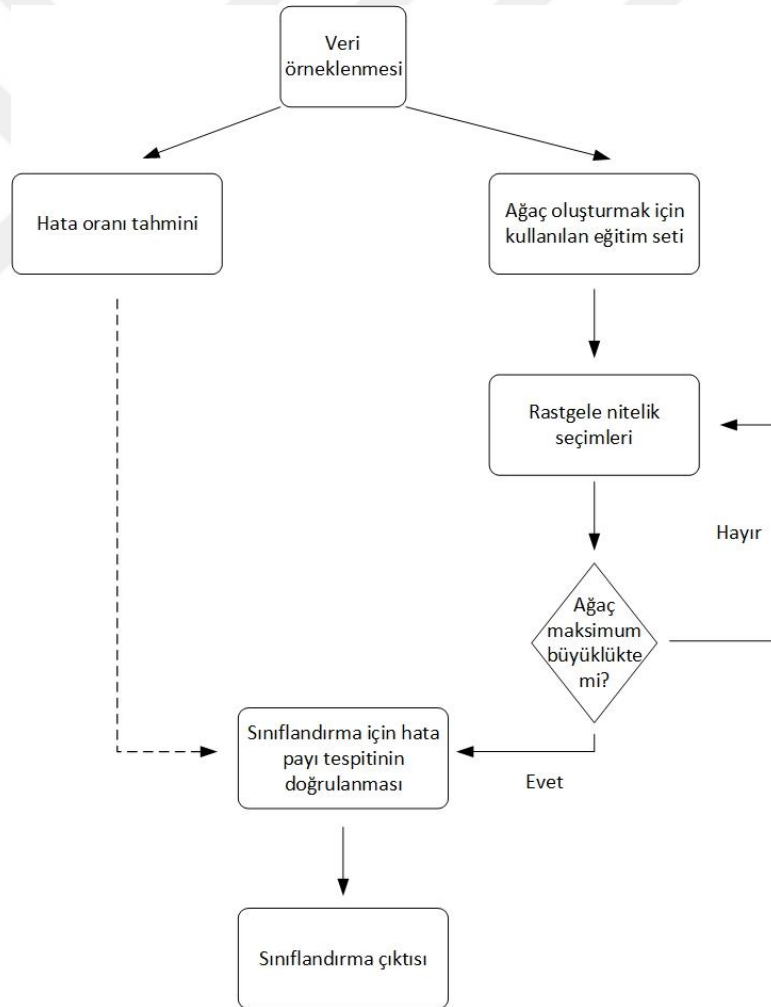
SVM algoritmaları da ağrı tespiti ve ağrı şiddeti sınıflandırılması için çalışmalarda kullanılan parametrik olmayan makine öğrenmesi modelleri arasında bulunmaktadır. SVM modelleri, sınıflandırma sınırında maksimum marjlı ayırıcı bir düzlem oluştururlar ve etiketli verilerden yararlanarak yeni gelen verilerde sınıflandırmayı bu düzlem sayesinde yapan bir tekniktir. Spesifik olarak SVM algoritmaları, yüksek boyutlu girişleri özellik uzayına eşleyerek hiper düzlemlen orjine olan marjı maksimize eder [96]. SVM fonksiyon olarak kernel fonksiyonunu kullanır (Şekil 1.18). Çok yüksek olan genelleştirme yetenekleri sayesinde SVM modelleri ikili sınıflandırmada en çok tercih edilen modeller arasındadır ve EEG çalışmalarında da yüksek oranda kullanılmaktadır [97]. Ek olarak ağrı çalışmalarında SVM tabanlı regresyon modelleri de ağrı tahmini için kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada SVM modeli ile fMRI tabanlı ağrı verilerinde sınıflandırma işlemi yapılarak yüksek oranda doğruluğa ulaşılmıştır. Ancak yapılan çalışmada veri boyutu 30 kişiden oluşmakta ve az boyuttan kaynaklı genelleştirme içermemektedir [98].



Şekil 1.17: SVM çalışma prensibi

RF modelleri karar ağaçları modelleri arasında sınıflandırma ve regresyon amaçlarında kullanılan toplu öğrenme algoritmalarıdır. RF algoritmaları seçilen nitelikler ile yığın oluşturarak ve bu oluşturma sırasında randomizyon tekniğini kullanarak nitelik ve

sınıflar arasında dallar oluşturmaktadır. Bu dallar arasında niteliğe en doğru ulaşan yolu seçerek sınıflandırma işlemini gerçekleştirmektedir. RF modelleri iki teknik kullanarak algoritmalarını oluşturmaktadır. Bunlardan birincisi, ağacı oluştururken eğitim verilerinden rastgele örnekler seçerek ilerlemektir. İkinci olarak ise, ağaçlar içerisinde bulunan düğüm noktalarını oluştururken nitelikler içerisinde rastgele bir alt nitelik seçimi ile ağacı oluşturmaktır (Şekil 1.19). RF algoritmaları, modelin ezberleme problemini önlemek amacıyla fazla parametrelere sahip yüksek sayıda verisetlerinde tercih edilen makine öğrenmesi algoritması olarak tercih edilmektedir. RF modelleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, araştırmacılar dinlenme durumundaki EEG verilerini kullanarak ağrı tahmini yapmışlardır. Kullanılan modelde EEG'nin gama frekanslarında nitelikler çıkarılarak sınıflandırma sonucunda %89.45 oranında doğruluk oranı bulmuşlardır [90].



Şekil 1.18: RF algoritmasının basit akış diagramı

Ağrı çözümlene çalışmaları makine öğrenme modelleri arasında seçim yapmak birden fazla faktöre dayanmaktadır. Bunlara örnek olarak veri boyutu, veri boyutları, veri genelliği ve verilerin yorumlanabilirliği durumları gösterilmektedir. SVM ve doğrusal regresyon modelleri gibi basit doğrusal modeller yapılan çalışmalar için kıyaslama ve kalite kontrolü olarak tercih edilmektedir. Bu modellerin kontrol olarak kıyaslama için kullanılması yorumlanabilirlik olarak diğer modellere göre daha iyi olmasındır.

1.4.2 Denetimsiz öğrenme

Denetimli öğrenmenin tam tersine denetimsiz öğrenme, sınıflandırma veya regresyon işlemleri için ya etiketsiz ya da çok az sayıda etiketli verileri kullanmaktadır. Denetimsiz öğrenme algoritmaları böronal sinyallerin işlenmesi sırasında tercih edilen algoritmalarıdır. Özellikle boyut azaltımı, gürültü temizlenmesi veya nitelik seçilmesi nöronal sinyal işlenmesinde kullanılan denetimsiz öğrenme algoritmalarının amaçları na örnek olarak gösterilmektedir. Literatürte yapılan çalışmada ağrı çözümlenmeyi, modelden bağımsız değişim noktası problemi olarak irdelemiştir [99]. Önerilen yaklaşımda stokastik çözümlenmelere göre ortalama, korelasyon katsayıları, varyans ya da spektral yoğunluk istatistiksel olarak değişimler olarak değerlendirilmektedir. Nörogörüntüleme teknikleri ile elde edilen beyin sinyalleri stokastik olarak modellenebilmektedir. Bu modellemelere göre beyin sinyallerinden elde edilen veriler bağımsız değişim noktası çözümleriyle çalışılabilmektedir. Literatürde yapılan çalışmada kümülatif toplama (cumulative sum, CUSUM) algoritması ile alınan verileri sınıflandırmak için kullanılmıştır [100]. Yapılan çalışmada kullanılan CUSUM algoritması bağımsız değişim noktası problemi tabanlı bir algoritmadır. Araştırmacılar uyarıcı esnasında nöronların oluşturduğu tepe (spike) değerlere odaklanarak algoritmayı türetmişlerdir. Ulaşılan sonuçta kullanılan CUSUM algoritması farklı veri setlerinde de çalışılabileceği önerilmiştir.

Ağrı tahmini dinamik bir süreç olarak bilinmektedir. Önceki kısımlarda da bahsedildiği gibi alınan verilerin işlenmesi sonrasında kullanılacak algoritmalar bağımsız değişim noktası problemi olarak tanımlanabilmektedir ve bu problemin çözümünde dinamik süreçlerden yararlanılarak durum uzay modelleri (state space model, SSM) çözüm olarak sunulabilmektedir. SSM modelleri durum denklemleri ve hesaplama denklemleri olmak üzere ayrılmış kollardan meydana gelmektedir.

Beyinden alınan sinyaller için uygulanan çalışmalarda, durum denklemleri çok boyutlu olarak elektrotlar tarafından gözlemlenen nöronal aktivite olarak tanımlanmaktadır. Hesaplama denklemleri ise sinyallerde odaklanılan değişiklere, örneğin oluşan spike değerlerine, odaklanılarak oluşturulmaktadır. Yayınlanan makalede, araştırmacılar SSM tabanlı denetimsiz algoritma geliştirerek EEG verilerinden ağrı tahmini çalışması gerçekleştirmişlerdir [101]. Kaynak lokalizyon yöntemini ekleyerek ağrı uyarını esnasında aktivite oluşan bölgeleri seçili model eşliğinde ayırt etmişlerdir. Ulaşılan sonuçlar SSM tabanlı algoritmalarında da EEG tabanlı veriler üzerinde ağrı tahmini çalışmaları için verimli olabileceğini ortaya koymaktadır.

Denetimli öğrenme ve denetimsiz öğrenme modellerini karşılaştıracak olursak, denetimli öğrenme modelleri model öncesinde verilerin etiketlenmesi gerekliliğine dayanmaktadır. Deney esnasında bir çok deneme (trial) bölgeleri olduğu için, verilerin etiketlenme süreci sınıflandırma algoritmaları için zaman alıcı bir süreç oluşturabilmektedir. Ayrıca kullanılan algoritmalarda ezberlemenin önüne geçilmesi için boyut azaltımı gerekli olmaktadır. Sınıflandırma problemleri için bir diğer problem ise, etiketlenen gruplar arasında dengesizlik sorunudur. Örneğin ikili sınıflandırma uygulamalarında pozitif grup ve negatif grup etiketleri eşit olarak dağılmayabilir. Bu durum çözülemez ise sınıflandırma yapan modellere uygulanan test verilerinde doğruluk oranını fazla eğitilen etiketin olduğu sınıfa yığabilmektedir. Denetimsiz öğrenme algoritmalarında ise, etiketli veriye ya ihtiyaç duyulmamakta ya da çok az ihtiyaç duyulmaktadır. Bu açıdan modelin geliştirilmesinde daha rahat bir alan sağlamaktadır. Ancak EEG ve MEG gibi cihazlardan alınan zamana bağımlı modellerin stokastik olarak değerlendirilmesi ve bu tabanda modelin oluşturulması denetimli öğrenme algoritmalarında göre daha zor bir süreçtir. Yapılan çalışmalar göz önünde tutularak denetimsiz öğrenme algoritmalarında ki başarımlarının artırılması denetimli öğrenme algoritmalarına göre daha zor olmuştur.

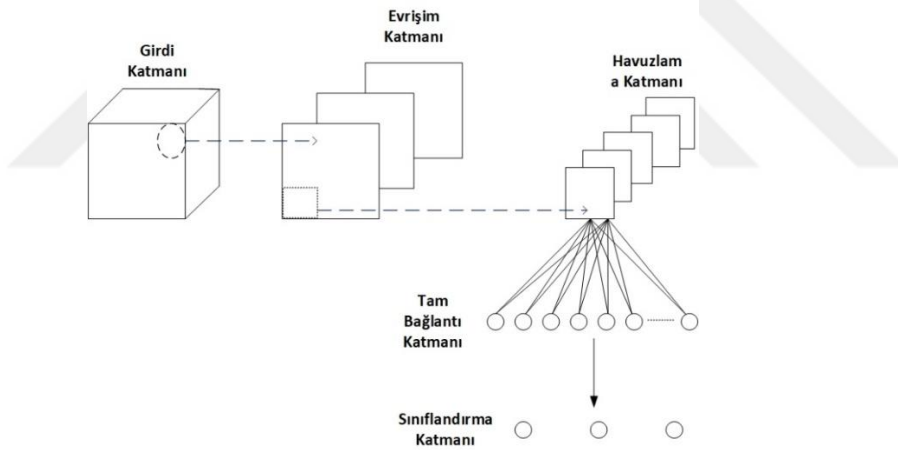
1.5 Derin Öğrenme Modelleri ile Ağrı Çözümleme

Derin öğrenme modelleri (deep learning, DL) nöronal sinyal çözümleme ve sınıflandırma gibi problemlerde kullanılan modellerdir. Özellikle yüksek oranda verilerin olduğu setlerde makine öğrenme algoritmalarına göre çok daha fazla tercih edilmektedirler. DL modelleri özellikle nörogörüntüleme çalışmalarında sınıflandırma

işlemleri için kullanılmaktadır. ML algoritmalarında verilerin sınıflandırma işlemi öncesinde işlenmektedir, ancak DL algoritmalarında bu işlem zorunluluk taşımamaktadır. Hatta literatürde yapılan bazı çalışmalarda ham verilerin DL modelleri ile direkt sınıflandırma işlemi gerçekleştirdiği örnekler mevcuttur [102]. Ağrı çözümüleme çalışmalarında da DL tabanlı modeller aracılığı ile sınıflandırma işlemleri gerçekleştirilmektedir.

1.5.1 Evrişimsel sinir ağları

Evrişimsel sinir ağları (convolutional neural network, CNN) derin öğrenme modellerinin bir alt dalıdır ve genel olarak bilgisayarlı görü ve nöro görüntüleme çalışmalarında kullanılmaktadır [103]. CNN algoritmaları evrişim katmanları ile amaç bazlı nitelikleri tespit etmektedir. Ek olarak içinde bulundurduğu havuzlama katmanı sayesinde nitelik sayısını azaltarak daha hızlı ve nitelikli hesaplamalara izin vermektedir (Şekil 1.20).



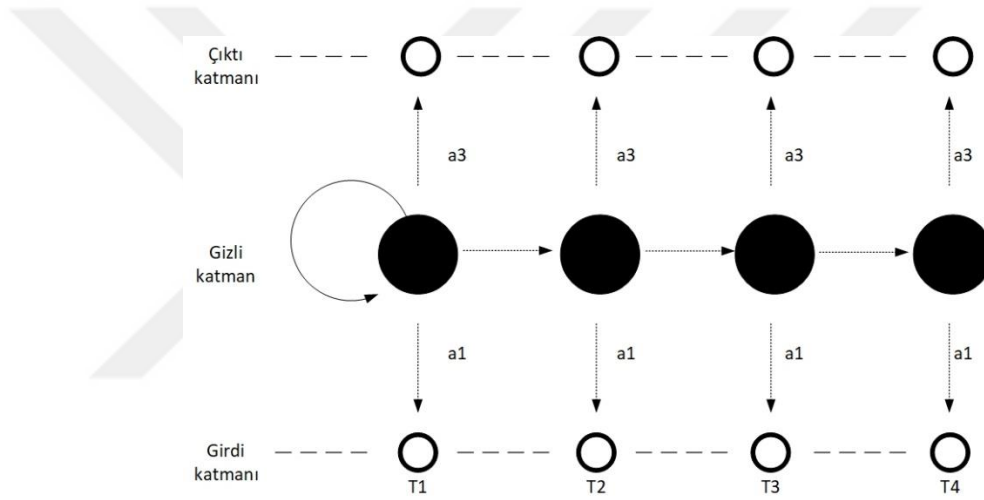
Şekil 1.19: Genel CNN mimarisi

Sönümlenme katmanı sayesinde ezberlemenin önüne geçilmektedir. Çıktı katmanında ise sınıflandırma yapılmakta ve sonuçlar çıkarılmaktadır. Ağrı çalışmalarında da CNN tabanlı algoritmalar literatür de sıkça kullanılmaktadır.

1.5.2 Yinelemeli sinir ağları

Yinelemeli sinir ağları modelleri (recurrent neural network, RNN) zaman serisi tabanlı DL algoritmaları arasında yer almaktadır. RNN modeli ardışık verileri kullanarak modelin eğitimini sağlayan tekniği uygulamaktadırlar. Yapılan diğer DL

algoritmalarından farklı olarak girdi ve çıktı arasında bağımsızlığa dayanan temelle mimari yapılmaktadır ve sürekli olarak girdi katmanından bilgiler alarak kendini güncelleyen bir yapısı vardır [104]. RNN tabanlı algoritmalar genel olarak, konuşma tanıma teknolojileri [105], doğal dil işleme [106] ve hastalıkta elde edilen sinyallerin tanımlanması [107] çalışmalarında tercih edilmektedir. Uzun kısa süreli bellek (long short term memory, LSTM) RNN tabanlı algoritmalar arasında en sık kullanılan modellerden biridir. RNN tabanlı modeller CNN mimarisini benzetmektedir (Şekil 1.21), ancak filtre ve yapısal olarak farklılık göstermektedir. Genelleme yapılacak olursa, CNN tabanlı modeller ağrı çalışmalarında resim bazlı veriler için kullanılmaktadır, ancak RNN tabanlı modeller ise EEG gibi zaman bağlı değişen verilerde tercih edilmektedir.



Şekil 1.20: RNN tabanlı modellerin basit mimarisini

1.6 Tezin Amacı

Yapılan çalışmada, ‘ağrı derecelerinin (şiddetli ve düşük ağrı) yüksek başarımla sınıflandırılmasına olanak sağlayan nörogörüntüleme temelli objektif biyobelirteçler ortaya çıkarılabilir mi ve çıkarılabilir ise bu biyobelirteç nelerdir?’ soruları araştırma konusu olarak belirlenmiştir. Bu sorulara yönelik çalışmanın hipotezi ise geliştirilen EEG sinyallerini kullanan derin öğrenme modeli aracılığı ile %90’ın üstünde başarımla elde etmektir. Yapılan tez kapsamında işlenen konular:

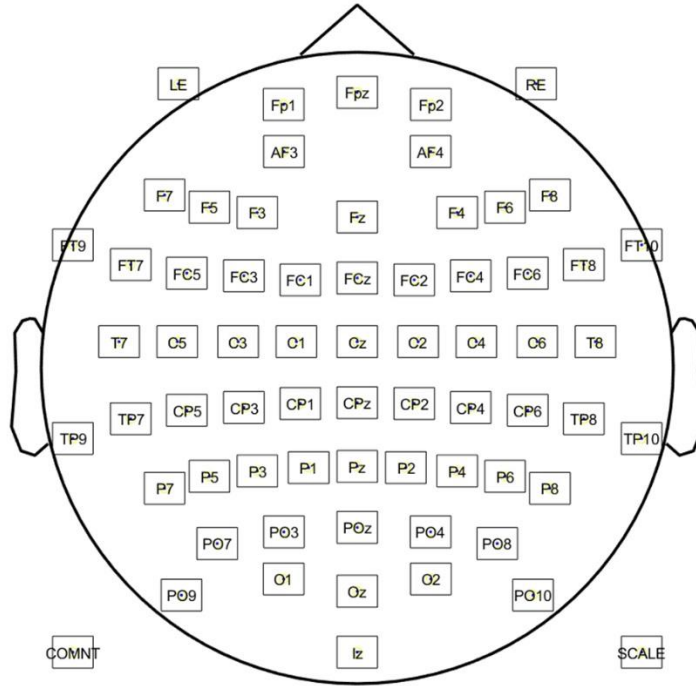
- Sinyal işleme yöntemleri kullanılarak niteliklerin çıkarılması için EEG sinyallerinin hazırlanması
- Spektral cevaplara bakılarak ağrı dereceleri arasında oluşan farklılıklardan sınıflandırma işlemi için niteliklerin belirlenmesi ve sınıflandırılması.



2. MATERYAL VE YÖNTEM

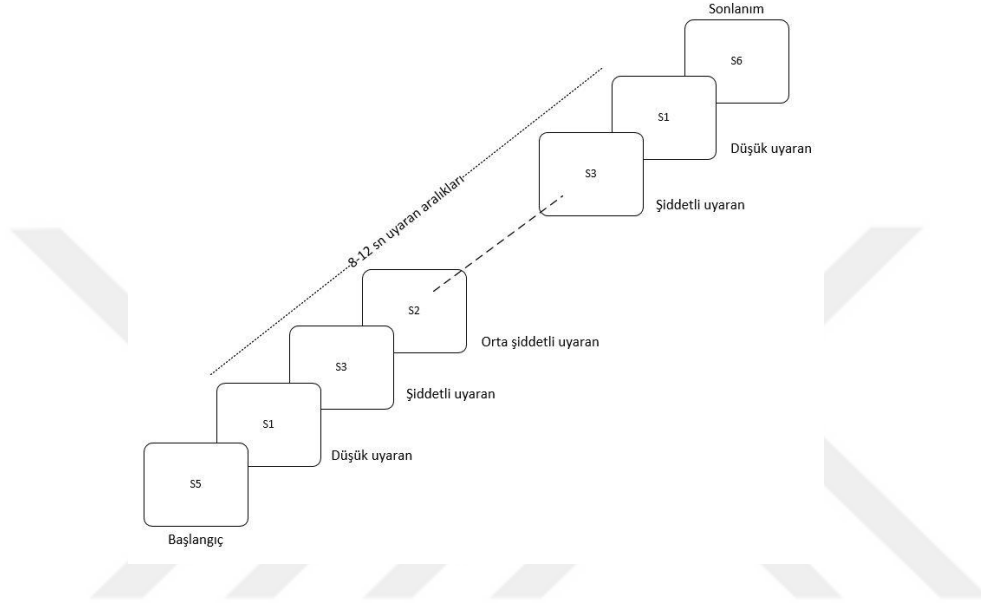
2.1 Veri seti

Yapılan çalışmada açık kaynak olarak paylaşılan ve Almanya tabanlı olan veri seti kullanılmıştır [108]. Kullanılan veri setinde 51 sağlıklı gönüllüden veriler alınmıştır (Şekil 2.1). Seçilen gönüllülerin hepsinde dominant olarak sağ kollarının kullanıldığı belirtilmiştir. Veriseti 25 kadın ve 26 erkekten oluşmakta ve yaş aralığı 27 ile 30 arasındadır. Katılımcılara reklam aracılığı ile local üniversitelerden ulaşılmıştır. Seçilen katılımcıların geçmişlerinde herhangi bir nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıklarının olup olmadığına bakılmış ve seçilen kişilerde bir geçmişe sahip katılımcılar çalışma için hariç tutulmuştur. Çalışma için etik kurul izinleri sağlanmış ve çalışma esnasında bu izinlerin sağladığı şartlara dikkat edilerek veriler alınmıştır.



Şekil 2.1: Veriseti alınmasında kullanılan EEG elektrot düzeni

Hazırlanan veriseti ağrının boyutlarındaki farkları bireylerde irdelemek için 3 farklı durum için 51 bireyde 3 kez tekrarlanmıştır. Verisetinde ağrının algısal, motor ve otonom cevapları bahsedilen durumları oluşturmaktadır. Ek olarak çalışmada kombine olarak adlandırılan 3 durumunda içinde bulunduğu ek bir olgu da kontrol durumu olarak eklenmiştir. Çalışmada belirlenen her bir durum için 60 adet ağrı (Şekil 2.2) uyarını her bir bireye uygulanmıştır (N=60x20x3).



Şekil 2.2: Verisetinde kullanılan örnek deneysel tasarım planı

Deneyde ağrı uyarını sol elin dorsum bölgesine verilmiştir. Ayrıca local olarak herhangi bir yaralanmayı önlemek amacıyla ağrı uyarınları 8-12 saniye aralıklarında randomize olarak sıralanarak uygulanmıştır. Durum ve birey başına uygulanan 60 adet uyaran, 20 adet düşük, 20 adet orta ve 20 adet yüksek şiddetli olarak 3'e ayrılmaktadır (düşük [n=20], orta [n=20] ve yüksek [n=20]). Her bireyde deney durum başına 20 dakika sürmüş ve 3 durum için total süre birey başına ortalama olarak 2.5 saat olarak belirtilmiştir. Total sürede bireylerin deney için bilgilendirilmesi, hazırlanılması ve durumlar arası verilen aralar da eklenmiştir. Algısal durum için alınan verilerde, bireyler hissettikleri ağrı şiddetini numarasal değerlendirme ölçeği (numerical rating scale, NRS) ile subjektif olarak belirtmişlerdir. Bireyler NRS aracılığı ile hissettikleri ağrı şiddetini 0-100 arasında derecelendirmişlerdir (0 = ağrı yok, 50 = orta şiddetli ağrı var, 100 = dayanılmaz ağrı var). Motor durumunda ise ağrı uyarını verildiği esnada katılımcılar hissettikleri ağrı esnasında sağ ellerinde bulunan butona basarak bilgi vermişlerdir. Bu esnada oluşan reaksiyon süreleri ağrının motor boyutunu ölçmek ve

nitelendirmek için kullanılmıştır. Otonom durumda ise katılımcılar herhangi bir işlem yapmadan uyarandan verilen ağrıya odaklanmışlardır ve cilt iletkenliği cevapları (skin conductance response, SCR) kayıt altına alınmıştır. SCR ölçümleri de ağrının otonom boyut tepkisini anlamak için deneysel tasarımda kullanılmıştır. Her bir durum için katılımcılardan veriler oturma durumunda ve gözleri kapalı bir şekilde alınmıştır. Ek olarak lazer uyarandan gelen seslerin duyulmaması için katılımcılara kulaklık aracılığı ile beyaz gürültüler verilmiştir.

Yapılan deney tasarımında ağrı uyararı olarak lazer uyarılar kullanılmıştır. Uyarılar katılımcıların dominant olmayan sol kolun dorsum bölgesine uygulanmıştır. Lazerin dalga boyu 1960 nm, atım süresi 1 ms ve uygulanan lokal bölge 5 mm olarak ayarlanmıştır. Doku hasarından kaçınmak için uyarı uygulanan bölge küçük ölçekte kaydırılmıştır. Ayrıca bu durum için ek olarak lazer uyarı ve doku arasında 12 cm boşluk bırakılmıştır. Lazer enerjileri her bir durum için düşük, orta ve yüksek uyarı vermek için deney öncesinde ayarlanmıştır. Lazer enerjileri düşük şiddetli uyarı için 480 ± 40 mJ, orta şiddetli uyarı için 530 ± 40 mJ ve yüksek şiddetli uyarı için 580 ± 50 mJ olacak şekilde seçilmiştir.

Verisinde yer alan EEG verileri EasyCap elektrot başlığı ve BrainAmp MR + kuvvetlendirici sistemleri ile alınmıştır. Veriler Brain-Vision Recorder arayüzü ile bilgisayar ortamında kaydedilmiştir. Elektrot sistemi olarak standart 10-20 sistemi 65 elektrot kullanılarak veriler alınmıştır. Ayrıca her bir gözün dış kantus bölgesinde bulunan bölgelere 2 adet elektrot sabitlenmiştir. EEG kayıtları esnasında FCz elektrotu referans elektrot ve AFz elektrotu toprak elektrot olarak seçilmiştir. Cihazın örnekleme frekansı 1000 Hz olarak belirtilmiştir. Ek olarak 0.015 Hz kesim frekansına sahip yüksek geçiren filtre ve 250 Hz kesim frekansına sahip alçak geçiren filtre uygulanmıştır. Kayıt için kullanılan tüm elektrotların empedans değerleri ise 20 k Ω değerinin altında tutulmuştur.

Hedeflenen çalışmada ağrı tespiti ve sınıflandırılması için motor durumu verileri kullanılmıştır (Çizelge 2.1). Motor durumu verilerine bakıldığında 51 hastadan son hastanın verileri eksik olarak paylaşıldığı için toplam 50 hastanın verilerine

odaklanılmıştır. Seçilen verilerle sonraki aşamada açıklanan işlemler uygulanarak çalışmaya devam edilmiştir.

Çizelge 2.1: Motor cevapta kullanılan komutlar ve açıklamaları

MOTOR CEVAP						
Komut	S5	S1 / S2 / S3	L1	T3	T2 / S9 / S8	S6
Açıklama	Başla	Lazer başlatma komutu. S1: Düşük S2: Orta S3: Yüksek	Lazer uygulasının bireye ulaştığı an.	Ağrı algısı için butona basma komut.	T2: Sonraki uyarana geçiş. S9: T3 eksikliği S8: T2 eksikliği	Bitiş

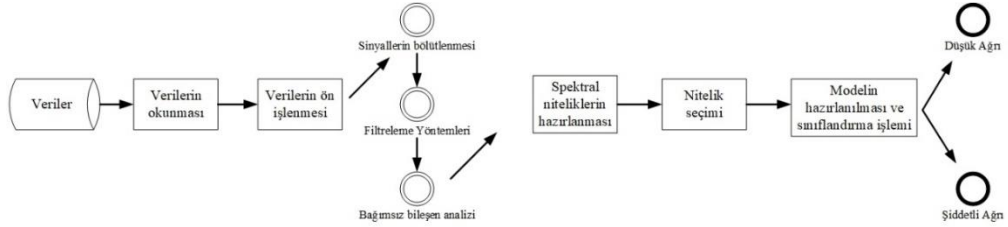
2.2 EEG Sinyallerinin Hazırlanması

EEG cihazları sayesinde beyinde oluşan dinamik fonksiyonel değişimler kolay bir şekilde gözlemlenebilmektedir. Deney tasarımında ulaşılan verilerden de ağrı esnasında değişen dinamik dalgalanmalar kayıt altına alınmıştır ve çalışma için kullanılmıştır. Elde edilen veriler sinyal işleme ve analizleme metotları ile işlenerek çalışmanın amacı doğrultusunda irdelenmiştir. Sinyallerin hazırlanması kapsamında, ön işleme yöntemleri, sinyal işleme ve analizleme yöntemleri, niteliklerin çıkartılması ve modelin oluşturulması kapsamında yapılan işlemler bu kısımda anlatılacaktır. Çalışmanın basit akış diagramı şekil 23’de gösterilmiştir. Yapılan çalışmada model tasarımına kadar sıralanan işlemler için MATLAB uygulamasında FieldTrip yazılımı [109] ve modelin sınıflandırılması için Python uygulamasında Tensorflow ve Keras kütüphaneleri [110] kullanılmıştır (Şekil 2.3).

2.2.1 Ön işleme

Verilerin analizi öncesinde ön işleme yöntemleri ile çalışmanın amacına uygun hale getirilmiştir. Sinyaller ilk aşamada bölütlenerek ağrı derecelerine ayrılmıştır. Sonraki

aşamada ise yapılan işlemler sayesinde gürültüler temizlenerek çalışma için hazır hale getirilmiştir. Aşağıda verilen başlıklarda çalışma kapsamında ön işleme kısımlarında yapılan işlemler anlatılmıştır. Ön işleme aşamasında ilk olarak alınan sinyallerde boyut azaltma işlemi yapılmıştır, bu durumda örnekleme frekansı 1000 Hz değerinden 500 Hz değerine düşürülmüştür.



Şekil 2.3: Çalışmanın basit akış çizelgesi

Sinyallerin Bölütlenmesi

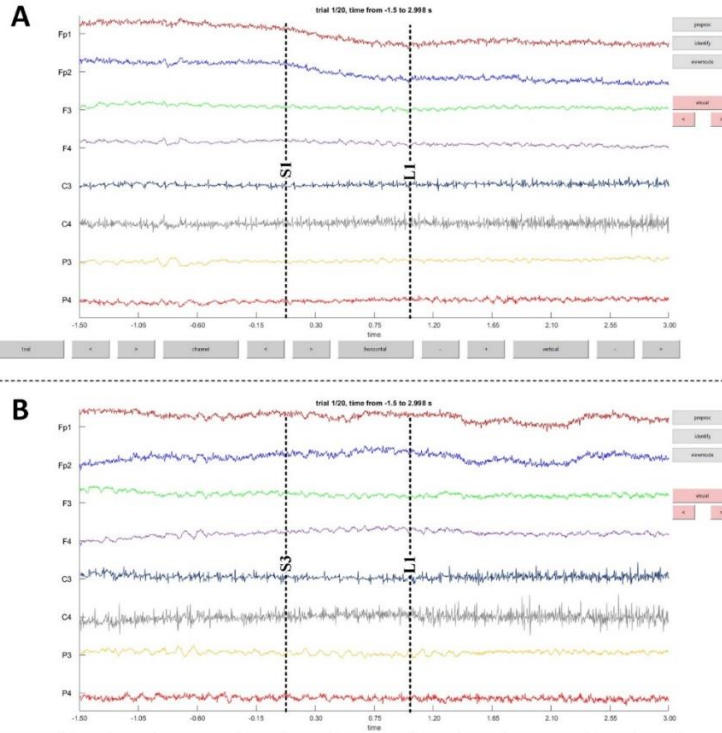
Sinyallerin bölütlenilmesinde ilk aşamada 50 adet bireyden alınan veriler okunarak bir dizin oluşturulmuştur. Çalışmada yüksek ve şiddetli ağrı uyaranları Çizelge 3'te gösterildiği gibi S1 ve S3 komutları ile belirtilmiştir. Bu amaç doğrultusunda okunan veriler yüksek ve düşük ağrı uyaranları olmak üzere 2 adet farklı dizinde toplanılmıştır. Bu kısımda 50 adet katılımcıdan 50x2 boyutunda dizin oluşturularak veriler kaydedilmiştir. Alınan EEG sinyallerinde belirtildiği üzere uyaran komutu ve lazer uygulaması arasında yaklaşık 1 sn aralık bulunmaktadır. Bu hedef doğrultusunda her bir uyaran atımı için toplam 4.5 sn değerlerinde kesitlere ayrılarak belirtilen dizinde veriler kayıt edilip sonraki işlemler için hazırlanılmıştır (Şekil 2.4).

Filtreleme ve Trend Yok Etme

Veriler okunup dizinlere ayrıldıktan sonra uygulanan ilk aşama filtreleme yöntemleri olmuştur. Butterworth yüksek geçiren filtre yöntemi kullanılarak çok düşük frekanslarda yer alan gürültüler temizlenmiştir. Kullanılan YGF'de filtrenin derecesi 4 ve kesim frekansı 1 Hz olacak şekilde ayarlanmıştır. Filtre derecesi olarak 2-5 arasında denemeler yapılmış ve en iyi sonuç olarak literatür verilerine paralel olacak şekilde 4 değeri YGF için kullanılmıştır.

YGF uygulandıktan sonra şebeke gerilimlerini gidermek amacı ile kesim frekansı 49-51 Hz arasında olan bant durdurucu filtre (BDF) uygulanmıştır. BDF türü olarak

butterworth filtre seçilmiştir. Filtrenin derecesi olarak 1-5 arasında değerler denenmiş sonuç olarak 5 değeri uygulanmıştır. BDF uygulandıktan sonra 1. Derecen polinom kaldırma fonksiyonu kullanılarak EEG sinyallerinde oluşan trend değerleri giderilmiştir. Bu sayede daha yumuşak görünümlü EEG sinyal verilerine ulaşılmıştır.



Şekil 2.4: Örnek katılımcıdan alınan ham EEG verileri

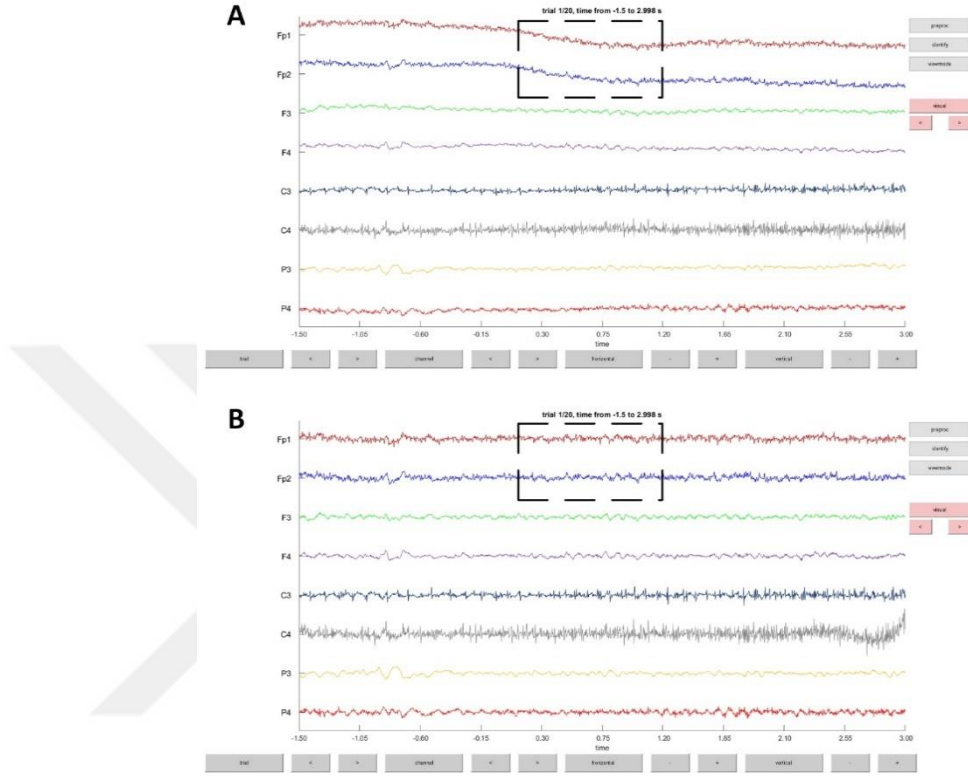
a) Düşük uyarı ile alınan örnek veri b) Yüksek uyarı ile alınan örnek veri

Yukarıda anlatılan aşamalar 50 katılımcıların her biri için düşük ve yüksek uyarı değerleri için ayrı ayrı uygulanmıştır. Toplam iş yükü olarak 50x2x20 değerinde işlemler yapılarak ön işleme yöntemi tamamlanmıştır. Sonuç olarak ulaşılan veriler aynı ham verilerin kaydedilmesine benzer bir şekilde 50x2 boyutunda dizinde kaydedilmiştir. Bu dizinde sütunların her biri sırası ile düşük ve yüksek ağrı uyarılarını temsil etmektedir (Şekil 2.5).

Bağımsız Bileşen Analizi

Bağımsız bileşen analizi (independent component analysis, ICA) metodu EEG çalışmalarında gürültü temizleme ve nitelik belirleme gibi çeşitli amaçlarda kullanılmaktadır. Temelinde sabitlenmiş iterasyon kullanarak Gaussian olmayan negentropi tekniği ile sinyallerden bağımsız bileşenlerini ayırmaktadır. Yazılım tabanlı geliştirilen algoritmalarda bir ICA alt tekniği olan FastICA algoritması

kullanılmaktadır. Bu algoritma ikinci dereceden yakınsama yaptığı için diğer ICA tabanlı algoritmalarından (gradyan tabanlı yakınsama yapan algoritmalar) daha hızlı sonuç vermektedir. Çalışmada ICA algoritması kullanılarak EKG ve EOG gürültüleri sırası ile temizlenmiştir.



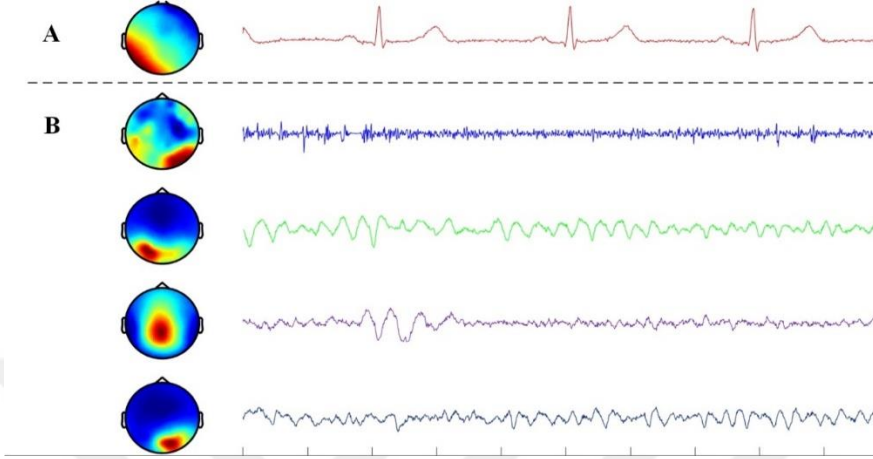
Şekil 2.5: Örnek katılımcının ham EEG verisi ile ön işleme sonrası EEG verisinin karşılaştırılması.

a) Ham EEG verisi. b) Ön işleme sonrası EEG verisi.

EKG Gürültülerinin Temizlenmesi

Çalışmada EKG gürültülerinin temizlenmesi için ICA algoritmasında 'runica' fonksiyonu kullanılmıştır. Bu fonksiyon çıktı olarak gradyan tabanlı nitelikleri sıralı bir şekilde vermektedir [111]. ICA aracılığı ile her bir katılımcının uygulama tabanlı verileri çıkarılmıştır. Çıkarılan verilerde EKG komponentleri belirlenmiştir. Bu aşama da çıkarılan bağımsız tabanlı değerlerin topografik görüntüleri ile birlikte komponent grafileri de çizdirilmiştir. Algoritmanın daha sağlıklı çalışması için hazırlanan önceki aşamalarda hazırlanan veriler üzerinde referans kanalı kaldırılmıştır. Referans kanalının kaldırılması komponentlerde gürültülerin azalmasını sağlamaktadır. EKG gürültülerin olduğu kanallarda topografik haritalarda doğrusal olarak değerlerin arttığı

gözlemlenmektedir. Bu duruma paralel olarak zamana bağlı komponent grafiklerinde de EKG sinyaline benzer PQRST dalgalarının gözlemlendiği görülmüştür (Şekil 2.6). Her bir katılımcıda bu gürültülerin bulunduğu komponentler not alınmış ve ICA işleminin sonunda bu komponentler sinyallerden temizlenmiştir.



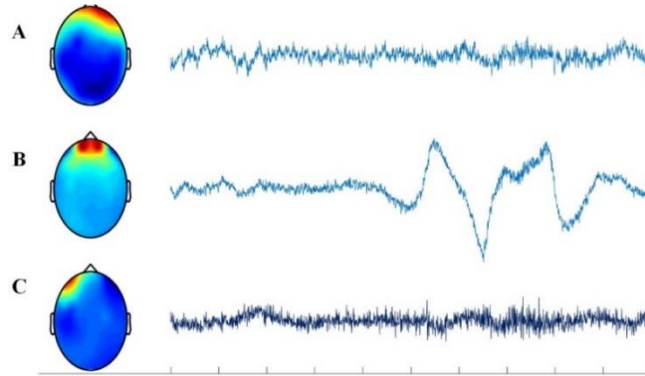
Şekil 2.6: ICA ile EKG gürültü tespiti.

a) EKG gürültüsüne sahip olan komponent b) EKG gürültüleri gözlemlenmeyen komponentler

EOG Gürültülerinin Temizlenmesi

Bu aşamada ise EOG gürültülerinin tespiti ICA algoritması ile tespit edilmiştir. EKG gürültü tespitinde benzer şekilde fonksiyon olarak 'runica' fonksiyonu kullanılmıştır. EOG gürültüleri tespiti için topografik görüntüler ve komponent sinyal grafikleri çizdirilmiştir. EKG gürültülerinden farklı olarak EOG gürültüleri topografik görüntüler üzerinde frontal bölgenin ön kısımlarında ve dış kantus kısımlarında gözlemlenmektedir (Şekil 2.7). Bu kısımlardaki değer artışları, komponent grafiklerinde yüksek tabanlı osilasyonlar ile korele bir şekilde oluşmaktadır. Özellikle EOG artifaktlarının olduğu komponentlerde bahsedilen osilasyonların daha ritmik bir şekilde belirli uyaran kesitlerinde daha net bir şekilde gözlemlenmiştir. EOG artifaktlarının bulunduğu komponentler not edilerek hazırlanmış sinyallerden

temizlenmiştir (Şekil 2.8). Temizlenen sinyaller sonra yapılacak işlemler için tez çalışmasında hazır hale getirilmiştir.

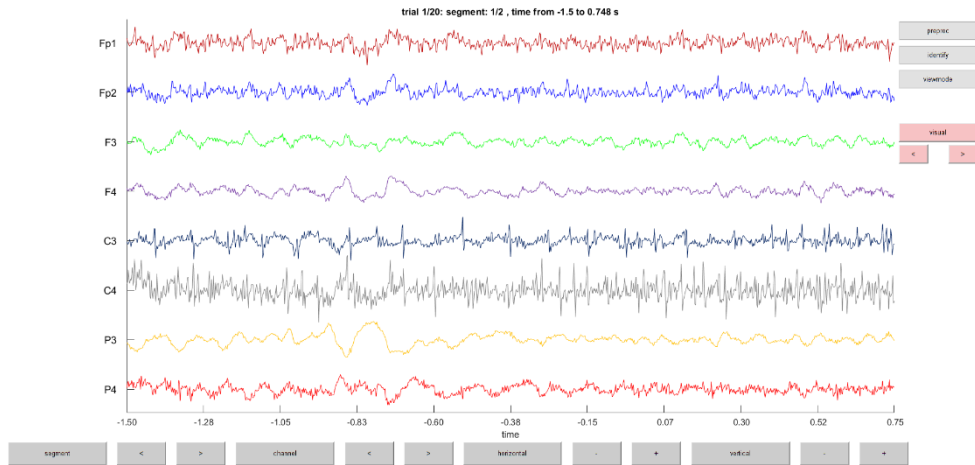


Şekil 2.7: ICA ile EOG gürültüsü tespiti.

b) Yüksek osilasyonlu EOG artifaktı. a-c) Düşük osilasyonlu EOG artifaktı

2.2.2 Spektral niteliklerin hazırlanması

Çalışmada veriler hazırlanıp gürültüler temizlendikten sonra niteliklerin belirlenilmesi için frekans bölgesindeki güç değerlerine odaklanılmıştır. Sınıflandırma modeli için spektral niteliklerin kullanılması hedeflenmektedir. Bu amaç doğrultusunda işlenmiş verilere fourier dönüşümü (FD), hanning pencereci fourier dönüşümü (HPFD) ve dalgacık dönüşümü (DD) algoritmaları ile sırasıyla frekans-güç, zaman-frekans-güç ve zaman-frekans-güç değerleri elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda en faydalı değerler seçilmiş ve nitelik seçimi için irdelenmiştir.



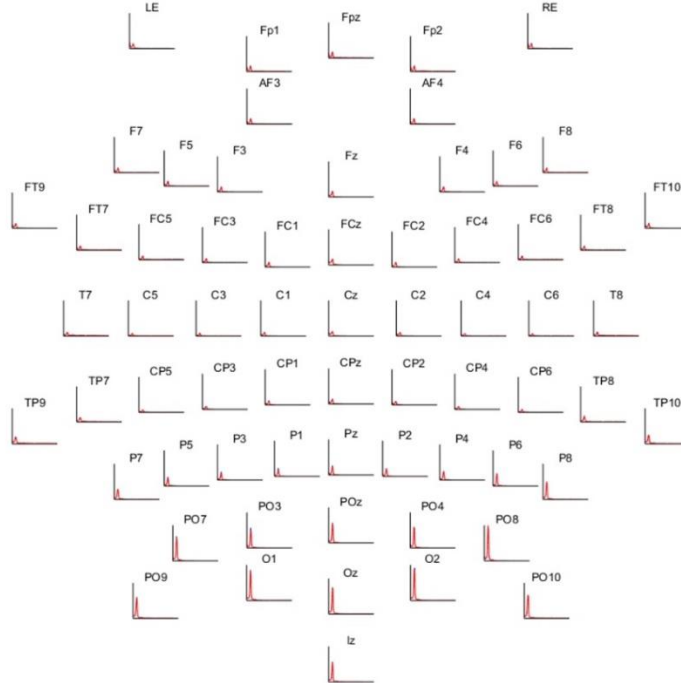
Şekil 2.8: EKG ve EOG artifaktları temizlenen EEG verisi

Fourier Dönüşümü

İşlenmiş sinyaller üzerinde ilk aşamada FD kullanılarak güç-frekans değerlerine bakılmıştır. Bu hedef doğrultusunda eşitlik (2.1) denkleminde verilen formalizasyon kullanılarak hangi bantlarda ağırlı değerlerinde güç artışı olduğu saptanmıştır.

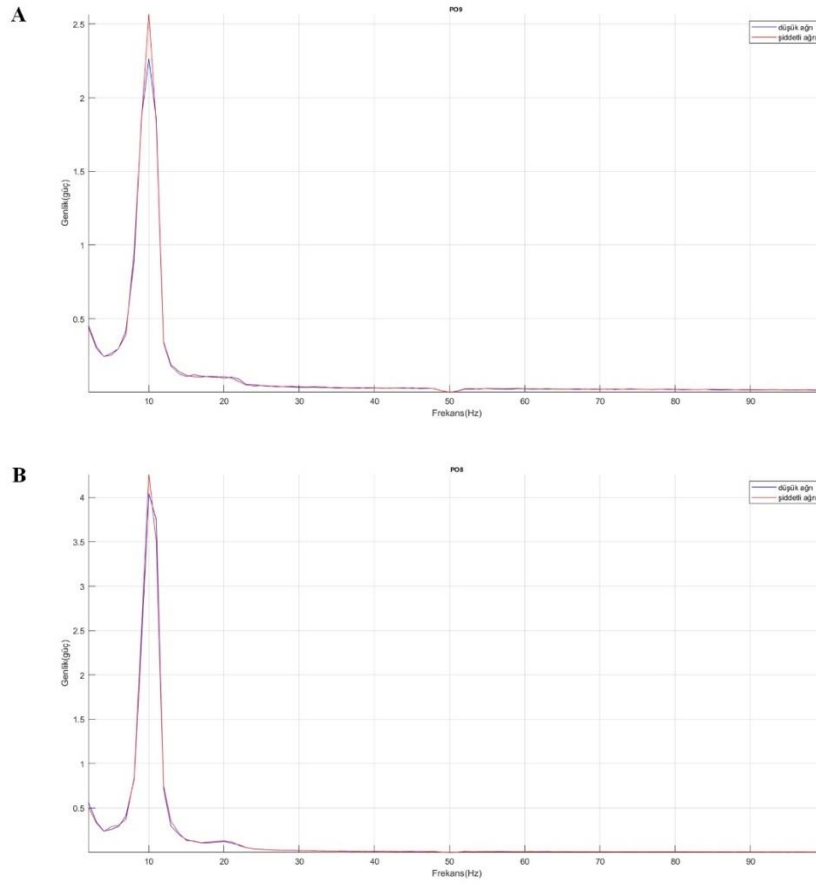
$$FD = \hat{f}(\epsilon) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x)e^{-i2\pi\epsilon x} dx \quad (2.1)$$

Eşitlik 2.1’de gösterilen $\hat{f}(\epsilon)$ değeri kompleks sayıyı ve x bağımsız değişkeni zamana bağlı değişen EEG sinyalini temsil etmektedir. KZFD transformlarına kullanılan temel bağıntıya bağlı kalınarak frekans tabanlı güç değerleri her bir sinyal için çıkarılmıştır. Ön işleme aşamasında ayrılan düşük uyaran ve şiddetli uyaran değerlerinin her bir katılımcı için ortalaması alınmıştır. İlk olarak genel bir bakış ile elektrotlar üzerinde oluşan güç-frekans grafikleri incelenmiştir. Bu işlem için veri setinde kullanılan elektrot düzeni kod içerisinde tanımlanmış ve oluşan frekans-güç değerleri çizdirilmiştir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9: Tüm elektrotlar üzerinde oluşan frekans-güç topografisi

Çizdirilen grafikler zamana bağlı değişim değerleri içermemektedir. Sadece bu aşamada bantların oluşan frekans bant örneklerine bakılmıştır. Elektrotlar irdelendiğinde PO bölgesindeki elektrotlarda 8-14 Hz değerlerinde yüksek ağırlı uyaran ile düşük ağırlı uyaran arasında fark olduğu gözlemlenmiştir. Ancak bu veri model oluşturulması için yeterli değildir. Bu sebep ile sonraki aşamada zaman-frekans cevapları irdelenmiştir. KZFD sayesinde PO bölgesindeki elektrotlar sonraki aşamalarda daha ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10: PO bölgesindeki PO8 ve PO9 elektrotlarında oluşan frekans-güç grafikleri.

Hanning Pencereleli Fourier Dönüşümü

KZFD ile elde edilen frekans-güç cevapları EEG ve MEG cihazlarından alınan veriler üzerinde frekans cevaplarına bakmak için kullanılsa da, her zaman ayrıntılı sonuçlar vermemektedir. Özellikle uyarana bağlı yapılan deney tasarımlarında oluşan frekans cevabının zamana bağlı değişimi önemli bilgiler aktarmaktadır. Bu nedenle çalışmanın sonraki aşaması için HPFD algoritması kullanılarak hazırlanan verilerde güç

değerlerine bağlı zaman-frekans değerleri çıkartılmıştır. Eşitlik 2.2’de gösterilen denklem tabanlı algoritma kullanılarak FieldTrip uygulamasında zaman-frekans cevapları çıkartılmıştır.

$$HPFT\{x(t)\}(\tau, \omega) = X(\tau, \omega) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)\omega(t - \tau)e^{-i\omega t} dt \quad (2.2)$$

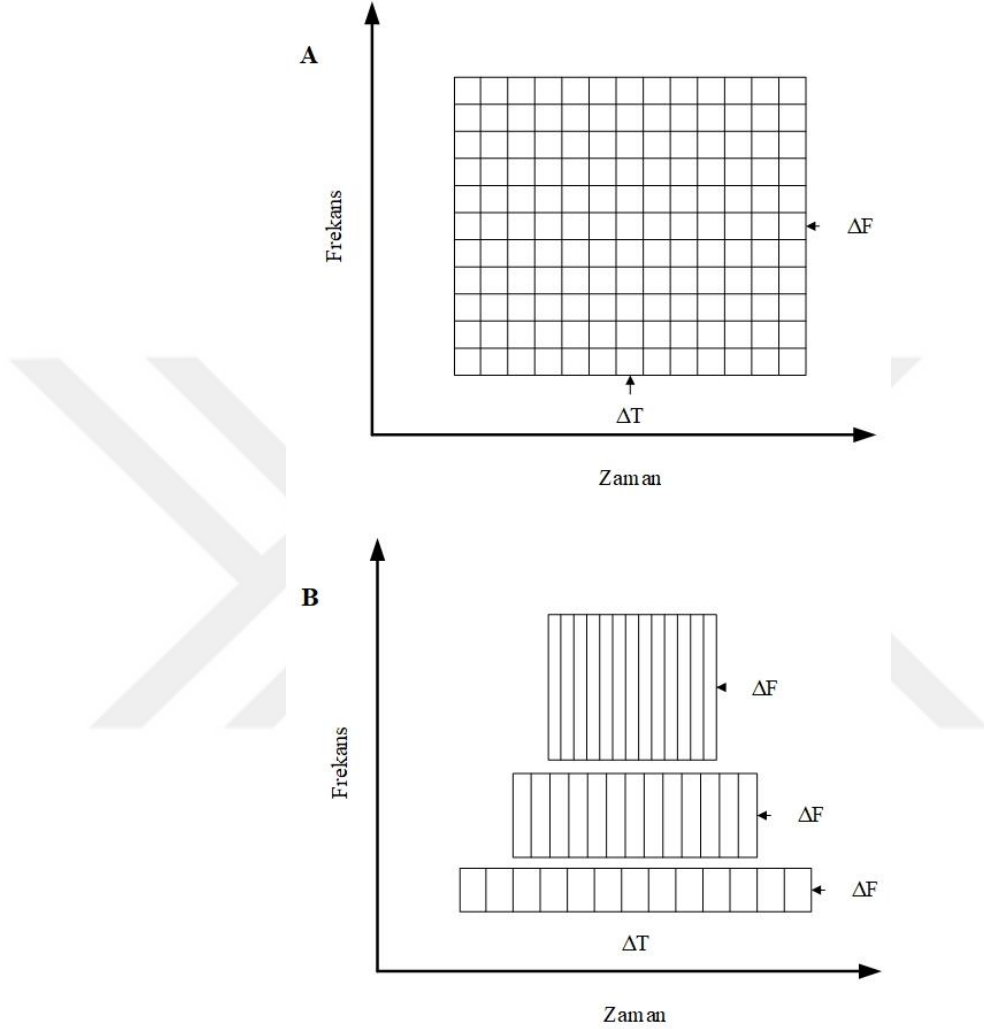
Denklemden ifade edilen $\omega(\tau)$ Hanning pencere fonksiyonu ve $x(t)$ ise işlenen EEG sinyali olarak yer almaktadır. Çıktı olarak ulaşılan $X(\tau, \omega)$ değeri ise frekans ve zaman eksenlerinde ulaşılan güç ve faz değerlerini temsil etmektedir. τ ve ω değerleri sırası ile zaman eksenini ve frekans eksenini temsil etmektedir. Gösterilen denklem ayrık zamanda değil sürekli zaman üzerinde gösterilmiştir. Ayrık zamanda kullanılan denklem ise şekil 3.12 de gösterilmiştir.

$$HPFT\{x(t)\} = X[n, k] = \sum_{m=0}^{L-1} w[m]x[n + m]e^{-jm\frac{2\pi k}{N}} \quad (2.3)$$

Zaman-frekans bölgelerinde güç cevaplarının oluşturulması için kayan pencere yöntemleri kullanılmaktadır. Bu aşama iki şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Frekansa bağlı olmadan sabit pencere boyutu kullanılarak yapılan algoritmalar bu prensiplerin birincisine örnektir. Ek olarak yüksek frekans değerlerinde azalan pencere boyutu içeren algoritmalarda bahsedilen diğer prensip için kullanılmaktadır. İki hesaplamada tekniklerinde de her bir pencere boyutu için güç değerleri hesaplanmaktadır. Hesaplamalar öncesinde kullanılan bir ya da daha fazla taper sayılar veri boyutu ile çarpılarak veri boyutu ile korele bir sayıya ulaştırılmaktadır. Algoritmalar taper kullanılma sebebi ise spektral cevaplarda yanlılığı önlemek ve frekans cevaplarında yumuşatmayı kontrol etmektir. Bu algoritmalar sayesinde EEG sinyallerinden spektrogram değerlerine ulaşılabilir (Şekil 2.11).

Çalışmada önceki kısımlarda bahsedildiği üzere sabit boyutlu Hanning pencere fonksiyonu kullanılmıştır. Çıktı olarak güç değerleri zaman-frekans bölgelerinde her bir elektrot kapsamında hesaplanmıştır. Frekans değerleri olarak 1-100 Hz arasındaki değerler seçilmiştir. Pencere boyutu 25 ms olacak şekilde ayarlanmıştır bu sayede daha yumuşak değerli spektrogram grafiği elde edilmiştir. Pencere boyutu zaman

bölgesinde 25 ms olduğu için frekans bölgesindeki değeri 4 Hz ($1/(1/4)$) olacak şekilde ayarlanmıştır. Pencerenin kayma boyutu olarak 50 ms değeri seçilmiştir. Ek olarak DC offset olgularına bağlı gürültülerin spektrokram değerlerinde oluşmasını önlemek için polinomal giderici fonksiyonu kullanılmıştır.

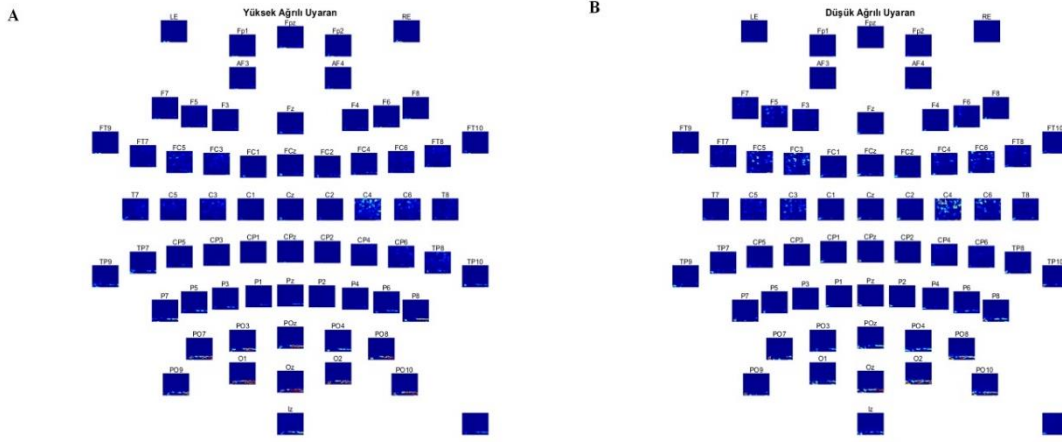


Şekil 2.11: Zaman-frekans yumuşatma.

a) Sabit pencere boyutu b) Artan frekansa bağlı azalan pencere boyutu

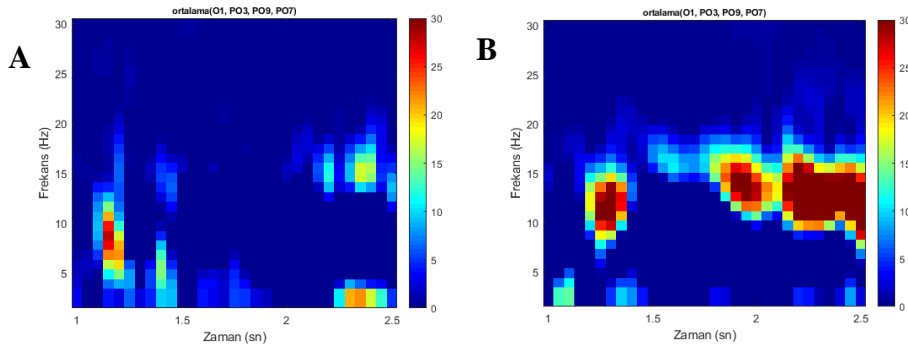
Her bir katılımcı ve her bir uyarın atımları için bu işlemler gerçekleştirilmiştir. Sonraki aşamada düşük ağırlı uyarın ve yüksek ağırlı uyarın verilerin ortalaması alınarak her bir elektrot için ortalama değeri hesaplanmıştır. Hesaplanan değeri elektrot düzeninde her bir elektrot için topografik veri üzerinde çizdirilmiştir (Şekil 2.12) ve bu elektrotların ayrı ayrı spektrogram görüntülerine ulaşılmıştır. Spektrogram

görüntüleri uyarın verildikten 1.5 sn sonrasında kadar çizdirilmiş ve uyarın sonrasında oluşan cevap değerleri her iki uyarın çeşiti için irdelenmiştir (Şekil 2.13).



Şekil 2.12: Her bir katılımcının ortalama zaman-frekans değerlerinin tüm elektrotlarda gösterimi.

a) Düşük ağırlı uyarın b) Yüksek ağırlı uyarın



Şekil 2.13: PO bölgede seçilen dört adet elektrotların (O1,PO3,PO4 ve PO7) ortalama spektrokram görüntüleri.

A) Düşük ağırlı uyarın B) Yüksek ağırlı uyarın

Dalgacık Dönüşümü

Dalgacık dönüşüm (DD) algoritması, dalgacık fonksiyonlarını kullanarak EEG sinyallerini ayrıştıran ve frekans bölgesinde nitelikler çıkaran tekniktir. Yapılan çalışmada Morlet tabanlı dalgacık dönüşüm fonksiyonları kullanılarak frekans-zaman bölgesinde cevaplar çıkarılmıştır. Temelinde Gaussian pencerelerini kullanarak sinyalin frekans değerlerini zamana bağlı hesaplamaktadır. Algoritmanın temelinde sürekli DD (SDD) ve ayrık DD (ADD) dönüşümü olmak üzere iki adet yaklaşım

bulunmaktadır. Eşitlik 2.4 SDD için denklem verilmiştir. Bu denklemde $x(t)$ giriş sinyali olarak ifade edilmektedir.

$$SDD(a, b) = \int x(t) \psi_{a,b}^*(t) dt \quad (2.4)$$

Denklemde ‘*’ karmaşık eşleniği, ‘a’ ölçek parametresini ve ‘b’ çevrimi temsil etmektedir. $\psi_{a,b}(t)$ fonksiyonun açılımı ‘a’ ve ‘b’ zamansal ölçeklendirilmesi ile eşitlik 3.14’ de verilmiştir.

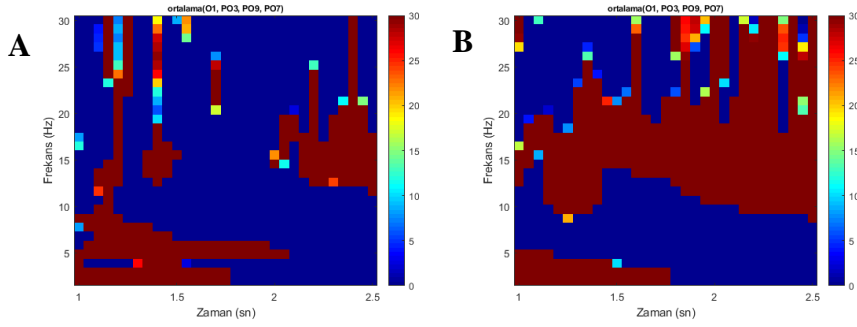
$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (2.5)$$

Genellikle DD uygulamalarında ortogonal ikili fonksiyonlar kullanılmaktadır, bu fonksiyonlar ana dalgacık olarak nitelendirilmektedir. Bu transform ‘a’ ve ‘b’ ikili grid ile sürekli zaman fonksiyonun ayrıştırılmıştır. Ana dalgacık dönüşümü denklem 3.15’de verilmiştir.

$$\psi_{j,k}(t) = e^{-\frac{j}{2}} \psi(2^{-j}t - k) \quad (2.6)$$

Çalışmada morlet DD metodu kullanılarak zaman-frekans çıktılarına bakılmıştır. Pencere boyutunun genişliği parametresi 5 Hz değerinde ayarlanmıştır. Değerin daha küçük değerlerde seçilmesi zamansal çözünürlüğü arttırmaktadır. Ancak bu değer küçük olması aynı zamanda spektral çözünürlüğü eş zamanlı olarak azaltmaktadır. Bu bağlamdan yola çıkarak pencere boyutu için 1-5 Hz arasında değerler denenmiştir. Pencere kayması olarak 50 ms değeri seçilmiştir. Ancak şekil 2.14’de görüldüğü üzere nitelik seçimi için kullanılan morlet DD yöntemi anlaşılır sonuç vermemiştir. Bu

sebeple HPFT ile elde edilen nitelikler kullanılarak çalışmaya devam edilmiştir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14: Morlet DD algoritması ulaşılan zaman-frekans cevapları ortalamaları.

a) Düşük ağırlılı uyaran b) Yüksek ağırlılı uyaran

2.3 İstatiksel Analiz ile Frekans Cevapları Analizi

EEG verilerinde istatiksel testlerin kullanılması çoklu karşılaştırma problemlerinin (multiple comparisons problem, MCP) çözümüne ulaşmak amacı ile kullanılmaktadır. Bu problemlerin ortaya çıkma nedeni EEG verilerinin çok boyutlu yapısından kaynaklanmaktadır. Önceki kısımlarda bahsedildiği üzere EEG verileri uzay-zamansal yapıya sahiptirler, bu nedenle çoklu kanal ve örneklem frekansına bağlı oluşan çoklu zaman noktaları içermektedir. EEG verilerinde odaklanılan noktanın diğer noktalar ile arasındaki farkların araştırılması verilerin çok boyutlu yapısından kaynaklı MCP oluşmasına sebep olmaktadır. EEG verilerinde kanal-zaman oranlarını çok fazla olduğu için istatiksel karşılaştırma değerleri yüksek miktarda değerlere ulaşmaktadır. Bu nedenle istatiksel testlerde kullanılan küresel yanılğı oranı (family-wise error rate, FWER) hesaplanması mümkün olmamaktadır. Çalışmalar MCP'nin çözülmesi için genel olarak kritik alfa değerlerini 0.05 ya da 0.01 seçerek kontrol altına almaktadırlar.

Parametrik istatistiksel testler kullanımında birden fazla yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemlerden biri de Bonferroni doğrulama yöntemidir. Bonferroni doğrulama yönteminin çalışması, istatiksel olarak n sayıda hipotez test edilmiş ise hesaplanan değerlerin, örneğin P değeri gibi, toplam olarak test edilen hipotez sayısına bölünmesi

prensibine dayanmaktadır. Denklem 2.7 α değeri P değerini, n değeri ise yapılan toplam istatikselsel test değerini temsil etmektedir.

$$Bonferroni(P) = \frac{\alpha}{n} \quad (2.7)$$

Parametrik testlerden farklı olarak kullanılan parametrik olmayan istatikselsel testler kullanıcıya daha fazla esneklik ve daha yüksek hassaslık sağlamaktadır. Bu nedenle MCP olgusu göz önünde tutularak yapılan çalışmada parametrik olmayan istatikselsel test yöntemi kullanılmıştır.

Uygulanacak istatikselsel test verilerin alınması esnasında uygulanan deney dizaynına göre de şekillenmektedir. İki adet ana unsur istatikselsel test için önemlidir. Bunlardan birincisi gözlem birimi olarak adlandırılmaktadır. İkinci olarak ise istatikselsel test uygulanacak verilerin gözlem birimi içinde ya da arasında olup olmadığı yer almaktadır. EEG ile alınan verilerde gözlem birimi olarak denemeler (trials) ve katılımcılar değerlendirilmektedir. Deney esnasında alınan bütün gözlem birimlerinin deneyselsel durumlardan (conditions) sadece birine atanmasına gözlem birimi arasında olan koşul denilmektedir. Bu durum aynı zaman bağımsız örnekleme olarak adlandırılmaktadır. Deney sırasında alınan tüm gözlem birimlerinin belli bir sıra ile tüm deneyselsel durumlara atanmasına ise gözlem birimi içerisinde yer alan koşul olarak adlandırılmaktadır. Aynı zamanda bağımsız örnekleme olarak tanımlanmaktadır. Özet olarak bağımsız örnekleme olarak tanımlanan istatikselsel koşullar gözlem birimleri sadece bir adet deneyselsel durumlara atanırken, bağımlı örneklemede gözlem birimleri belli bir sıra ile tüm deneyselsel durumlara atanmaktadır. Bu iki deneyselsel dizaynlar farklı istatikselsel test yöntemleri gerektirmektedir. Yapılan çalışmada kullanılan verisetsinde gözlem birimleri olarak katılımcılar seçilmiştir. Var olan iki uyaran durumlarına bakılması hedeflendiği için deney dizaynı olarak bağımlı örnekleme koşuluna uyulmuştur ve bu tabanda istatikselsel test uygulanmıştır.

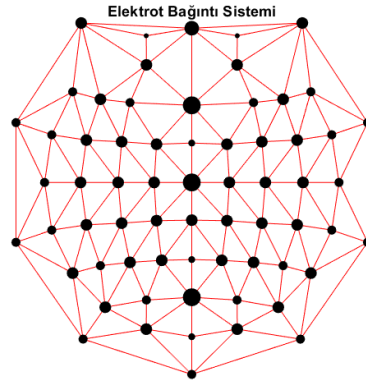
Küme bazlı test istatistiği hesaplanması için, her bir örnek için (KanalxZaman ya da KanalxFrekansxZaman) deneyselsel durumla t-değeri veya farklı istatikselsel test değerleri aracılığı ile karşılaştırılmaktadır. İkinci olarak kullanılan yöntemde bir α değeri belirlenmektedir. Belirlenen α değerinin üstünde çıkan t-değerleri seçilmektedir.

Seçilen örnekler, zamansal, uzamsal ve spektral bitişiklik temelinde bağlantılı kümeler halinde kümelenir. Küme düzeyindeki istatistikler, her kümedeki t değerlerinin toplamı alınarak hesaplanır. Hesaplanan bu küme düzeyindeki istatistiksel değerler içerisinde en büyük seçilir.

Yapılan çalışmada MCP çözümü için istatistiksel kümeleme Monte Carlo yöntemi kullanılmıştır. Belirlenen yöntem ile önem olasılığı değerleri hesaplanmıştır. Önem olasılığı şu şekilde hesaplanmıştır. İlk olarak gerekli denemeler ve katılımcılar farklı deneysel durumlarda toplanmıştır. Deney dizaynında düşük ağırlı uyaranları için durum 1 yüksek ağırlı uyaranları için durum 2 değerleri alınmıştır. Bu durum rastgele dağılım şeklinde gerçekleştirilmiştir. Kümelenmede hesaplanan maksimum t-değerleri verilen rastgele dağılım şeklinde hesaplanmıştır. Monte Carlo yaklaşım yöntemi 1000 defa rastgele sayısallaştırma değeri seçilerek hesaplanmıştır. Daha yüksek yaklaşım doğruluğu sayısallaştırma değerleri arttırabilir ancak işlemcide biriken yükü arttırmaktadır. Bu nedenle sayısallaştırma değeri 1000 değerinde tutulmuştur. Sayısallaştırma yöntemi ile hesaplanan değerler p-değeri ile olarak tanımlanan Monte Carlo anlamlılık olasılığıdır. Hesaplanan p-değerleri belirlenen kritik α değerinden küçük çıkarsa belirlenen iki durum arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir. Çalışmada kritik α değeri 0.05 seçilmiştir. Bu hesaplanan p-değerleri en yüksek istatistiksel kümelenme için hesaplandığı gibi sırası ile ikinci, üçüncü ve sonrasında gelen istatistiksel kümelenmeler için de hesaplanır. Her bir kümelenme için p-değerleri kritik alfa değerine göre anlamlı ve anlamsız fark olmak üzere ayrılmıştır.

Özet olarak yapılan çalışmada istatistiksel test olarak bağımlı t-test kullanılmıştır. Yöntem olarak Monte Carlo metodu kullanılmıştır. α değeri olarak 0.05 değeri seçilmiştir. Kümelenmede maksimum t-değerlerine odaklanılmıştır. Sayısallaştırma yöntemi olarak 1000 değeri seçilmiştir. Deney dizaynı olarak bağımlı örneklem seçildiği için düşük ağırlı uyaranlarına 1 değeri ve yüksek ağırlı uyaranlarına 2 değeri atanmıştır. İstatistiksel kümelenmenin verilerin alındığı elektrot sistemi için elektrotlar arasında iletimin oluştuğu bağlantı şeması hazırlanmıştır. Hazırlanan şema aşağıdaki

şekilde gösterilmiştir. Bağntılar elektrot arası üçgenlere bölme yöntemi ile hazırlanmıştır (Şekil 2.15).



Şekil 2.15: Tasarlanan elektrot bağıntı şeması

2.4 Sınıflandırma Modeli

Bu çalışmada sınıflandırma modeli olarak evrişimsel sinir ağları (convolution neural network, CNN) modeli kullanılmıştır. CNN modelleri 1 boyutlu (1D), iki boyutlu (2D) ve üç boyutlu (3D) olmak üzere çalışmaların yapısına göre kullanılmaktadır. CNN modelleri literatürde daha çok resim ve video verileri üzerinde çalışıldığı için 2D CNN yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak hedeflenen modelde girdi verisi olarak iki boyutlu matris verileri kullanılacağı için 1D CNN modeli ile sınıflandırma yapılmıştır. İleriki kısımlarda sınıflandırma amacı ile kullanılan modelin mimari yapısı anlatılacaktır.

2.4.1 Bir boyutlu evrişimsel sinir ağı modelinin çalışma prensibi

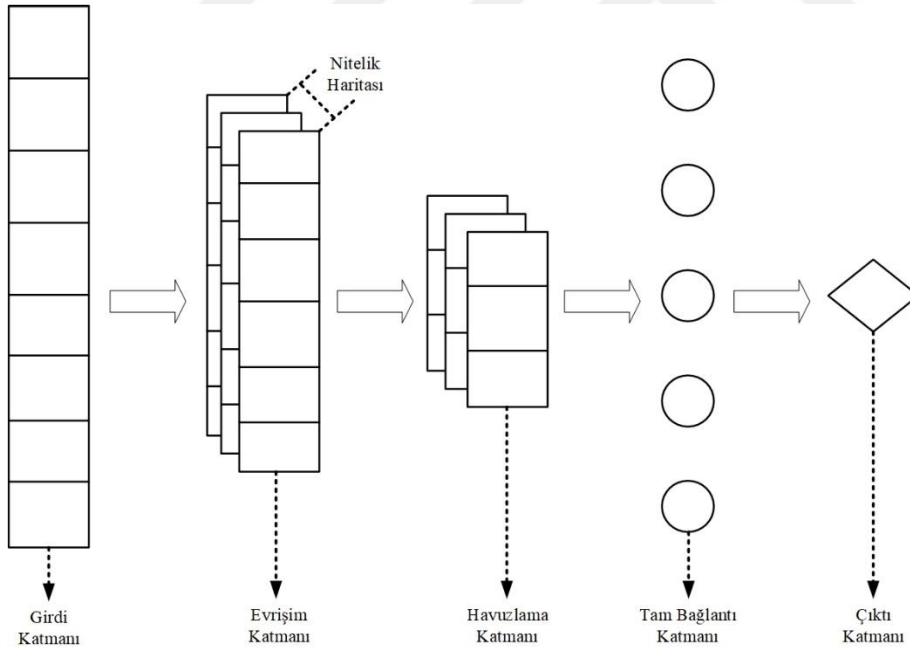
2D CNN ile 1D CNN arasında farklar bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi 2D CNN modelinde kullanılan kernel fonksiyonu 2 boyutlu olarak kullanılmaktadır. Örnek olarak resim sınıflandırılması yapılırken kernel fonksiyonu zamanda 2 boyutlu şekilde ilerlemektedir. Ancak 1D CNN modellerinde kullanılan kernel fonksiyonu zaman içerisinde yalnızca tek boyutla ilerlemektedir. Bu nedenle 2D CNN yapısında kernel çıktısı 2 boyutlu yapıda iken 1D CNN modellerinde kernel çıktısı tek boyutlu olmaktadır. Çizelge 2.3 'te bu değerler CNN boyutuna göre gösterilmiştir. Hesaplama karmaşıklığı değeri arttıkça işlemciye binen yük artacağı için 1D CNN diğer yüksek boyutlu CNN modellerine göre daha az maliyetli işlemler sunmaktadır. 2D CNN modelleri için yüksek modellerde ekran kartları ve yüksek miktarda depolama alanı

gerekmektedir, ancak 1D CNN modellerinde günlük bilgisayar ile de bu işlemler gerçekleştirilebilmektedir.

Çizelge 2.2: CNN modellerine göre hesaplama karmaşıklık değerleri

CNN Modeli	Girdi Boyutu	Kernel Fonksiyonu Boyutu	Hesaplama Karmaşıklık Verisi
1D	N	K	$N \times K$
2D	$N \times N$	$K \times K$	$N^2 \times K^2$
3D	$N \times N \times N$	$K \times K \times K$	$N^3 \times K^3$

1D CNN mimarisi temel olarak 2D CNN modelleri ile benzer katmanlardan oluşmaktadır. Tezde kullanılan modelde girdi katmanı, evrişim katmanı, aktivasyon katmanı, havuzlama katmanı, normalleştirme katmanı, sönümlenme katmanı ve tam bağlantılı katmanı kullanılmıştır. Şekil 2.16'da basit 1D CNN temel yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.16: Basit CNN katmanları

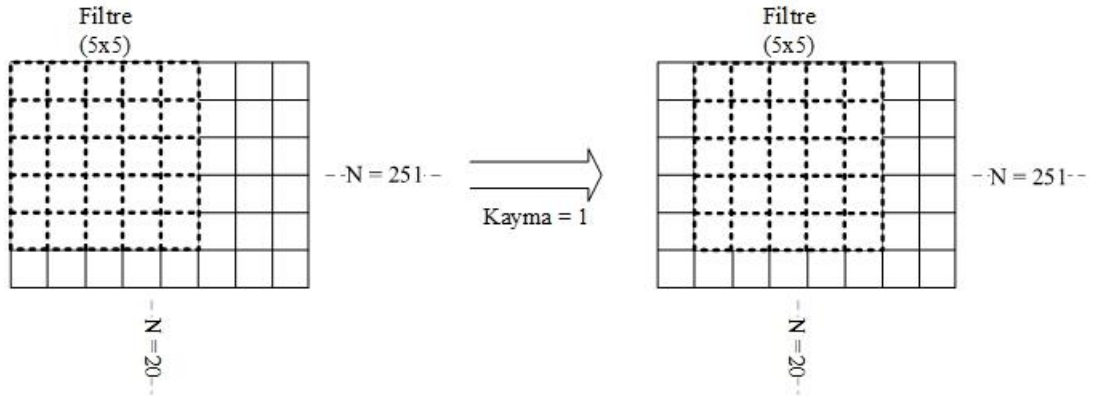
Temporal Girdi Katmanı

Verileri sınıflandırmak için CNN mimarisinde kullanılan ilk katmandır. Girdi katmanında veriler modelde direkt olarak kullanılmaktadır. Mimaride hazırlanan veriler girdi katmanına iletilecektir. Çalışma kapsamında 4 adet elektrottan alınan güç-

zaman-frekans verileri kullanılmıştır. Seçilen elektrot verilerinin ortalamaları alınarak tek adet 2 boyutlu matris elde edilmiştir. Odaklanılan verilerin boyutu 251x20 olacak şekilde hazırlanmıştır. Bu nedenle model kapsamında giriş katmanı seçilen değer boyutunda hazırlanmıştır.

Tek Boyutlu Evrişim Katmanı

Girdi olarak kullanılan 251x20 boyutlu matristen nitelik haritası oluşturulması için tek boyutlu evrişim katmanı kullanılmıştır. Verilerde temporal evrişim katmanında 5 adet filtre kullanılmıştır. Kullanılan bu filtreler (kernel) sayesinde 5 adet toplam nitelik haritası çıkartılmıştır. Tek boyutlu evrişim katmanında filtreler tek boyutta ilerlemektedir. Filtre boyutu olarak 5x5 değeri seçilmiştir (Şekil 2.17). Seçilen değerler tüm filtreler için aynı olmaktadır. Tek boyutta ilerleme işlemi için kayma değerini belirlemek gerekmektedir. Bu sayede filtreler tek boyutta belli bir oranda ilerlemektedir. Çalışma için kayma değeri 1 seçilmiştir. Belirlenen boyutta birer adımda kayma yaparak filtreler ilerlemektedir. Çalışma kapsamında model içerisinde 5 adet evrişim katmanı tanımlanmıştır.

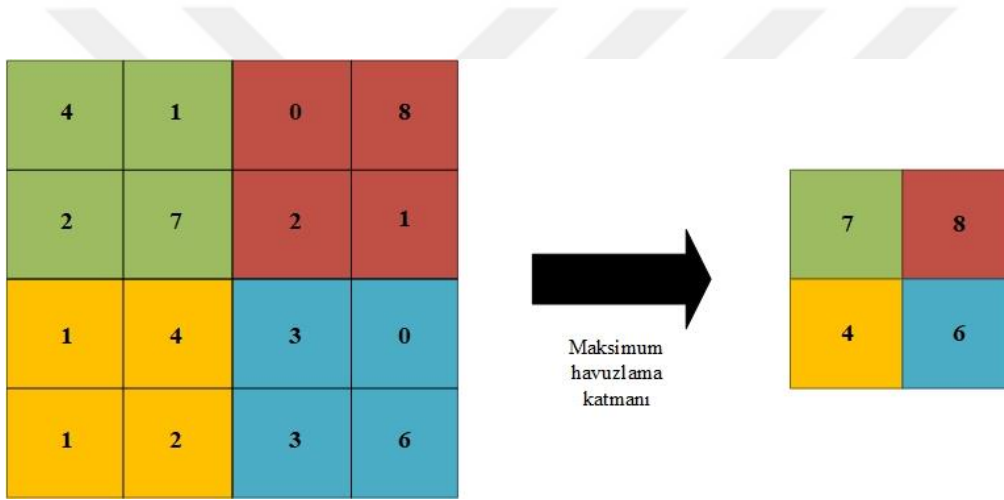


Şekil 2.17: Evrişim katmanında bulunan filtre ve kayma ilerlemesi

Tek Boyutlu Havuzlama Katmanı

Havuzlama katmanlarını evrişim katmanlarından elde edilen nitelik haritalarının boyutlarını azaltmakta görev almaktadırlar. Bu sayede havuzlama katmanları modelin çalışma sırasında işlemciye daha az yük binmesini sağlamaktadırlar. Boyut azaltma işlemi her katmanlar için ayrı ayrı yapılan bir döngü şeklinde çalışmaktadır. Katmanlar arasında bağlantılar azaltma işlemi her özellik haritasında bağımsız şekilde çalışmaktadır. Boyut azaltma işlemi havuzlama katmanında farklı havuzlama

operatörleri ile gerçekleştirilmektedir. Maksimum havuzlama operatörü (Şekil 2.18) nitelik haritalarından en yüksek değerdeki elementleri seçerek bir matris oluşturmaktadır ve bu sayede boyut azaltımı yaparak değerleri sonraki katmanlara iletmektedir. Ortalama havuzlama operatörü aynı amaç doğrultusunda nitelik haritalarında oluşan değerlerin ortalamalarını alarak boyut azaltma işlemi gerçekleştirmektedir. Global ortalama havuzlama katmanı ise evrişim katmanlarından elde edilen her bir sınıf için tek bir nitelik haritası oluşturmaktadır bu sayede sınıflandırma işleminde tam bağlantılı katmana daha az boyutta veri iletimi sağlamaktadır. Yapılan işlem aynı zaman modelin ezberlemesini büyük oranda azaltmaktadır.



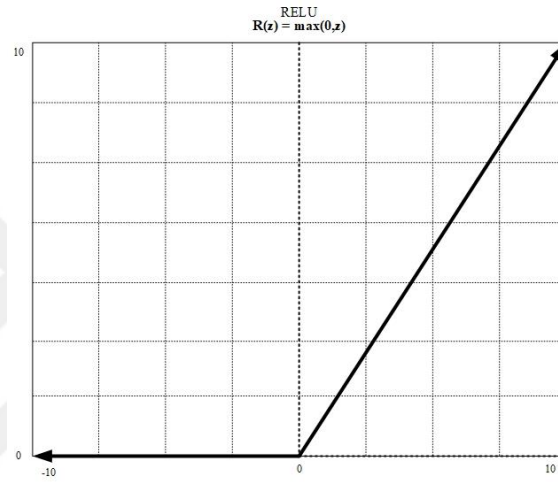
Şekil 2.18: Maksimum havuzlama katmanı çalışma prensibi

Yürütlen çalışmada model kapsamında iki adet maksimum havuzlama katmanı kullanılmıştır. Bu katmanlarda havuzlama penceresinin boyutu 2x2 olacak şekilde ayarlanmıştır. Havuzlama penceresinin kayma değeri de 2 olacak şekilde seçilmiştir. Modelde ortalama havuzlama katmanlarından da iki adet kullanılmıştır. Havuzlama pencere boyutu ve kayma değeri maksimum havuzlamada kullanılan değerler ile aynıdır. Ek olarak tam bağlantılı katmanı öncesinde de global ortalama havuzlama katmanı kullanılmıştır.

Aktivasyon Katmanı

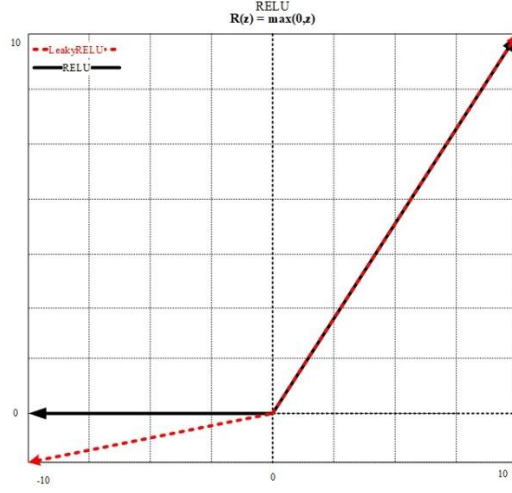
Çalışmada aktivasyon katmanında olarak doğrultulmuş doğrusal birim (rectified linear unit, RELU) fonksiyonu kullanılmıştır. Modelde RELU kullanılmasının nedeni, CNN çalışmasında yapılan hesaplamalar sonucu oluşacak üstsel büyümeyi önlemek amacı taşımaktadır. Ayrıca RELU sayesinde kaybolan gradyan problemlerinde çözümüne

ulaşmaktadır. Kaybolan gradyan problemi, modellerde katman sayısı arttıkça kayıp (loss) fonksiyonu sonucu üretilen kısmi türev değerlerinin 0 değerine çok yaklaşarak kaybolmasıdır. RELU sayesinde bu problem önlenip model daha düzgün bir şekilde çalıştırılmaktadır. Aktivasyon olarak RELU fonksiyonunun seçilme nedeni ise diğer fonksiyon türlerine göre daha hesaplamada hızlı çalışması, kaybolan gradyan problemini önlemesi ve kayıp fonksiyonunda elde edilen değerlerde daha hızlı yakınsama hızı sunmasıdır. Şekil 2.19'da RELU fonksiyonunun çalışma prensibi grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.19: RELU aktivasyon fonksiyonu

RELU fonksiyonu avantajlı bir yöntem olsa da sönmülenen RELU problemleri (dying RELU problem) diye adlandırılan senaryolara neden olmaktadır. Bu olguda RELU ya gelen girdi değerlerinin sıfırın altında kaldığı aralıkta meydana gelmektedir. Bu olguya çeşitli sebepler neden olmaktadır. Bunlardan biricisi yüksek öğrenme katsayısıdır. Eğer öğrenme katsayısı çok yüksek değerlerde olursa aktivasyon katmanına gelen değerler negatif aralıkta oluşmaktadır. Yüksek negatif eğilim (bias) senaryoları da RELU aktivasyon fonksiyonuna gelen değerlerin negatif olmasına neden olmaktadır. Çalışmada anlatılan problem kapsamından kaçınmak için RELU'nun dallarından biri olan LeakyRELU aktivasyon fonksiyonu kullanılmıştır. Bu fonksiyon sayesinde negatif değerlere küçük bir eğim eklenerek fonksiyonun negatif değerlerde küçük negatif değerler üretmesine olanak sağlamaktadır. Şekil 2.20 de LeakyRELU ile RELU fonksiyonunun grafikleri karşılaştırılmıştır.



Şekil 2.20: RELU-LeakyRELU

Yapılan çalışmada belirtilen amaç doğrultusunda beş adet evrişim katmanlarının sonrasında beş adette LeakyReLU fonksiyonunu içeren aktivasyon katmanları kullanılmıştır.

Düzenleme Katmanı

Model tasarımında düzenleme katmanı olarak düğüm seyreltme (dropout) katmanı kullanılmıştır. Modelde bazı durumlarda çok fazla öğrenme gerçekleştirerek veride oluşan gürültüleri öğrenilebilmektedir. Bu durum test verilerinde yanlış sonuçlara ulaşılmasına neden olmaktadır. Oluşan bu duruma modelin ezberlemesi denilmektedir. Çalışmada modelin katmanları oluşturulurken seyreltme katmanının eklenmesinin sebebi ise modelin ezberleme oranını azaltmaktır. Düğüm seyreltme katmanı gelen girdi verilerinden belirlenen oranda gradyanları rastgele bir şekilde sönümlemesini sağlamaktadır. Bu durumu her bir iterasyonda gerçekleştirmektedir. Örnek olarak seçilen oran 0.5 olursa modeldeki katmanların yüzde ellisini randomize bir şekilde sönümlenmektedir. Tez kapsamında sönümleme katmanında değer 0.3 olarak alınmıştır. Bu sayede her bir iterasyonda %30 gradyan randomize bir şekilde sönümlenecektir. Modelde toplam 2 adet dropout katmanı kullanılmıştır.

Normalizasyon Katmanı

Çalışmada ilk evrişim katmanı sonrasında toplu (batch) normalleştirme katmanı kullanılmıştır. Toplu normalleştirme katmanının kullanılma amacı, seçili öğrenme oranlarında modelin daha hızlı çalışmasını ve normalizasyon kullanılmayan modellere göre daha yüksek oranda doğru sınıflandırma yapmasını sağlamaktır. Model tasarımında ilk evrişim katmanı sonrasında bir adet toplu normalleştirme katmanı

kullanılmıştır. İçinde tanımlanan momentum değeri 0.99 olarak, epsilon değeri 0.001, beta değeri için sıfır matrisi ve gama değeri için de sıfır matrisi seçilmiştir.

Tam Bağlantı Katmanı

Modelde son katman olarak tam bağlantı katmanı kullanılmıştır. Modelde oluşturulan diğer katmanlar ile bağlantılı olarak en son verileri oluşturur. Modele verilen veri sayısı kadar bir vektör oluşturarak model içerisinde oluşan değerlerden sınıflandırma sonuçlarına ulaşmaktadır. Yapılan çalışmada tam bağlantı katmanında literatürde sıklıkla kullanılan softmax aktivasyon fonksiyonu dışında sigmoid fonksiyonu kullanılmıştır. Bu sayede sonuç vektöründe oluşan değerler 0 ile 1 değerleri arasında oluşacaktır. En son sınıflandırma işlemi için oluşan vektörel değerlere tam bağlantı katmanı ile ulaşılmıştır.

Özet olarak modelde kullanılan katmanlar Çizelge 2.3’de verilmiştir. Katmanlara ek olarak model tasarımında optimazasyon yöntemi olarak ‘Adam’ metodu kullanılmıştır. Öğrenme oranı 0.0001 değeri seçilmiştir. Kayıp fonksiyonu olarak 2 değer sınıflandırılması yapıldığı için ‘Binary Crossentropy’ fonksiyonu kullanılmıştır.

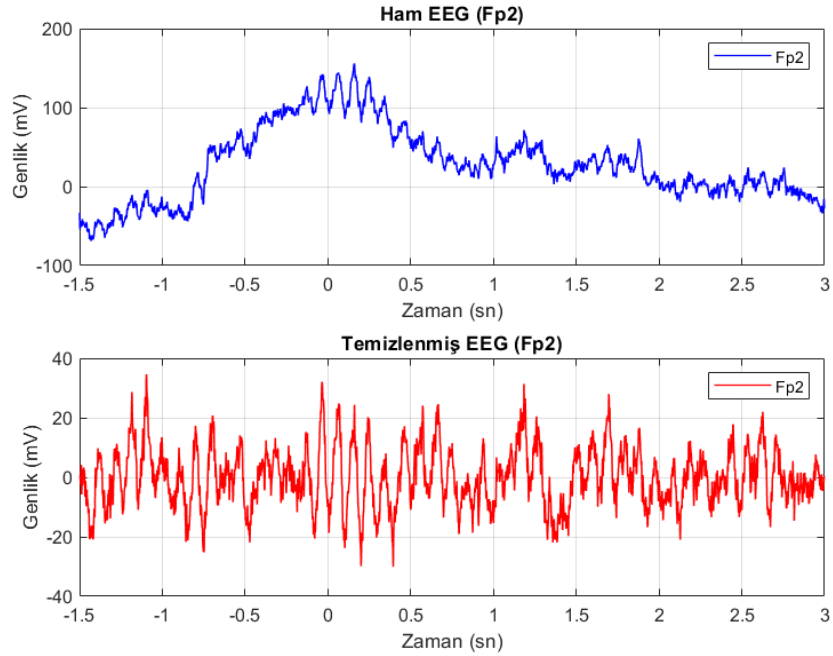
Çizelge 2.3: Model katmanları

Numara	Katmanlar	Çıktı Şekli
1	Bir boyutlu evrişim katmanı	[247,5]
2	Toplu normalizasyon	[247,5]
3	LeakyRELU	[247,5]
4	Maksimum havuzlama	[123,5]
5	Bir boyutlu evrişim katmanı	[119,5]
6	LeakyRELU	[119,5]
7	Maksimum havuzlama	[59,5]
8	Düğüm sönümlleme	[59,5]
9	Bir boyutlu evrişim katmanı	[55,5]
10	LeakyRELU	[55,5]
11	Ortalama havuzlama katmanı	[27,5]
12	Düğüm sönümlleme	[27,5]
13	Bir boyutlu evrişim katmanı	[23,5]
14	LeakyRELU	[23,5]
15	Ortalama havuzlama katmanı	[11,5]
16	Bir boyutlu evrişim katmanı	[7,5]
17	LeakyRELU	[7,5]
18	Global ortalama havuzlama katmanı	[5]
19	Tam bağlantı katmanı	[1]



3. SONUÇ

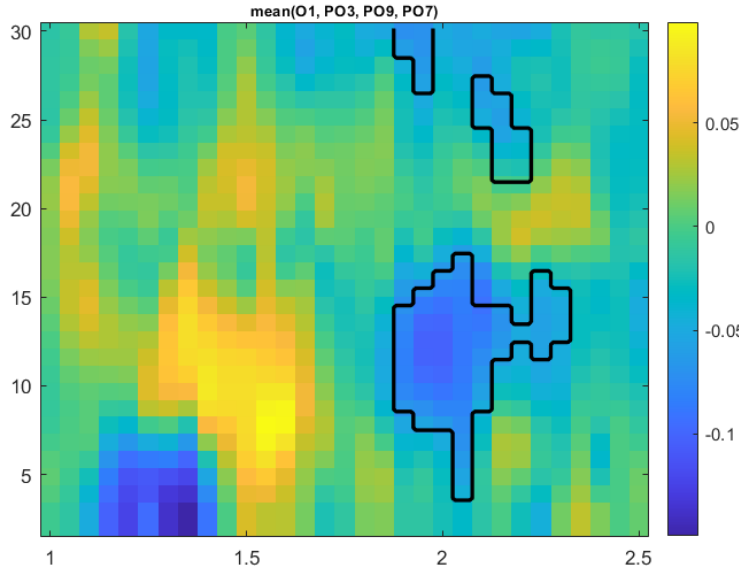
Tez kapsamında veriler işlenirken gürültülerden temizlenmiştir. Ön işleme başlığı altında veriler ilk aşamada filtrelere ve ICA algoritmasına verilerek EEG çekimleri sırasında oluşan gürültüler temizlenmiştir. Her bir katılımcıda 20 trial için sinyal işleme kısımları gerçekleştirilmiş ve gerekli dizine kaydedilerek temiz veriler hazırlanmıştır. Şekil 3.1’de temizlenmiş sinyalin zaman temporal cevapları karşılaştırılmıştır. Görüldüğü üzere temporal cevapları üzerinden trend cevapları yok olmuştur daha temiz bir sinyal elde edilmiştir.



Şekil 3.1: Örnek elektrot üzerinden (Fp2) temizlenmiş sinyal ile ham sinyalin karşılaştırılması

Sonraki aşamada verilerin istatistiksel cevaplarına bakılmıştır. Bu sayede elektrotlar arasında ağrı esnasında oluşan bölgelere odaklanılmıştır. Her bir katılımcınının trial tabanlı verilerine bakılarak fark oluşan bölgeler incelenmiştir. Sol PO bölgede oluşan elektrotların ortalamasına bakıldığında (Şekil 3.2) permütasyonel test sonuçlarında çıkan p değerleri ile maskeleme yapılmıştır. İlk olarak yüksek ve düşük ağrı uyarıların ortalama güç değerleri alınmıştır. Sonraki aşamada ise oluşan güç değerleri arasındaki farklar her bir frekans-zaman değerlerinde ayrı ayrı hesaplanmış

ve ortlaması alınmıştır. Oluşan farklar arasında permütasyonel testlerde hesaplanan p değerleri ile maskeleye yapılmış ve aralarındaki farklar gösterilmiştir. Uyarın uygulandıktan sonra 1.5 sn sonrasında kadar oluşan frekans-zaman cevaplarına bakıldığında 1-20 Hz arasında 2.5 sn kadar pencere seçilmiş ve bu bölgelerdeki cevaplar model için hazırlanmıştır. Her bir hastanın her bir trial için 2D matrisler kaydedilmiştir.



Şekil 3.2: Sol PO bölgedeki elektrotlarda oluşan istatistiksel fark

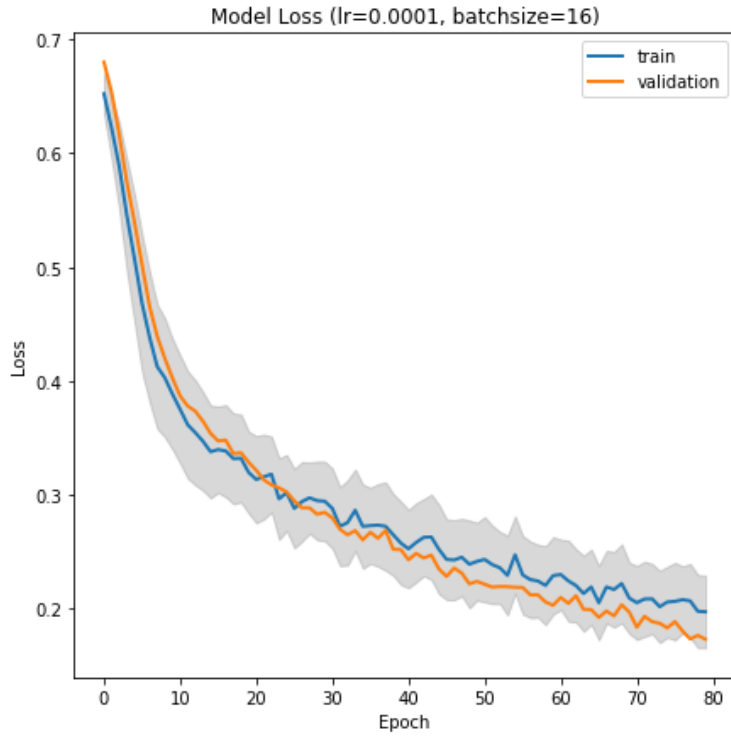
Model girdisi olarak 251x20 girdisi kullanılmıştır. Kullanılan girdiler sırası ile zaman, frekans ve 20 trial olarak ele alınmıştır. Veriler her bir trial olarak tekrar ayrılıp kaydedilmiştir. Bu sayede veri sayıları tekrar ayarlanmıştır. Toplam 50 katılımcıdan düşük ve yüksek ağırlı uyarınlar ayrı ayrı matriste hazırlanmıştır. Verilerde her bir katılımcı için 20 trial olduğu için $(katılımcı \times trial) \times durum$ toplam 2000 veri bulunmaktadır. Verilerin %20'si test verisi olarak ayrılmıştır. Bu durumda eğitim verisi için 1600 test verisi için 400 veri sayısı ayarlanmıştır. Katılımcıların her bir trial değerleri için ayrı ayrı gruplar açılmıştır. Validasyon yöntemi olarak LOGO (leave one group out, bir grubu dışarıda bırakma) kullanılmıştır. Bu nedenle eğitim verileri üzerinde her biri için grup tanımlanmıştır. Eğitim verisi toplam verinin %20 olarak seçildiği için toplam 100 (50x2) veriden 80 veri eğitim için alınmıştır. Düşük ve yüksek ağırlı uyarınlar için bir katılımcıda durum başına 20 trial olduğundan grup için de toplam 1600 (80x20) değer vardır ve toplam grup sayısı da 80 olarak ayarlanmıştır (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1: Model için hazırlanan verilerin sayısındaki dağılımlar

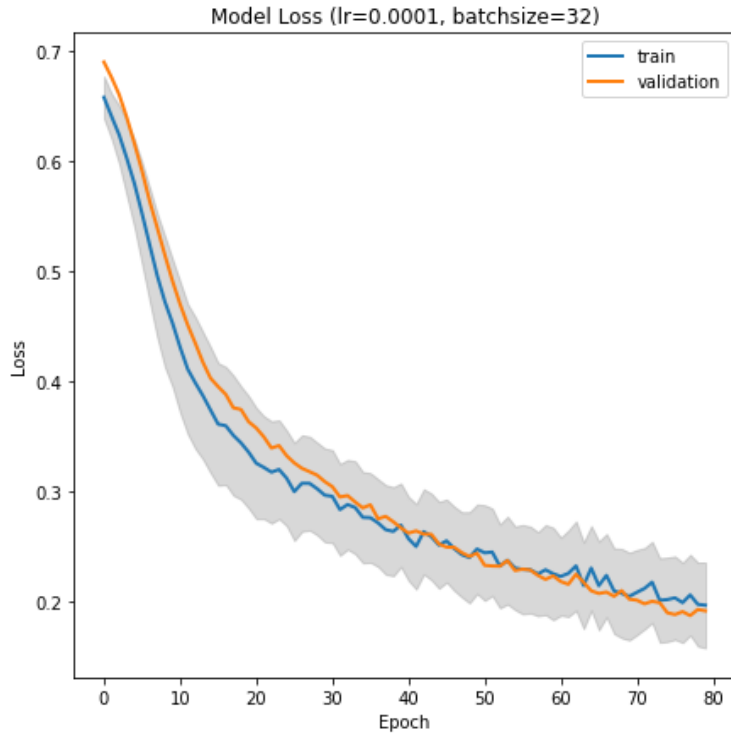
	Düşük ağırlı uyararı	Yüksek ağırlı uyararı
Toplam katılımcı sayısı	50	50
Katılımcı başına düşen trial sayısı	20	20
Toplam trial sayısı	1000	1000
Eğitim verisi için toplam katılımcı sayısı	40	40
Test verisi için toplam katılımcı sayısı	10	10
Eğitim verisi için trial sayısı	800	800
Test verisi için trial sayısı	200	200
Grup sayısı	40	40

Model katmanları eklenirken toplam 5 adet bir boyutlu evrişim katmanı eklenmiştir. Eklenen katmanlarda seçilen hiperparametreler materyal metot kısmında anlatılmıştır. Validasyonu olarak seçilen LOGO'ya göre model 80 defa çalıştırılmıştır. Bu aşamada toplam 80 adet grup olduğu için her biri grubu dışarda bırakarak model eğitimi gerçekleştirilmiştir. Epoch sayısı olarak modelin ezber yapmaması adına 80 sayısı seçilmiştir. Öğrenme oranı olarak ise model ilk aşamada 0.0001 değeri seçilmiştir. Modele giren toplu kğme boyutu (batch size) değeri ise yine ezberleme olmaması adına sırası ile 16,32 ve 64 değerleri verilmiştir. Kayıp (loss) grafik değerleri için veriler her bir deneme için ayrı ayrı kaydedilmiştir. Sonraki aşamada aynı işlemler 0.00001 öğrenme değerleri için tekrarlanmıştır.

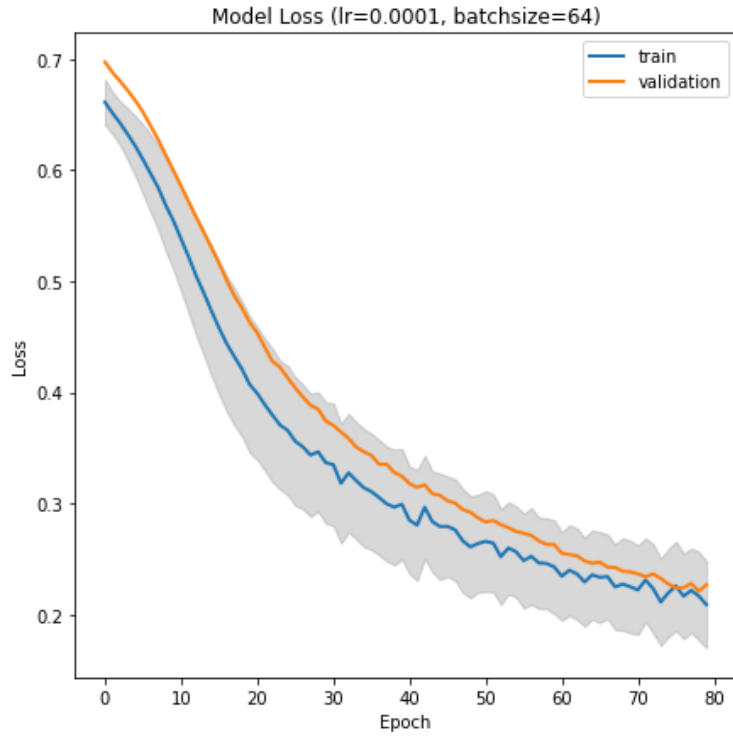
Kayıp grafiklerine bakıldığında (Şekil 3.3-3.7) öğrenme oranı 10^{-4} olan grafiklerde denenen batch oranlarındaki düşüş öğrenme oranı 10^{-5} olan grafiklere oranla daha küçük epoch değerlerinde gerçekleşmiştir. Model toplamda LOGO'dan kaynaklı toplamda 80 defa eğitildiği için her bir kayıp grafiklerinde toplan eğitilen grafikler gölgeli olarak gösterilmiştir. Validasyon değerlerine bakılarak batch oranı 64 olan modelde kayıp grafiklerinde daha az miktarda osilasyonlara rastlanmaktadır. Denenen her bir batch değerleri için modeller ayrı olarak kaydedilmiş ve test verileri üzerinde her model için karmaşıklık matrisleri çizdirilmiştir.



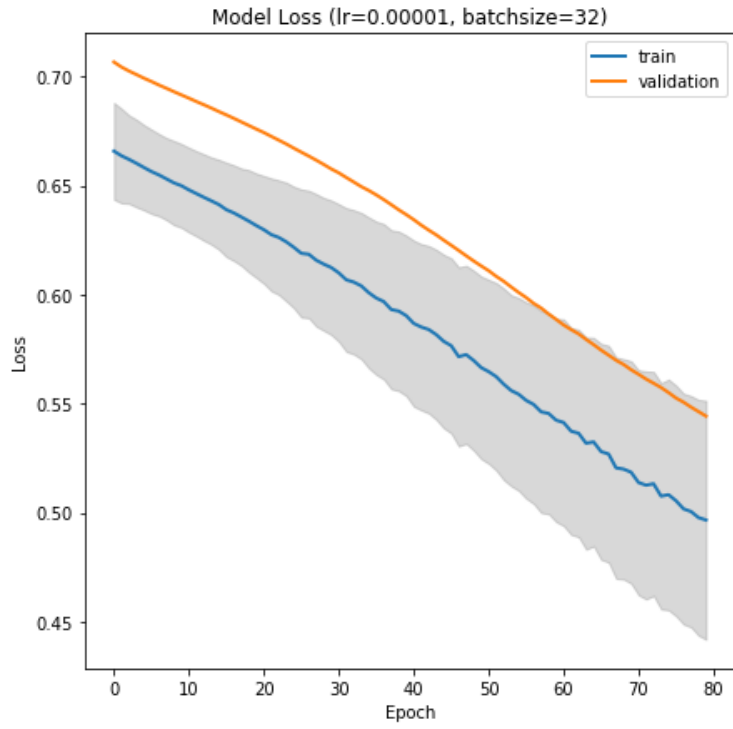
Şekil 3.3: Model loss grafiği (learning rate= 0.0001 batchsize=16)



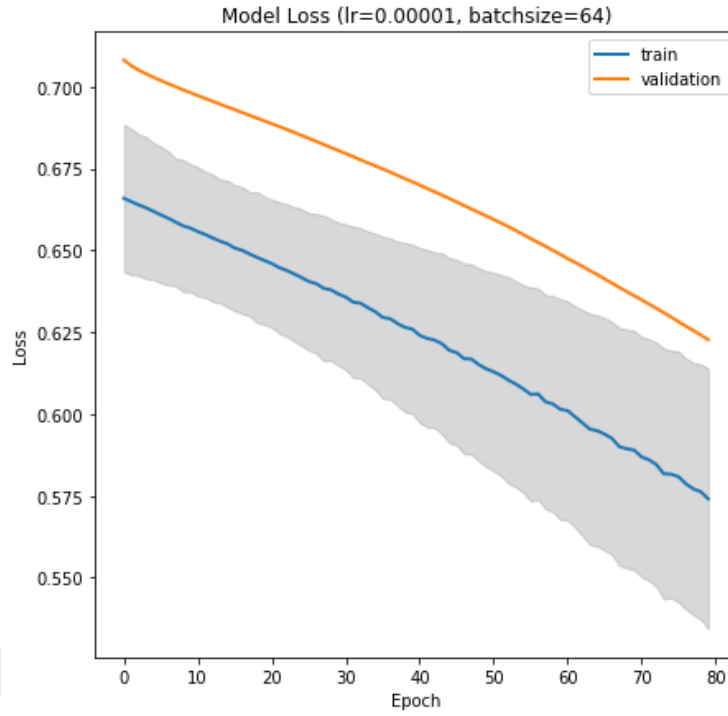
Şekil 3.4: Model loss grafiği (learning rate= 0.0001 batchsize=32)



Şekil 3.5: Model loss grafiği (learning rate= 0.0001 batchsize=64)

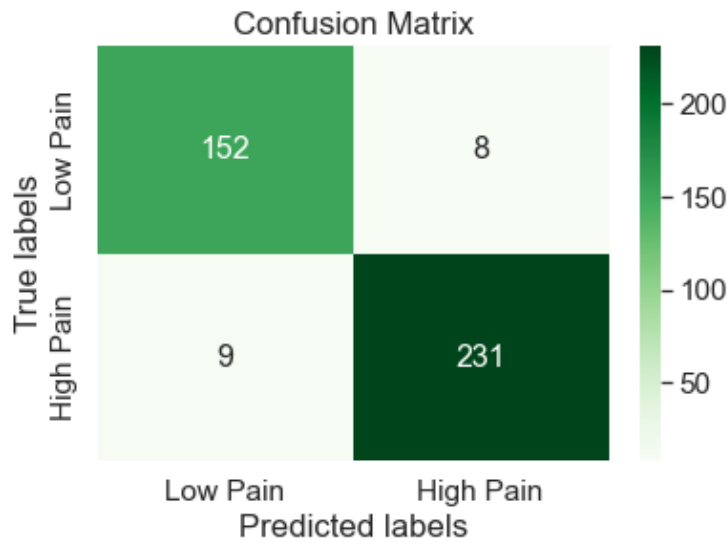


Şekil 3.6: Model loss grafiği (learning rate= 0.00001 batchsize=32)



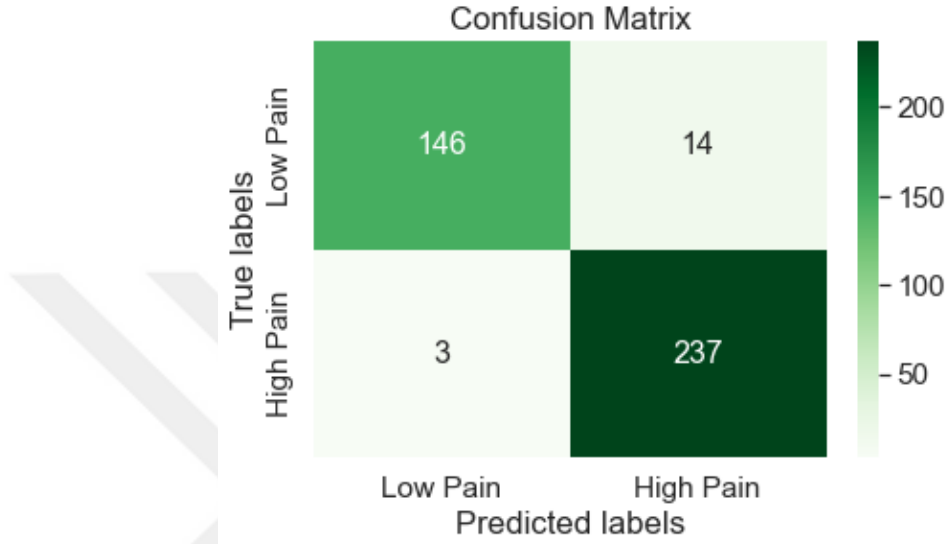
Şekil 3.7: Model loss grafiği (learning rate= 0.00001 batchsize=64)

İlk olarak öğrenme oranı 10^{-4} ve batchsize değeri 16 olan model test verileri üzerinde çalıştırılmıştır. Şekil 3.8 'de modelden alınan karmaşıklık matrisi verilmiştir. Toplam 400 test verisi üzerinden yüksek ağrıyı 231 değerinde doğru sınıflandırmış 9 değerinde ise düşük ağrı olarak sınıflandırmıştır. Ek olarak 152 düşük ağrı verisini doğru sınıflandırma işlemi yapılmış ve 8 veriyi de yüksek ağrı olarak sınıflandırmıştır. İlk modelde test verileri üzerinde doğru sınıflandırma oranı %96 olarak ulaşılmıştır.



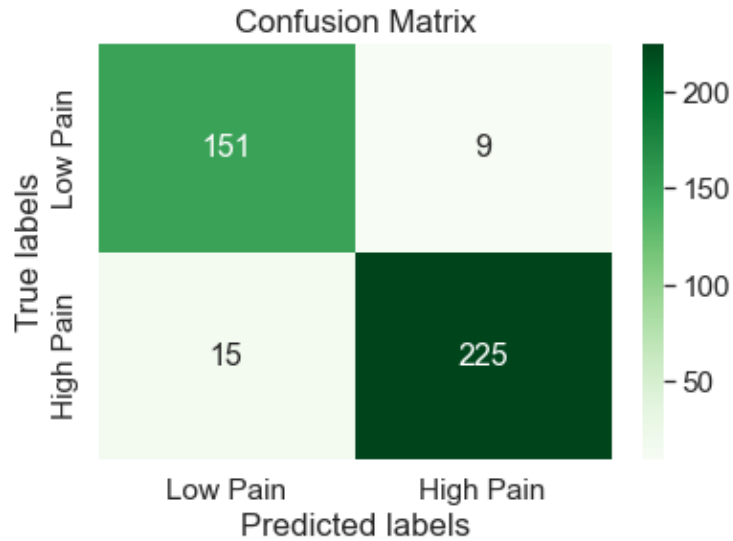
Şekil 3.8: Karmaşıklık matrisi (learning rate= 0.0001 batchsize=16)

İkinci olarak denenen modelde ise batch size 32 olarak alınmıştır. Karmaşıklık matrisinde (Şekil 3.9) yüksek ağrı uyarılarında toplam 240 veriden 237'sini doğru sınıflandırma işlemi gerçekleştirmiş ve düşük ağrı uyarılarında da 160 veriden 154'ünü doğru sınıflandırma yapmıştır. İlk modelle karşılaştırma yapıldığında toplam doğruluk yüzdesinde bir değişiklik olmamıştır. Ancak düşük uyarı verilerinde yanlış sınıflandırma sayısı ilk modelde 8 iken batch size 32 olan modelde 14' çıkmıştır.



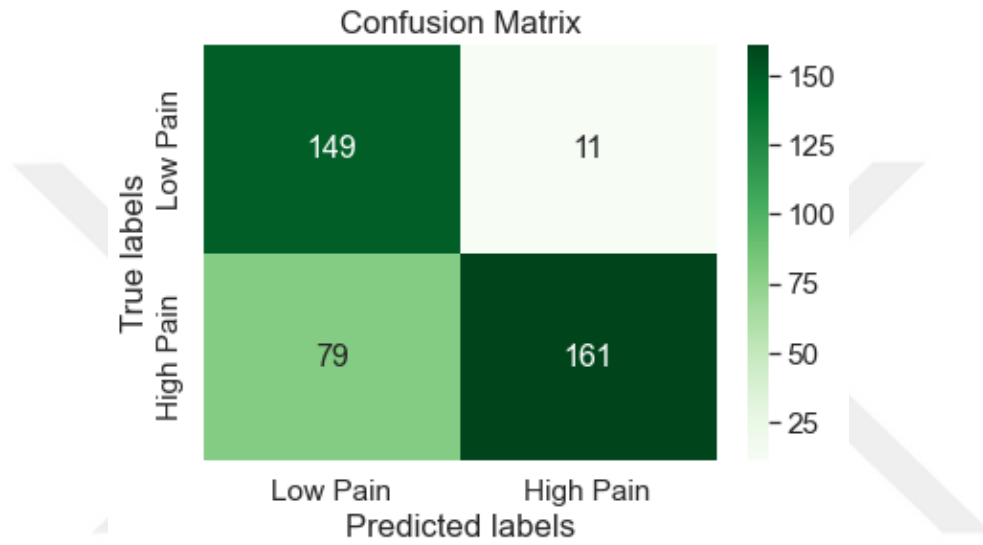
Şekil 3.9: Karmaşıklık matrisi (learning rate= 0.0001 batchsize=32)

Batch oranı 64 olarak seçilen modelde ise toplam %94 oranında test verileri üzerinde doğru sınıflandırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Ancak gerçekleştirilen modelde diğer verilere göre batch size arttığı zaman yüksek ağrı uyarı verilerinde 15 adet yanlış sınıflandırma işlemi gerçekleşmiştir (Şekil 3.10).



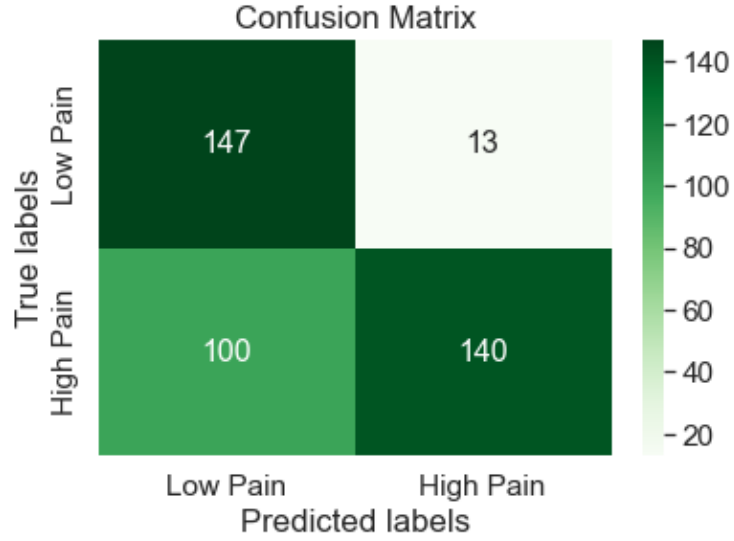
Şekil 3.10: Karmaşıklık matrisi (learning rate= 0.0001 batchsize=64)

Dördüncü olarak denenen modelde öğrenme oranı 10^{-5} değerine düşürülmüş ve batch oranı ise 32 olarak denenmiştir. Bu modeldeki loss grafiğine de bakıldığında (Şekil 3.11) modelin kayıp değerine belirlenen epoch değerine istenilen seviyelere ulaşılmamıştır. Bu nedenle sınıflandırma işleminde 10^{-4} öğrenme oranı değerlerine sahip olan değerlerden daha düşük miktarda test verilerinde doğru sınıflandırma işlemi gerçekleştirmiştir. Test verileri üzerinde ulaşılan toplam doğru sınıflandırma oranı olarak %77 değerine ulaşılmıştır.



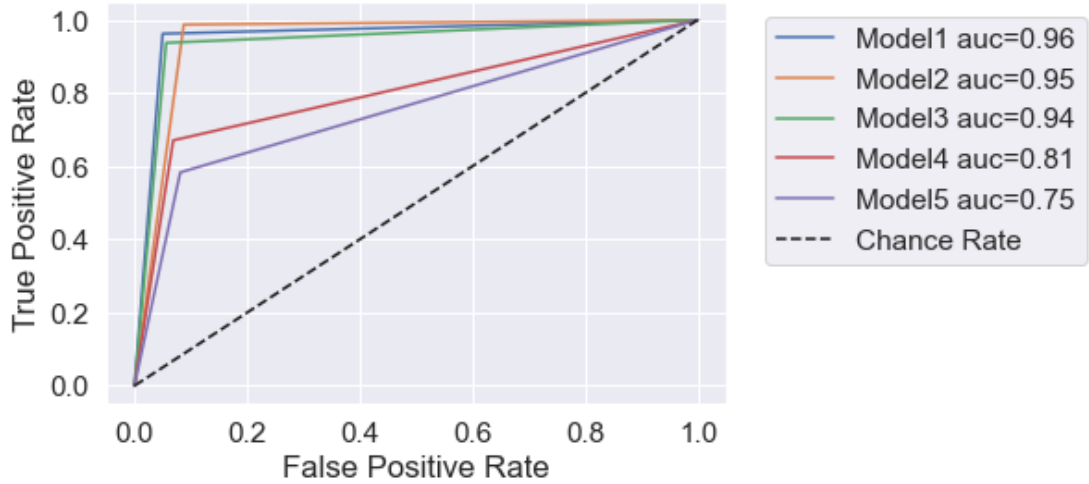
Şekil 3.11: Karmaşıklık matrisi (learning rate= 0.00001 batchsize=32)

Son olarak denen modelde bir önceki modelden farklı olarak batch oranı olarak 64 değeri seçilmiştir. Şekil 3.12’de gösterildiği üzere doğru sınıflandırma oranı olarak %71 değeri elde edilmiştir. Batch oranının artması ve öğrenme oranının azaltılması modelde ulaşılan doğruluk oranında bir azalmaya sebep olmuştur. Model 5’de denenen parametreler bu hipotezi doğrular niteliktedir.



Şekil 3.12: Karmaşıklık matrisi (learning rate= 0.00001 batchsize=64)

Şiddetli ağrıların model tabanlı yakalanması daha anlamlı bir sonucu temsil etmektedir. Bu nedenle karmaşıklık matrisi verileri üzerinden yaklaşıldığında doğru pozitif (true positive, TP) verileri olarak şiddetli ağrı uyararı verileri ele alınmıştır. Karmaşıklık matrisin çalışmaya göre değerlendirilmesi Çizelge 3.2’de gösterilmiştir. Eşitlik 3.1-3.4’de verilen denklemler kullanılarak her bir model için sırası ile doğruluk, kesinlik, hassaslık ve özgüllük değerleri her modelin kendine ait olan karmaşıklık matrislerinden (Şekil 3.8-3.12) çıkartılmış ve çizelge 3.3’e kaydedilmiştir.



Şekil 3.13: Kullanılan parametreler ile oluşturulan modellerin ROC eğrileri

Çizelge 3.2: Çalışmanın karmaşıklık matrisinin değerlendirilmesi

	Tahmini Düşük Ağrı	Tahmini Yüksek Ağrı
Gerçek Düşük Ağrı	Doğru Negatif (TN)	Yanlış Pozitif (FP)
Gerçek Yüksek Ağrı	Yanlış Negatif (FN)	Doğru Pozitif (TP)

$$\text{Doğruluk (accuracy)} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (3.1)$$

$$\text{Kesinlik (precision)} = \frac{TP}{TP + FP} \quad (3.2)$$

$$\text{Hassaslık (sensitivity)} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (3.3)$$

$$\text{Özgüllük (specificity)} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (3.4)$$

Çizelge 3.3: Tüm modellerin doğruluk, kesinlik, hassaslık ve özgüllük verileri

	Doğruluk (%)	Kesinlik (%)	Hassaslık (%)	Özgüllük (%)
Model 1	96	97	96	95
Model 2	95	94	98	91
Model 3	94	96	93	94
Model 4	77	93	67	93
Model 5	71	91	58	91

Çalıştırılan modeller arasında en iyi sonuçları öğrenme oranı 0.0001 ile çalıştırılan modeller vermiştir. Bunlar arasında batch oranı en düşük olan değerde en doğru sonuçlara ulaşılmıştır. Çalışma kapsamında önerilen değer öğrenme oranı 0.0001 ve batch oranı 16 olan model olmuştur.

4. TARTIŞMA

Literatürde önceki kısımlarda açıklandığı üzere model eğitimi için genel olarak spektrogram resimleri ile çalışılmıştır. Bu nedenle tercih edilen CNN modelleri de iki boyutlu modeller ile spektrogram resimleri sınıflandırma olmuştur. Yapılan çalışmada farklı olarak ağrı esnasında fark oluşan bölgelerin 2 boyutlu frekans güç cevapları alınmıştır ve bu alınan veriler model eğitimi için kullanılmıştır. Veriler ham bir şekilde modele aktarılmamıştır materyal metot kısımlarında bahsedilen sinyal işleme yöntemleri ile veriler hazırlanmıştır. Modelde iki boyutlu verilerin girdi olarak kullanılması 3 boyutlu resim girdileri ile karşılaştırıldığında modelin çalışmasını daha da hızlandırmış ve çalışacak bilgisayar gereksinimlerini azaltma sağlamıştır.

Ağrı çalışmalarına bakıldığında genel olarak sabit frekans bandlarına (α , β , γ , δ ve θ) daha çok odaklanılmıştır. Yapılan çalışmada ise tek bir frekans band bölgesine odaklanmaktan ise 2 ile 20 Hz arasında uyarın verildikten sonra 1 sn olacak şekilde bir kısım çerçeve içine alınmış ve 2-20 Hz arasında olan frekans aralığına odaklanılmıştır. Permütasyonel istatistiksel test yapılaraya yüksek ağrı ile düşük ağrı arasında farkın sol PO bölgede olduğu gözlemlenmiştir. Ağrı çalışmalarında merkezi elektrotlardan gama bandları ağrının tespiti için kullanılmaktadır, ancak yapılan çalışmada sol PO bölgenin ağrı belirteci olarak anlamlı farklara sahip olduğu kanıtlanmıştır.

Kullanılan modelde toplam 5 tane evrişim katmanı, her bir evrişim katmanı sonrasında 5 adet LeakyRELU aktivasyon katmanı, 2 adet maksimum havuzlama katmanı, 2 adet ortalama havuzlama katmanı, 1 adet global havuzlama katmanı, 2 adet dropout katmanı ve 1 adet tam bağıntı katmanı kullanılarak tasarlanmıştır. Optimazasyon olarak Adam fonksiyonu tercih edilmiştir. Öğrenme oranları arasında değişik denemeler yapılarak en anlamlı sonuç veren değerin 0.0001 değeri olduğu gösterilmiştir. Batch oranı olarak da denemeler arasında kullanılan en düşük değer olan 16 değerinde, test verilerinde en yüksek sınıflandırma oranı olan %96 değerine ulaşılmıştır.

Gelecekte hedeflenen çalışmalarda açıklanabilir AI modülü ve optimazasyon modeli eklenerek hibrit bir model tasarlanması hedeflenmektedir. Bu sayede birden fazla

ağrı sınıfları için sınıflandırma işlemi daha verimli bir şekilde gerçekleştirilebilecektir. Aynı zamanda yapılan çalışma sol PO bölgedeki elektrotların ağrı çalışmaları için anlamlı veriler içerdiğini göstermektedir. Bu sayede ağrı çalışmaları için bu bölgelerdeki verilerin kullanılabilceğini önermektedir. Spektrogram ile kullanılan derin öğrenme modellerinden seçilen iki boyutlu niteliklerin daha hızlı ve daha yüksek sonuç verdiği gösterilmiştir.



KAYNAKLAR

- [1] **Koyama, T., et al.**, *The subjective experience of pain: where expectations become reality*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(36): p. 12950-5.
- [2] **Chen, Z.S.**, *Decoding pain from brain activity*. J Neural Eng, 2021. **18**(5).
- [3] **Wittkopf, P.G., et al.**, *The effect of interactive virtual reality on pain perception: a systematic review of clinical studies*. Disability and Rehabilitation, 2020. **42**(26): p. 3722-3733.
- [4] **Wiech, K., M. Ploner, and I. Tracey**, *Neurocognitive aspects of pain perception*. Trends Cogn Sci, 2008. **12**(8): p. 306-13.
- [5] **Raja, S.N., et al.**, *The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises*. Pain, 2020. **161**(9): p. 1976-1982.
- [6] **Gatto, G., et al.**, *A Functional Topographic Map for Spinal Sensorimotor Reflexes*. Neuron, 2021. **109**(1): p. 91-104.e5.
- [7] **Choi, S., et al.**, *Parallel ascending spinal pathways for affective touch and pain*. Nature, 2020. **587**(7833): p. 258-263.
- [8] **Peyron, R., B. Laurent, and L. García-Larrea**, *Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000)*. Neurophysiol Clin, 2000. **30**(5): p. 263-88.
- [9] **Ingvar, M.**, *Pain and functional imaging*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1999. **354**(1387): p. 1347-58.
- [10] **Iannetti, G.D. and A. Mouraux**, *From the neuromatrix to the pain matrix (and back)*. Exp Brain Res, 2010. **205**(1): p. 1-12.
- [11] **Davis, K.D., et al.**, *Brain imaging tests for chronic pain: medical, legal and ethical issues and recommendations*. Nat Rev Neurol, 2017. **13**(10): p. 624-638.
- [12] **Martucci, K.T. and S.C. Mackey**, *Neuroimaging of Pain: Human Evidence and Clinical Relevance of Central Nervous System Processes and Modulation*. Anesthesiology, 2018. **128**(6): p. 1241-1254.
- [13] **Liang, M., et al.**, *Primary sensory cortices contain distinguishable spatial patterns of activity for each sense*. Nat Commun, 2013. **4**: p. 1979.
- [14] **Wager, T.D., et al.**, *An fMRI-based neurologic signature of physical pain*. N Engl J Med, 2013. **368**(15): p. 1388-97.
- [15] **Chiang, M., et al.**, *Parabrachial Complex: A Hub for Pain and Aversion*. The Journal of Neuroscience, 2019. **39**: p. 8225-8230.
- [16] **Hylden, J.L., et al.**, *Spinal lamina I neurons projecting to the parabrachial area of the cat midbrain*. Brain Res, 1985. **336**(1): p. 195-8.
- [17] **Campos, C.A., et al.**, *Encoding of danger by parabrachial CGRP neurons*. Nature, 2018. **555**(7698): p. 617-622.
- [18] **Alhadeff, A.L., et al.**, *A Neural Circuit for the Suppression of Pain by a Competing Need State*. Cell, 2018. **173**(1): p. 140-152.e15.
- [19] **Arima, Y., Y. Otani, and M. Fujitani**, *Chapter 17 - Neurons of the parabrachial nucleus, nociceptive input, and pain pathways*, in *The Neurobiology, Physiology, and Psychology of Pain*, R. Rajendram, et al., Editors. 2022, Academic Press. p. 183-191.

- [20] **Pignatelli, M. and A. Beyeler**, *Valence coding in amygdala circuits*. *Curr Opin Behav Sci*, 2019. **26**: p. 97-106.
- [21] **Janak, P.H. and K.M. Tye**, *From circuits to behaviour in the amygdala*. *Nature*, 2015. **517**(7534): p. 284-92.
- [22] **Neugebauer, V. and W. Li**, *Processing of nociceptive mechanical and thermal information in central amygdala neurons with knee-joint input*. *J Neurophysiol*, 2002. **87**(1): p. 103-12.
- [23] **Hua, T., et al.**, *General anesthetics activate a potent central pain-suppression circuit in the amygdala*. *Nature Neuroscience*, 2020. **23**(7): p. 854-868.
- [24] **Galambos, A., et al.**, *A systematic review of structural and functional MRI studies on pain catastrophizing*. *J Pain Res*, 2019. **12**: p. 1155-1178.
- [25] **Seminowicz, D.A. and K.D. Davis**, *Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing*. *Pain*, 2006. **120**(3): p. 297-306.
- [26] **Yen, C.T. and P.L. Lu**, *Thalamus and pain*. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2013. **51**(2): p. 73-80.
- [27] **Birdsong, W.T., et al.**, *Synapse-specific opioid modulation of thalamo-cortico-striatal circuits*. *eLife*, 2019. **8**: p. e45146.
- [28] **Ong, W.Y., C.S. Stohler, and D.R. Herr**, *Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing*. *Mol Neurobiol*, 2019. **56**(2): p. 1137-1166.
- [29] **Lamm, C., J. Decety, and T. Singer**, *Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain*. *Neuroimage*, 2011. **54**(3): p. 2492-502.
- [30] **Mazzola, L., et al.**, *Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited*. *Brain*, 2012. **135**(Pt 2): p. 631-40.
- [31] **Rodrigo, M.-A. and S. Jimmy**, *The Insular Cortex and the Amygdala: Shared Functions and Interactions*, in *The Amygdala*, F. Barbara, Editor. 2012, IntechOpen: Rijeka. p. Ch. 9.
- [32] **Galhardoni, R., et al.**, *Insular and anterior cingulate cortex deep stimulation for central neuropathic pain: Disassembling the percept of pain*. *Neurology*, 2019. **92**(18): p. e2165-e2175.
- [33] **Tan, L.L., et al.**, *A pathway from midcingulate cortex to posterior insula gates nociceptive hypersensitivity*. *Nat Neurosci*, 2017. **20**(11): p. 1591-1601.
- [34] **Jasmin, L., et al.**, *Rostral agranular insular cortex and pain areas of the central nervous system: a tract-tracing study in the rat*. *J Comp Neurol*, 2004. **468**(3): p. 425-40.
- [35] **Corder, G., et al.**, *An amygdalar neural ensemble that encodes the unpleasantness of pain*. *Science*, 2019. **363**(6424): p. 276-281.
- [36] **Tan, L.L. and R. Kuner**, *Neocortical circuits in pain and pain relief*. *Nat Rev Neurosci*, 2021. **22**(8): p. 458-471.
- [37] **Santello, M. and T. Nevian**, *Dysfunction of cortical dendritic integration in neuropathic pain reversed by serotonergic neuromodulation*. *Neuron*, 2015. **86**(1): p. 233-46.
- [38] **Zhou, H., et al.**, *Ketamine reduces aversion in rodent pain models by suppressing hyperactivity of the anterior cingulate cortex*. *Nat Commun*, 2018. **9**(1): p. 3751.

- [39] **Seminowicz, D.A. and M. Moayedi**, *The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain*. *J Pain*, 2017. **18**(9): p. 1027-1035.
- [40] **Schulz, E., et al.**, *Prefrontal Gamma Oscillations Encode Tonic Pain in Humans*. *Cereb Cortex*, 2015. **25**(11): p. 4407-14.
- [41] **Ta Dinh, S., et al.**, *Brain dysfunction in chronic pain patients assessed by resting-state electroencephalography*. *Pain*, 2019. **160**(12): p. 2751-2765.
- [42] **Vogt, B.A.**, *Submodalities of emotion in the context of cingulate subregions*. *Cortex*, 2014. **59**: p. 197-202.
- [43] **Bliss, T.V.P., et al.**, *Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain*. *Nature Reviews Neuroscience*, 2016. **17**(8): p. 485-496.
- [44] **Rio, R., et al.**, *Acute and long-lasting effects of oxytocin in cortico-limbic circuits: consequences for fear recall and extinction*. *Psychopharmacology*, 2019. **236**.
- [45] **Kragel, P.A., et al.**, *Generalizable representations of pain, cognitive control, and negative emotion in medial frontal cortex*. *Nat Neurosci*, 2018. **21**(2): p. 283-289.
- [46] **Fitzgerald, J.M., et al.**, *DACC Resting State Functional Connectivity as a Predictor of Pain Symptoms Following Motor Vehicle Crash: A Preliminary Investigation*. *J Pain*, 2021. **22**(2): p. 171-179.
- [47] **Edes, A.E., et al.**, *Increased activation of the pregenual anterior cingulate cortex to citalopram challenge in migraine: an fMRI study*. *BMC Neurology*, 2019. **19**(1): p. 237.
- [48] **Wang, G., N. Erpelding, and K.D. Davis**, *Sex differences in connectivity of the subgenual anterior cingulate cortex*. *Pain*, 2014. **155**(4): p. 755-763.
- [49] **Kim, J., et al.**, *Somatotopically specific primary somatosensory connectivity to salience and default mode networks encodes clinical pain*. *Pain*, 2019. **160**(7): p. 1594-1605.
- [50] **Tan, L.L., et al.**, *Gamma oscillations in somatosensory cortex recruit prefrontal and descending serotonergic pathways in aversion and nociception*. *Nature Communications*, 2019. **10**(1): p. 983.
- [51] **Kim, J.A. and K.D. Davis**, *Neural Oscillations: Understanding a Neural Code of Pain*. *Neuroscientist*, 2021. **27**(5): p. 544-570.
- [52] **Misra, G., et al.**, *Pain-Related Suppression of Beta Oscillations Facilitates Voluntary Movement*. *Cereb Cortex*, 2017. **27**(4): p. 2592-2606.
- [53] **Hu, L. and G.D. Iannetti**, *Neural indicators of perceptual variability of pain across species*. 2019. **116**(5): p. 1782-1791.
- [54] **Yue, L., G.D. Iannetti, and L. Hu**, *The Neural Origin of Nociceptive-Induced Gamma-Band Oscillations*. *The Journal of Neuroscience*, 2020. **40**(17): p. 3478.
- [55] **Mazzola, L., J. Isnard, and F. Mauguière**, *Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses*. *Cereb Cortex*, 2006. **16**(7): p. 960-8.
- [56] **Liang, M., A. Mouraux, and G.D. Iannetti**, *Parallel processing of nociceptive and non-nociceptive somatosensory information in the human primary and secondary somatosensory cortices: evidence from dynamic causal modeling of functional magnetic resonance imaging data*. *J Neurosci*, 2011. **31**(24): p. 8976-85.

- [57] **Inami, C., et al.**, *Visualization of Brain Activity in a Neuropathic Pain Model Using Quantitative Activity-Dependent Manganese Magnetic Resonance Imaging*. *Front Neural Circuits*, 2019. **13**: p. 74.
- [58] **Zhu, X., et al.**, *A Central Amygdala Input to the Parafascicular Nucleus Controls Comorbid Pain in Depression*. *Cell Rep*, 2019. **29**(12): p. 3847-3858.e5.
- [59] **Marquand, A., et al.**, *Quantitative prediction of subjective pain intensity from whole-brain fMRI data using Gaussian processes*. *Neuroimage*, 2010. **49**(3): p. 2178-89.
- [60] **Hillman, E.M.**, *Coupling mechanism and significance of the BOLD signal: a status report*. *Annu Rev Neurosci*, 2014. **37**: p. 161-81.
- [61] **Brown, J.E., et al.**, *Towards a physiology-based measure of pain: patterns of human brain activity distinguish painful from non-painful thermal stimulation*. *PLoS One*, 2011. **6**(9): p. e24124.
- [62] **Cecchi, G.A., et al.**, *Predictive dynamics of human pain perception*. *PLoS Comput Biol*, 2012. **8**(10): p. e1002719.
- [63] **Ung, H., et al.**, *Multivariate classification of structural MRI data detects chronic low back pain*. *Cereb Cortex*, 2014. **24**(4): p. 1037-44.
- [64] **Schwedt, T.J., et al.**, *Accurate Classification of Chronic Migraine via Brain Magnetic Resonance Imaging*. *Headache*, 2015. **55**(6): p. 762-77.
- [65] **Wang, X., et al.**, *Predicting trait-like individual differences in fear of pain in the healthy state using gray matter volume*. *Brain Imaging Behav*, 2019. **13**(5): p. 1468-1473.
- [66] **Handy, T.C.**, *Event-related potentials: A methods handbook*. 2005: MIT press.
- [67] **Fernandez Rojas, R., X. Huang, and K.L. Ou**, *Toward a functional near-infrared spectroscopy-based monitoring of pain assessment for nonverbal patients*. *J Biomed Opt*, 2017. **22**(10): p. 1-12.
- [68] **Lopez-Martinez, D., et al.** *Pain Detection with FNIRS-measured brain signals: a personalized machine learning approach using the wavelet transform and bayesian hierarchical modeling with dirichlet process priors*. in *2019 8th International Conference on Affective Computing and Intelligent Interaction Workshops and Demos (ACIIW)*. 2019. IEEE.
- [69] **Karunakaran, K.D., et al.**, *NIRS measures in pain and analgesia: fundamentals, features, and function*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2021. **120**: p. 335-353.
- [70] **Mayhew, S.D., et al.**, *Intrinsic variability in the human response to pain is assembled from multiple, dynamic brain processes*. *Neuroimage*, 2013. **75**: p. 68-78.
- [71] **Chen, A.C., D.M. Niddam, and L. Arendt-Nielsen**, *Contact heat evoked potentials as a valid means to study nociceptive pathways in human subjects*. *Neurosci Lett*, 2001. **316**(2): p. 79-82.
- [72] **Kisler, L.B., et al.**, *Bi-phasic activation of the primary motor cortex by pain and its relation to pain-evoked potentials - an exploratory study*. *Behav Brain Res*, 2017. **328**: p. 209-217.
- [73] **Wang, L., et al.**, *Neural correlates of heat-evoked pain memory in humans*. *J Neurophysiol*, 2016. **115**(3): p. 1596-604.
- [74] **Meng, J., et al.**, *Pain perception in the self and observation of others: an ERP investigation*. *Neuroimage*, 2013. **72**: p. 164-73.

- [75] **Shao, S., et al.**, *Frequency-domain EEG source analysis for acute tonic cold pain perception*. Clin Neurophysiol, 2012. **123**(10): p. 2042-9.
- [76] **Read, G.L. and I.J. Innis**, *Electroencephalography (Eeg)*, in *The International Encyclopedia of Communication Research Methods*. p. 1-18.
- [77] **Furman, A.J., et al.**, *Cerebral peak alpha frequency predicts individual differences in pain sensitivity*. Neuroimage, 2018. **167**: p. 203-210.
- [78] **Nir, R.R., et al.**, *Tonic pain and continuous EEG: prediction of subjective pain perception by alpha-1 power during stimulation and at rest*. Clin Neurophysiol, 2012. **123**(3): p. 605-12.
- [79] **Bunk, S.F., et al.**, *Does EEG activity during painful stimulation mirror more closely the noxious stimulus intensity or the subjective pain sensation?* Somatosens Mot Res, 2018. **35**(3-4): p. 192-198.
- [80] **Nickel, M.M., et al.**, *Neural oscillations and connectivity characterizing the state of tonic experimental pain in humans*. Hum Brain Mapp, 2020. **41**(1): p. 17-29.
- [81] **Mancini, F., et al.**, *Changes in cortical oscillations linked to multisensory modulation of nociception*. Eur J Neurosci, 2013. **37**(5): p. 768-76.
- [82] **Nir, R.R., et al.**, *Pain assessment by continuous EEG: association between subjective perception of tonic pain and peak frequency of alpha oscillations during stimulation and at rest*. Brain Res, 2010. **1344**: p. 77-86.
- [83] **Misra, G., et al.**, *Automated classification of pain perception using high-density electroencephalography data*. J Neurophysiol, 2017. **117**(2): p. 786-795.
- [84] **Nickel, M.M., et al.**, *Brain oscillations differentially encode noxious stimulus intensity and pain intensity*. Neuroimage, 2017. **148**: p. 141-147.
- [85] **Peng, W., et al.**, *Changes of spontaneous oscillatory activity to tonic heat pain*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e91052.
- [86] **Huishi Zhang, C., et al.**, *Spectral and spatial changes of brain rhythmic activity in response to the sustained thermal pain stimulation*. Hum Brain Mapp, 2016. **37**(8): p. 2976-91.
- [87] **Giehl, J., et al.**, *Responses to tonic heat pain in the ongoing EEG under conditions of controlled attention*. Somatosens Mot Res, 2014. **31**(1): p. 40-8.
- [88] **Reches, A., et al.**, *A novel electroencephalography-based tool for objective assessment of network dynamics activated by nociceptive stimuli*. Eur J Pain, 2016. **20**(2): p. 250-62.
- [89] **Brodersen, K.H., et al.**, *Decoding the perception of pain from fMRI using multivariate pattern analysis*. NeuroImage, 2012. **63**(3): p. 1162-1170.
- [90] **Vijayakumar, V., et al.**, *Quantifying and Characterizing Tonic Thermal Pain Across Subjects From EEG Data Using Random Forest Models*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2017. **64**(12): p. 2988-2996.
- [91] **Kuo, P.-C., et al.**, *Decoding the perception of endogenous pain from resting-state MEG*. NeuroImage, 2017. **144**: p. 1-11.
- [92] **Levitt, J., et al.**, *Pain phenotypes classified by machine learning using electroencephalography features*. NeuroImage, 2020. **223**: p. 117256.
- [93] **Wager, T.D., et al.**, *An fMRI-based neurologic signature of physical pain*. 2013. **368**(15): p. 1388-1397.
- [94] **Robert, C.**, *Machine Learning, a Probabilistic Perspective*. CHANCE, 2014. **27**(2): p. 62-63.

- [95] **Boyd, S., et al.**, *Distributed Optimization and Statistical Learning via the Alternating Direction Method of Multipliers*. Foundations and Trends® in Machine Learning, 2011. **3**(1): p. 1-122.
- [96] **Schölkopf, B., A.J. Smola, and F. Bach**, *Learning with kernels: support vector machines, regularization, optimization, and beyond*. 2002: MIT press.
- [97] **Sha'abani, M.N.A.H., et al.** *kNN and SVM Classification for EEG: A Review*. in *InECCE2019*. 2020. Singapore: Springer Singapore.
- [98] **Lee, J., et al.**, *Machine learning-based prediction of clinical pain using multimodal neuroimaging and autonomic metrics*. Pain, 2019. **160**(3): p. 550-560.
- [99] **Chen, Z., et al.** *Quickest detection for abrupt changes in neuronal ensemble spiking activity using model-based and model-free approaches*. in *2017 8th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*. 2017. IEEE.
- [100] **Koepcke, L., G. Ashida, and J. Kretzberg**, *Single and Multiple Change Point Detection in Spike Trains: Comparison of Different CUSUM Methods*. Front Syst Neurosci, 2016. **10**: p. 51.
- [101] **Sun, G., et al.**, *Detecting acute pain signals from human EEG*. J Neurosci Methods, 2021. **347**: p. 108964.
- [102] **Abiodun, O.I., et al.**, *State-of-the-art in artificial neural network applications: A survey*. Heliyon, 2018. **4**(11): p. e00938.
- [103] **LeCun, Y., Y. Bengio, and G. Hinton**, *Deep learning*. Nature, 2015. **521**(7553): p. 436-444.
- [104] **Al-Saegh, A., S.A. Dawwd, and J.M. Abdul-Jabbar**, *Deep learning for motor imagery EEG-based classification: A review*. Biomedical Signal Processing and Control, 2021. **63**: p. 102172.
- [105] **Miao, Y., M. Gowayyed, and F. Metze**, *EESSEN: End-to-end speech recognition using deep RNN models and WFST-based decoding*. 2015.
- [106] **Wiggins, W.F., et al.**, *Natural Language Processing of Radiology Text Reports: Interactive Text Classification*. Radiol Artif Intell, 2021. **3**(4): p. e210035.
- [107] **Tan, J.H., et al.**, *Application of stacked convolutional and long short-term memory network for accurate identification of CAD ECG signals*. Comput Biol Med, 2018. **94**: p. 19-26.
- [108] **Tiemann, L., et al.**, *Distinct patterns of brain activity mediate perceptual and motor and autonomic responses to noxious stimuli*. Nature Communications, 2018. **9**(1): p. 4487.
- [109] **Oostenveld, R., et al.**, *FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data*. Comput Intell Neurosci, 2011. **2011**: p. 156869.
- [110] **Abadi, M., et al.** *Tensorflow: a system for large-scale machine learning*. in *Osdi*. 2016. Savannah, GA, USA.
- [111] **Amari, S.-i.**, *Natural Gradient Learning for Over- and Under-Complete Bases in ICA*. Neural computation, 1999. **11**: p. 1875-83.

