UYARILMIŞ POTANSİYELLER İLE ALS HASTALARINDA DİKKAT DURUMUNUN TESPİTİ

*** Doç. Dr. Fatma Latifoğlu, **Arş. Gör. Fırat Orhanbulucu**

* Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü
flatifoglu@erciyes.edu.tr

**İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü
firat.orhanbulucu@inonu.edu.tr

ÖZET

Dikkat, gereken işe, gerekli süre zarfında alakalı uyarıcıları seçerek, duygu ve düşünce gücüyle onlara yoğunlaşabilme kabiliyetidir. Dikkat, yıllardır belirli analiz yöntemleri ile incelenmektedir. Dikkat üzerine son yıllarda yapılan çalışmalar ise Uyarılmış Potansiyeller (UP) üzerinedir. Yapılan çalışmada, Amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastası olduğu tespit edilen kişiler ile ALS teşhisi konmamış sağlıklı kişilerden ölçülen Elektroensefalogram (EEG) sinyalleri içerisinde gömülü olan UP sinyalleri elde edilmiştir. Hedef uyaranların dikkat üzerine etkisi UP'nin bileşenlerinden olan P300 ve N200 dalgalarını elde ederek frontal (Fz), santral (Cz) ve parietal (Pz) bölgelerinde genlik ve latans bakımından incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Uyarılmış potansiyel sinyalleri; amyotrofik lateral skleroz; dikkat

DETERMINATION OF ATTENTION STATUS IN ALS PATIENTS WITH EVOKED POTENTIALS

ABSTRACT

Attention is the ability to concentrate on the work required, with the power of emotion and thought, by choosing relevant stimuli within the required time. Attention has been studied for some years with certain analysis methods. Studies on attention in recent years are on Evoked Potential (EP). In the study, EP signals embedded in Electroencephalogram (EEG) signals measured from people who have been diagnosed with Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and healthy individuals who have not been diagnosed with ALS were obtained. The effect of target stimuli on attention has been examined in terms of amplitude and latency in frontal (Fz), central (Cz) and parietal (Pz) regions by obtaining P300 and N200 waves, which are components of EP.

Keywords: Evoked potential signals; amyotrophic lateral sclerosis; attention

1. GİRİŞ

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), merkezî sinir sisteminde, omurilik ve beyin sapı adı verilen bölgede motor sinir hücrelerinin zarar görmesiyle kaslarda zayıflık sonucu oluşan bir hastalıktır. Beyin, dış çevreden gelen uyaranları duyu organları vasıtası ile alır ve alınan çok sayıda uyarandan işe yarayanları seçer. Bu aşamada çalışan dikkat mekanizması genel uyarılmışlık hali (sürekli olarak dış çevreden uyaran alma), seçicilik (dış çevreden gelen uyaranları seçme) ve yoğunlaşma (dikkatin devam etmesi) adımları ile açıklanabilir. Sürekli dikkat, uyarılmışlık durumunun sürdürülmesi ve belli bir görev üstünde ara vermeden odaklanabilme yeteneğidir. Seçici dikkat birden fazla uyarıcı arasından diğerlerinin ihmal edilip dikkatin belli bir uyarıcıya yönelmesi, bölünmüş dikkat ise iki veya daha çok uyarıcı ile aynı anda ilgilenilmesi durumudur [1, 2].

Dikkat üzerine son yıllarda yapılan çalışmalar Uyarılmış Potansiyel (UP) sinyalleri üzerinedir. Belirli bir duyusal, bilişsel veya motor olayına bağlı olarak ölçülen beyin tepkilerine UP denir. Elektroensefalogram'ın (EEG) bölümleri uyarılara karşı eş zamanlı oluşur ve ortalaması alınarak UP sinyalleri elde edilir. UP sinyali, P100, N200, P300 gibi bileşenlere sahiptir. P300 bileşeni, beynin dikkat çekici bir uyaranla karşılaştığında insan uyarılmış potansiyel yanıtlarında genellikle 250-450 milisaniye (ms) (ortalama 300 ms) süre içinde oluşan pozitif bir bileşendir [3]. EEG ölçümü sırasında mikrovolt (µV) seviyesinde bir farklılık ortaya çıktığı görülmektedir. P300 sinyallerinin latans ve genliğini etkileyen faktörler, kişinin yaşı, dikkat derecesi, görevin göreceli zorluğu gibi bireye ait faktörler, uyaranın şiddeti, uyaranın olasılığı ve yineleme sıklığı gibi uyarana ait faktörler ile kullanılan frekans filtreleri, analiz zamanı, elektrot yerleşim yerleri gibi teknik faktörlerdir [4]. Bütün bu faktörlerin etkisiyle elde edilen P300 latansları 250-800 ms. gibi geniş bir aralıkta dağılım gösterdiği yapılan çalışmalarda belgelenmiştir [5]. N200 ise genellikle uyarı verildikten sonra 185-350 ms içerisinde oluşan dikkat kapasitesini belirten negatif bir bileşendir [6].

Literatürde dikkatin ölçülmesi için genellikle EEG, elektrookülografi (EOG), elektrokardiyografi (EKG) gibi nörofizyolojik yöntemler ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI), fonksiyonel yakın kızıl ötesi spektroskopisi (fNIRS) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır [7-9]. UP ile dikkat incelemesi üzerine yapılan bazı çalışmalara bakıldığı zaman ise Güven ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kişilere işitsel, görsel, görsel-işitsel eş zamanlı ve görsel-işitsel farklı zamanlı şeklinde 4 farklı Oddball uyaran sistemi uygulamış ve hepsi için ayrı ayrı kayıtlar almıştır. Görsel ve işitsel uyaranlarda P100 dalgasının genlik ve latans durumları incelenmiş, anlamlı bir farklılık elde edilememiştir [10]. Batbat ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile üniversite öğrencisi gençlerde dikkat tiplerini belirlemek amacıyla işitsel uyaranlar üzerine ek bozucuların tespiti sınıflandırma yöntemleri ile gerçekleştirmiştir. Yaptıkları çalışmada Ayrık Dalgacık Dönüşümü ile filtrelenen UP bileşenlerinden P300 dalgasının genlik, latans değeri ve dalgacık katsayı entropi değerleri özellik olarak alınmış ve yapılan sınıflandırma işleminde Destek Vektör Makinelerinin en başarılı sınıflandırmayı yaptığı görülmüştür [11]. Özmüş ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Parkinson hastası kişiler ile sağlıklı kişilerde görsel olaya ilişkin P300 dalgasının genlik ve latans değerlerini incelemiştir. Yapılan bağımsız

örneklem t-testi sonuçlarına göre frontal (Fz), santral (Cz) ve parietal (Pz) bölgelerinde Parkinson hastası kişilerin genlik değerlerinin sağlıklı kontrol grubundan düşük olduğunu ve latans değerleri açısından bir farklılık görülmediğini tespit etmişlerdir [12]. Dikkat ile ilgili çalışmalar incelendiğinde UP'nin belirli bir zaman veya frekans bileşenine odaklanmadan bir bütün halinde değerlendirilmesi gerektiği görülmüştür ve yapılan çalışmalar genel anlamda UP sinyallerinin zaman domeninde belirli pik noktalarında (P100, N200, P300 vb.) genlik ve latans bilgilerinin değerlendirilmesi şeklindedir [13].

Bu çalışmada sağlıklı kişiler ile ALS hastası kişilerin hedef uyaranların dikkat üzerine etkisi incelenmiştir. Bu amaçla Fz, Cz ve Pz kanallarında kaydedilen EEG sinyallerine gömülü vaziyette olan UP elde edilmiştir ve UP bileşenlerinden P300 ve N200 dalgaları genlik ve latans bakımından incelenerek istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

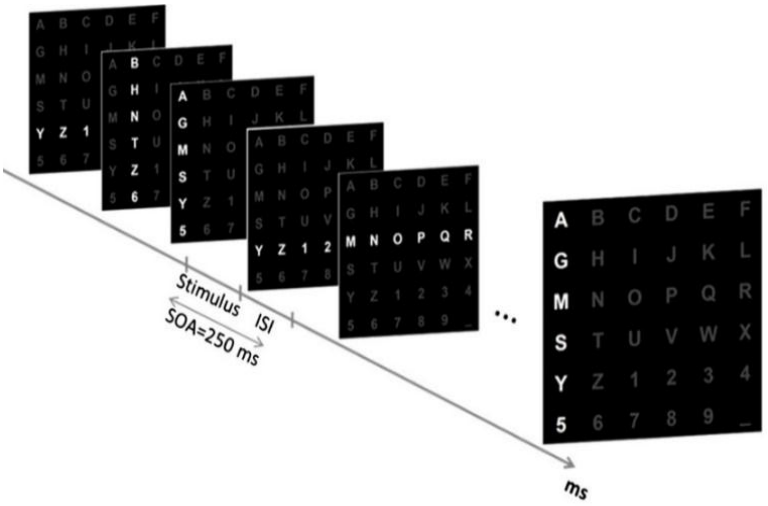
2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Veri Seti Özellikleri

Bu çalışmada kullanılan EEG sinyalleri "bnci-horizon-2020" web sitesinde yayınlanan IRCCS Fondazione Santa Lucia (Roma/İtalya) BCI laboratuvarında kaydedilen [14] ve ALS hastaları için 008-2014, sağlıklı kişiler için 009-2014 numaralı veri kümesinden oluşturulmuştur. ALS hastası olduğu tespit edilen kişiler için EEG sinyalleri, yaş ortalaması (58 ± 12) olan 3 kadın 5 erkek bireyden olmak üzere 8 kişiden elde edilmiştir. Yaş ortalaması (26.8 ± 5.6) olan ve ALS hastası olmadığı tespit sağlıklı 10 kadın bireyin EEG sinyalleri, 8-16 kanaldan (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, Oz, F3, F4, C3, C4, CP3, CP4, P3, P4, PO7, PO8) Ag/AgCl referans elektrot kullanılarak elde edilmiştir. Kayıt sırasında elektrotlar standart 10-10 sistemine göre dizilmiştir ve elektrotların empedansları 10 kOhm değerini aşmamıştır [15]. EEG sinyalleri g.USBamp amplifikatörü (g.MOBILAB, g.Tec, Austria) kullanılarak 256 Hz örnekleme frekansıyla elde edilmiştir ve görsel uyarma, veri toplama işlemleri BCI2000 yazılımı ile gerçekleştirilmiştir [16-19].

2.2 Deney Prosedürü

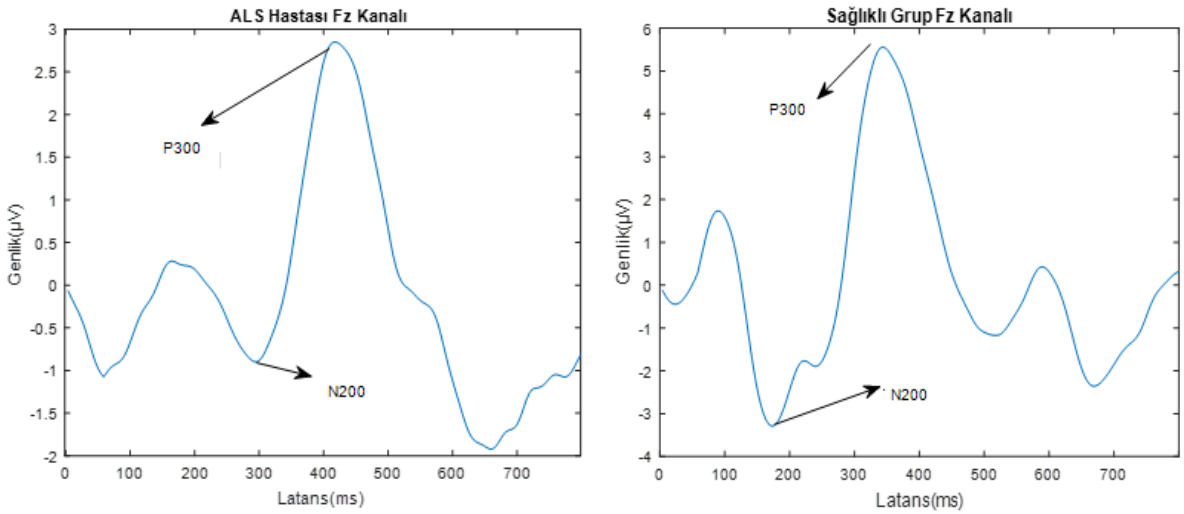
Verilerinin kaydı sırasında deneklere 6×6 tipindeki matris içerisinde harf, rakam ve özel işaretlerin bulunduğu bir eğitim seti sunulmuştur. Her uyarının yanma süresi 125 ms'dir (uyaranın bir satır veya sütunda gösterilme zamanı), her uyarandan sonra bekleme süresi yani bir uyarıcının bitimi ile kendisini izleyen uyarıcının başlangıcı arasındaki süre (Inter Stimulus Interval=ISI) 125 ms'dir. Bir uyaranın başlangıcı ile diğer uyaranın başlangıcı arasındaki zaman aralığı (Stimulus Onset Asynchrony =SOA) 250 ms'dir. Hedef uyaranların birbirine karışmaması için arka arkaya gelecek iki hedef uyaran arası 500 ms'den daha kısa olmayacak şekilde ayarlanmıştır. Kayda başlamadan önce deneğe odaklanması gereken karakterler söylenmiştir. Odaklanılması gereken karakter F ise F'yi içeren 1.satır veya 6.sütunun yanması durumunda hedef uyaran gerçekleşmiş olacaktır. Eğitim seti Şekil 1'de görülmektedir. 6 satır ve 6 sütun olmak üzere 12 vektör rastgele yanmıştır. Hedef uyaran 1 kez satır 1 kez de sütunda olmak üzere her bir hedef karakter için 2 kez görülebilmektedir [16, 17]. Hedef uyaran için 500 adet içerisinde UP bileşeni olan EEG sinyali seçilmiştir. Toplam 3000 adet içerisinde UP bileşeni olan ya da olmayan EEG sinyali ele alınmıştır. Her iki grup için de benzer deney aşamaları uygulanmış ve hedef uyaranların gönderilme olasılığı %16.67 olarak ayarlanmıştır.



Şekil 1. Deneyde kullanılan eğitim seti [17]

3. BULGULAR

Bu çalışmada UP sinyallerinin elde edilebilmesi için benzer çalışmalarda sıklıkla başvurulan ortalama işlemi uygulanmıştır. EEG verilerinden UP'nin çıkartılabilmesi için kullanıcıya belirli sayıda hedef uyaran gönderilerek kaydedilen EEG sinyallerinin ortalaması alınmış ve 0-800 ms arasında pencerelere ayrılarak UP sinyalleri elde edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Ortalaması alınmış UP sinyali

İncelenen özelliklerin hasta ve sağlıklı kişilerin gruplara ayrılmasında anlamlı sonuçlar verip vermediğini analiz etmek için veriler istatiksel olarak test edilmiştir. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini incelemek için %95 güven aralığında Shapiro-Wilk normallik testi uygulanmış ve verilerin normal dağılım göstermediği sonucu elde edilmiştir. İncelenen veriler normal dağılım göstermediğinden dolayı verilere parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Genlik ve latans değerleri ortalama ± standart sapma (X±Sd) olarak ifade edilmiştir. Yapılan istatistik analizler neticesinde anlamlı farklılık gösteren değerler ve bulunan sonuçlar Tablo 3.1'de gösterilmiştir (*$p < 0.05$).

Tablo 3.1. Genlik, latans değerleri (X ± Sd) ve istatistik analiz sonuçları (*p < 0.05)

Bölge	**Test İstatistiği**	**p değeri (P300Genlik)**	**p değeri (P300latans)**	**Kontrol Grup (n=10)**		**ALS Grup (n=8)**	
				P300 Genlik (µv) (X± sd)	**P300 Latans (ms) (X±sd)**	**P300 Genlik (µv) (X±sd)**	**P300 Latans (ms) (X±sd)**
Fz	**Asymp. Sig. (2-tailed)**	0.213	0.045*	4,75(3,99)	407(78,11)	3,25(2,22)	491(94,23)
Cz	**Asymp. Sig. (2-tailed)**	0.008*	0.041*	4,098(2,29)	385(53,98)	2,07(0,73)	478(107,75)
Pz	**Asymp. Sig. (2-tailed)**	0.008*	0.033*	3,25(1,95)	386(53,75)	2,08(0,71)	479(109)
	Test İstatistiği	**p değeri (N200Genlik)**	**p değeri (N200latans)**	**N200 Genlik (µv) (X±sd)**	**N200 Latans (ms) (X±sd)**	**N200 Genlik (µv) (X±sd)**	**N200 Latans (ms) (X±sd)**
Fz	**Asymp. Sig. (2-tailed)**	0.131	0.131	-1,55(0,73)	289(78,67)	-0,92(0,83)	340(70)
Cz	**Asymp. Sig. (2-tailed)**	0.006*	0.009*	-1,725(0,6)	233(54,11)	-0,83(0,46)	333(73,15)
Pz	**Asymp. Sig. (2-tailed)**	0.131	0.002*	-1,7(0,96)	230(50,43)	-0,86(0,74)	343(64)

4. SONUÇ ve TARTIŞMA

Yapılan çalışmada, ALS hastası olduğu tespit edilen kişiler ile sağlıklı kişilerde görsel hedef uyaranların dikkat üzerine etkisi UP sinyallerinin bileşenlerinden olan P300 ve N200 dalgaları elde edilerek genlik ve latans bakımından Fz, Cz ve Pz kanallarında incelenmiştir. Latans bakımından incelendiğinde P300 dalgası Fz, Cz ve Pz kanallarında, N200 dalgası Cz ve Pz kanallarında anlamlı farklılılar gösterirken, genlik bakımından incelendiğinde P300 dalgası Pz ve Cz bölgelerinde, N200 dalgası Cz bölgesinde anlamlı farklılıklar göstermiştir. İleride yapılacak olan çalışmalara ön hazırlık olarak yapılan bu çalışmada daha önce yapılmış olan benzer çalışmalarda olduğu gibi [11-13] görsel hedef uyaranların dikkat üzerine etkisinin analizinde P300 dalgasında genlik ve latans bakımından anlamlı farklılıklar oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

Literatürde yapılmış olan çalışmalarda N200 dalgasının da görsel hedef uyaranların dikkat üzerine etkisi incelenirken P300 dalgası ile birlikte ele alınabileceği, P300 ve N200 arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ve anlamlı farklılıklar gösterdiği önerilmiş [20, 21] ve bu öneri yapılan çalışma ile desteklenmiştir. Elde edilen bu sonuçlardan yola çıkarak ilerleyen çalışmalarda sinyal işleme yöntemleri kullanarak anlamlı farklılığın ortaya çıktığı kanallara ait UP sinyalleri ve EEG sinyallerinden zaman ve frekans ekseninden elde edilen farklı özellikleri kullanarak ALS hastalığının tespiti üzerine sınıflandırma çalışmasının yapılması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

[1] Öztürk, B. (1999). Öğrenme ve öğretmede dikkat. Milli Eğitim Dergisi, 144, 51-58.

[2] Irak, M., & Karakaş, S. (2000). Dikkatin beynin nöroelektrik tepkilerine etkisi. Psikiyatr. Psikol. Psikofarmakol. Derg, 8(3), 182-197.

[3] Ceylan, M.E., "Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri", Şizofreni 2.baskı, İstanbul 347-350, 2002

[4] Polich, J., Ehlers, C. L., Otis, S., Mandell, A. J., & Bloom, F. E. (1986). P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 63(2), 138-144.

[5] Coles, M. G., Smid, H. G., Scheffers, M. K., & Otten, L. J. (1995). Mental chronometry and the study of human information processing.

[6] Dennis, T. A., & Chen, C. C. (2007). Neurophysiological mechanisms in the emotional modulation of attention: the interplay between threat sensitivity and attentional control. Biological psychology, 76(1-2), 1-10.

[7] Colby, C. L. (1991). The neuroanatomy and neurophysiology of attention. Journal of Child Neurology, 6(1_suppl), S90-S118.

[8] Cohen, R. A. (2014). Neuroimaging of Attention. In The Neuropsychology of Attention (pp. 829-889). Springer, Boston, MA.

[9] Latifoğlu, F., İleri, R., Demirhan, S., BEKER, F. G., & Sarıköse, M. Analysis of Effect of Stress to Attention using Galvanic Skin Response, Response Time and Electrooculography signals. Electronic Letters on Science&Engineering, 14(1), 23-31.

[10] Güven, A., Dolu, N., Batbat, T., & Demir, M. (2015). Farklı Dikkat Durumlarının Uyarılmış Potansiyeller Üzerine Etkisinin P100 Dalgası ile Analizi Analysis of the Effect of Different Attention Types on Evoked Potentials by P100 Wave. Tıptekno'15, 15(18), 197-200.

[11] Batbat, T., Güven, A., Dolu, N., & Demir, M. Farklı Dikkat Tiplerinin Uyarılmış Potansiyeller İle Sınıflandırılması Classification of Different Attention Types With Evoked Potentials.

[12] Özmüs, G., Yerlikaya, D., Gökçeoglu, A., Savas, D. D. E., Çakmur, R., Çolakoglu, B. D., & Yener, G. G. (2017). Parkinson Hastalarinda Erken Dönem Kognitif Tutulumun Görsel P300 Yanitlari ile Gösterilmesi. Noro-Psikyatri Arsivi, 54(1), 21.

[13] Güven, A., Dolu, N., Batbat, T., & Demir, M. (2015). İşitsel ve görsel uyaranların bölünmüş dikkate etkisinin P300 dalgası ile analizi. Ulusal Fizyoloji Kongresi, Çanakkale.

[14] Brunner, C., Birbaumer, N., Blankertz, B., Guger, C., Kübler, A., Mattia, D., ... & Ramsey, N. (2015). BNCI Horizon 2020: towards a roadmap for the BCI community.

Brain-computer interfaces, 2(1), 1-10.

[15] Jurcak, V., Tsuzuki, D., & Dan, I. (2007). 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems. Neuroimage, 34(4), 1600-1611.

[16] Riccio, A., Simione, L., Schettini, F., Pizzimenti, A., Inghilleri, M., Olivetti Belardinelli, M., ... & Cincotti, F. (2013). Attention and P300-based BCI performance in people with amyotrophic lateral sclerosis. Frontiers in human neuroscience, 7, 732.

[17] Aricò, P., Aloise, F., Schettini, F., Salinari, S., Mattia, D., & Cincotti, F. (2014). Influence of P300 latency jitter on event related potential-based brain–computer interface performance. Journal of neural engineering, 11(3), 035008.

[18] Aloise, F., Aricò, P., Schettini, F., Riccio, A., Salinari, S., Mattia, D., ... & Cincotti, F. (2012). A covert attention P300-based brain–computer interface: Geospell. Ergonomics, 55(5), 538-551.Geospell", Ergonomics Vol. 55, No. 5, May 2012, 538–551.

[19] Schalk, G., McFarland, D. J., Hinterberger, T., Birbaumer, N., & Wolpaw, J. R. (2004). BCI2000: a general-purpose brain-computer interface (BCI) system. IEEE Transactions on biomedical engineering, 51(6), 1034-1043.

[20] Riccio, A., Schettini, F., Simione, L., Pizzimenti, A., Inghilleri, M., Olivetti-Belardinelli, M., ... & Cincotti, F. (2018). On the Relationship Between Attention Processing and P300-Based Brain Computer Interface Control in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Frontiers in human neuroscience, 12, 165.

[21] KARAGÖZ, M., ALKAÇ, Ü. İ., ERGEN, N., ERADAMLAR, N., & ALPKAN, L. (2005). Majör Depresyonda Elektrofizyolojik (P300) Yöntemler. Düşünen Adam, (18), 120-128