

Dijital miyelinden BOS'suz tanıya: Multipl sklerozda hesaplamalı onarım modeli, gradyan tabanlı optimizasyon ve MR-temelli tanı prototipi

Faz A-B kapsamlı makalesi (v1 + v2 çalışmaları). Araştırma raporu; klinik tavsiye değildir. Simülatör bir hipotez üreticisidir, kanıt değildir. Tanı prototipinde kontrol grubu bulunmadığından özgüllük ölçülmemiştir.

Abstract (English)

Background. Two unresolved problems in multiple sclerosis (MS) motivate this work: (i) remyelination is biologically feasible but every pro-remyelinating agent has so far failed its peer-reviewed phase 2/3 primary endpoint, and (ii) the 2024 McDonald criteria for the first time define diagnostic pathways that do not require cerebrospinal fluid (CSF), yet real-world specificity of these pathways is moderate (57.8 % in a prospective referral cohort).

Methods. We built a "digital myelin" damage/repair simulator (200 axons; structure/conduction layer, delayed Kuramoto network at a 40 Hz carrier, oligodendrocyte-precursor (OPC) ODE repair layer, and a gradient-based repair layer with SGD/momentum/Nesterov/Adam) and ran ten experiments (E1-E10). Version 2 replaced the differentiable surrogate synchrony with a finite-difference gradient on the true Kuramoto order parameter R , added three inflammation-block mechanisms, a human time-scale factor, activity-dependent repair and receptivity-window timing. In parallel we prototyped a CSF-free, 2024-McDonald-based diagnostic pipeline on the open Lesjak 2018 3D-MR-MS dataset (v1: 10 patients, proxy topography; v2: all 30 patients, MNI152 affine atlas topography, composite focal + soft-Dice loss, six optimizers, a probabilistic rule engine with expected-information-gain test ranking, and cross-conformal lesion-count intervals). A targeted 2025–2026 literature update (47 new verified DOIs) was integrated.

Results. Simulator: latency recovered about twice as fast as myelin volume (T90 22 vs 47 days); age lengthened repair 1.3–1.9× without reducing extent, whereas chronic inflammation reduced extent ($0.57 \rightarrow 0.32$ with age). Cold-start gradient repair stalled in a local minimum ($9.4 \pm 6.0/40$ axons with true R); a "blind" thin first wrap (warm start) escaped it ($32.6 \pm 7.9/40$ with true R ; the v1 "40/40" was partly a surrogate artefact). The anti-phase valley appeared only at gamma-band carriers (valley depth 0.00 at 10/20 Hz, 0.05 at 40 Hz, 0.15–0.17 at 80 Hz); local coupling was secondary. A differentiation accelerator ($k_{\text{diff}} \times 2$) had graded partial benefit under Hill/multiplicative block ($0.39 \rightarrow 0.63$; $0.83 \rightarrow 0.97$ at $I = 0.8$) and zero benefit under gate-type block. Its benefit decayed monotonically with lesion age ($+0.26 \rightarrow +0.06$ at 90 days, $\tau_{\text{window}} = 45$ d). Scaling all kinetics by s left extent and T90/ s invariant; extent was set by $\Pi_{\text{window}} = k_{\text{diff}} \cdot \tau_{\text{window}}$. Activity gain shortened recovery by 16 % but did not change the diameter-ordered repair sequence (ρ_d 0.99 $\rightarrow$ 0.84). Diagnosis: with 30 patients, the 13-feature MLP/Adam/composite-loss baseline reached a median voxel Dice of 0.565 (mean 0.469) and lesion-F1 0.354 in patient-level 5-fold CV; ECE fell from 0.055 to 0.009 after Platt scaling. Atlas topography changed infratentorial counts from 101 to 148 and juxtacortical counts from 151 to 1223 (3 mm) or 796 (1 mm contact); the patient-level DIS ≥ 2 decision was met in 30/30 (atlas) vs 25/30 (proxy). Loss composition changed Dice by at most 0.016; AdamW/Adam with the composite loss gave the best Dice (0.470). The probabilistic rule engine yielded a median P(CSF-free pathway | MS) of 0.914 with literature priors, and ranked the central vein sign as the most informative next test in 30/30 patients (median EIG 0.142 bit). Cross-conformal 90 % lesion-count intervals covered 0.93 but had a median width of 142. Infratentorial lesion presence agreed between predicted and consensus masks in only 15/30 patients.

Conclusions. The simulator points to testable hypotheses — a thin, function-blind first wrap as a prerequisite for functional repair; block mechanism as the determinant of drug-response heterogeneity in rim lesions; gamma-band synchrony as the site of a transient anti-phase dip; an approximately exponential decay of treatment benefit with lesion age — but it does not constitute evidence. The CSF-free diagnostic prototype is "fast but not specific": its real obstacles are topography definition, infratentorial detection, susceptibility sequences for the central vein sign, and the absence of control

cohorts. A prospective validation design ($n \approx 440$) with lesion-level topography labels and mandatory T2*-EPI/FLAIR* is proposed.

Özet (Türkçe)

Arka plan. Multipl sklerozda (MS) iki çözülmemiş sorun bu çalışmanın çıkış noktasıdır: (i) remiyelinizasyon (remyelination) biyolojik olarak mümkündür, ancak hiçbir pro-remiyelinizan ajan hakemli faz 2/3 birincil sonlanımını karşılamamıştır; (ii) 2024 McDonald kriterleri ilk kez beyin omurilik sıvısı (BOS) gerektirmeyen tanı yolları tanımlamıştır, ancak bu yolların gerçek kohortlardaki özgüllüğü orta düzeydedir (prospektif sevk kohortunda %57,8).

Yöntem. 200 aksonlu bir "dijital miyelin" hasar/onarım simülatörü kuruldu (yapı/iletim katmanı, 40 Hz taşıyıcılı gecikmeli Kuramoto ağı, oligodendrosit öncül hücre (OPC) ODE onarım katmanı ve SGD/momentum/Nesterov/Adam ile gradyan tabanlı onarım katmanı); on deney (E1-E10) yürütüldü. v2'de türevlenebilir vekil senkroni yerine gerçek Kuramoto düzen parametresi R üzerinde sonlu fark gradyanı kullanıldı; üç inflamasyon-blok mekanizması, insan zaman ölçeği çarpanı, aktivite-bağımlı onarım ve alıcılık penceresi zamanlaması eklendi. Paralel olarak açık Lesjak 2018 3D-MR-MS veri seti üzerinde BOS'suz, 2024 McDonald tabanlı bir tanı hattı prototiplendi (v1: 10 hasta, vekil topografi; v2: 30 hasta, MNI152 afin atlas topografisi, bileşik focal + soft-Dice kaybı, altı optimizier, beklenen bilgi kazancıyla test sıralayan olasılıksal kural motoru ve çapraz-konformal lezyon sayısı aralıkları). 2025-2026 hedefli literatür güncellemesi (47 yeni doğrulanmış DOI) entegre edildi.

Bulgular. Simülatör: latans, miyelin hacminden yaklaşık iki kat hızlı düzeldi (T90 22 ve 47 gün); yaş onarımı $1,3-1,9\times$ uzattı ama kapsamı düşürmedi; kronik inflamasyon kapsamı düşürdü (yaşla $0,57 \rightarrow 0,32$). Soğuk başlangıçlı gradyan onarımı yerel minimumda takıldı (gerçek R ile $9,4 \pm 6,0/40$ akson); "kör" ince ilk sarma (ılık başlangıç) vadiyi aştı (gerçek R ile $32,6 \pm 7,9/40$; v1'in "40/40" sonucu kısmen vekil artefaktıydı). Anti-faz vadisi yalnız gama bandı taşıyıcılarda oluştu (vadi derinliği 10/20 Hz 0,00; 40 Hz 0,05; 80 Hz 0,15-0,17); yerel kuplaj ikincil kaldı. Farklılaşma hızlandırıcısı ($k_{diff} \times 2$) Hill/çarpımsal blokta kademeli kısmi yarar sağladı ($I = 0,8$ 'de $0,39 \rightarrow 0,63$; $0,83 \rightarrow 0,97$; 120. gün kapsamı — E2 ısı haritasındaki 0,42 aynı koşulun 180. gün değeridir), kapı-tipi blokta sıfır. Yararı lezyon yaşıyla tekdüze azaldı ($\tau_{window} = 45$ g: $+0,26 \rightarrow +0,06$, 90 gün gecikme). Tüm kinetik s ile ölçeklenince kapsam ve T90/s değişmedi; kapsamı $\Pi_{window} = k_{diff} \cdot \tau_{window}$ belirledi. Aktivite kazancı toparlanmayı %16 hızlandırdı ama çap-sıralı onarım dizisini değiştirmede (ρ_d $0,99 \rightarrow 0,84$). Tanı: 30 hastada 13-özellikli MLP/Adam/bileşik-kayıp taban çizgisi hasta-düzeyi 5-katlı çapraz doğrulamada medyan voksel Dice 0,565 (ortalama 0,469) ve lezyon-F1 0,354 verdi; Platt ölçekleme ECE'yi 0,055'ten 0,009'a düşürdü. Atlas topografisi infratentoryal sayımı $101 \rightarrow 148$, jukstakortikal sayımı $151 \rightarrow 1223$ (3 mm) ya da 796 (1 mm temas) yaptı; hasta-düzeyi $DIS \geq 2$ kararı atlasla 30/30, vekille 25/30 hastada karşılandı. Kayıp bileşimi Dice'ı en fazla 0,016 değiştirdi; bileşik kayıpla AdamW/Adam en iyi Dice'ı verdi (0,470). Olasılıksal kural motoru literatür önselleriyle medyan $P(\text{BOS'suz yol} \mid \text{MS}) = 0,914$ üretti ve santral ven işaretini 30/30 hastada en bilgilendirici sonraki test olarak sıraladı (medyan EIG 0,142 bit). Çapraz-konformal %90 lezyon sayısı aralıklarının kapsamı 0,93, medyan genişliği 142 idi. Infratentoryal lezyon varlığı tahmin ile konsensüs arasında yalnız 15/30 hastada uyuştu.

Sonuç. Simülatör test edilebilir hipotezlere işaret eder — işlevsel onarım için işleve bakmayan ince ilk sarma ön koşulu; kenar lezyonlarında ilaç yanıtı heterojenliğinin belirleyicisi olarak blok mekanizması; geçici anti-faz çukurunun yeri olarak gama bandı senkronisi; tedavi kazancının lezyon yaşıyla yaklaşık üstel azalması — ancak kanıt oluşturmaz. BOS'suz tanı prototipi "hızlı ama özgül değil"dir: gerçek engeller topografi tanımı, infratentoryal tespit, santral ven işareti için duyarlılık sekansları ve kontrol kohortu yokluğudur. Lezyon-düzeyi topografi etiketleri ve zorunlu T2*-EPI/FLAIR* içeren prospektif doğrulama tasarımı ($n \approx 440$) önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: multipl skleroz; remiyelinizasyon; Kuramoto; oligodendrosit öncül hücre; gradyan tabanlı optimizasyon; McDonald 2024; santral ven işareti; lezyon segmentasyonu; konformal tahmin.

1. Giriş

Multipl skleroz, merkezi sinir sisteminin inflamatuvar-demyelinizan hastalığıdır; hastalık yükünün iki ayrı ucunda iki farklı ve henüz çözülmemiş sorun durur. Birinci sorun **onarım**dır. Miyelin onarımı

(remiyelinizasyon), oligodendrosit öncül hücrelerinin (oligodendrocyte precursor cell, OPC) aktivasyon → toplanma → farklılaşma → sarma → kompaksiyon dizisini izleyen, genç kemirgende yaklaşık üç haftada tamamlanan, insanda da çalışan ancak çoğu hastada farklılaşma aşamasında takılan bir rejenerasyon programıdır (Franklin 2008; Franklin 2017; Kuhlmann 2008). Klinik denemelerde test edilen adaylar içinde yalnızca klemastin (clemastine) birincil elektrofizyolojik sonlanımda anlamlı bir sinyal üretmiş (Green 2017), anti-LINGO-1 (opicinumab) RENEW/SYNERGY/AFFINITY dizisinde birincil sonlanımları ıskalamış (Cadavid 2017; Cadavid 2019; Calabresi 2025), bexaroten MTR sonlanımını karşılamamış (Brown 2021) ve klemastin progresif MS'te zarar sinyali vermiştir (Kocot 2025). 2025-2026 taramamızda hiçbir pro-remiyelinizan ajanın hakemli faz 2/3 birincil sonlanımını karşılamadığı, CNM-Au8'in ALS'de negatif sonuçlandığı görülmüştür (Berry 2025). Alan "biyolojik sinyal var, klinik kanıt yok" noktasındadır ve başarısızlığın nedenleri arasında hasta seçimi, lezyon yaşı, inflamasyon durumu ve biyobelirteç zamanlaması gibi **tasarım** değişkenleri sıkça anılmaktadır (Zuroff 2025; Shirani 2025).

İkinci sorun **tanıdır**. 2024 McDonald revizyonu, MS tanısında ilk kez beyin omurilik sıvısı (BOS; cerebrospinal fluid, CSF) incelemesine ihtiyaç duymayan birden fazla tanı yolu tanımlamıştır: beş topografiden en az dördünde tipik lezyon; ya da en az iki topografide lezyon artı santral ven işareti (central vein sign, CVS) pozitifliği; ya da iki topografi artı tek MR'da eş zamanlı kontrast tutan ve tutmayan lezyon (Montalban 2025). Optik sinir beşinci topografi olmuş, paramanyetik kenar lezyonları (paramagnetic rim lesion, PRL) kriterlere girmiştir. Bu, "tek MR oturumunda tanı" hedefinin kriter düzeyinde meşrulaştığı anlamına gelir. Ancak ilk gerçek kohort verileri, 2024 kriterlerinin tanıyı öne çekerken (medyan tanı süresi 40 vs 84 gün) özgüllüğünün %57,8 (GA %45,4-69,4) düzeyinde kaldığını göstermektedir (Brownlee 2026); radyolojik izole sendromda (RIS) 2023 kriterlerinin özgüllüğü %29'dur (Held 2025). Lomber ponksiyonun hasta yükü küçümsenmemelidir — travmatik iğneyle LP sonrası baş ağrısı 48. saatte hastaların %57'sinde sürmektedir (Vecchio 2019) — ama BOS'suz bir algoritmanın değeri, LP'yi kaldırırken yanlış tanı açığını (yeni MS tanılarının yaklaşık %18'inin doğrulanmaması; Kaisey 2019) büyütmemesine bağlıdır.

Bu iki sorunu birbirine bağlayan üçüncü bir eksen, **gradyan tabanlı optimizasyondur**. Yapay öğrenmede miyelin, spiking sinir ağlarında öğrenilebilir iletim gecikmesi olarak soyutlanmış ve Adam/geri yayılımı eğitilmiştir (Hammouamri 2023; Deckers 2024); hesaplamalı sinirbilimde ise gecikme uyarlaması Kuramoto tipi osilatör ağlarında senkroniyi örgütleyen yerel bir kural olarak formüle edilmiştir (Pajevic 2014; Noori 2020; Park 2020). Lezyon segmentasyonunda aynı optimizasyon aileleri, sınıf dengesizliği altında focal ve Dice kayıplarını eğitmek için kullanılır (Isensee 2020). Dolayısıyla "biyolojik onarım, gradyan tabanlı onarımdan nerede ayrılır?" ve "aynı optimizasyonlar dengesiz bir segmentasyon probleminde nasıl davranır?" soruları tek bir yöntemsel çerçevede ele alınabilir.

1.1 Bu çalışmanın soruları

Bu makale, iki oturumda (v1 ve v2) yürütülen çalışmaları tek bir raporda birleştirir ve şu soruları sorar:

1. Literatürden türetilen biyolojik kısıtlarla kurulan bir "dijital miyelin" simülatörü, demiyelinizan bir lezyonun ağ işlevine etkisini ve onarımı (a) biyolojik OPC dinamiğiyle, (b) gradyan tabanlı optimizasyonla nasıl canlandırır; iki onarım yolu hangi noktalarda ayrışır?
2. Yapay zekâ onarım stratejileri (ılık başlangıç, işlev-farkındalı sıralama, maliyet terimi, zamanlama, frekans bandı) biyolojik mekanizmalara ve insana aktarım yollarına nasıl eşlenir; hangileri test edilebilir hipotez üretir?
3. 2024 McDonald kriterlerinin BOS'suz yollarını tek MR oturumundan hesaplayan bir tanı hattı açık veri üzerinde ne kadar ileri götürülebilir; gerçek darboğazlar kriterin kendisinde mi, uygulamada mı?
4. Gradyan tabanlı optimizasyon yöntemleri (SGD, momentum, Nesterov, Adam/AdamW, L-BFGS) iki problemde — kayıp yüzeyi anti-faz vadileri içeren onarım problemi ve ~%1 pozitifli dengesiz segmentasyon problemi — hangi ortak dersleri verir?

1.2 Kanıt düzeyi ve okuma kılavuzu

Simülatör bir **hipotez üreticisidir**; kalibrasyon verisi yoktur, zaman sabitleri genç kemirgen literatüründen alınmıştır ve insan ölçeği bilinmemektedir. Bu nedenle metinde model sonuçları için "öngörür", "işaret eder", "üretir" fiilleri kullanılmış; "kanıtlar" fiilinden kaçınılmıştır. Tanı prototipinde tüm hastalar MS tanılıdır; kontrol (mimik) kohortu olmadığından **özgüllük ölçülmemiştir** ve rapor

edilen olasılıklar "hasta MS ise BOS'suz yolun karşılanma olasılığı" biçiminde duyarlılık-benzeri niceliklerdir. Metin klinik tavsiye içermez. Bölüm 2 literatür arka planını ve "değişen sonuçları", Bölüm 3 yöntemleri, Bölüm 4 sonuçları, Bölüm 5 tartışmayı, Bölüm 6 sınırlılıkları, Bölüm 7 doğrulama tasarımı verir. Tüm sayısal değerler proje klasöründeki kaynak raporlardan ve CSV tablolarından alınmıştır; eşleme tablosu 07_tutarlılık_kontrolü.md dosyasındadır.

2. Arka plan ve literatür

Bu bölüm, projenin üç literatür sentezini (remiyelinizasyon biyolojisi ve hesaplamalı modeller; tanı manzarası; 2025-2026 güncellemesi) özetler. Kanıt düzeyleri metin içinde belirtilmiştir (RCT / gözlemsel / hayvan / in vitro / model / preprint).

2.1 Remiyelinizasyon biyolojisi: aşamalar, zaman sabitleri, modülatörler

Aşamalar ve zaman ölçekleri. Fokal lizolesitin lezyonlarında genç kemirgende OPC çoğalması ilk 3-5 günde zirve yapar, farklılaşmış oligodendrositler 7-14. günde belirir ve yeni miyelin 14-21. günlerde lezyonu doldurur (Franklin 2008; Sim 2002) (hayvan). OPC'ler sağlıklı dokuda birbirini iten, homeostatik yoğunlukta bir ağ oluşturur; bir hücre ölünce komşuları boşluğu çoğalma ve göçle doldurur (Hughes 2013). Hücre düzeyinde zaman ölçekleri çok daha hızlıdır: tekil oligodendrosit farklılaşmadan sonra yalnızca yaklaşık 5 saatlik bir pencerede yeni internod başlatabilir (Czopka 2013); sarmalama iç dilin spiral ilerlemesiyle, kompaksiyon dıştan içe gerçekleşir (Snaidero 2014). Bu iki ölçek — hücre popülasyonu (günler) ve tekil kılıf (saatler) — simülâtörde ayrı durum değişkenleri gerektirir.

Farklılaşma bloğu. İnsan kronik lezyonlarında OPC'ler çoğu kez lezyona ulaşır ancak farklılaşamaz (Kuhlmann 2008); kronik plaklarda aksonlarla temas eden ama sarmalamayan "pre-miyelinleyen" oligodendrositler bulunur (Chang 2002) (otopsi). Bloğun moleküler bileşenleri LINGO-1 (Mi 2005), Notch/Wnt (Fancy 2009) ve lezyon matriksinde biriken hyaluronandır (Back 2005). Antimuskarinik ilaçların (klemastin) fenotipik taramada farklılaşmayı uyarması (Mei 2014) ve RXR-γ agonizmasının yaşlı sıçanda remiyelinizasyonu hızlandırması (Huang 2011) klinik denemelerin gerekçesidir.

Nöronal aktivite. Optogenetik uyarı oligodendrogenezi ve miyelin kalınlığını artırır (Gibson 2014); kemogenetik aktivite artışı miyelinizasyonu akson-özümlü çoğaltır (Mitew 2018); in vivo nöronal aktivite daha kalın kılıf ve daha uzun internodla fonksiyonel onarımı artırır (Ortiz 2019) ve motor öğrenme remiyelinizasyonu hızlandırır (Bacmeister 2020) (hayvan). Hayatta kalan oligodendrositlerin ürettiği yeni kılıflar daha kısa ve yanlış yerleşimli kalır (Neely 2022). Maladaptif miyelinizasyonun epilepsiyi körükleyebilmesi (Knowles 2022) "daha çok miyelin"in her zaman iyi olmadığını gösterir; modelde hedef senkroni/gecikme optimizasyonudur, miyelin maksimizasyonu değil.

İnce miyelin, kısa internod ve iletim. Remiyelinize aksonların imzası orantısız ince miyelin ve kısaltılmış internodlardır (Blakemore 1974); ince kılıflar zamanla kalınlaşmaz (Duncan 2017). İletim hızını maksimize eden g-oranı Rushton analizinde $\approx 0,6$ (Rushton 1951), MSS hız-hacim-enerji ödünleşimiyle $\approx 0,77$ 'dir (Chomiak 2009); insan beyaz cevherinde MR ile $\approx 0,7$ ölçülür ve MS lezyonlarında yükselir (Stikov 2015). Hız çapla yaklaşık doğrusal artar (Hursh 1939; Waxman 1972); internod kısalmasının hız üzerindeki etkisi normalin $\sim 50\%$ 'sine kadar zayıf, altında belirgindir (Brill 1977; Scurfield 2018). Kritik nokta: ince ve kısa internodlu remiyelinizasyon bile güvenli iletimi geri getirir (Smith 1979) ve aksonu korur (Irvine 2008); demiyelinize segmentte iletim bloğu/yavaşlama Na^+/K^+ iletkenlik dengesine bağlı bifurkasyonla açıklanır (Coggan 2010).

Yaş ve inflamasyon. Yaşlanma remiyelinizasyonun kapsamını değil hızını düşürür (Shields 1999); genç dolaşımdan gelen monositler yaşlı hayvanda onarımı gençleştirir, yani yaş etkisinin en az yarısı OPC-dışıdır (Ruckh 2012); yaşlı fagositlerin kolesterol işleme yetersizliği kronik inflamasyona yol açar (Cantuti-Castelvetri 2018); metformin yaşlı OPC'lerin yanıtını geri kazandırır (Neumann 2019). Miyelin enkazı farklılaşmayı doğrudan engeller (Kotter 2006); mikroglianin M1→M2 geçişi aktivin-A üzerinden farklılaşmayı sürer (Miron 2013) ve erken pro-inflamatuar mikroglianin nekroptozla ölüp yenilenmesi onarımı başlatan bir sıfırlama adımıdır (Lloyd 2019). Kronik aktif ("smoldering"; MR'da paramanyetik kenar) lezyonlarda demir yüklü mikroglia yavaş genişlemeyi sürdürür (Dal-Bianco 2016), bu lezyonlar remiyelinize olmaz ve ≥ 4 PRL taşıyan hastalar daha erken engellilik geliştirir (Absinta 2019). Sentez: akut ve sınırlı inflamasyon onarım için gerekli, kronik inflamasyon onarımın düşmanıdır (Franklin 2022; Klotz 2023). Karbon-14 tarihlemesi MS beyaz cevherinde yeni oligodendrosit üretiminin şaşırtıcı

biçimde düşük olduğunu göstermiştir (Yeung 2019); PET ile ölçülen lezyon-düzeyi onarım indeksi engellilikle ters ilişkilidir (Bodini 2016).

Biyobelirteçler. VEP latansı kemirgen kuprizon de/remiyelinizasyonu ile paralel değişir ve translasyonel ölçüt olarak doğrulanmıştır (Heidari 2019; Cordano 2022); manyetizasyon transfer oranı (MTR) postmortem miyelin içeriğiyle korele ama inflamasyon/ödemden etkilenir (Schmierer 2004); miyelin su görüntülemesi miyelin suyunu izole eder (MacKay 1994; Laule 2006). Simülasyonun bu nedenle iki ayrı gözlenebilir üretmesi gerekir: iletim gecikmesi (VEP vekili) ve miyelin hacmi (MTR/MWI vekili).

2.2 Hesaplamalı miyelin modelleri ve boşluk

Miyelin plastisitesini hesaplamalı olarak ele alan en olgun literatür miyelin "ayarlanabilir iletim gecikmesi" olarak soyutlar: gecikmelerin sinaptik varış zamanlarına göre uyarlanması gecikme varyansını düşürüp senkroniyi artırır (Pajevic 2014; Pajevic 2023); Kuramoto tipi osilatörlerde gecikme uyarlaması osilasyonların kendiliğinden örgütlenmesini sağlar (Noori 2020), aktiviteyi homeostatik koordine eder (Talidou 2022) ve kazanç kontrolü işlevi görür (Lefebvre 2025); insan konektomu üzerinde uyarlanabilir gecikmeler demiyelinizasyona karşı senkroni dayanıklılığı sağlar (Park 2020). Lezyon ölçeğinde reaksiyon-difüzyon modelleri Baló halkalarını (Khonsari 2007; Lombardo 2016) ve plak dinamiğini (Moise 2021) ele alır; OPC popülasyon dinamiği yalnızca glioma bağlamında (Dufour 2018) ve bir 2025 ön baskısında (Weatherley 2025) modellenmiştir. OPC toplanma → farklılaşma → sarma zincirini yaş ve inflamasyon modülasyonu ile, lezyon geometrisi üzerinde çözen ve VEP/MTR benzeri gözlenebilirler üreten kalibre bir model literatürde bulunmamaktadır; simülasyonumuz bu boşluğa yerleşir (26 modelin karşılaştırması 01_hesaplamali_modeler_tablo.csv dosyasındadır).

2.3 Tanı manzarası: 2017'den 2024'e, BOS'un değişen rolü

2017 revizyonu klinik izole sendromda oligoklonal bantların zamanda yayılım (DIT) yerine geçmesine izin vererek tanıyı öne çekti ama LP'ye bağımlı kıldı (Thompson 2018); aynı dönemde MR'a aşırı güvenin yanlış tanının ana kaynağı olduğu gösterildi (Solomon 2016; Solomon 2019). 2024 revizyonu dört yapısal değişiklik getirdi (Montalban 2025): optik sinir beşinci topografi (Vidal-Jordana 2021); BOS kappa serbest hafif zincir indeksi OCB'ye eşdeğer (Leurs 2019; Hegen 2022); ≥ 4 topografide DIT ve BOS gerekmez, ≥ 2 topografide CVS pozitifliği (select-6*) DIT/BOS yerine geçer; RIS belirli koşullarda MS sayılır (Lebrun-Frenay 2020).

CVS ve PRL. CVS, MS lezyonlarının perivenüler doğasını gösterir; NAIMS uzlaşısı dahil etme/dışlama kurallarını standardize etti (Sati 2016); CAVS-MS pilotunda (10 merkez, n = 78, kontrast sonrası 3T FLAIR*) select-6* duyarlılığı %65, özgüllüğü %98 bulundu (Daboul 2023). ≥ 1 PRL, çok merkezli 3T çalışmasında MS/CIS için özgüllük %99,7, duyarlılık ~%24 vermiştir (Maggi 2020a); PRL tanımı ve sekansları 2024 NAIMS uzlaşısıyla standardize edilmiştir (Bagnato 2024). Otomatik CVS okuma (CVSnet: Maggi 2020b; çok merkezli doğrulama: Manning 2024) ve PRL otomasyonu (RimNet: Barquero 2020; QSMRim-Net: Zhang 2022) olgunlaşmaktadır, ancak kamuya açık CVS/PRL etiketli veri neredeyse yoktur.

Segmentasyon. Beyaz cevher lezyon segmentasyonunda uzman konsensüsüne karşı Dice on yıldır 0,6-0,8 bandındadır (Carass 2017; Commowick 2018); Dice lezyon yüküne güçlü bağımlıdır (Weeda 2019); nnU-Net fiilî taban hattır (Isensee 2020; Wiltgen 2024). Yayımlanmış yöntemlerin büyük çoğunluğu klinik iş akışına entegre edilmemiş, dış doğrulama istisnadır (Spagnolo 2023). Pratik ders: DIS'i otomatik hesaplayan bir algoritmada hata, segmentasyondan çok topografik atamada ve küçük yanlış pozitiflerde birikir; jukstakortikal ve infratentoryal bölgeler hem insan hem algoritma için en düşük uyumun olduğu bölgelerdir (Filippi 2019).

Protokol. MAGNIMS-CMSC-NAIMS 2021 uzlaşısı çekirdeği 3D FLAIR, T2 ve kontrast sonrası T1 olarak tanımlar; duyarlılık sekansları "isteğe bağlı" statüsündedir (Wattjes 2021). CVS için en duyarlı 3T sekansı 3D segmentli T2*-EPI'dir (Sati 2014); FLAIR* lezyon ve veni tek görüntüde gösterir (Sati 2012). %40 eşiği FLAIR*/T2*-EPI için kalibredir; 3T SWI'da optimal eşik ~%12 düzeyine iner (Okromelidze 2023).

2.4 2025-2026 güncellemesi ve "değişen sonuçlar"

Hedefli tarama (sistemik API taraması değil; §3.4) 47 yeni doğrulanmış DOI ekledi. Üç bulgu, v1 sentezlerinin vurgusunu değiştirir.

(i) McDonald 2024'ün gerçek kohort özgüllüğü orta düzeydedir. Şüpheli MS ile sevk edilen 274 hastalık prospektif kohortta 2024 kriterleri ilk değerlendirmede daha çok hasta tanıladi (220 vs 172), medyan tanı süresi 84'ten 40 güne indi, duyarlılık %92,6 oldu, ancak özgüllük **%57,8** (GA %45,4–69,4) kaldı (Brownlee 2026). RIS'te 2023 kriterlerinin duyarlılığı %94, özgüllüğü %29'dur (Held 2025). Geç başlangıçlı MS'te (≥ 50 yaş, $n = 115$) yalnızca select-6 ile tanı alan hasta yoktur; OCB ve spinal lezyon select-6'dan üstündür (Tena-Cucala 2025). CAVS-MS post-hoc analizinde nonspesifik/insidental sunumlu 191 katılımcının %19'u başlangıçta 2024 kriterlerini karşıladı ve CVS tanı verimine en büyük katkıyı yaptı (Scharf 2026). Çin kohortunda yalnızca konvansiyonel bileşenlerle 2024 kriterleri %94,0 vs 2017 %90,2 hasta tanıladi (J Neurol 2026). Özgüllük için en güçlü aday CVS + PRL entegrasyonudur: ≥ 6 CVS + ≥ 1 PRL pilot kohortta ($n = 78$) duyarlılık 0,57 / özgüllük 1,00 vermiştir (Toljan 2026); ilk başvuruda ≥ 1 PRL duyarlılık 0,86 / özgüllük 0,90'dır (Renner 2025). Sekans standardizasyonu çözülmemiştir (94 çalışmada geniş değişkenlik; Kerpel 2025), ancak 3T FLAIR* çok merkezli olarak güvenilir (Martin 2025) ve 1,5T FLAIR-T2* füzyon %40 eşliğinde duyarlılık %90 / özgüllük %95 vermiştir (Senturk 2025). **v1'de CVS için yüksek özgüllük vurgusu yapılmıştı; lezyon-düzeyi özgüllük $\neq$ tanı-düzeyi özgüllük.** Tanı prototipinin değer önerisi bu nedenle "hızlı"dır, "özgül" değil.

(ii) Klemastin ve CNM-Au8 için klinik kanıt yoktur. CNM-Au8 ALS platform denemesinde 24 haftada hastalık hızı oranı 0,97 ile yarar göstermemiştir (Berry 2025); VISIONARY-MS uzun izlem, PIPE-307 ve CCMR Two ana sonuçları yalnızca kongre/basın düzeyindedir (DOI'siz; sayı verilmez). Onaylı DMT'lerin remiyelinizan etkisine dair sistematik derleme, histolojik kanıtın yalnızca altı ajan için bulunduğunu ve vekil belirteç değişimlerinin tek başına remiyelinizasyonla açıklanamayacağını belirtir (De Keersmaecker 2025). v1'de "umut vadeden" sınıfta anılan bu ajanlar makalede **"biyolojik sinyal, klinik kanıt yok"** olarak yeniden sınıflanmıştır.

(iii) Aktivite-bağımlı miyelin plastisitesi insanda sağlıklı bireylerde gösterilmiştir, MS'te kontrollü kanıt yoktur. Dört haftalık denge eğitimi 24 sağlıklı gönüllüde çok kontrastlı qMRI ile g-oranı modülasyonu uyumlu miyelin değişimleri üretmiştir (Lehmann 2026); MS'te rehabilitasyonun miyelin ölçütünü birincil sonlanım alan kontrollü RCT'si yoktur (küçük kontrolsüz seri: Abbawi 2025). Nöromodülasyon hayvanlarda internod uzunluğu ve miyelin deseni düzeyinde etki gösterir — düşük yoğunluklu rTMS (Nguyen 2024a), sürekli VNS lizolesitin lezyonunda remiyelinizasyonu %57,4 artırır (Bachmann 2024), göreve eşleştirilmiş VNS kılıf deseninin yeniden kurulmasını sağlar (Huang 2024, preprint) — ancak insan verisi genellikle sınırlıdır (TAURUS: 20 seans iTBS güvenli, MR ölçütleri değişmedi; Nguyen 2024b) ve yaş, nöromodülasyon yanıtını da azaltır (Ong 2025).

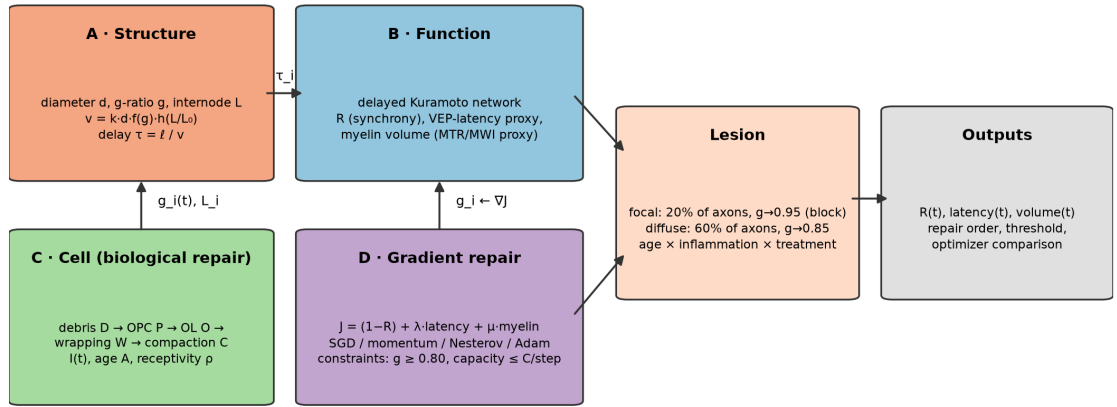
Zamanlama ve elektrofizyolojik köprü. Prodromal serum proteomikinde miyelin hasarı belirteçleri semptomdan ~ 7 yıl önce, aksonal hasardan ~ 1 yıl önce yükselir (Abdelhak 2025a); serum NfL demiyelinizasyon zirvesinde tepe yapar ve etkili remiyelinizasyon sonrası düşer (Abdelhak 2025b). MEG'de MS'te alfa gücü düşer ve lezyon yüzdesi $\rightarrow$ yol-özgül iletim gecikmesi doğrusal eşlemesi (γ parametresi) engelliliği öngörür (Mazzara 2025); MEG'den çıkarılan yayılım gecikmeleri intraserebral uyarılmış potansiyellerle uyumludur (Jedynak 2025). Simülatörün "iletim gecikmesi $\rightarrow$ ağ senkronisi" çıktısı bu çerçeveye doğrudan karşılaştırılabilir.

ALS. ALS'de gri cevher oligodendrositlerinde dejenerasyon ve bozulmuş yenilenme (Kang 2013) ile oligodendrosit laktat desteğinde bozulma (Philips 2013) bilinir; TDP-43 modellerinde OPC proliferasyonu artar ama olgun OL artmaz (Lewis 2025), nöron $\rightarrow$ OL sinyali (NRXN1) bozuktur (Li 2026) ve insan postmortem kaskadında OL değişimleri geç gelir (Wang 2025). Bu kanıtlar §5.4'te aktarılabirlik değerlendirilmesinin temelidir.

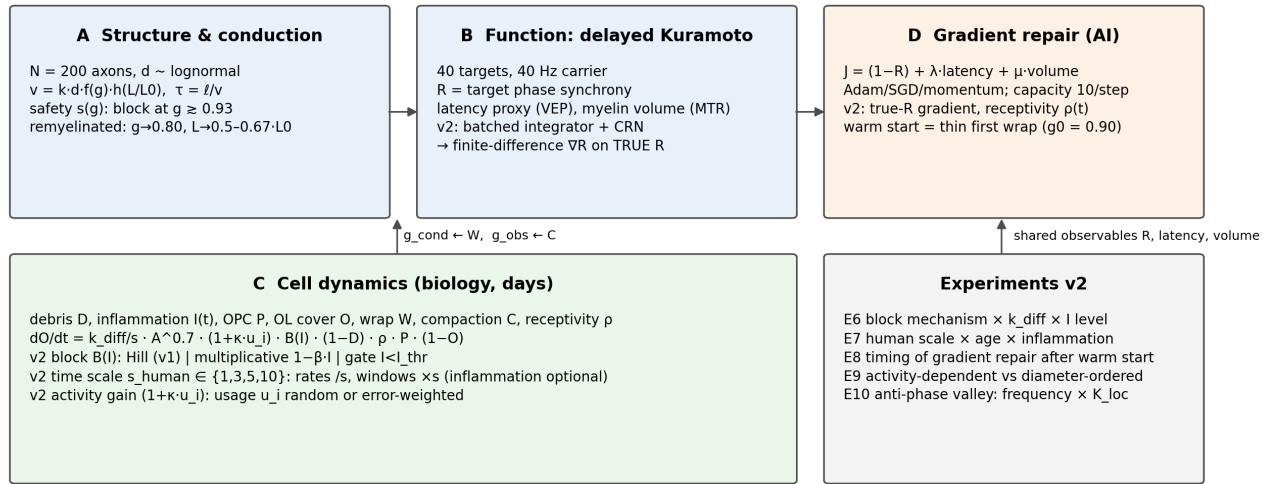
3. Yöntemler

3.1 Dijital miyelin simülatörü: v1 denklemleri ve v2 eklemeleri

Simülatör dört katmandan oluşur (Şekil 1, Şekil 2): (A) yapı ve iletim, (B) işlev (gecikmeli Kuramoto ağı), (C) hücre dinamiği (biyolojik onarım), (D) gradyan tabanlı onarım. Kod saf numpy/scipy'dir (04_dijital_miyelin_model.py, 04v2_dijital_miyelin_model.py); v1 kuramoto_R ile v2 toplu entegratör aynı tohumda birebir aynı R'yi vermiştir ($0,71349 = 0,71349$).



Şekil 1. Simülör v1 şeması: dört katman (A yapı/iletim, B gecikmeli Kuramoto, C OPC hücre dinamiği, D gradyan onarımı) ve ortak gözlenebilirler (R , VEP-latans vekili, miyelin hacmi).



Şekil 2. Simülör v2 şeması: gerçek- R sonlu fark gradyanı (toplu entegratör + ortak rastgele sayılar), üç inflamasyon-blok mekanizması, insan zaman ölçeği s , aktivite kazancı $(1 + \kappa \cdot u_i)$ ve E6-E10 deney ailesi.

Katman A — yapı ve iletim. $N = 200$ akson; çap d_i log-normal (medyan $1,2 \mu\text{m}$, $\sigma = 0,35$); internod uzunluğu $L_0 = 100 \cdot d$; sağlıklı g -oranı $0,70$. İletim hızı

$$v_i = k \cdot c_{\text{MSS}} \cdot d_i \cdot f(g_i) \cdot h(L_i/L_0),$$

$k = 6 \text{ m/s} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ (Hursh 1939), $c_{\text{MSS}} = 0,8$ (Waxman 1972). $f(g)$ Rushton profilidir ($g \geq 0,70$ için $\sqrt{-\ln g}/\sqrt{-\ln 0,70}$; $f(0,80) = 0,79$, $f(0,95) = 0,38$); $h(x)$ internod platosunu ve $x < 0,5$ 'te belirgin düşüşü temsil eder (Brill 1977; Scurfield 2018). İletilen spike oranı $s(g) = 1/(1 + \exp((g - 0,93)/0,012))$: $g = 0,95$ 'te $0,16$ (blok), $0,90$ 'da $0,92$ (Coggan 2010). Gecikme $\tau_i = l_i/v_i$; sağlıklı ağ gelişimsel gecikme uyarlaması ilkesiyle eş zamanlıdır ($\tau_i \approx 6 \text{ ms} \pm 6\%$; Pajevic 2014). Remiyelinize kılıf: $g \rightarrow 0,80$ platosu (Duncan 2017), $L \rightarrow U(0,50; 0,67) \cdot L_0$ yeni OL için (Blakemore 1974), $N(0,45; 0,12) \cdot L_0$ hayatta kalan OL için (Neely 2022); böylece remiyelinize lif hızı sağlığının $\approx 70-77\%$ 'sine döner. Miyelin hacmi (MTR/MWI vekili) $\sum l_i \cdot d_i^2 \cdot (1/g_i^2 - 1)$, sağlıklıya normalize.

Katman B — işlev. 200 kaynak osilatör 40 Hz ortak ritimde faz-kilitli; her akson 8×5 topografik ızgarada bir hedefe ($N_t = 40$) projekte eder:

$$d\theta_j/dt = \omega_j + (K_{\text{ff}}/n_j) \sum_{i \rightarrow j} s_i \cdot \sin(\omega t + \varphi_i - \omega \tau_i - \theta_j) + K_{\text{loc}} \cdot |z| \cdot \sin(\arg z - \theta_j) + \sqrt{(2D)} \cdot \xi,$$

$\omega_j \sim 40 \text{ Hz} \cdot (1 \pm 0,05)$, $K_{\text{ff}} = 25$, $K_{\text{loc}} = 3$ (alt-kritik), $D = 1$; Euler-Maruyama $dt = 0,25 \text{ ms}$, 500 ms , ilk 250 ms atılır. İşlev ölçütü $R = \langle |z| \rangle$ (hedef faz senkronisi); sağlıklı $R = 0,85 \pm 0,03$. Gözlenebilirler: VEP-latans vekili = ortalama $[s_i \cdot \tau_i + (1 - s_i) \cdot \tau_{\text{cap}}]$ ($\tau_{\text{cap}} = 3 \times$ sağlıklı ortalama; bloke lifler cezalandırılır) ve miyelin hacmi. v1'de gradyan katmanı için türevlenebilir vekil R_{surr} (varış-faz

koheransı) kullanıldı; vekil-Kuramoto uyumu geniş aralıkta Spearman 0,70, küçük değişim aralığında 0,10.

Katman C — hücre dinamiği (gün birimi). Her lezyonlu akson için enkaz D , inflamasyon $I(t)$, OPC yoğunluğu P , OL örtüsü O , sarma W , kompaksiyon C ve alıcılık ρ durumları izlenir (Tablo 1). Farklılaşma bloğu $v1$ 'de Hill biçimindedir: $B(I) = 1/(1 + (I/0,5)^6)$. Tedavi kaldırıcıları parametreye eşlenir: klemastin-benzeri $\rightarrow k_diff \times 2$; metformin $\rightarrow A_diff = \max(A, 0,9)^{0,7}$; M2/aktivin-A $\rightarrow 3$. günden sonra $I \times 0,55$; aktivite $\rightarrow k_diff \times 1,3$ ve $L \times 1,2$.

Tablo 1. Katman C denklemleri ve parametreleri (v1) ile v2 eklemeleri; kaynaklar.

Denklem / parametre	Değer	Kaynak / gerekçe
$dD/dt = -k_clear \cdot A \cdot [I/(I+K_I)] \cdot D$	$k_clear = 0,35/\text{gün}$, $K_I = 0,3$	Kotter 2006
$I(t) = [I_base + (I_peak - I_base) \cdot e^{-\max(0,t-3)/\tau_I}] \cdot (1 - e^{-t/0,7})$	düşük 0,30 $\rightarrow$ 0,05 (τ 4 g); geçici 1,0 $\rightarrow$ 0,05 (τ 3 g); kronik/PRL 1,0 $\rightarrow$ 0,80	Miron 2013; Lloyd 2019; Absinta 2019
$B(I) \text{ Hill} = 1/(1 + (I/0,5)^6)$	$B(0,80) = 0,056$	Kuhlmann 2008
$P \rightarrow P_tgt = 1 + 2(1 - W)$; hız $k_rec \cdot A^{0,7} \cdot (1 - 0,6 \cdot r)$	$k_rec = 0,5/\text{gün}$, $k_hom = 0,25/\text{gün}$	Hughes 2013; Franklin 2008
$dO/dt = k_diff \cdot A^{0,7} \cdot B(I) \cdot (1 - D) \cdot \rho \cdot P \cdot (1 - O)$	$k_diff = 0,12/\text{gün}$	Franklin 2008; Sim 2002
$dW/dt = k_wrap \cdot \max(O - W, 0)/(d/d_ref)$	$k_wrap = 1/6 \text{ gün}^{-1}$	Czopka 2013; Snaidero 2014
$dC/dt = (W - C)/\tau_comp$	$\tau_comp = 8 \text{ gün}$	Snaidero 2014
$d\rho/dt = -(1 - O) \cdot \rho/\tau_window$	$\tau_window = 45 \text{ gün}$ (varsayım)	Back 2005; Chang 2002
PRL kenar genişlemesi: $\lambda \cdot \max(0, \bar{I} - 0,5)$	$\lambda = 0,002$ (kalibre değil)	Dal-Bianco 2016
Yaş $A \in [0,1]$: OPC hızları $\propto A^{0,7}$, temizlik $\propto A$	$A = 0,4 \rightarrow 1,9 \times$ yavaş	Shields 1999; Ruckh 2012
v2: B çarpımsal $= \max(0, 1 - \beta \cdot I)$	$\beta = 1,0$; $B(0,8) = 0,20$	Miron 2013; Lloyd 2019 (değer varsayım)
v2: B kapı $= 1$ ($I < I_thr$), 0 ($I \geq I_thr$)	$I_thr = 0,5$	Kuhlmann 2008; Absinta 2019
v2: insan zaman ölçeği s_insan (hızlar /s, zaman sabitleri $\times s$)	1, 3, 5, 10 (varsayım)	Franklin 2017; Yeung 2019; Bodini 2016
v2: aktivite kazancı $(1 + \kappa \cdot u_i)$, $u_i \in [0,1]$	$\kappa = 0, 1, 3$	Gibson 2014; Mitew 2018
v2: τ_window taraması	20-90 gün	Back 2005; Chang 2002
v2: taşıyıcı frekans (E10)	10, 20, 40, 80 Hz	Pajevic 2014; Noori 2020
v2: K_loc (E10)	3, 8, 12, 18	Park 2020
v2: sonlu fark eps (gerçek R)	10^{-3} (eps 10^{-3} vs $3 \cdot 10^{-3}$ gradyan Spearman 0,999)	bu çalışma

Boyutsuz gruplar (v2): $\Pi_window = k_diff \cdot \tau_window = 5,4$; $\Pi_infl = k_diff \cdot \tau_I = 0,36$; $\Pi_clear = k_clear/k_diff = 2,9$; $\Pi_wrap = k_wrap/k_diff = 1,4$. Öngörü: tüm kinetik s ile ölçeklenirse kapsam ve T90/s değişmez; yalnız Π_infl değişirse enkaz temizliği/farklılaşma yarışı bozulur. Aktivite-bağımlı onarım (v2): $dO/dt = (k_diff/s) \cdot A^{0,7} \cdot (1 + \kappa \cdot u_i) \cdot B(I) \cdot (1 - D) \cdot \rho \cdot P \cdot (1 - O)$; u_i "random" (Beta(2,2)) veya "error" (gecikme hatasıyla orantılı — işlev-farkındalı eğitimin idealize hâli).

3.2 Gradyan katmanı ve optimizierler

v1. Parametre g_i (tüm aksonlar); kayıp $J(g) = (1 - R_surr) + \lambda \cdot (\text{latans}/\text{latans}_0) + \mu \cdot \text{hacim}$, $\lambda = 0,2$, $\mu = 0,02$. Gradyan merkezi sonlu fark (400 vekil değerlendirmesi/adım). Optimizierler elle yazılmış numpy: SGD, momentum (0,9), Nesterov, Adam ($\beta = 0,9/0,999$), Adam + Gauss gürültüsü; $lr = 0,01$, SGD ailesinde ilk adım RMS güncellemesi lr 'ye eşitlenir. Kısıtlar: lezyonlu $g \in [0,80; g_les]$, sağlıklı $g \in [0,55; 0,95]$; **OPC kapasitesi:** adım başına en büyük $|\nabla J|$ taşıyan 10 akson güncellenir. Onarım başlayınca $L \rightarrow 0,6 \cdot L_0$. Soğuk başlangıç $g_0 = 0,95$ (blok), ılık başlangıç $g_0 = 0,90$ ("kör" ince ilk sarma).

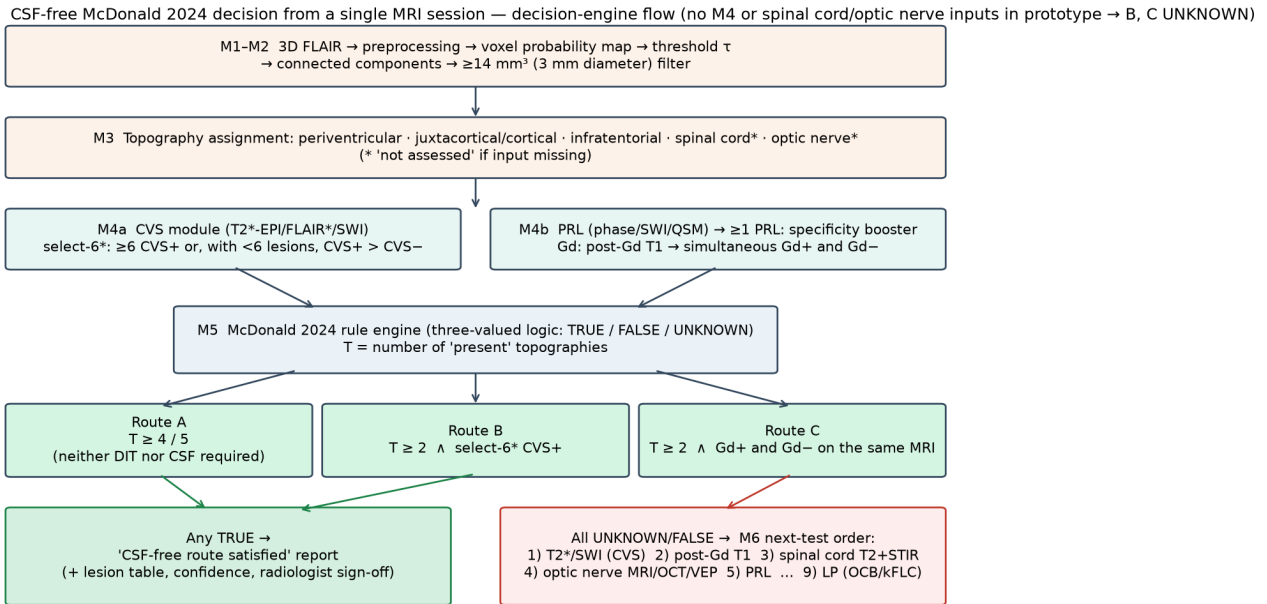
v2 — gerçek-R gradyanı. Kayıp doğrudan gecikmeli Kuramoto R üzerinde: $J(g) = (1 - R_Kuramoto(g)) + \lambda \cdot \text{latans}(g)/\text{latans}_0 + \mu \cdot \text{hacim}(g)$. Toplu entegratör B parametre kümesi için sistemi aynı başlangıç fazı ve aynı gürültü dizisiyle eş zamanlı entegre eder (ortak rastgele sayılar, CRN); merkezi sonlu fark eps = 10^{-3} ; yalnız lezyonlu aksonlar güncellenir ($B = 2 \cdot 40 + 1 = 81$; $\approx 0,3$ s/gradyan; $N = 200$ korunmuştur). Gerçek-R ve vekil-R gradyanları aynı noktada Spearman 0,49

uyumludur (lezyon durumu, tohum 0). E8'de adım = 1 gün, gradyan onarımı t_{gecikme} gününde başlar ve adım $\rho_i(t) = \exp(-t/\tau_{\text{window}})$ ile çarpılır. ER/E8/E10'da yalnız Adam kullanılmıştır.

Deney ailesi. v1: E1 odaksal (%20 akson, $g \rightarrow 0,95$) vs yaygın (%60, $g \rightarrow 0,85$) lezyon; E2 yaş $\times$ inflamasyon (180 gün); E3 tedavi kaldıraçları ($A = 0,6$, 120 gün); E4 optimizier $\times$ başlangıç $\times$ biyolojik sıra ve μ testi; E5 parçalı demiyelinizasyonda senkroni eşiği (K_{loc} 3/12/18). v2: ER vekil vs gerçek R; E6 blok mekanizması $\times k_{\text{diff}} \times I$ ($A = 0,6$, kronik profil, 120 gün); E7 s $\times$ yaş $\times$ inflamasyon ve τ_{window} (180's gün); E8 gradyan onarımı zamanlaması (gerçek R, 180 gün) ve E8b biyolojik katmanda geç tetikleyici (kronik $I = 0,8$, $A = 0,6$); E9 aktivite-bağımlı vs çap-sıralı (odaksal, geçici I , $A = 1$, 120 gün); E10 anti-faz vadisi: frekans $\times K_{\text{loc}}$. Tüm deneyler 5 tohum (ağ geometrisi ve Kuramoto gürültüsü), 10 işlemci; ortalama $\pm$ SS.

3.3 BOS'suz tanı prototipi: v1'den v2'ye

Prototip, 2024 McDonald kriterlerinin BOS gerektirmeyen üç yolunu — (A) $\geq 4/5$ topografi; (B) ≥ 2 topografi + select-6* CVS; (C) ≥ 2 topografi + tek MR'da eş zamanlı Gd+/Gd- — tek MR oturumundan hesaplayan altı modüllü bir karar mimarisidir: [M1] ön işleme, [M2] lezyon segmentasyonu, [M3] topografi atama, [M4] CVS/PRL arayüzü (girdi yoksa "değerlendirilmedi"), [M5] kural motoru, [M6] belirsizlik/kalibrasyon/sonraki test (Şekil 3). Çıktı "MS / MS değil" değil, "hangi yol karşılandı, hangi kanıt eksik, eksik kanıtı en ucuz kapatacak test hangisi" biçiminde yapılandırılmış rapordur. Kural motoru öğrenilmiş parametre içermez.



Şekil 3. Kural motoru akışı (v1): segmentasyon → bileşen filtresi → topografi → üç değerli (DOĞRU/YANLIŞ/BİLİNMIYOR) yol değerlendirmesi → eksik girdi listesi ve sonraki test önerisi.

Veri. Lesjak 2018 3D-MR-MS (Lesjak 2018; CC-BY, tek 3T tarayıcı), GitHub aynası muschellij2/open_ms_data. v1: patient01-10 (eğitim 01-06, test 07-10). v2: 30/30 hasta (FLAIR, T1W, konsensüs maskesi, beyin maskesi; eksik dosya 0; toplam 1,1 GB). Tüm hastalar MS tanılıdır → özgüllük ölçülemez.

Ön işleme [M1]. 3D FLAIR (192×512×512 @ 0,8×0,47×0,47 mm) 1 mm izotropik yeniden örnekleme (görüntüler lineer, maskeler en yakın komşu); beyin-içi robust z-skor (medyan/MAD). Voksel özellikleri: 13 özellik (robust z, Gauss $\sigma = 1/2/4$, -LoG $\sigma = 1/2$, gradyan, yerel kontrast, normalize koordinatlar, merkez ve yüzey uzaklığı); v2'de + 2 atlas uzaklığı (ventrikül, korteks; yalnız ablasyonda, bkz. §4.3.5 uyarısı). Bağlı bileşenler 26-komşuluk; $\geq 14 \text{ mm}^3$ (3 mm çap) filtresi hem tahmin hem konsensüs tarafına uygulanır.

Atlas topografi [M3, v2]. T1W ($\sigma = 20 \text{ mm}$ Gauss oranıyla kaba bias düzeltilmesi) → MNI152 1 mm şablonuna çok çözünürlüklü afin kayıt (SimpleITK, Mattes MI, 3 seviye). MNI etiketleri: ventrikül (beyin içi, GM $< 0,3$ ve WM $< 0,3$, T1 karanlık, yüzeyden $> 10 \text{ mm}$, merkezî kutu; şablonda 19,1 mL), infratentoryal (serebellum u beyin sapı kutuları; şablon beyninin %12,6'sı), korteks (GM $\geq 0,5$). Etiketler ters afinle hasta uzayına taşındı. Hasta-özü rafinasyon gerekli oldu: ventrikül önseli 5 mm

geniştirilip hasta FLAIR'inde BOS-benzeri voksellerle kesiştirildi (30/30 başarılı; final medyan 22,7 mL); korteks için hasta T1'inde 3-sınıf k-ortalama GM sınıfı n atlas kortikal bölge (≤ 10 mm) – ventrikül – lezyon – infratentoryal, ≥ 1000 mm³ bileşenler (medyan 275 mL). Topografi tanımları: periventriküler ≤ 3 mm ventriküle, jukstakortikal ≤ 3 mm (ve alternatif ≤ 1 mm temas) kortekse, infratentoryal = infratentoryal vokal oranı. v1'de bunların yerine geometrik vekiller kullanılmıştı (ventrikül: merkezî, derin, FLAIR z < -1; jukstakortikal: beyin yüzeyine ≤ 3 mm; infratentoryal: S-I alt %25 $\wedge$ A-P arka %55).

Kayıp fonksiyonları ve dengesizlik [M2]. Pozitif vokal oranı $\pi \approx 0,024$ (1 mm uzayda; tam veride $\sim 1\%$). BCE'de toplam gradyanın $\approx 97,6\%$ 'sı negatiflerden gelir; focal kayıp ($\gamma = 2$) iyi sınıflanmış voksellerin katkısını $(1 - p_t)^{\gamma}$ ile bastırır ama kalibre olmayan olasılık üretir; soft Dice dengesizlikten doğal olarak etkilenmez ama parti bileşimine bağlı, aşırı güvenli ve daha az dışbükeydir. v1: focal ($\gamma = 2$, $\alpha_{\text{pos}} = 0,75$) ve soft Dice ayrı ayrı. v2: bileşik $L = \text{focal}(\gamma) + \lambda \cdot \text{softDice}$, $\lambda \in \{0, 0,25, 0,5, 1, 2\}$, $\gamma \in \{0, 1, 2, 3\}$ (E1); ana konfigürasyon $\gamma = 2$, $\lambda = 1$. Dengesizlik stratejileri (E3): 1:4 alt-örnek (sub4), 1:10 (sub10), tam veri + pozitif ağırlık (full_w, disk akışı).

Modeller ve optimizeler. Lojistik regresyon (LR, 14 parametre) ve MLP (64 gizli ReLU); numpy ile elle yazılmış. v1: SGD (lr 0,3), momentum/Nesterov 0,9 (lr 0,03), Adam (lr 0,01), L-BFGS (scipy, tam parti); 20 tam veri geçişi; tohum LR 5, MLP 2. v2 (E2): SGD, momentum, Nesterov, Adam, AdamW, L-BFGS $\times$ {focal, soft Dice, bileşik}; MLP-64, 1:4 alt-örnek, 8 epok / L-BFGS 8 fonksiyon değerlendirmesi; 5 kat $\times$ 2 tohum (ana konfigürasyon 3 tohum). Bölme: 30 hasta, kat = sıra mod 5 (6 test hastası/kat); kalan 24'ün 20'si uydurma, 4'ü kalibrasyon (eşik τ ızgarası 0,10-0,99 ile Dice-maksimizasyonu; Platt a·logit + b). Metrikler test hastalarında: vokal Dice (≥ 14 mm³ sonrası), lezyon-bazlı F1 (26-komşuluk), mutlak hacim hatası, ECE (15 kutu), Brier.

Lezyon-düzeyi matris ve spektral özellikler (v2, tanımlayıcı). Şekil kovaryansı özdeğerleri (uzama $\sqrt{(\lambda_1/\lambda_3)}$, düzlemsellik $\sqrt{(\lambda_2/\lambda_3)}$; vokal ayrıklaştırma varyansı 1/12 mm² eklenir), ana eksen-ventrikül doğrultusu açısı, GLCM doku ölçütleri, hasta düzeyinde k-NN ($k \leq 5$, $\sigma = 20$ mm) graf Laplasyeni Fiedler değeri, spektral boşluk ve entropi. Kontrol grubu olmadığından ayırım gücü iddia edilmez.

Olasılıksal kural motoru [M5-M6, v2]. Lezyon i için p_i = kalibre segmentasyon olasılığı ortalaması (konsensüs senaryosunda 1); topografi olasılığı $q_{\text{PV}} = \sigma((3 - d_{\text{vent}})/1 \text{ mm})$, $q_{\text{JC}} = \sigma((3 - d_{\text{korteks}})/1 \text{ mm})$, q_{IT} = infratentoryal vokal oranı; $P(\text{topografi var}) = 1 - \prod(1 - p_i \cdot q_i)$. Ölçülmeyen topografiler MS-koşullu literatür önselleriyle: omurilik lezyonu beyin lezyon sayısına göre %12 / %21 / %45 (0 / 1-8 / ≥ 9 ; Dalton 2003); optik sinir tutulumu %40,2 (Vidal-Jordana 2023); select-6* CVS duyarlılık 0,65 / özgüllük 0,98 (Daboul 2023); eş zamanlı Gd+/Gd- 0,25 (kaynaklandırılmadı; duyarlılık analizi 0,10-0,40); PRL duyarlılık 0,24 / özgüllük 0,997 (Maggi 2020a) yalnız özgüllük artırıcı. Topografi sayısı Poisson-binom; $P(A) = P(n \geq 4)$; $P(\text{BOS'suz yol}) = P(n \geq 4) + P(2 \leq n \leq 3) \cdot [1 - (1 - p_{\text{CVS}})(1 - p_{\text{Gd}})]$. Beklenen bilgi kazancı $EIG(\text{test}) = H(Y) - E[H(Y | \text{sonuç})]$, $Y = \text{"BOS'suz yol karşılanır"}$; sıralama EIG / 10 dk tarama süresiyle (CVS 6 dk, optik sinir 8, omurilik 10, Gd 10). Bu olasılıklar duyarlılık-benzeridir; MS/MS-olmayan ayırımı yapılmaz.

Konformal lezyon sayısı aralığı. Skor $|n_{\text{konsensüs}} - n_{\text{tahmin}}|/(n_{\text{tahmin}} + 1)$; her hasta için kalibrasyon = diğer katların 24 hastası (çapraz-konformal, yaklaşık geçerli), $\alpha = 0,10$.

3.4 Literatür yöntemi

Faz 1'de iki sentez (remiyelinizasyon: 126 doğrulanmış DOI; tanı: 81 doğrulanmış DOI) OpenAlex/CrossRef aramaları ve tam metin erişimiyle üretildi. 2025-2026 güncellemesi (47 yeni DOI) **hedefli aramadır, sistematik API taraması değildir**: sandbox kısıtı nedeniyle web araması + makale-getirme (CrossRef/PMC çözümlemesi) kullanıldı; her DOI tek tek çözümlenip başlığı doğrulandı; üç kaynaktan ilk yazar adı doğrulanamadı (dergi adıyla anıldı). Yalnızca kongre özeti/basın bülteni düzeyindeki sonuçlar (CAVS-MS ana sonuçları, VISIONARY-MS uzun izlem, PIPE-307, CCMR Two) DOI'siz "yayımlanmamış" etiketiyle anıldı ve bunlar için sayısal iddia yapılmadı. Bu makaledeki her DOI kaynak raporlarda bulunmaktadır (otomatik kontrol: 07_tutarlılık_kontrolü.md).

3.5 Yürütme ortamı

conda ms-research (Python 3.12; numpy, scipy, pandas, matplotlib, scikit-image, nibabel, SimpleITK, nilearn). v2 oturumunda sandbox çekirdeği başlatılamadığı için tüm kod aynı makinede sistem Python 3.12 (numpy 1.26.4, scipy 1.11.4, pandas 2.1.4) ile çalıştırıldı; model saf numpy/scipy olduğundan sonuçlar ortamdaki bağımsızdır. CPU-only; 12 çekirdek.

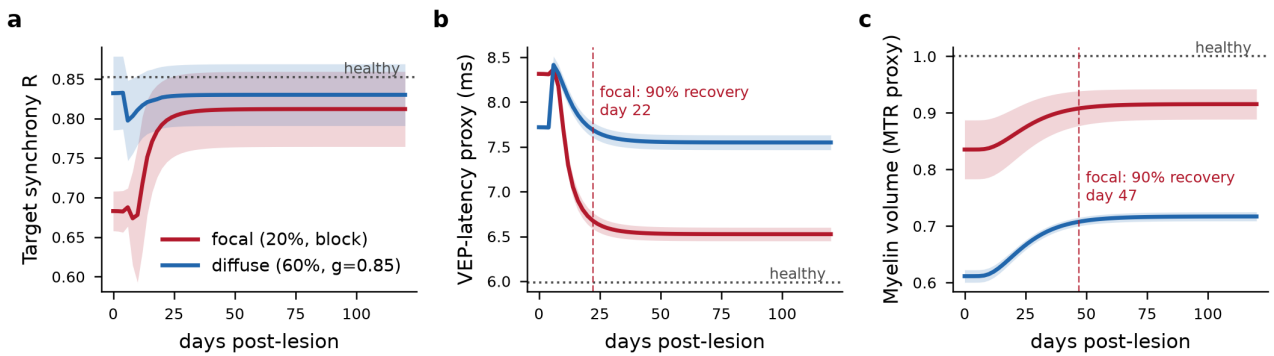
4. Sonuçlar

Tüm simülatör değerleri 5 tohum üzerinden ortalama $\pm$ SS'dir; Katman C'de tohumlar arası varyans çok küçüktür (O dinamiği $I(t)$ verildiğinde neredeyse deterministik), bu nedenle E6/E7/E8b SS'leri gerçek belirsizliği temsil etmez (§6).

4.1 Simülatör v1 (E1-E5) ve v2 ile düzeltmeler

E1 — Odaksal vs yaygın lezyon; iki gözlenebilirin ayrışması (Şekil 4). Odaksal lezyonda (%20 akson, $g \rightarrow 0,95$) R sağlıklı 0,852'den $0,683 \pm 0,025$ 'e düştü, 120. günde $0,812 \pm 0,047$ 'ye döndü; latans $5,99 \rightarrow 8,31 \rightarrow 6,53 \pm 0,08$ ms. Latans %90 düzelleme günü (T90) $22 \pm 1,4$, miyelin hacmi T90 $47 \pm 1,8$: latans, hacimden $\approx 2\times$ hızlı düzelir — ince ilk sarma iletimi geri getirir, kompaksiyon MTR sinyalini geç yükseltir. Kalıcı latans artışı (6,53 vs 5,99 ms; lif başına $+\%45 \pm 5$) $g \approx 0,80$ ve $L \approx 0,54 \cdot L_0$ 'dan kaynaklanır. Yaygın hafif hasarda (%60, $g \rightarrow 0,85$) R neredeyse etkilenmez ($0,832 \rightarrow 0,830$) ama latans kalıcı yüksek kalır ($7,72 \rightarrow 7,55$ ms). Miyelin hacmi hiçbir koşulda sağlıklıya dönmez ($0,916 / 0,717$).

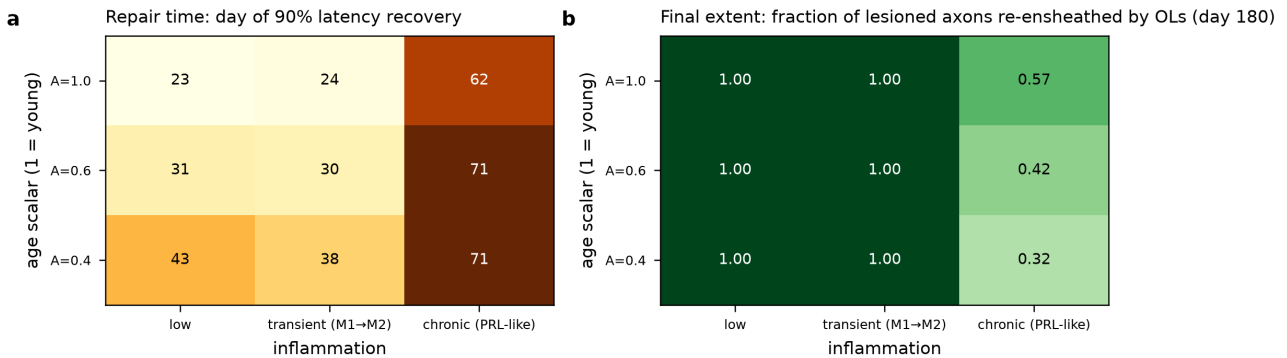
Latency recovers fast via a thin first wrap; myelin volume recovers slowly via compaction ($n=5$ seeds, mean $\pm$ SD)



Şekil 4. E1 — Odaksal ve yaygın lezyonda R, latans vekili ve miyelin hacmi yörüngeleri; latans T90 22 gün, hacim T90 47 gün (5 tohum, ortalama $\pm$ SS).

E2 — Yaş $\times$ inflamasyon (Şekil 5). Düşük/geçici inflamasyonda yaş T90'ı uzatır (düşük: $23 \rightarrow 31 \rightarrow 43$ gün; $A = 1,0 / 0,6 / 0,4$) ama kapsamı değiştirmez (1,00). Kronik PRL profilinde kapsam düşer ve yaşla etkileşir: **0,57 / 0,42 / 0,32**; lezyon $40 \rightarrow 57$ aksona genişledi ($+\%43$), latans 7,5–8,2 ms'de kaldı. Bu etkileşim τ_{window} varsayımına bağlıdır.

Age prolongs repair time; chronic inflammation lowers final extent ($n=5$ seeds, focal lesion)



Şekil 5. E2 — Yaş (A) $\times$ inflamasyon profili ısı haritası: latans T90 (gün) ve remiyelinizasyon kapsamı; kronik profilde yaş $\times$ inflamasyon etkileşimi.

E3 — Tedavi kaldırıcıları (Şekil 6; $A = 0,6$, 120 gün).

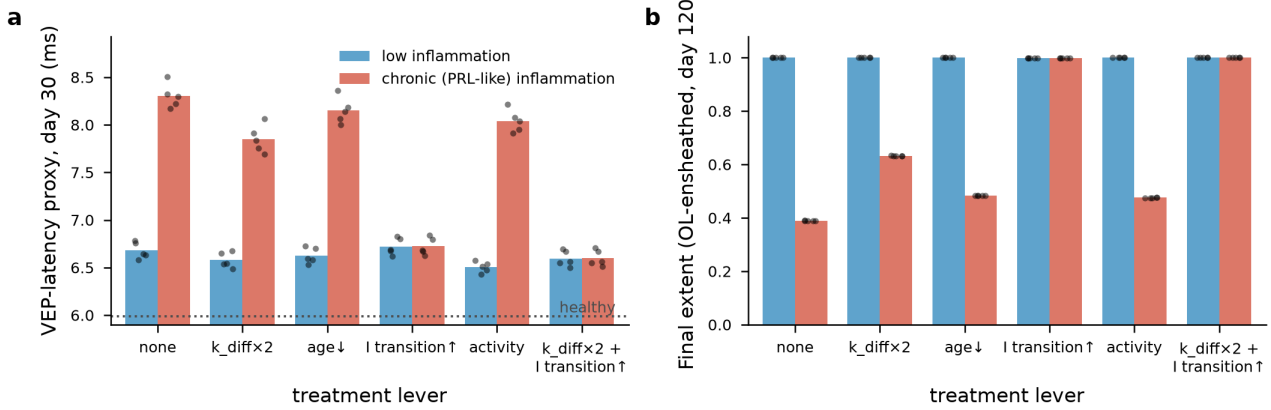
Tablo 2. E3 tedavi kaldırıcıları: düşük-inflamasyon lezyonda latans (30. gün) / T90; kronik PRL lezyonunda latans (30. gün) / nihai kapsam.

Kaldıraç	Düşük I: latans (ms) / T90 (g)	Kronik PRL: latans (ms) / kapsam
yok	6,68 / 31	8,30 / 0,39

Kaldıraç	Düşük I: latans (ms) / T90 (g)	Kronik PRL: latans (ms) / kapsam
k_diff × 2 (klemastin-benzeri)	6,58 / 23	7,85 / 0,63
yaş ↓ (metformin-benzeri)	6,63 / 27	8,15 / 0,48
I geçişi ↑ (M2/aktivin-A)	6,72 / 33	6,72 / 1,00
aktivite (k_diff ↑, L ↑)	6,50 / 25	8,04 / 0,48
k_diff × 2 + I geçişi ↑	6,59 / 25	6,60 / 1,00

Farklılaşma hızlandırıcıları düşük-inflamasyon lezyonda T90'ı 31 → 23 güne kısaltır; aktivite tek başına nihai latansı düşüren tek kaldıraçtır (L ↑). PRL-benzeri lezyonda k_diff × 2 **tamamen etkisiz değildir** (0,39 → 0,63) — Faz 1 tahmininin "neredeyse etkisiz" beklentisi kısmen çürütüldü; tam etkisizlik eşik-tipi blok gerektirir (E6). İnflamasyon geçişini hızlandırmak PRL'de belirleyicidir (0,39 → 1,00); M2 kaldıraç düşük-inflamasyon lezyonda hafif zararlıdır (T90 31 → 33) çünkü enkaz temizliği için gereken I'yi de düşürür.

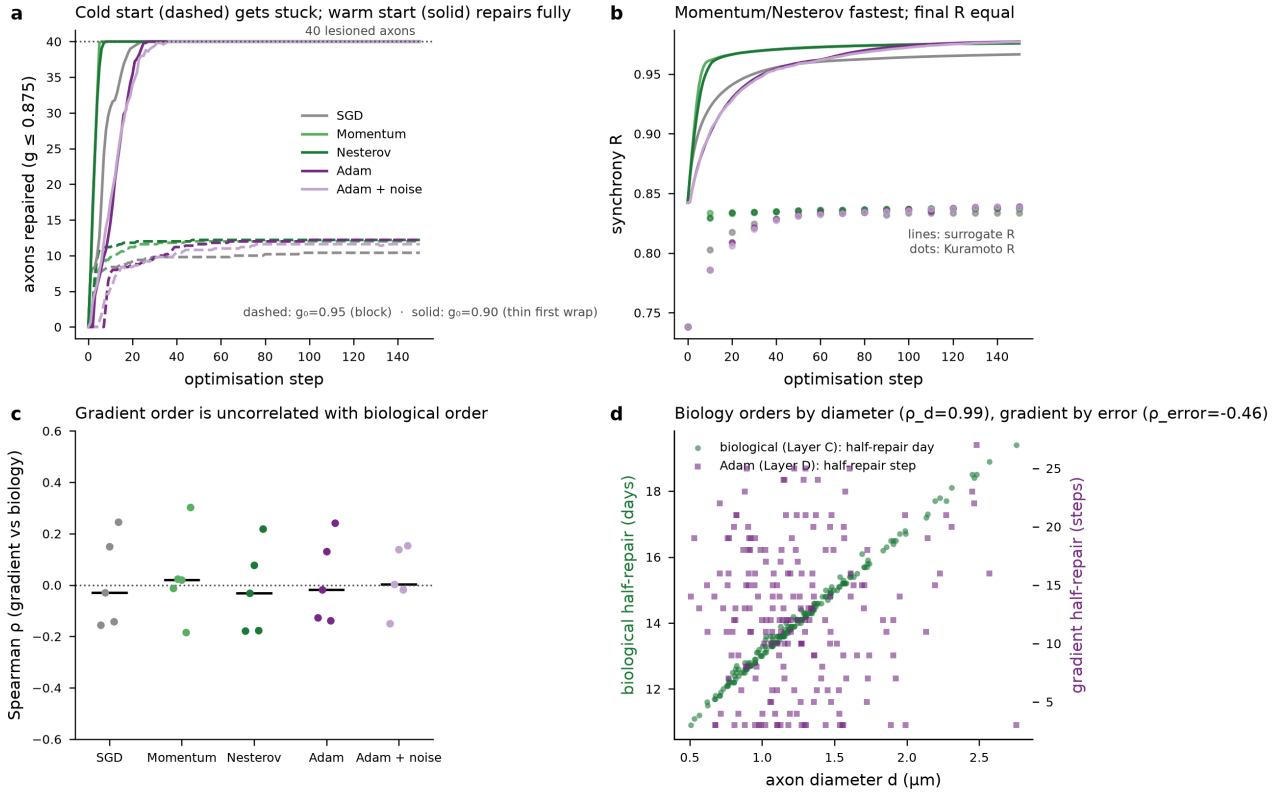
Differentiation accelerators weaken in the PRL-like lesion; the inflammation transition is decisive in PRL (age A=0.6; n=5 seeds)



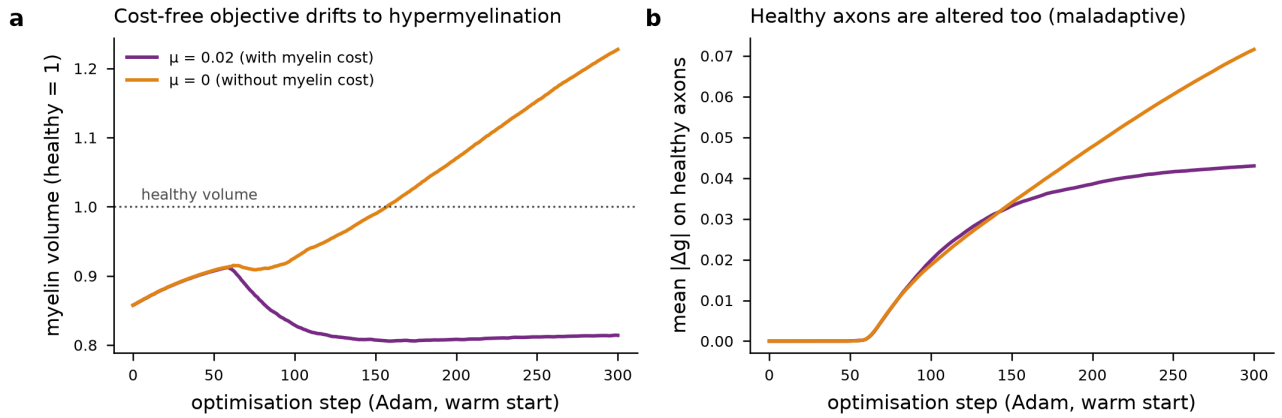
Şekil 6. E3 — Tedavi kaldıraçlarının düşük-inflamasyon ve kronik PRL lezyonunda latans ve kapsam üzerindeki etkisi (A = 0,6, 120 gün).

E4 — Optimizer karşılaştırması ve biyolojik sıra (Şekil 7, Şekil 8). Soğuk başlangıçta ($g_0 = 0,95$) beş optimizer de takılır: 150 adımda 10–12/40 akson (SGD $10,4 \pm 1,9$; Adam $12,2 \pm 2,8$), R 0,72–0,74, latans 7,8 ms. Neden: 40 Hz'de $g = 0,95$ 'te $\tau = 15,7$ ms → sağlıklıya göre $\approx 140^\circ$ faz farkı; bloğu kaldırmak anti-fazlı bir girdi ekler, R_surr düşer, ∇J g'yi tekrar bloğa iter (yerel minimum). Ilık başlangıçta ($g_0 = 0,90$) tüm yöntemler 40/40 onarır (vekil R); R_surr $\geq \%98$ hedefe yakınsama: **Nesterov $7,0 \pm 0$; momentum $5,8 \pm 0,4$; SGD $21 \pm 1,3$; Adam $27 \pm 1,5$; Adam+gürültü $29 \pm 2,8$** adım. Gradyan sırası ile biyolojik sıra ilişkisizdir (Spearman $-0,02 \dots +0,03$); biyolojik sıra çapla belirlenir ($\rho_d = 0,994 \pm 0,003$; ince akson önce), gradyan sırası gecikme hatasıyla ($\rho_{\text{hata}} = -0,46$). μ testi: $\mu = 0$ 'da sağlıklı aksonlar aşırı miyelinize olur, hacim **1,23** (+%23), R 0,836; $\mu = 0,02$ 'de hacim 0,81, R 0,840 — maliyetsiz hedef işlev kazandırmaz, hacmi artırır (maladaptif çözüm).

Gradient-based repair: local minimum, convergence speed and divergence from the biological order (focal lesion, $n=5$ seeds)



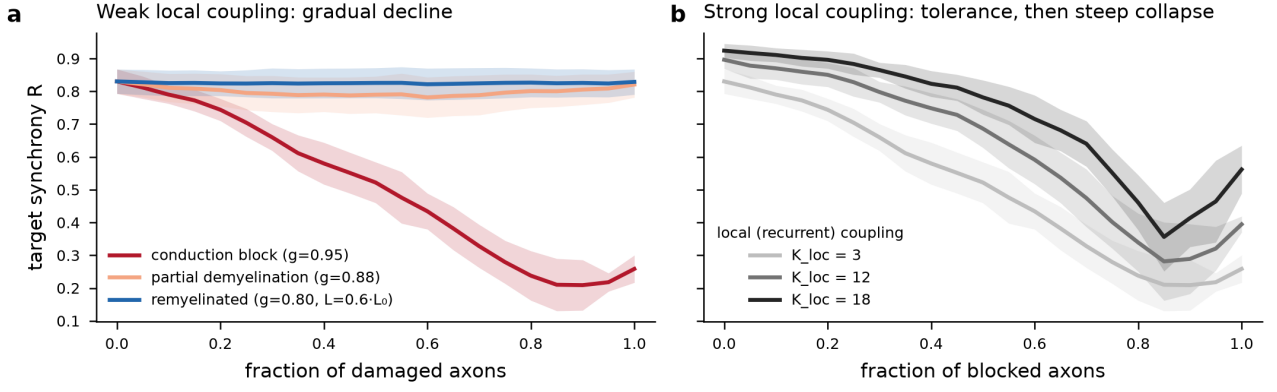
Şekil 7. E4 — Gradyan tabanlı onarım: soğuk başlangıç yerel minimumda takılır, ılık başlangıç tam onarır (a); momentum/Nesterov en hızlı (b); gradyan sırası biyolojik sırayla ilişkisiz (c); biyoloji çapa, gradyan gecikme hatasına göre sıralar (d). Vekil R, 5 tohum.



Şekil 8. E4 — Miyelin maliyeti terimi μ : $\mu = 0$ 'da sağlıklı aksonlarda aşırı miyelinizasyon (hacim +%23), R değişmez; $\mu = 0,02$ hacmi 0,81'e getirir.

E5 — Parçalı demiyelinizasyonda senkroni eşiği (Şekil 9). Alt-kritik yerel kuplajda ($K_{\text{loc}} = 3$) çöküş kademelidir (lojistik orta nokta $f_c = 0,48$, genişlik $w = 0,19$); yerel kuplaj güçlendikçe ağ hasarın ilk %40–50'sini tolere eder ve sonra daha dik çöker ($K_{\text{loc}} = 12$: f_c 0,59 / w 0,12; $K_{\text{loc}} = 18$: 0,63 / 0,10). Kısmi demiyelinizasyon ($g = 0,88$) tüm aksonlarda R'yi yalnız 0,83 $\rightarrow$ 0,78'e düşürür; remiyelinize duruma ($g = 0,80$) tam geçiş R'yi korur (0,82). Faz 1 tahmini 4 (bifurkasyon benzeri çöküş) koşullu çürütüldü: eşik davranışı devre mimarisine bağlıdır.

Synchrony collapse under partial demyelination: no sharp bifurcation; local coupling sets the steepness (n=5 seeds × 3 repeats)



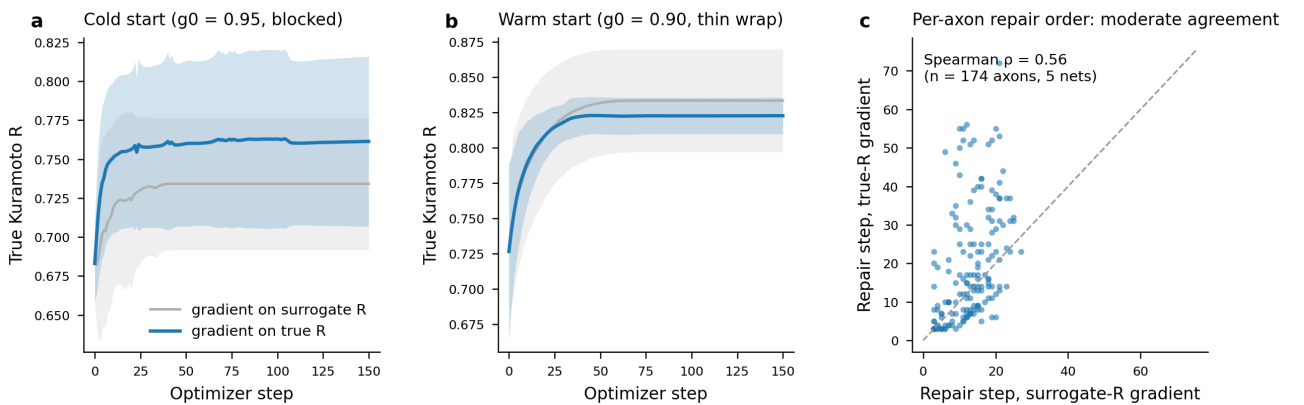
Şekil 9. E5 — Bloke akson oranına karşı hedef senkroni R: zayıf yerel kuplajda kademeli düşüş (a), güçlü kuplajda tolerans ve dik çöküş (b); kısmi demiyelinizasyon ve remiyelinize durum R'yi korur (5 tohum × 3 tekrar).

ER — v2 düzeltmesi: vekil-R vs gerçek-R gradyanı (Şekil 10).

Tablo 3. ER — Gradyan hedefi (vekil vs gerçek Kuramoto R) × başlangıç; Adam, 150 adım, 5 tohum.

Koşul	Gradyan	Onarılan/ 40	Gerçek R (150. adım)	Latans (ms)	R98'e adım	p(sıra, gecikme hatası)
Soğuk ($g_0 = 0.95$)	vekil	$11,6 \pm 2,7$	$0,734 \pm 0,042$	7,72	—	+0,39
Soğuk	gerçek	$9,4 \pm 6,0$	$0,761 \pm 0,055$	7,72	—	+0,30
Ilık ($g_0 = 0.90$)	vekil	$40,0 \pm 0$	$0,833 \pm 0,036$	6,34	$24,8 \pm 6,5$	-0,46
Ilık	gerçek	$32,6 \pm 7,9$	$0,823 \pm 0,013$	6,56	$21,0 \pm 3,5$	-0,16

v1'in ana nitel sonucu (soğuk başlangıç yerel minimumda; ılık başlangıç vadiyi aşar) gerçek R ile **doğrulandı**; nicel "40/40" sonucu vekile özgüydü: gerçek-R gradyanı ılık başlangıçta 150 adımda 32,6/40 (tohumlar arası 21-40) onarır, çünkü $R \approx 0,82$ 'de doyuma ulaşınca kalan aksonların R'ye katkısı gürültü düzeyine iner ve Adam'ın normalize adımı rastgele yürüyüşe döner. Soğuk başlangıçta gerçek-R gradyanı daha az akson onarsa da daha yüksek gerçek R bulur (0,761 vs 0,734): vekil, gerçek hedefi hafif yanlış yönlendirir. Ortalama R yörüngeleri arası korelasyon soğuk 0,94, ılık 0,99; akson düzeyinde onarım sırası uyumu Spearman 0,56 ($n = 174$ akson).



Şekil 10. ER — Vekil-R ve gerçek-R gradyanının gerçek Kuramoto R yörüngeleri: soğuk başlangıç (a), ılık başlangıç (b); akson düzeyinde onarım adımı uyumu Spearman 0,56 (c).

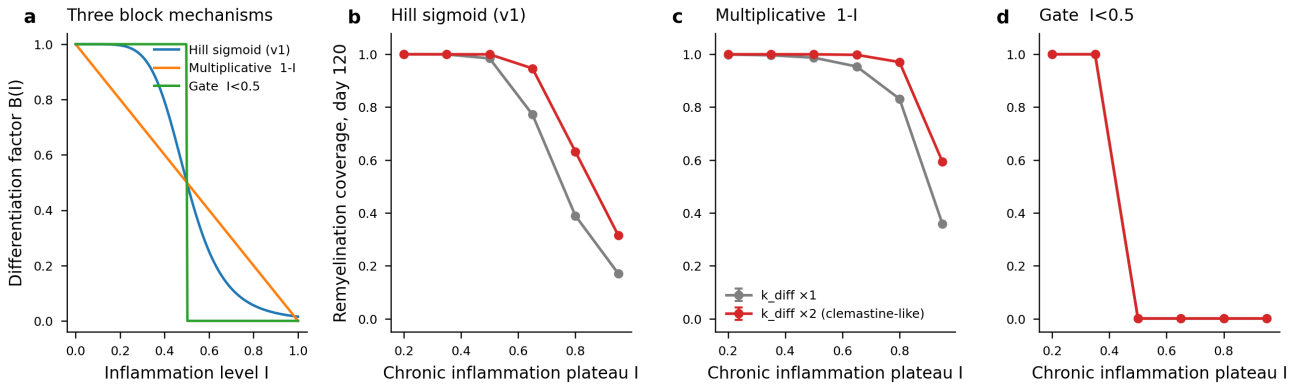
4.2 Simülator v2: E6-E10

E6 — Blok mekanizması × k_{diff} × 2 × inflamasyon düzeyi (Şekil 11; $A = 0,6$, kronik profil, 120 gün).

Tablo 4. E6 — 120. gün remiyelinizasyon kapsamı; tohumlar arası SS < 0,005.

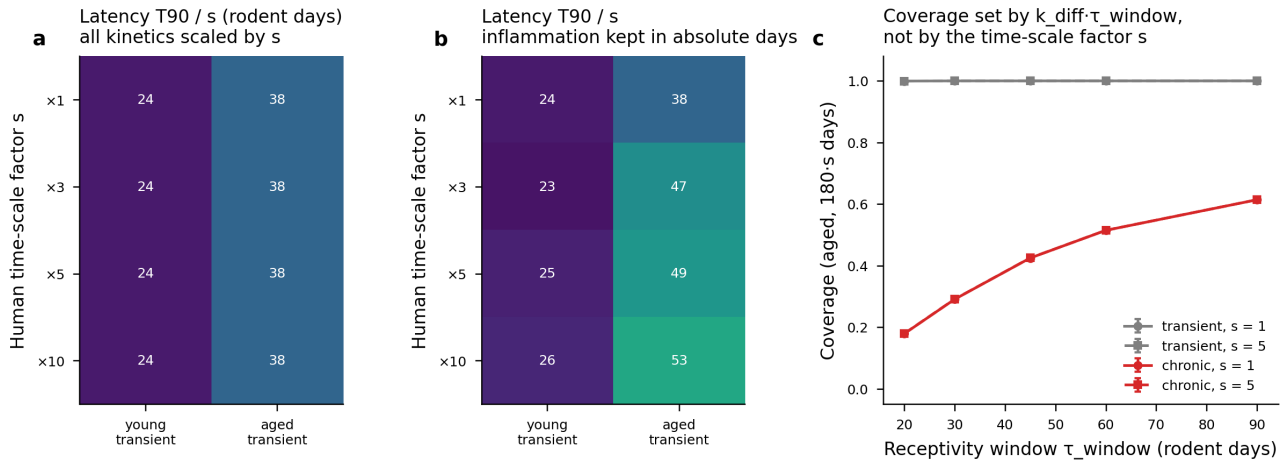
Mekanizma	k_diff	I = 0,20	0,35	0,50	0,65	0,80	0,95
Hill (v1)	×1	1,00	1,00	0,98	0,77	0,39	0,17
Hill	×2	1,00	1,00	1,00	0,95	0,63	0,32
Çarpımsal	×1	1,00	1,00	0,99	0,95	0,83	0,36
Çarpımsal	×2	1,00	1,00	1,00	1,00	0,97	0,59
Kapı	×1	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Kapı	×2	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00

k_diff × 2'nin kapsam kazancı: Hill +0,18 (I 0,65), **+0,24 (0,80)**, +0,15 (0,95); çarpımsal +0,04, +0,14, **+0,24** (yuvarlanmamış değerlerden; tablodaki iki ondalıklı değerlerden hesaplanırsa ±0,01 fark görülebilir); kapı her düzeyde 0. 60. gün latans (I = 0,8): Hill 7,89 → 7,36 ms; çarpımsal 7,05 → 6,81; kapı 8,70 → 8,70. Lezyon genişlemesi mekanizmadan bağımsızdır (I = 0,8'de 40 → 51 akson). v1 E3'ün "PRL'de kısmi etki" bulgusu Hill/çarpımsal bloğa özgüdür; **kapı-tipi blokta farklılaşma hızlandırıcısı eşik üstünde sıfır etkilidir** ve tek çıkış inflamasyonu eşik altına çekmektir. Not: çarpımsal blok Hill'den daha zayıf bir bloktur (B(0,8) = 0,20 vs 0,056); mekanizma karşılaştırması aynı zamanda blok şiddeti karşılaştırmasıdır (eş-şiddetli eşleme yapılmadı).



Şekil 11. E6 — Üç blok mekanizması B(I) (a) ve kronik inflamasyon platosuna karşı 120. gün kapsamı: Hill (b), çarpımsal (c), kapı (d); kırmızı = k_diff × 2 (klemastin-benzeri).

E7 — İnsan ölçeği × yaş × inflamasyon ve alıcılık penceresi (Şekil 12). Tüm kinetik s ile ölçeklenirse (scale_inflam = True) kapsam değişmez (geçici 1,00; kronik genç 0,574; kronik yaşlı 0,320 — s = 1, 3, 5, 10'da aynı) ve latans T90/s değişmez (geçici genç 24, yaşlı 38 gün·s⁻¹). Buradan s = 10 için insan tahmini: geçici lezyonda VEP T90 ≈ 240 gün (genç), 380 gün (yaşlı); MTR T90 ≈ 480/710 gün — **bu değerler s_insan varsayımına doğrudan bağlıdır, ölçülmemiştir**. İnflamasyon kinetiği mutlak günlerde kalırsa (Π_infl 0,36 → 0,036, s = 10) geçici lezyonda kapsam korunur (1,00 → 0,997) fakat yaşlı ağda T90/s 38 → 47 (s = 3), 49 (s = 5), 53 (s = 10) (+%40): enkaz temizliği fagosit-bağımlı olduğu için inflamasyon erken sönerse enkaz kalır ve farklılaşma gecikir. Alıcılık penceresi (A = 0,6): kronik lezyonda kapsam τ_window 20 → 30 → 45 → 60 → 90 gün için **0,18 → 0,29 → 0,43 → 0,51 → 0,61**; s = 1 ve s = 5'te aynı (Π_window'un fonksiyonu). Tasarım mesajı: insan ölçeği tek başına kapsamı değiştirmez; kapsam Π_window ve inflamasyon düzeyinin fonksiyonudur; ölçekle değişmeyen bir öngörü VEP-T90/MTR-T90 oranıdır (≈0,5).



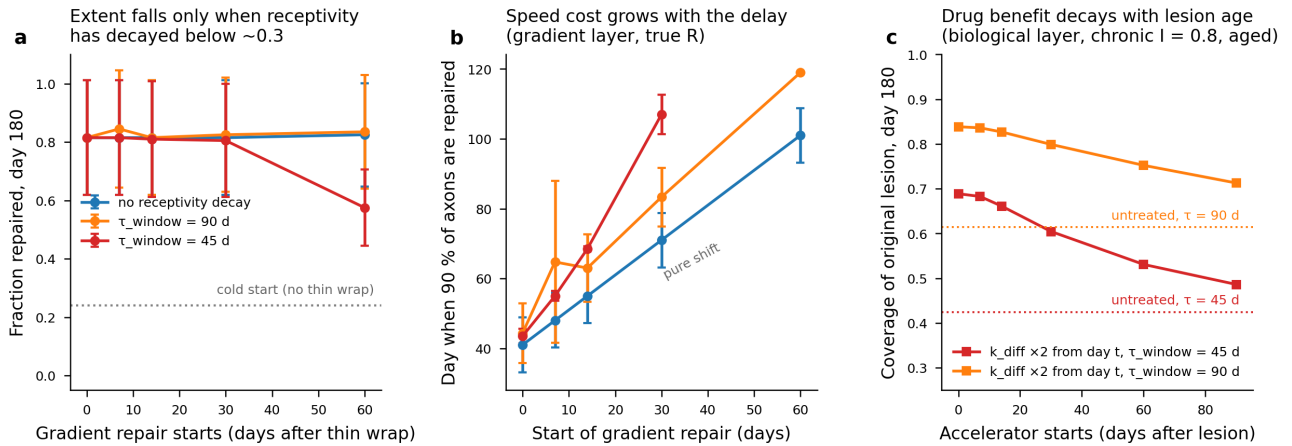
Şekil 12. E7 — Latans T90/s: tüm kinetik ölçeklenince s'den bağımsız (a), inflamasyon mutlak günlerde kalınca yaşı ağda uzar (b); kapsam τ_{window} 'un fonksiyonudur, s'nin değil (c).

E8 — İlık başlangıç sonrası gradyan onarımının zamanlaması (Şekil 13; gerçek R, 180 gün).

Tablo 5. E8 — Gradyan onarımının ince sarmadan t_gecikme gün sonra başlaması: onarılan oran (180. gün) ve %90 onarım günü.

τ_{window}	t_gecikme 0	7	14	30	60
yok — onarılan oran	0,82 ± 0,20	0,82	0,82	0,82	0,83
yok — %90 onarım günü	41 ± 8	48	55	71	101
90 g — oran / gün	0,82 / 44	0,85 / 65	0,82 / 63	0,83 / 83	0,84 / 119
45 g — oran / gün	0,82 / 44	0,82 / 55	0,81 / 69	0,81 / 107	0,58 ± 0,13 / ulaşamadı
Soğuk başlangıç (ince sarma yok)	0,24 ± 0,15				

Gradyan katmanında gecikme öncelikle **hız** maliyetidir (30 gün gecikme $\tau = 45$ 'te %90 onarımı 44 → 107 güne taşır); **kapsam** yalnız alıcılık $\rho \approx 0,26$ 'nın altına düşünce çöker ($\tau = 45, 60$ gün). **E8b — biyolojik katmanda geç başlayan farklılaşma tetikleyicisi (kronik $I = 0,8, A = 0,6, 180$ gün):** $k_{\text{diff}} \times 2$ lezyondan t gün sonra başlarsa kapsam $\tau = 45$ için **0,69 (t = 0), 0,68 (7), 0,66 (14), 0,61 (30), 0,53 (60), 0,49 (90)**; tedavisiz 0,43. $\tau = 90$ için 0,84, 0,84, 0,83, 0,80, 0,75, 0,71; tedavisiz 0,61. ilaç kazancı $\tau = 45$ 'te +0,26 → +0,06 (90 gün gecikme), $\tau = 90$ 'da +0,23 → +0,10; kazancın yarılanması $\tau = 45$ 'te ≈ 45 -50 gün, $\tau = 90$ 'da ≈ 90 gün — yani yaklaşık $\rho(t) = \exp(-t/\tau_{\text{window}})$ ile aynı ölçekte, biraz daha yavaş. Geçici lezyonda gecikme kapsamı etkilemez (1,00), T90'ı 23 → 30 güne uzatır. $s = 5$ -10 için insan karşılığı ≈ 7 -15 ay (varsayıma bağlı).



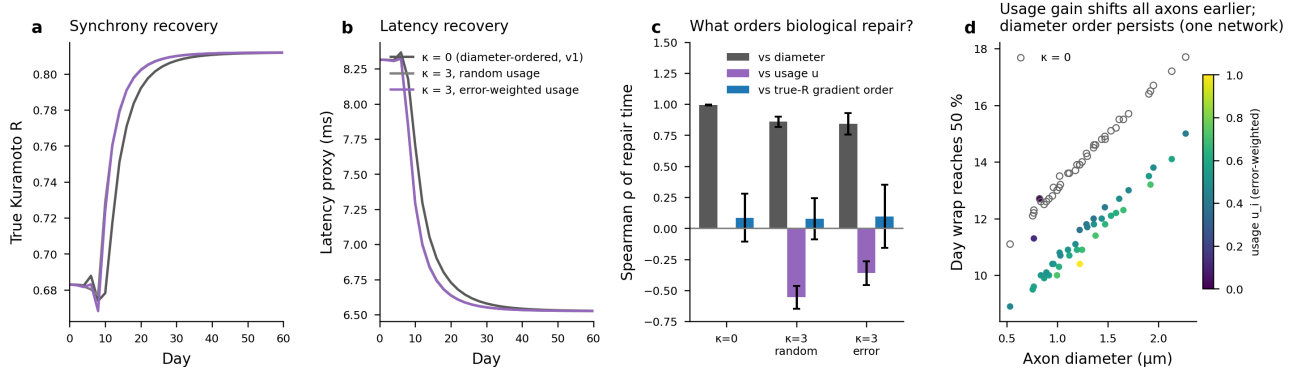
Şekil 13. E8 — Gradyan onarımı gecikmesi: kapsam yalnız alıcılık $\sim 0,3$ altına düşünce çöker (a); hız maliyeti gecikmeyle büyür (b); biyolojik katmanda ilaç kazancı lezyon yaşıyla azalır (c).

E9 — Aktivite-bağımlı ($\kappa > 0$) vs çap-sıralı ($\kappa = 0$) onarım (Şekil 14; odaksal, geçici I, A = 1, 120 gün).

Tablo 6. E9 — Aktivite kazancı κ ve kullanım tipinin onarım hızı ve sırası üzerindeki etkisi.

	$\kappa = 0$ (v1)	$\kappa = 1$ rastgele	$\kappa = 1$ hata-ağırlıklı	$\kappa = 3$ rastgele	$\kappa = 3$ hata-ağırlıklı
Latans T90 (gün)	22,0 $\pm$ 1,4	20,0	19,6	18,4 $\pm$ 0,9	18,4 $\pm$ 0,9
R T90 (gün)	23,2 $\pm$ 4,8	20,8	20,4	19,2	18,4
Hacim T90	46,8	44,0	44,4	43,2	42,4
Ortalama $t\frac{1}{2}$ sarma (gün)	14,0	12,7	12,7	11,6	11,6
$\rho(t\frac{1}{2}, \text{çap})$	0,994 $\pm$ 0,003	0,92	0,91	0,86	0,84
$\rho(t\frac{1}{2}, u)$	—	-0,45	-0,25	-0,56	-0,36
$\rho(t\frac{1}{2} \text{ biyolojik}, t\frac{1}{2} \text{ gerçek-R gradyan})$	0,085 $\pm$ 0,19	0,08	0,10	0,08	0,10 $\pm$ 0,26

Nihai latans (6,53 ms) ve R (0,81) κ 'dan bağımsızdır; ilk onarılan 8 akson her koşulda ince aksonlardır (ort. d 0,78-0,82 μm vs lezyon 1,25). **Beklentiye uymayan:** aktivite kazancı toparlanmayı %16 hızlandırır (T90 22,0 $\rightarrow$ 18,4) ama onarım sırasını çap belirlemeye devam eder ve biyolojik sıranın gradyan sırasıyla korelasyonu κ ile artmaz (0,085 $\rightarrow$ 0,10). Nedenler: κ farklılaşmayı hızlandırır ama $t\frac{1}{2}$ sarma süresiyle ($dW/dt \propto 1/d$) sınırlıdır; lezyonlu aksonların gecikme hatası neredeyse sabittir (gelişimsel eş-zamanlılık), "hata-ağırlıklı" kullanım az bilgi taşır. Türetilen hipotez (v3): aktivite sırası değiştirecekse kılıf büyümesine (kalınlık, internod uzunluğu) etki etmelidir — biyolojik literatürle uyumlu (Gibson 2014; Ortiz 2019; Bacmeister 2020).



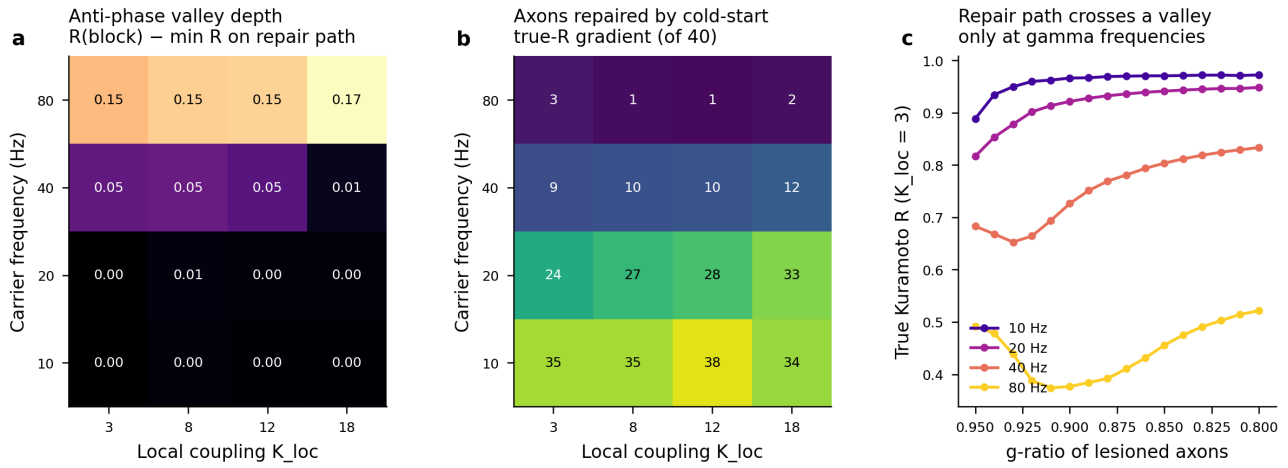
Şekil 14. E9 — Aktivite kazancı senkroni (a) ve latans (b) toparlanmasını hızlandırır; onarım süresini çap belirlemeye devam eder (c); kullanım tüm aksonları öne çeker ama çap sırası korunur (d).

E10 — Anti-faz vadisi: frekans $\times$ yerel kuplaj (Şekil 15). Vadi derinliği = R(blok) – min R onarım yolu boyunca (g 0,95 $\rightarrow$ 0,80, gerçek R).

Tablo 7. E10 — Taşıyıcı frekans $\times$ K_loc: vadi derinliği ve soğuk-başlangıç gerçek-R gradyanının onardığı akson sayısı (Adam, 150 adım).

Frekans	Faz hatası (blok)	Vadi derinliği (K_loc 3/8/12/18)	Onarılan/40 gerçek-R (K_loc 3/8/12/18)	Onarılan/40 vekil	R blok $\rightarrow$ remiyelinize (K_loc 3)
10 Hz	35°	0,00 / 0,00 / 0,00 / 0,00	35 / 35 / 38 / 34	40	0,89 $\rightarrow$ 0,97
20 Hz	70°	0,00 / 0,01 / 0,00 / 0,00	24 / 27 / 28 / 33	40	0,82 $\rightarrow$ 0,95
40 Hz	141°	0,05 / 0,05 / 0,05 / 0,01	9 / 10 / 10 / 12	11,6	0,68 $\rightarrow$ 0,83 (min 0,65)
80 Hz	281°	0,15 / 0,15 / 0,15 / 0,17	3 / 1 / 1 / 2	0	0,49 $\rightarrow$ 0,52 (min 0,37)

Vadi ve takılma **taşıyıcı frekansla** belirlenir: gecikme hatası ($\approx 9,7$ ms) çeyrek periyodu aşınca (≥ 40 Hz) oluşur; gama bandında (40 Hz) kısmi, yüksek gamada (80 Hz) tam takılma. K_loc ikincildir: 40 Hz'de güçlü yerel kuplaj vadisi sığlaştırır (0,05 $\rightarrow$ 0,01) ve onarımı hafif artırır (9 $\rightarrow$ 12), 80 Hz'de derinleştirir (0,15 $\rightarrow$ 0,17). 20 Hz'de vadi yoktur ama gerçek-R gradyanı 150 adımda 24-33/40 onarır (vekil 40): gürültülü gradyanın hız maliyeti. Remiyelinize durumun R'si de frekansla düşer (10 Hz 0,97, 80 Hz 0,52): kalıcı gecikme artışı yüksek frekanslı senkroniyi remiyelinizasyondan sonra da sınırlar.



Şekil 15. E10 — Anti-faz vadisi derinliği (a) ve soğuk-başlangıç gerçek-R onarımı (b) frekans $\times$ K_{loc} izgarasında; onarım yolu yalnız gama frekanslarında vadiden geçer (c).

v1 $\rightarrow$ v2 karşılaştırma özeti.

Tablo 8. v1 ve v2 sonuçlarının karşılaştırması.

Konu	v1	v2
Ilık başlangıç tam onarım	40/40 (vekil)	32,6 $\pm$ 7,9/40 (gerçek R); vekil 40/40
Soğuk başlangıç	10–12/40, R 0,72–0,74	gerçek R: 9,4/40, R 0,761
Gradyan sırası vs gecikme hatası	$\rho = -0,46$	vekil $-0,46$; gerçek $-0,16$
Vekil-gerçek uyumu	R değerleri $\rho = 0,70$	yörünge korelasyonu 0,94–0,99; akson sırası 0,56
PRL'de $k_{diff} \times 2$	0,39 $\rightarrow$ 0,63 (Hill)	Hill 0,39 $\rightarrow$ 0,63; çarpımsal 0,83 $\rightarrow$ 0,97; kapı 0 $\rightarrow$ 0
Yaş $\times$ kronik kapsam	0,57 $\rightarrow$ 0,32	aynı, s'den bağımsız
Yaş süre çarpanı	1,9 $\times$	1,6 $\times$ (24 $\rightarrow$ 38 gün, geçici); Π_{infl} bozulursa 2,2 $\times$
Biyolojik sıra ρ_d	0,994	$\kappa = 3$ 'te 0,84
Anti-faz vadisi	40 Hz var, 20 Hz yok	10/20 Hz 0; 40 Hz 0,05; 80 Hz 0,15; K_{loc} ikincil

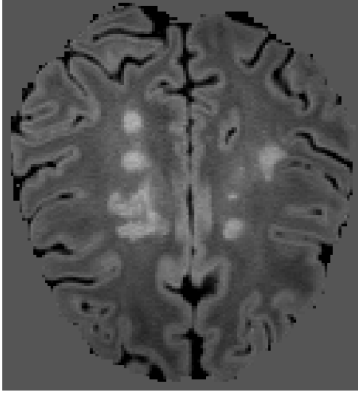
4.3 BOS'suz tanı prototipi: v1'den v2'ye

4.3.1 v1 (10 hasta): optimizier $\times$ kayıp ve vekil topografi

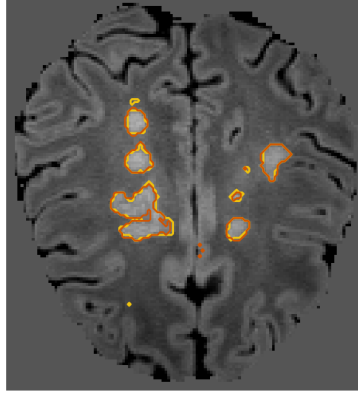
v1'de 10 hastanın 6'sı eğitim, 4'ü test olarak ayrıldı (test lezyon yükü p07 1,4, p08 6,2, p09 19,5, p10 16,9 mL). 20 tam veri geçişinde **focal kaybında Adam en hızlı yakınsadı** (LR: en iyi kaybın %5'ine 5 geçişte; SGD/momentum 10–11) ve MLP'de en düşük eğitim kaybı ile en yüksek test Dice'a ulaştı (**0,460**; LR-focal-Adam 0,424). **Soft Dice'ta L-BFGS eğitim kaybını en çok düşürdü ama test Dice'ı geriledi** (LR: kayıp 0,1705 $\leftrightarrow$ Dice 0,229; SGD ailesi 0,240 $\leftrightarrow$ 0,369): alt-örnekleme (1:4) önsele göre tam-parti optimum gerçek önselede aşırı tahmine yol açar, eşik τ izgaranın üst sınırına (0,90) dayanır. Momentum ile Nesterov arasında ölçülebilir fark yoktu ($\leq 0,002$ Dice). Dice lezyon yüküne güçlü bağımlıydı (Şekil 16): düşük yüklü patient07'de 13 mL yanlış pozitif hacim Dice'ı 0,06'ya çekti; yanlış pozitif bileşen sayısı hasta başına 18–72. Konsensüs maskelerindeki 1128 bağlı bileşenin **%43'ü 14 mm³ altındaydı** (Şekil 17) — ≥ 14 mm³ filtresi iki tarafa da uygulanmadan lezyon sayısı karşılaştırması anlamsızdır. Kalibrasyon: ham MLP-focal ECE 0,161–0,183; Platt ölçekleme (patient06'da uydurulan) ECE'yi 0,008–0,026'ya düşürdü. Vekil topografiyle DIS ≥ 2 kararı 4/4 test hastasında konsensüs ve tahmin arasında tutarlıydı, ancak infratentoryal sayım sistematik şişmişti (p07: 11 vs 1; p08: 11 vs 1; Şekil 19). Kural motoru tüm hastalarda A/B/C yollarını BİLİNMIYOR döndürdü (omurilik, optik sinir, CVS, Gd girdisi yok) ve sonraki test olarak T2*-EPI/FLAIR* önerdi.

Test patient 09 (unseen in training), axial slice with highest lesion load; model: MLP / focal / Adam

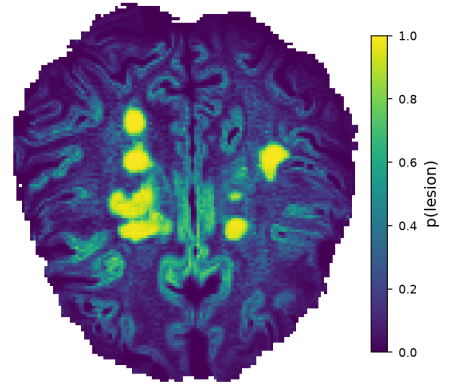
FLAIR (robust z-score), 1 mm



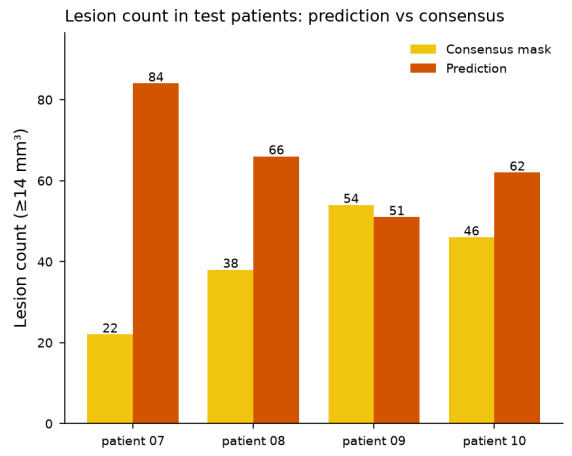
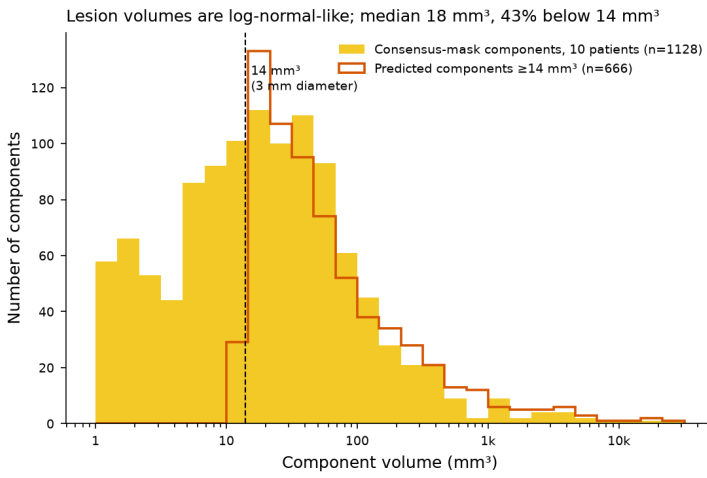
Consensus (yellow) / prediction (orange)
slice Dice 0.90



p(lesion); threshold $\tau = 0.75$

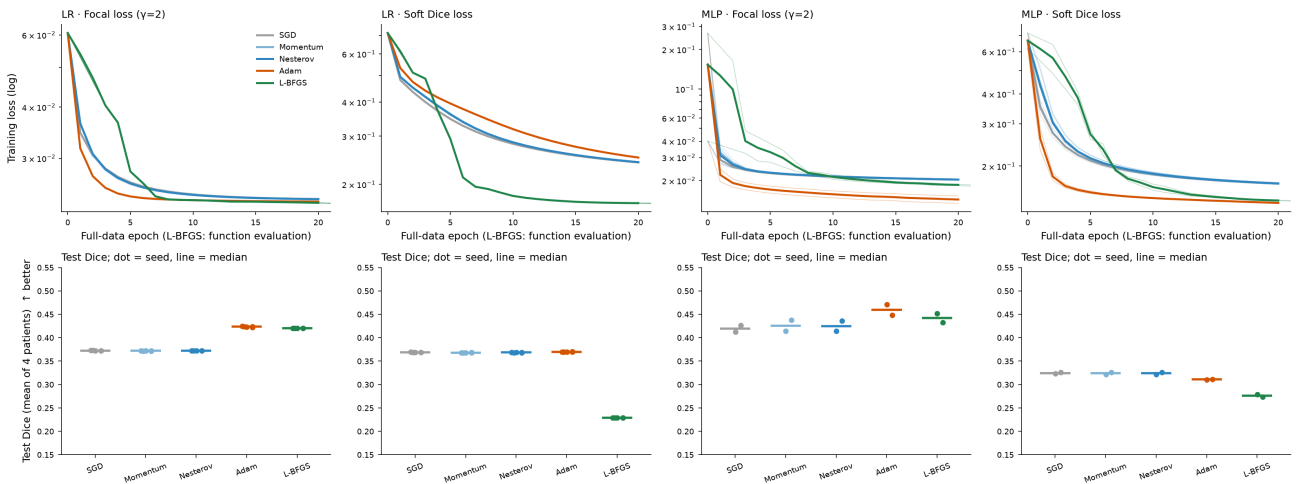


Şekil 16. v1 — Aynı FLAIR kesitinde konsensüs maskesi ve MLP/focal/Adam tahmini ($\tau = 0,75$); düşük yüklü hastada yanlış pozitif hacim Dice'ı düşürür.



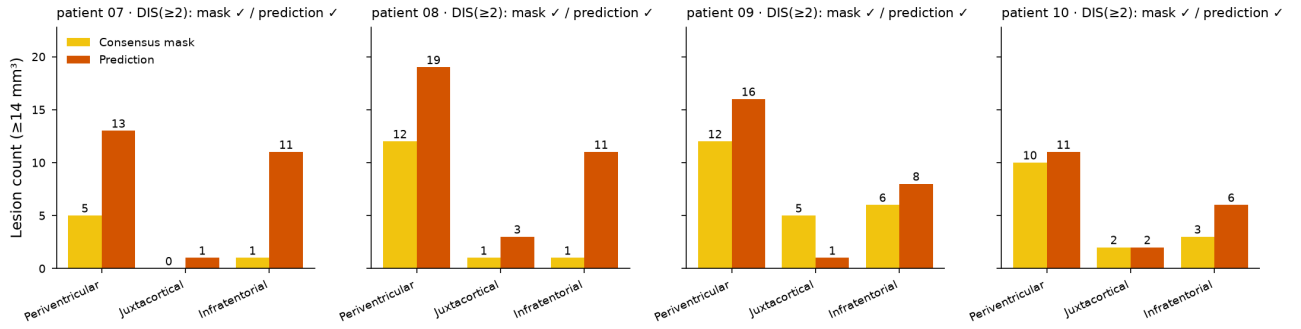
Şekil 17. v1 — Konsensüs maskelerinde bağlı bileşen hacim dağılımı (10 hasta, 1128 bileşen): %43'ü 14 mm³ (3 mm çap) altında.

Same features and a 20-epoch budget: with focal loss Adam converges fastest; with soft Dice L-BFGS lowers training loss the most but test Dice falls back



Şekil 18. v1 — Optimizer karşılaştırması (LR ve MLP $\times$ focal ve soft Dice, 20 geçiş): focal'da Adam en hızlı; soft Dice'ta L-BFGS eğitim kaybını en çok düşürür ama test Dice'ı geriler.

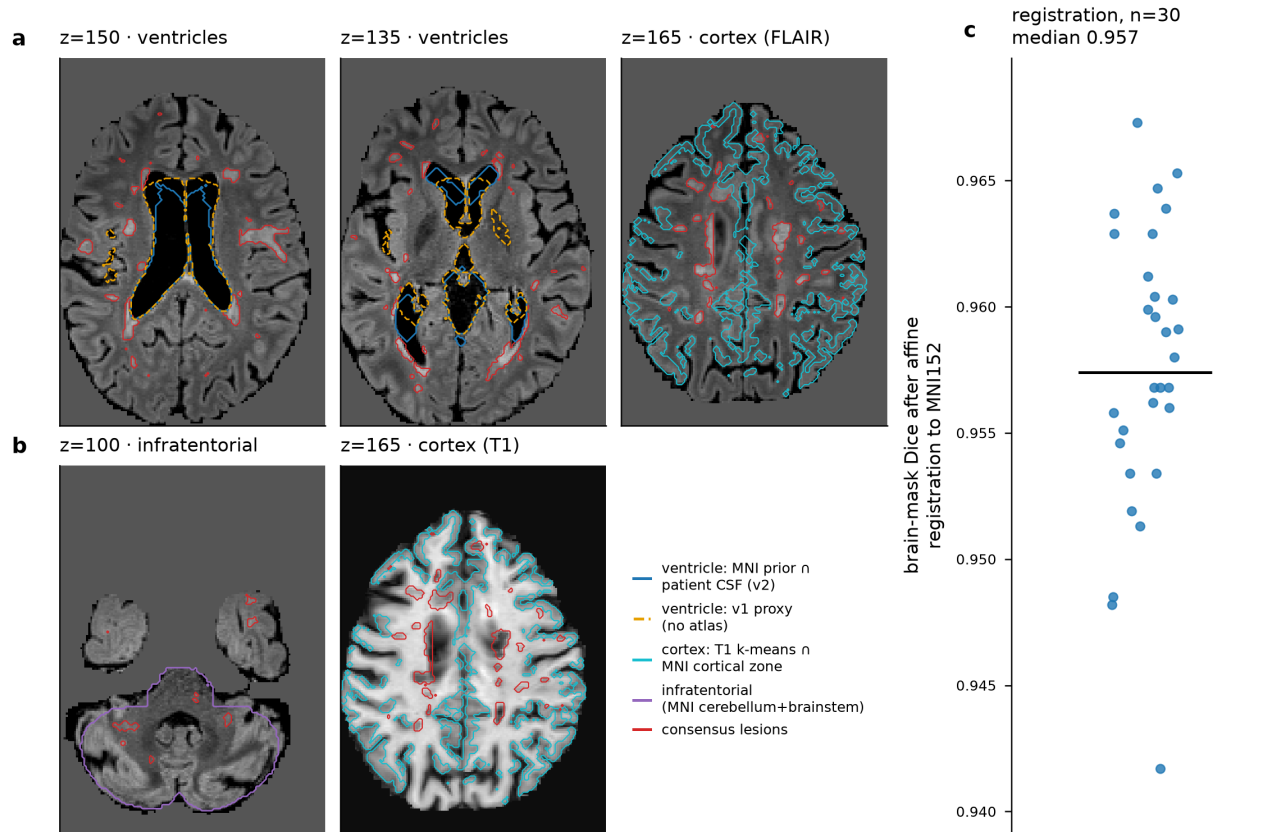
Surrogate topography counts (no atlas — provisional); spinal cord and optic nerve not assessed



Şekil 19. v1 — Vekil topografi ile periventriküler/jukstakortikal/infratentoryal sayımlar (konsensüs vs tahmin, 4 test hastası): DIS ≥ 2 tutarlı, infratentoryal sayım şişmiş.

4.3.2 v2: 10 → 30 hasta, atlas kayıt ve topografi

30/30 hasta indirildi; 1 mm yeniden örnekleme sonrası konsensüs maskelerinde 3051 bağlı bileşen, %42'si $<14 \text{ mm}^3$ (v1: %43); $\geq 14 \text{ mm}^3$ **1781 lezyon** (hasta başına medyan 43,5, aralık 5-198; lezyon hacmi medyan 14,2 mL, aralık 0,3-52,7). MNI152 afin kaydında beyin maskesi Dice medyan **0,957** (ort $0,957 \pm 0,006$; aralık 0,942-0,967); afin ölçek tekil değerleri medyan 0,92/0,88/0,78; süre ~34 s/hasta (Şekil 20). Ventrikül rafinasyonu 30/30 hastada başarılı (final medyan 22,7 mL; atlas-yalnız 12,0 mL; v1 vekili 23,5 mL; v1-vekil vs v2 Dice medyan 0,90) — Şekil 20'de v1 vekilinin insular sulkusları ventrikül saydığı, arka boynuzları kaçırdığı görülür.



Şekil 20. v2 — Atlas kayıt: MNI152 şablonu, hasta T1 ve etiket taşıma (a-b); beyin maskesi Dice dağılımı, medyan 0,957 (c); ventrikül ve korteks rafinasyonu.

Tablo 9. Vekil (v1) vs atlas (v2) topografi, 30 hasta, 1781 lezyon.

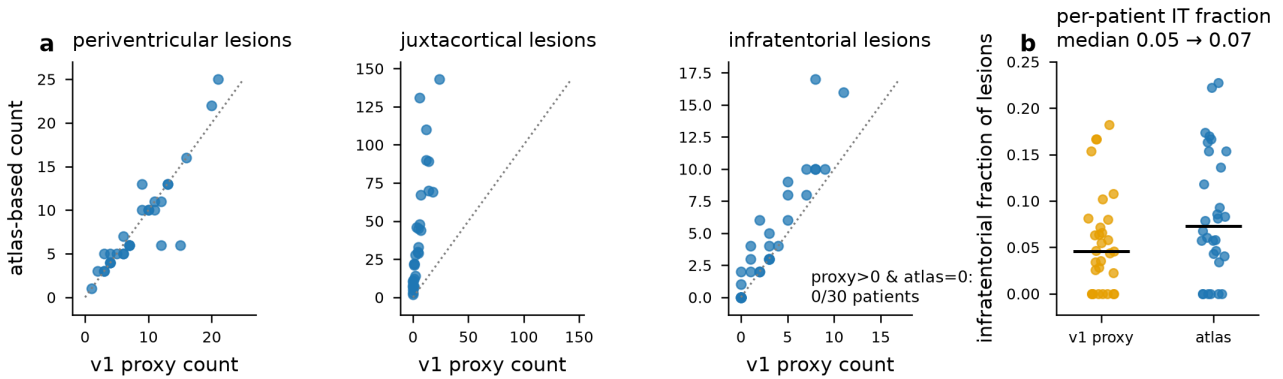
Kategori	v1 lezyon	Atlas lezyon	Ortak	Hasta (v1 ≥ 1)	Hasta (atlas ≥ 1)
Periventriküler ($\leq 3 \text{ mm}$ ventrikül)	254	248	222	30	30
Jukstakortikal ($\leq 3 \text{ mm}$ korteks)	151	1223	109	22	30
İnfratentoryal	101	148	99	22	24

Periventriküler sayımlar uyumludur (ortak 222). **İnfratentoryal:** vekil bu kohortta v1'in tersine az saymıştır (101 vs 148): yalnız-atlas 49 lezyon beyin sapı/ön-üst serebellumdadır (vekilin "arka %55" kısıtı dışında); yalnız-v1 2 lezyon medial temporalıdır (yanlış pozitif); vekil > 0 $\wedge$ atlas = 0 olan hasta 0/30; hasta düzeyi IT oranı medyan 0,05 $\rightarrow$ 0,07 (Şekil 21). **Jukstakortikal — ana belirsizlik kaynağı:** tanım duyarlılığı çok yüksektir.

Tablo 10. Jukstakortikal tanım duyarlılığı (1781 lezyon).

Tanım	Lezyon	Oran
Atlas-yalnız korteks (GM $\geq$ 0,5 MNI), $\leq$ 3 mm	1470	0,825
Hasta-özgü korteks, $\leq$ 3 mm	1223	0,687
Hasta-özgü korteks, $\leq$ 1 mm (temas)	796	0,447
v1 vekil (beyin yüzeyine $\leq$ 3 mm)	151	0,085

McDonald tanımı "kortekse temas eden" lezyon olduğundan **1 mm (temas) tanımı operasyonel tanım olarak önerilir**; yine de %45 oranı literatür beklentisinin üstündedir (GM aşırı-segmentasyonu ve T1-hipointens lezyon halolarının GM'ye karışması olası); uzman topografi etiketi olmadan doğrulanamaz. Hasta düzeyinde " $\geq$ 1 JC lezyon var" kararı atlas-tabanlı tanımlar arasında büyük ölçüde korunur (3 mm ve atlas-yalnız: 30/30; 1 mm temas: 29/30) ancak v1 vekil tanımında yalnızca 22/30 hastada karşılanır: **atlas tabanlı hasta-düzeyi karar sağlam, vekil tanım ve lezyon-düzeyi sayım kırılımdır**. DIS $\geq$ 2 kararı: atlasla 30/30 (üçü de var: 24/30), vekille 25/30; topografi sayısı tam uyumu 20/30.



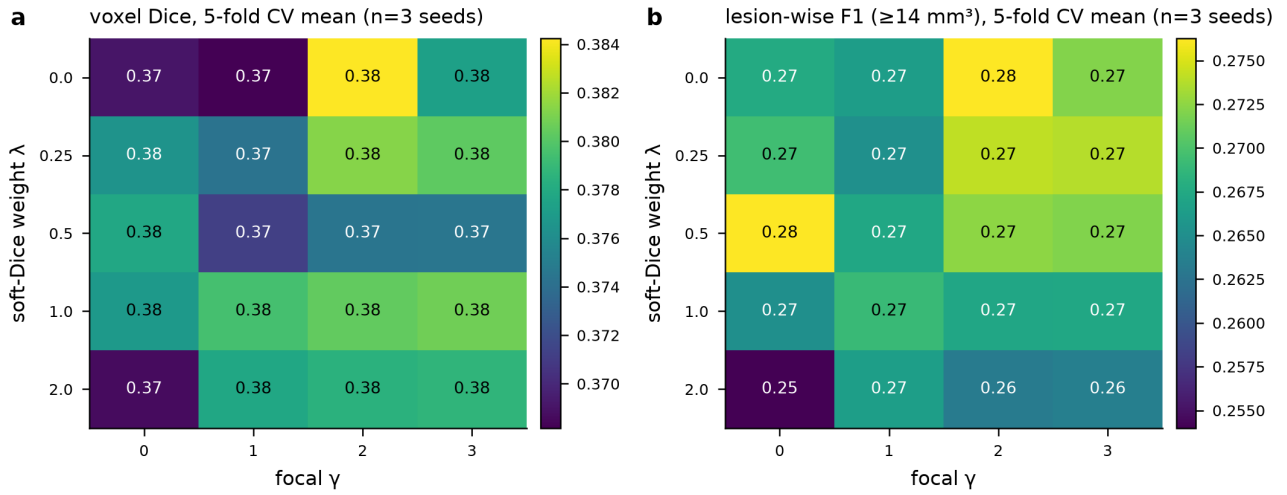
Şekil 21. v2 — Vekil vs atlas topografi sayımları (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal; a) ve hasta başına infratentoryal oran (medyan 0,05 $\rightarrow$ 0,07; b).

4.3.3 Bileşik kayıp $\lambda \times \gamma$ (E1; LR/Adam, 5 kat $\times$ 3 tohum, 300 koşu)

Tablo 11. E1 — Voxel Dice (kat ortalaması); satır λ (soft-Dice ağırlığı), sütun γ (focal).

λ	$\gamma = 0$	1	2	3
0,00	0,369	0,368	0,384	0,377
0,25	0,376	0,374	0,381	0,380
0,50	0,378	0,371	0,374	0,374
1,00	0,377	0,380	0,380	0,381
2,00	0,369	0,378	0,378	0,379

En iyi Dice $\lambda = 0$, $\gamma = 2$ (0,384); en kötü 0,368; en iyi lezyon-F1 aynı hücrede (0,276). Dice terimi eşik τ 'yu yukarı iter ($\lambda = 0$: medyan 0,80; $\lambda = 2$: 0,95) ama kat-ortalaması Dice'ı en fazla 0,016 değiştirir $\rightarrow$ **kayıp bileşimi ikincil; τ kalibrasyonu ve özellik kümesi birincildir** (Şekil 22).



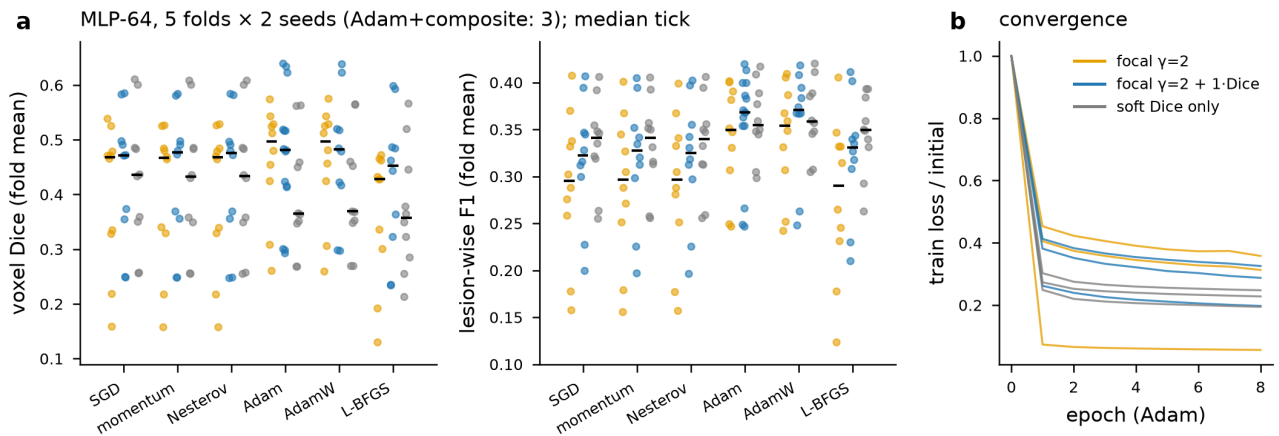
Şekil 22. v2 E1 — $\lambda \times \gamma$ ızgarasında voksel Dice, lezyon-F1 ve hacim hatası; etki aralığı 0,016 Dice.

4.3.4 Optimizer $\times$ kayıp (E2; MLP-64, 5 kat $\times$ 2 tohum, 185 koşu)

Tablo 12. E2 — Optimizer $\times$ kayıp: voksel Dice, lezyon-F1, mutlak hacim hatası, seçilen τ , eğitim süresi.

Kayıp	Optimizer	Dice	Dice SS	Lezyon-F1	Δhacim mL	τ	Eğitim (s)	--- --- --- --- --- --- ---			
bileşik	adam	0,469	0,115	0,356	7,27	0,983	31,1	bileşik adamw	0,470	0,116	0,359
7,25	0,981	30,5	bileşik lbfgs	0,423	0,131	0,322	9,82	0,979	63,6	bileşik momentum	
0,433	0,122	0,318	8,82	0,977	30,5	bileşik nesterov	0,433	0,122	0,318	8,83	0,977
31,3	bileşik sgd	0,433	0,122	0,318	8,92	0,978	30,8	dice adam	0,400	0,106	0,360
18,24	0,990	28,1	dice adamw	0,402	0,106	0,363	17,69	0,990	28,8	dice lbfgs	
0,370	0,113	0,346	19,39	0,990	50,4	dice momentum	0,427	0,124	0,333	10,47	0,990
28,3	dice nesterov	0,427	0,124	0,333	10,45	0,990	26,9	dice sgd	0,428	0,124	0,334
10,35	0,990	28,9	focal adam	0,461	0,103	0,341	8,11	0,800	31,6	focal adamw	
0,462	0,104	0,341	8,05	0,800	31,9	focal lbfgs	0,365	0,122	0,277	11,24	0,760
focal momentum	0,400	0,131	0,289	10,06	0,760	31,5	focal nesterov	0,400	0,132		
0,290	10,08	0,760	30,7	focal sgd	0,400	0,132	0,291	10,30	0,760	33,2	

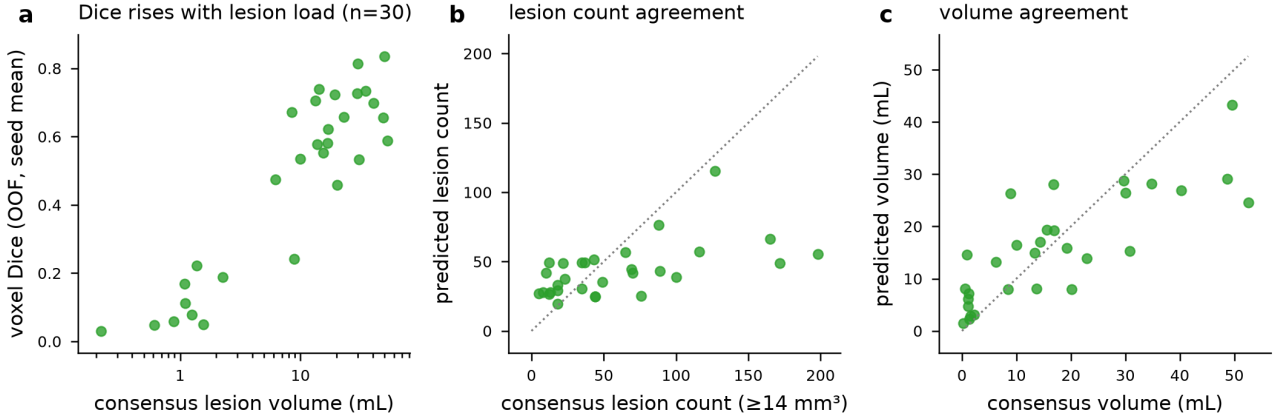
En iyi Dice adamw/bileşik = 0,470; en iyi lezyon-F1 adamw/dice = 0,363. Adam ve AdamW pratikte eşitir; SGD ailesi 8 epokta ~0,42-0,43. L-BFGS focal'da 0,365, bileşikte 0,423, soft-Dice'ta 0,370 (Adam soft-Dice 0,400): v1'in aşırı uyum bulgusu (0,23 vs 0,37) 30 hastada aynı yönde ama çok daha küçüktür (5-katlı ortalama, 8 fonksiyon değerlendirmesiyle sınırlı L-BFGS). Soft Dice tek başına hacim hatasını büyütür (14,4 mL vs bileşik 8,5 mL) ve τ 'yu 0,99'a iter (Şekil 23).



Şekil 23. v2 E2 — Optimizer $\times$ kayıp: eğitim kaybı eğrileri ve test Dice dağılımları (MLP-64, 5 kat); Adam/AdamW bileşik kayıpla en iyi.

4.3.5 Ana konfigürasyon, dengesizlik ve geçersiz ablasyon

Ana konfigürasyon (MLP/Adam/focal $\gamma = 2 + 1 \cdot \text{softDice}$, 1:4 alt-örnek; 30 hasta OOF, 3 tohum): vksel Dice ort **0,469**, medyan **0,565**, IQR 0,196–0,692, min 0,031 (patient29, 0,22 mL), maks 0,835 (patient19, 49,6 mL); Dice-lezyon yükü Spearman $\rho = 0,79$. Lezyon-F1 medyan 0,354 (IQR 0,243–0,470); yanlış pozitif bileşen/hasta medyan 20, kaçırılan medyan 28; lezyon sayısı tahmin/konsensüs oranı medyan 0,89; hacim oranı medyan 1,16; mutlak hacim hatası medyan 5,74 mL. Kalibrasyon: ECE ham **0,055** → **Platt 0,009** (v1: 0,16 → 0,01). Tohumlar arası Dice SS (hasta içi) medyan 0,009 (Şekil 24). Klinik hedef (nnU-Net düzeyi 0,7–0,8) bu 13-özellikli taban çizgisinde yalnızca yüksek yüklü hastalarda yaklaşılr.



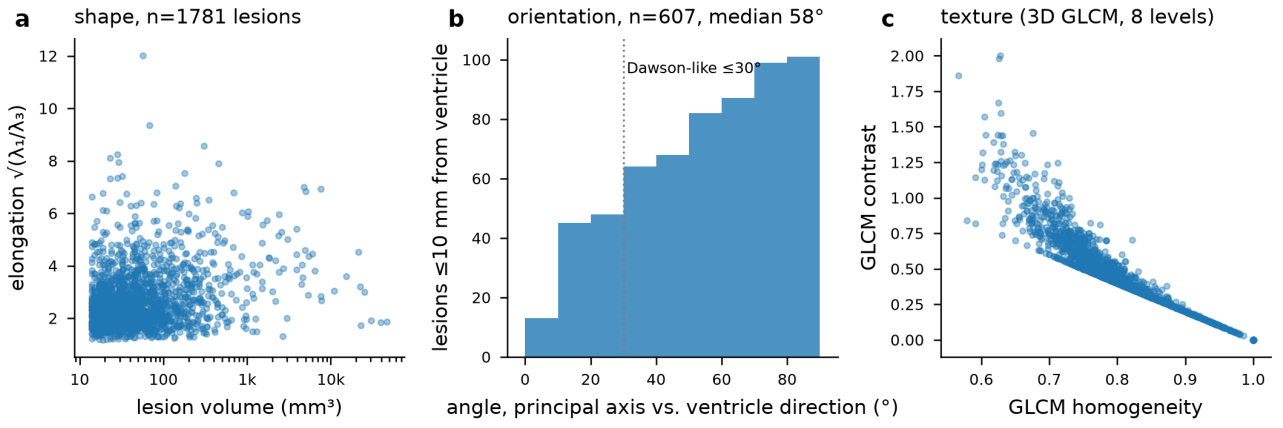
Şekil 24. v2 — Ana konfigürasyonun hasta-düzeyi OOF dağılımı (30 hasta): Dice, lezyon-F1 ve hacim oranı; Dice lezyon yüküyle $\rho = 0,79$.

Dengesizlik (E3; LR, 13 özellik, 5 kat × 3 tohum): full_w Dice 0,400; sub10 0,405; sub4 0,380 — strateji farkı küçüktür; tam veri + ağırlıklı kayıp ~13× eğitim süresiyle (128 s vs 9,8 s) kazanç sağlamaz.

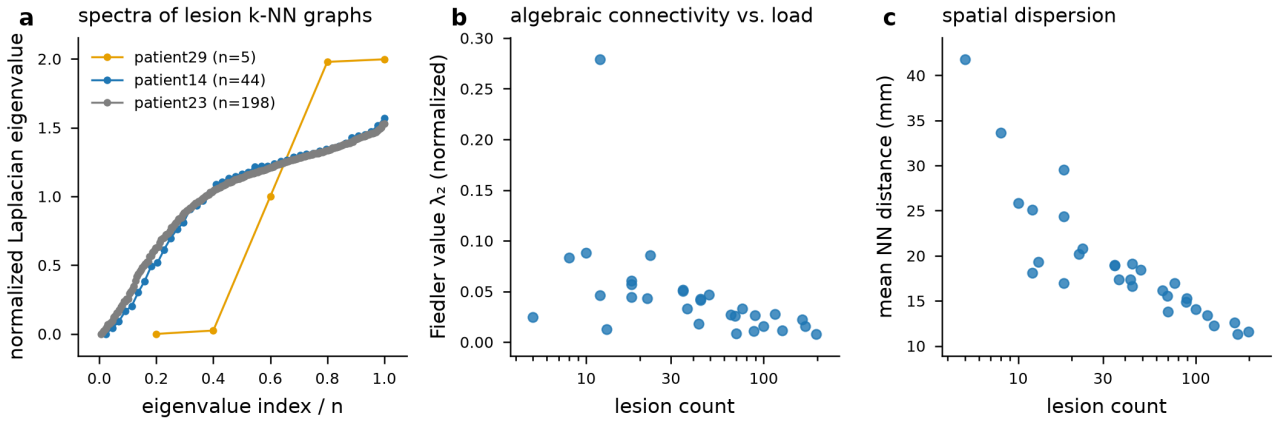
UYARI — 15-özellik (atlas uzaklığı) ablasyonu geçersiz. Hasta-özü korteks maskesi konsensüs lezyon voksellerini dışlayarak kurulduğu için (cortex = GM n ... - lezyon) d_cortex özelliği lezyon voksellerinde her zaman ≥ 1 mm, komşu GM voksellerinde 0 mm olur ve gerçek etiketi dolaylı kodlar (**etiket sızıntısı**). 15-özellikli Dice değerleri bu nedenle raporlanmaz; atlas uzaklıklarının gerçek katkısı korteks maskesinin lezyondan bağımsız (yalnız T1 tabanlı) yeniden kurulmasıyla ölçülmelidir (v3). Aynı sızıntı kural motorunun tahmin senaryosundaki JC sayımını da lezyon lehine hafifçe etkiler; konsensüs senaryosunu etkilemez.

4.3.6 Lezyon-düzeyi şekil, doku ve graf özellikleri (tanımlayıcı; kontrol yok)

1781 lezyonda uzama $\sqrt{(\lambda_1/\lambda_3)}$ medyan **2,42** (IQR 1,91–3,20); hasta başına uzama ≥ 2 oranı medyan 0,71; düzlemsellik medyan 1,45. Ventriküle ≤ 10 mm lezyonlarda ($n = 607$) ana eksen ile "merkez → en yakın ventrikül vokseli" doğrultusu arası açı medyan **58°** (IQR 38–75°); 3B'de rastgele yönelim beklentisi 60°'dir → 1 mm FLAIR + merkez-tabanlı yön vekiliyle **Dawson-parmağı dik-yönelim imzası saptanamadı** (Şekil 25). Dawson vekili (uzama $\geq 1,8$, açı $\leq 30^\circ$, ≤ 10 mm) hasta başına medyan 2 (0–15). Literatürde Dawson parmakları için doğrulanmış nicel uzama/açı eşiği kaynak listemizde yoktur; morfoloji tanımsal ölçüttür (Filippi 2019). Hasta düzeyinde k-NN graf Laplaseni normalize Fiedler değeri medyan 0,033 (0,008–0,279) ve lezyon sayısı azalır; en yakın komşu uzaklığı medyan 17,4 mm; spektral entropi medyan 0,96 (Şekil 26). Bu imzalar MS-vasküler ayrımı için ancak kontrol kohortuyla test edilebilir.



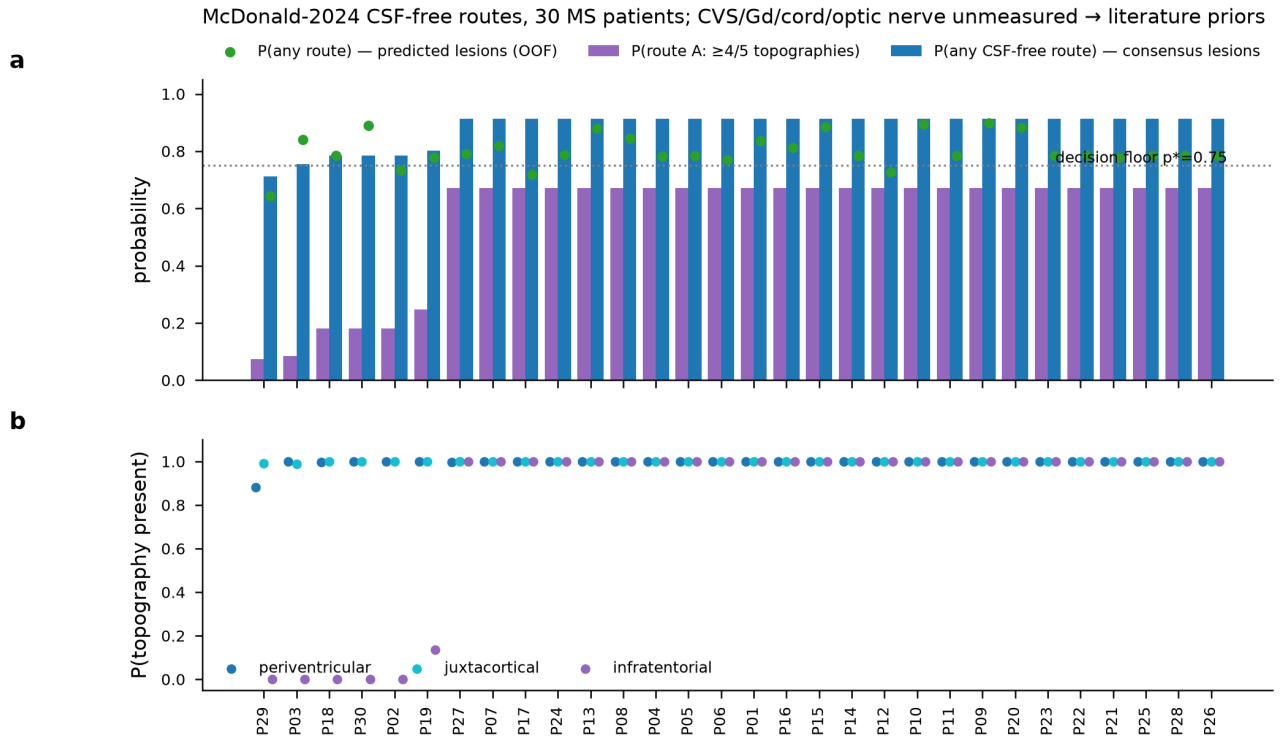
Şekil 25. v2 — Lezyon şekil özdeğerleri: uzama ve düzlemsellik dağılımı (a-b), GLCM kontrast-homojenlik ilişkisi (c), periventriküler lezyonlarda ana eksen-ventrikül açısı (medyan 58°, rastgele beklenti 60°).



Şekil 26. v2 — Hasta düzeyinde lezyon k-NN grafi ve Laplasyen spektrumu: Fiedler değeri lezyon sayısı azalır; spektral entropi ve komşu uzaklıkları.

4.3.7 Olasılıksal kural motoru, bilgi kazancı ve konformal aralıklar

Konsensüs senaryosu (30 hasta). P(BOS'suz yol | MS, literatür önselleri) medyan **0,914** (aralık 0,713-0,914); 29/30 hastada $\geq 0,75$; üç beyin topografisi de var olan 24 hastada 0,914 ($P(A) = 0,671$), yalnız PV+JC olan 6 hastada 0,785. Üç değerli v1 mantığı aynı bilgiyle hiçbir hastada BOS'suz kararı veremezdi ($A = \text{BİLİNMIYOR}$ 30/30, $B/C = \text{BİLİNMIYOR}$); v2 "yolun karşılanma olasılığı ve en bilgilendirici sonraki test" üretir (Şekil 27). Gd önseli duyarlılığı (medyan P): $p_{\text{Gd}} = 0,10 \rightarrow 0,896$; $0,25 \rightarrow 0,914$; $0,40 \rightarrow 0,931$. CVS ölçülürse: select-6* karşılanırsa medyan $P = 1,000$, karşılanmazsa 0,753.

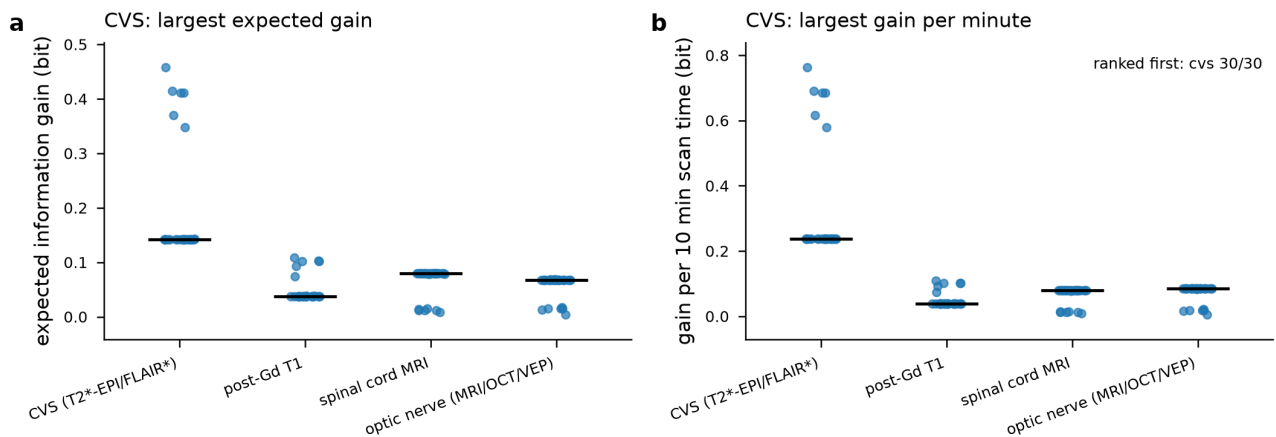


Şekil 27. v2 — Olasılıksal kural motoru: hasta başına P(A), P(B), P(C) ve P(BOS'suz yol) (konsensüs ve OOF senaryoları); medyan 0,914 vs 0,785.

Tablo 13. Beklenen bilgi kazancı sıralaması (konsensüs senaryosu, 30 hasta medyanı).

Test	EIG (bit)	EIG / 10 dk	Önsel P(+)	Süre (dk)
CVS (T2*-EPI/FLAIR*)	0,142	0,236	0,650	6
Optik sinir (MR/OCT/VEP)	0,068	0,085	0,402	8
Omurilik MR	0,079	0,079	0,450	10
Post-Gd T1	0,038	0,038	0,250	10

CVS 30/30 hastada ilk sıradadır (Şekil 28): yol B'yi tek başına kapatır ve kontrastsız, aynı oturumda 6 dk sürer. Ham EIG'de omurilik (0,079) optik siniri (0,068) geçer; süre normalizasyonu sırayı değiştirir.

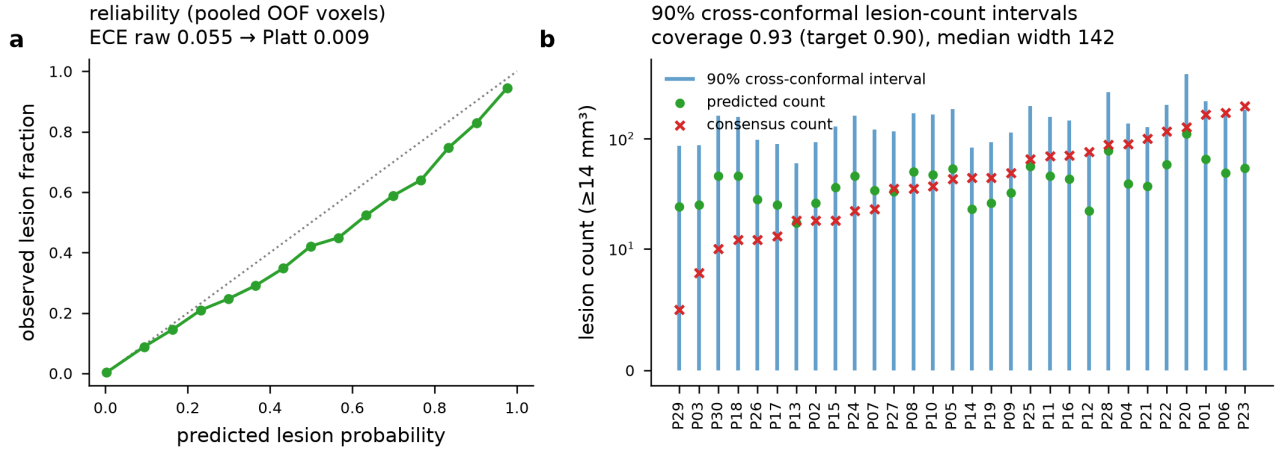


Şekil 28. v2 — Test başına beklenen bilgi kazancı (a) ve 10 dk tarama süresine normalize kazanç (b); CVS 30/30 hastada ilk sırada.

Tahmin (OOF) senaryosu vs konsensüs. Lezyon sayısı tahmin/konsensüs oranı medyan 0,91; P(BOS'suz yol) medyan 0,785 (konsensüs 0,914), mutlak fark medyan 0,113, maks 0,196; $\geq 0,75$ kararı uyumu 27/30; $DIS \geq 2$ uyumu 30/30; **infratentoryal varlık uyumu yalnızca 15/30** (konsensüste var/tahminde yok 13; tahminde var/konsensüste yok 2); ilk test uyumu 30/30. **infratentoryal lezyonlar segmentasyonun en zayıf halkasıdır** ve yol A için kritiktir. Segmentasyon hataları (Dice

~0,57) hasta-düzeyi karara sınırlı yansır, ancak yanlış pozitif bileşenler IT/JC "varlığını" yapay olarak yaratabilir — özgüllük ölçülemediğinden bunun bedeli bilinmemektedir.

Konformal lezyon sayısı aralığı. Kapsama **0,93** (28/30; hedef 0,90), $\hat{q}$ medyan 2,46, genişlik medyan **142** (min 60, maks 387) (Şekil 29). Aralıklar karar için fazla geniştir; lezyon sayısının güvenle raporlanması için lezyon-bazlı F1'in yükselmesi gerekir.



Şekil 29. v2 — Kalibrasyon ve konformal tahmin: güvenilirlik eğrisi (ECE 0,055 → Platt 0,009; a) ve hasta başına %90 çapraz-konformal lezyon sayısı aralıkları (kapsama 0,93, medyan genişlik 142; b).

Tablo 14. Tanı prototipi v1 → v2 metrik özeti.

Metrik	v1 (10 hasta; 6/4 bölme)	v2 (30 hasta; 5-katlı CV)
En iyi vokselle Dice (test)	0,460 (MLP/focal/Adam, 4 hasta ort.)	medyan 0,565, ort 0,469 (MLP/Adam/bileşik)
Lezyon-F1	0,29-0,34 (focal koşulları)	medyan 0,354
ECE ham → Platt	0,16-0,18 → 0,008-0,026	0,055 → 0,009
Topografi	geometrik vekil	MNI152 afin atlas + hasta-özü rafinasyon
DIS ≥ 2 (hasta düzeyi)	4/4 test hastası	30/30 (atlas), 25/30 (vekil)
Kural motoru çıktısı	üç değerli; A/B/C BİLİNİYOR	P(BOS'suz yol) medyan 0,914; EIG sıralaması
Belirsizlik	yok	çapraz-konformal %90 aralık, kapsama 0,93
Özgüllük	ölçülmedi	ölçülmedi

5. Tartışma

5.1 Yapay zekâ onarım stratejisinin insana aktarımı

Simülatörün en verimli çıktısı, gradyan katmanının (D) biyolojik katmandan (C) ayrıştığı noktalardır; her ayrışma bir mekanizma sorusuna ve bir test tasarımına dönüştürülebilir (Tablo 15; Şekil 30). Aşağıdaki eşlemelerin hepsi **hipotezdir**; kanıt düzeyi sütununda belirtilen insan verisi çoğu satırda yoktur.

Model finding	Biological counterpart	Testable hypothesis	Measurement
Latency recovers 2× faster than volume	Thin first wrap → compaction	In the same lesion, VEP normalisation precedes MTR by weeks	Serial VEP + MTR/MWI
Age × chronic inflammation interaction	Differentiation rate vs receptivity window	Remyelination extent lowest in older patients with PRL, highest in young patients without PRL	Lesion-level MTR, QSM rim
Clemastine partly effective in PRL	Multiplicative vs gate-like block	Response heterogeneity in trials correlates with PRL burden	Subgroup analysis, PRL count
Anti-phase valley	Newly remyelinated axons transiently disrupt gamma band	Transient dip in gamma synchrony in the first days of repair	MEG/EEG, VEP time series
Biology repairs diameter-first	OPCs do not "see" function	Activity-dependent repair deviates from diameter order	Electron microscopy, in vivo imaging

Şekil 30. Model bulgusu → biyolojik karşılık → test edilebilir hipotez → ölçüm eşlemesi (v1 özet tablosunun görsel sürümü).

Tablo 15. Aktarım tablosu (v2): model stratejisi → mekanizma → insana aktarım yolu → kanıt düzeyi → test tasarımı. Ayrıntılı DOI listesi 04v2_aktarım_tablosu.md dosyasındadır.

Kod	Model stratejisi	Model bulgusu	Biyolojik mekanizma	Aktarım yolu	Kanıt düzeyi	Test tasarımı
T1	İlik başlangıç: işleve bakmayan ince ilk sarma, ardından işlev-sürümlü ince ayar	Soğuk $9,4 \pm 6/40$ (gerçek R); ılık $32,6 \pm 7,9/40$; vadi yalnız gama bandında	OPC farklılaşması ve ilk sarma hücre-içsel programla başlar; ince kılıf iletim bloğunu kaldırır, kompaksiyon sonra gelir	Farklılaşma tetikleyicisi akut demiyelinizasyondan sonraki pencerede; K^+ kanal blokeri vadiyi kısaltabilir	İnsan RCT (küçük n): klemastin VEP; opicinumab per-protokol VEP; zamanlama hipotezi test edilmedi	Lezyon yaşına göre tabakalı RCT; öngörü: yanıt lezyon yaşıyla üstel azalır
T2	İşlev-farkındalı sıralama (en büyük gecikme hatası önce)	Gradyan sırası hata ile ($p = -0,16 \dots -0,46$), biyolojik sıra çapla ($p_d = 0,99$); $\kappa = 3$ $p_d = 0,84$, T90 22 → 18 gün, gradyanla korelasyon artmadı	Aktivite-bağımlı miyelinizasyon; glutamat sinyali OPC'yi yönlendirir	Hedefe yönelik motor/bilişsel eğitim; rTMS/tDCS; ilaç + eğitim kombinasyonu	Hayvan güçlü; insan sağlıklıda qMRI; MS'te kontrollü RCT yok	Histoloji: çap vs onarım zamanı; klemastin $\pm$ eğitim faktöriyel; MEG devre koheransı
T3	Miyelin maliyeti ($\mu > 0$)	$\mu = 0 \rightarrow$ hacim + %23, R değişmez; $\mu = 0,02 \rightarrow$ hacim 0,81	g-oranı $\approx 0,6-0,77$ optimum; maladaptif miyelinizasyon örnekleri	"Doğru yerde yeterli miyelin"; MTR artışı tek başına başarı değil	Teorik/biyofizik; MS'te aşırı miyelinizasyon kanıtı yok	Denemelerde normal görünen beyaz cevherde g-oranı görüntüleme
T4	İnflamasyon-faz geçişi	M2 ↑ PRL kapsamı $0,39 \rightarrow 1,00$; $k_{diff} \times 2$ Hill $0,39 \rightarrow 0,63$, çarpımsal $0,83 \rightarrow 0,97$, kapı $0 \rightarrow 0$	Akut inflamasyon gerekli; kronik aktif kenar farklılaşmayı bloke eder	Anti-inflamatuar + remiyelinizasyon kombinasyonu; PRL sayısına göre hasta seçimi	PRL gözlemsel; kombinasyon RCT yok	PRL-zengin vs PRL-fakir faktöriyel RCT; kapı ise sıfır etki, kademeli ise doz-yanıt

Kod	Model stratejisi	Model bulgusu	Biyolojik mekanizma	Aktarım yolu	Kanıt düzeyi	Test tasarımı
T5	Zamanlama: alıcılık penceresi	30 gün gecikme %90 onarımı 44 → 107 güne; E8b kazanç +0,26 → +0,06 (90 g); kapsam Π_{window} 'un fonksiyonu	Kronik akson/niş refrakter olur (hyaluronan, OPC sessizleşmesi)	Erken müdahale; kronik lezyonda pencere açıcı stratejiler	Gözlemsel: lezyon yaşıyla onarım azalır; τ_{window} insanda ölçülmedi	Longitudinal PET/MTR: onarım oranı vs lezyon yaşı eğrisi → insan τ_{window}
T6	Senkroni-hedefli nöromodülasyon	Vadi 10/20 Hz 0; 40 Hz 0,05; 80 Hz 0,15-0,17; K_{loc} ikincil	Gecikme uyumsuzluğu çeyrek periyodu aşınca anti-faz	Erken onarımda devreyi alfa/beta bandında çalıştırmak; faz-kilitli uyarım	Yalnız model öngörüsü	MEG gama vs alfa koheransı ilk haftalarda; hayvanda 4-AP ile vadi
T7	İnsan zaman ölçeği: boyutsuz tasarım	Kapsam ve T90/s s'den bağımsız; Π_{infl} bozulursa yaşlı ağda T90/s 38 → 53	Kemirgen haftalar, insan aylar; insanda OL üretimi düşük	Deneme süresi ve biyobelirteç zamanlaması s ile ölçeklenmeli	s_insan varsayım	VEP T90 / MTR T90 oranı $\approx 0,5$, s'den bağımsız

İlk başlangıç ↔ ince ilk sarma ve tedavi zamanlaması (T1, T5). Gradyan katmanının en güçlü bulgusu, işleve bakan bir güncellemenin bloke bir aksonu bloğa geri itmesidir: 40 Hz'de yavaş iletim sessizlikten daha bozucudur. Biyoloji ilk sarmayı işleve bakmadan, hücre-içsel yerel kuralla yapar (Czopka 2013; Snaidero 2014) ve bu "kör" adım anti-faz vadisini aşar. Gerçek-R gradyanı bu nitel sonucu doğrulamış, "tam onarım" nicel iddiasını zayıflatmıştır (32,6/40). İnsana aktarımı zamanlama hipotezidir: farklılaşma tetikleyicisinin kazancı lezyon yaşıyla tekdüze azalır (E8b), yarılanması $\approx \tau_{window}$ 'dur. Klinik veriyle uyum dolaylıdır — faz 2 başarısızlıkları uzun hastalık süreli popülasyonlarda gerçekleşmiştir (Zuroff 2025; Shirani 2025); PRL olasılığı semptom başlangıcından uzaklaştıkça azalır (Renner 2025); miyelin hasarı belirteçleri semptomdan ~7 yıl önce yükselir (Abdelhak 2025a) — yani alıcılık penceresi klinik tanıdan önce açılıyor olabilir. Doğrudan "erken vs geç" karşılaştırmalı insan denemesi hâlâ yoktur; model, longitudinal PET/MTR ile yeni lezyonlarda onarım oranının lezyon yaşına göre eğrisinin yaklaşık üstel olmasını öngörür (Bodini 2016).

Kademeli vs kapı bloğu ↔ PRL yanıt heterojenliği (T4). E6, aynı ilacın ($k_{diff} \times 2$) yanıtının blok mekanizmasına bağlı olduğunu gösterir: Hill/çarpımsal blokta orta inflamasyonda kısmi yanıt, kapı-tipi blokta eşik üstünde sıfır. RENEW/SYNERGY/AFFINITY'de tüm popülasyonda başarısızlık ama alt gruplarda sinyal örüntüsü (Cadavid 2017; Cadavid 2019; Calabresi 2025) modelde hastaların inflamasyon düzeylerinin kademeli blok eğrisi üzerinde dağılmasıyla üretilir; kapı modeli ise iki-modlu "tam yanıt / sıfır yanıt" dağılımı öngörür. Ayrım testi: lezyon-düzeyi MTR yanıtının inflamasyon göstergesine (QSM kenar, TSPO-PET) göre sürekli mi yoksa basamaklı mı azaldığı. Kapı modeli doğruysa PRL'de tek çıkış inflamasyonu eşik altına çekmektir — mikroglia hedefli ajanlarla farklılaşma tetikleyicisinin **sıralı** kombinasyonu (Franklin 2022; Klotz 2023). VNS'nin hem inflamasyonu hem OL farklılaşmasını etkilemesi (Bachmann 2024; Natarajan 2024) bu iki kaldırıcı tek müdahalede birleştiren bir aday olarak modellenabilir.

Anti-faz vadisi ↔ gama-bandı nöromodülasyon (T6). E10, vadinin taşıyıcı frekansla belirlendiğini ve yerel kuplajın ikincil olduğunu gösterir. Model öngörüsü: remiyelinizasyonun ilk haftalarında gama koheransında geçici bir çukur, alfa/beta koheransında korunma. MEG tabanlı iletim gecikmesi çerçevesi (Mazzara 2025; Jedynak 2025) bu öngörüü kesitsel ve boylamsal olarak test etmeye uygundur; MS'te alfa gücünün düşmesi ve lezyon yüzdesi → gecikme eşleşmesinin engelliliği öngörmesi, simülâtörün "gecikme → senkroni" çıktısıyla aynı dildedir. Frekans-özlü nöromodülasyon-remiyelinizasyon kanıtı insanda yoktur; TAURUS iTBS güvenli bulunmuş, MR ölçütleri değişmemiştir (Nguyen 2024b).

Aktivite ↔ rehabilitasyon (T2). E9, aktivitenin hızı artırdığını (T90 -%16) ama sırayı değiştirmedikçe gösterir; sıra sarma darboğazıyla ($\propto$ çap) belirlenir. Rehabilitasyon/nöromodülasyon öngörüsü bu hâliyle: hız kazancı evet, sıra değişimi hayır. Biyolojik literatür aktivitenin kılıf kalınlığı ve internod uzunluğunu artırdığını (Gibson 2014; Ortiz 2019) ve eşleştirilmiş VNS'nin kılıf **deseninin** yeniden kurulmasını sağladığını (Huang 2024, preprint) gösterir; bu, v3 hedefi olan "kılıf büyümesine bağlı aktivite kuralı"nın destekler. İnsanda sağlıklı bireylerde denge eğitimiyle g-oranı modülasyonu gösterilmiştir (Lehmann 2026); MS'te kontrollü kanıt yoktur.

5.2 BOS'suz tanının önündeki gerçek engeller

Prototip, 2024 kriterlerinin BOS'suz yollarını tek MR oturumundan hesaplayabildiğini; asıl engellerin **kriterde değil uygulamada** olduğunu göstermiştir.

Topografi tanımı. Jukstakortikal atama, tanıma göre lezyonların %8,5'inden %82,5'ine kadar değişmiştir (Tablo 10). Hasta düzeyinde " ≥ 1 JC lezyon" kararı sağlam, lezyon düzeyinde sayım kırılgandır. McDonald'ın "kortekse temas" tanımı 1 mm operasyonel tanımına çevrilmeli ve çalışma öncesi dondurulmalıdır; afin kayıt sulkus düzeyinde çözünürlük sağlamaz, deformable kayıt veya korteks segmentasyonu gerekir (Filippi 2019).

Infratentoryal tespit. IT lezyon varlığı tahmin ve konsensüs arasında yalnız 15/30 hastada uyuşmuştur; v1'de aynı bölge yanlış pozitiflerin yığıldığı yerdi. IT hem insan hem algoritma için en düşük uyumun olduğu bölgedir ve yol A'nın (≥ 4 topografi) kritik girdisidir. IT'ye özgü model (bölge-koşullu özellikler veya ayrı sınıflandırıcı) v3 önceliğidir.

CVS sekansı. Bilgi kazancı analizi 30/30 hastada CVS'yi ilk sıraya koymuştur: yol B'yi tek başına kapatır ve kontrastsız 6 dakikadır. Ancak açık veride T2*/SWI yoktur; CAVS-MS ham görüntüleri kamuya açılmamıştır; sekans parametreleri standardize değildir (Kerpel 2025). Otomatik CVS için performans iddiası, etiketli veri olmadan yapılamaz. 3T FLAIR*'ın çok merkezli güvenilirliği (Martin 2025) ve 1,5T füzyon sonuçları (Senturk 2025) protokolün genişletilebilirliğini destekler.

Veri. Tek tarayıcı, 30 hasta, kontrol yok. Özgüllük ölçülmemiştir ve bu, prototipin en büyük boşluğudur: yanlış pozitif JC/IT bileşenleri "varlık" yaratabilir, EIG sıralamasının MS-olmayanda davranışı bilinmez, Bayesçi MS/MS-olmayan sonsal olasılık hesaplanamaz.

"Hızlı ama özgül değil". Gerçek kohortlarda 2024 kriterleri tanı süresini yarıya indirmiş (40 vs 84 gün) ama özgüllük %57,8'de kalmıştır (Brownlee 2026); RIS'te %29 (Held 2025); geç başlangıçta select-6 tek başına hiçbir hastayı tanılamamıştır (Tena-Cucala 2025). Prototipin değer önerisi bu nedenle **hız ve yapılandırılmış eksik-kanıt raporudur**; özgüllük için CVS + PRL entegrasyonu (≥ 6 CVS + ≥ 1 PRL $\rightarrow$ özgüllük 1,00, pilot n = 78; Toljan 2026) ve yaş ≥ 50 / vasküler alt gruplarında daha sıkı eşikler (Rai 2025) en güçlü adaylardır. Yanlış tanının kriter değil kriterin yanlış uygulanması sorunu olduğu görüşü (van der Walt 2025) prototipin "hangi yol karşılandı / hangi test eksik" biçimindeki çıktısını destekler: algoritma tanı koymaz, kriteri şeffaf uygular.

5.3 Gradyan yöntemlerinin iki problemde ortak dersleri

- Başlangıç noktası, optimizlerden daha belirleyicidir.** Simülatörde soğuk/ılık başlangıç farkı (9,4 vs 32,6/40) hiçbir optimizlerin kapatamadığı bir farktır; segmentasyonda kayıp bileşiminin ($\lambda \times \gamma$) etkisi 0,016 Dice iken eşik kalibrasyonu ve özellik kümesi baskındır. Her iki problemde de "hangi optimiz" sorusu "hangi kayıp yüzeyinde, hangi başlangıçta" sorusundan sonra gelir.
- Vekil hedef, gerçek hedefi yanlış yönlendirebilir.** Vekil R gradyanı gerçek R'yi 0,734'te bırakırken gerçek-R gradyanı 0,761 bulmuştur; soft Dice alt-örneklenmiş önsele göre optimize edilince tam-parti L-BFGS gerçek önselede aşırı tahmin üretmiştir (v1 0,229 vs 0,369). Türevlenebilir vekil ile gerçek ölçüt arasındaki fark, her iki problemde sonuçların nicel kısmını değiştirmiştir.
- Adam'ın normalize adımı doyumda rastgele yürüyüşe döner.** Gerçek-R gradyanında R $\approx 0,82$ 'ye ulaşınca kalan aksonların katkısı gürültü düzeyine iner ve tohumlar arası varyans büyür (21–40/40). Segmentasyonda Adam/AdamW focal ve bileşik kayıpta en hızlı ve en iyidir, ancak soft Dice'ta SGD ailesinin örtük düzenleştirmesi daha iyi genellemiştir.
- Kapasite/dengesizlik kısıtları sıralamayı belirler.** Simülatörde adım başına 10 akson kısıtı yakınsama sırasını optimizler-bağımsız kılar; segmentasyonda 1:4 alt-örnek ile tam veri + ağırlık arasında Dice farkı küçüktür ama süre $13\times$ farklıdır. Her iki durumda kısıt altında "neyi önce güncellediğin" sonucu, "ne kadar hızlı güncellediğin"den daha çok etkiler.
- Momentum ve Nesterov ayrışmaz.** Simülatörde (5,8 vs 7,0 adım) ve segmentasyonda ($\leq 0,002$ Dice) gürültülü gradyan altında Nesterov'un ileri bakış avantajı silinir.

5.4 ALS'ye aktarılabilirlik ve sınırlar

ALS motor nöron hastalığıdır; birincil demiyelinizan değildir. Buna karşın gri cevher oligodendrositlerinde dejenerasyon ve bozulmuş yenilenme (Kang 2013), oligodendrosit laktat desteğinde bozulma (Philips 2013), TDP-43 modellerinde "OPC proliferasyonu var / olgun OL yok"

fenotipi (Lewis 2025; Horiuchi 2024) ve kolesterol sentezinde metabolik darboğaz (García-Toledo 2025) gösterilmiştir. **Taşınabilir:** Katman C'nin OPC toplanma → farklılaşma → olgunlaşma zinciri ve farklılaşma bloğu parametresi (ALS omuriliği için yeniden kalibre edilebilir); yaş ve mikrogliya etkileşimi; zamanlama/alıcılık penceresi mantığı; boyutsuz s_insan analizi; NFL dinamikleri ortak izlem ölçütü (Abdelhak 2025b). **Kısmen taşınabilir:** g-oranı → iletim hızı eşlemesi (ALS'de iletim bloğu değil akson/nöron kaybı baskın); senkroni ölçütü (kortikospinal ritimler için yeniden parametrelenmeli). **Taşınamaz:** odaksal demiyelinizan lezyon geometrisi, PRL/kronik aktif kenar, remiyelinize kılıf hedef durumu, VEP/MTR biyobelirteçleri, CVS/PRL tabanlı BOS'suz tanı çerçevesi; ALS'de miyelin patolojisi ikincil/geçtir (Wang 2025), nöron→OL sinyal bozukluğu (NRXN1; Li 2026) MS'te birincil mekanizma değildir ve CNM-Au8'in ALS'de negatif sonucu (Berry 2025) biyolojik sinyalin hastalıklar arası taşınmadığını gösterir. ALS için hedef değişken OL'nin metabolik/trofik desteği ve motor nöron hayatta kalımı olmalıdır; bu, modele yeni bir durum değişkeni (akson sağlığı/nörodejenerasyon) gerektirir — v2'de yoktur.

6. Sınırlılıklar

Simülatör. - Analoji/hipotez üreticisidir; kalibrasyon verisi yoktur; parametreler literatür aralıklarından tek nokta seçimidir. τ_{window} , β , I_{thr} , κ , λ (PRL genişlemesi) ve s_insan **varsayımdır**; E2/E3/E6-E8 kapsam sonuçları bunlara doğrudan duyarlıdır. E7'nin "insan tahminleri" (VEP T90 $\approx$ 240/380 gün) s_insan = 10 varsayımının aritmetik sonucudur, ölçüm değildir. - Zaman sabitleri genç kemirgen literatüründendir; insanda OL üretiminin düşük olması (Yeung 2019) "hayatta kalan OL onarımı" kolunun ağırlığını belirsiz bırakır. - **v1'deki "ılık başlangıçla 40/40 tam onarım" kısmen vekil-R artefaktıdır**; gerçek Kuramoto R ile $32,6 \pm 7,9/40$ (yerel minimum 9,4/40 gerçek R ile doğrulandı). Gerçek-R ve vekil-R gradyanları aynı noktada Spearman 0,49; akson sırası uyumu 0,56. - Katman C'de tohumlar arası varyans ≈ 0 (O dinamiği akson-bağımsız); E6/E7/E8b SS'leri gerçek belirsizlik ölçüsü **değildir**; "5 tohum" ağ geometrisini ve Kuramoto gürültüsünü örnekler. - ER/E8/E10'da yalnız Adam; sonlu fark gerçek R 150–180 adım $\times$ 5 tohum ile sınırlı; SPSSA/adjoint denenmedi. Gerçek-R gradyanı yalnız lezyonlu aksonlarda (sağlıklı akson μ testi v2'de tekrarlanmadı). E8'de alıcılık penceresi gradyan adımına çarpan olarak uygulandı (kapasiteye uygulanması farklı sonuç verebilir). - E7'de yaş yalnız {1,0; 0,4}; E6'da çarpımsal blok Hill'den zayıf (eş-şiddetli eşleme yapılmadı). - Tek lezyon geometrisi (odaksal disk, %20), N = 200, tek taşıyıcı frekans; akson kaybı, ikinci atak, çoklu-frekans devreler, sinaptik plastisite yok. Remiyelinize lifte hız restorasyonu %70–77 literatür aralığının alt ucundadır. - "Hata-ağırlıklı kullanım" idealizedir; gelişimsel eş-zamanlılık lezyon içi gecikme-hata varyansını düşürür.

Tanı prototipi. - **Kontrol grubu yok → özgüllük ölçülmedi**; tüm olasılıklar MS-koşullu, duyarlılık-benzeridir. - **CVS, PRL, omurilik, optik sinir, Gd girdisi yok** (sekans yok); bunlar yalnız önseldir. Gd eş zamanlı önseli (0,25) **doğrulanmamış varsayımdır** (duyarlılık analizi 0,10–0,40). - **15-özellik atlas-uzaklık ablasyonu etiket sızıntısı nedeniyle GEÇERSİZDİR**; raporlanmamıştır. Tahmin senaryosunda JC sayımı aynı nedenle hafif yanlıdır. - Afın kayıt sulkus düzeyinde hizalama sağlamaz; hasta-özü korteks (k-ortalama GM) doğrulanmamış vekildir; JC oranı (%45, 1 mm) literatür beklentisinin üstündedir. Uzman lezyon-düzei topografi etiketi yok. - 13-özellikli LR/MLP taban çizgisidir (Dice $\sim 0,5$); CNN yok; nnU-Net düzei (0,7–0,8) için 3B CNN gerekir. Amaç optimizasyon/karar mantığının şeffaf karşılaştırmasıdır. - Adam-dışı optimizasyonlar E2'de 2 tohum (süre bütçesi); ana konfigürasyon ve E1/E3 3 tohum. - Şekil/graf özellikleri için literatür eşiği yok; Dawson vekili sıfır sonuç verdi. - Kural motorunun bağımsızlık varsayımları (lezyonlar arası, testler arası); konformal geçerlilik çapraz-konformal yaklaşıklığa dayanır (30 hasta, 5 kat). Tek tarayıcı.

Literatür. - 2025–2026 güncellemesi hedefli aramadır, sistematik API taraması değildir; CAVS-MS ana sonuçları, VISIONARY-MS uzun izlem, PIPE-307 ve CCMR Two hakemli değildir (sayı verilmez); üç kaynakta ilk yazar doğrulanamadı (DOI doğrulandı).

Yürütme. v2 kodu sandbox çekirdeği yerine sistem Python 3.12 ile çalıştırıldı (saf numpy/scipy; sonuçlar ortamdaki bağımsız).

7. Sonraki adımlar ve doğrulama tasarımı

Prospektif doğrulama (tanı). v1 yol haritasının örnekleme korunur: sevk popülasyonunda MS prevalansı $\sim 50\%$ varsayımıyla özgüllüğü $\pm 0,03$ ile kestirmek için ~ 230 hasta, select-6* duyarlılığını

$\pm 0,07$ ile kestirmek için ~ 360 hasta; her ikisini karşılayan $n \approx 400$, %10 izlem kaybıyla $n \approx 440$ (Wilson, %95; 200 tipik + 200 atipik, atipik oranı ≥ 40). Referans standart: 2017 McDonald + ≥ 12 ay izlem + kör adjudikasyon paneli (2024 uyumu hedef, 2017 + izlem referans — döngüsellliği önlemek için). v2 bulgularının gerektirdiği eklemeler:

1. **Lezyon-düzeyi topografi referansı zorunlu.** JC atama uyumunu $0,80 \pm 0,05$ ile kestirmek için ≈ 245 JC lezyonu (≈ 10 hasta, 1 mm tanımıyla hasta başına ~ 26), IT için $0,90 \pm 0,05 \rightarrow \approx 141$ IT lezyonu (≈ 29 hasta) $\rightarrow$ iç kalibrasyon kohortu ($n \approx 60$) bunu karşılar; **operasyonel JC tanımı (1 mm temas) çalışma öncesi dondurulur.**
2. **CVS önceliği tasarımı yansır.** T2*-EPI/FLAIR* protokolün zorunlu bileşeni; tarayıcı başına ≥ 30 hasta / ≥ 150 lezyon CVS kalibrasyon kohortu; eşik sekansa göre (T2*-EPI ~ 40 , 3T SWI $\sim 12-15$; Okromelidze 2023).
3. **Beklenen duyarlılık.** P(BOS'suz yol | MS) medyanı $0,91 \rightarrow v1$ varsayımı ($0,90$) makul; duyarlılık $0,90 \pm 0,05$ için $n \approx 141$ MS hastası. CVS ölçülünce $1,00 / 0,75$ ikiliğine ayrılır.
4. **Konformal raporlama.** Bağımsız ≥ 50 hastalık kalibrasyon kümesi; lezyon-bazlı $F1 \geq 0,6$ hedefi.
5. **Alt gruplar.** Yaş ≥ 50 ve vasküler komorbidite tabakalarında ≥ 60 MS-olmayan; PRL entegrasyonu (≥ 6 CVS + ≥ 1 PRL) ikincil sonlanım.
6. **Kontrol kohortu.** Migren, vasküler lökoensefalopati, NMOSD/MOGAD; antikör testleri (AQP4, MOG) referans.

Simülatör v3. (i) Kılıf büyümesine bağlı aktivite kuralı (kalınlık/internod uzunluğu; E9 hipotezi); (ii) insan Π_{window} ve Π_{infl} tahmini için longitudinal PET/MTR verisiyle kalibrasyon; (iii) eş-şiddetli blok mekanizması eşlemesi; (iv) SPSA/adjoint ile gerçek-R gradyanının ölçeklenmesi ve çoklu optimizasyon; (v) akson kaybı durum değişkeni (ALS uyarlaması için de gerekli); (vi) MEG γ parametresiyle karşılaştırılabilir alfa/gama koherans çıktısı.

Tanı v3. (i) Deformable kayıt (SyN) ya da korteks segmentasyonu; (ii) lezyondan bağımsız korteks maskesi (etiket sızıntısı düzeltilmesi) ile atlas-uzaklık ablasyonunun yeniden yapılması; (iii) IT'ye özgü model; (iv) 3B CNN taban çizgisi; (v) CVS/PRL etiketli çok merkezli veri (CAVS-MS/NAIMS talebi); (vi) Gd eş zamanlı önseli için literatür taraması.

8. Sonuç

Bu çalışma, iki farklı MS sorununu — onarım ve tanı — aynı yöntemsel çerçevede, gradyan tabanlı optimizasyonun sınırlarını sınavarak ele almıştır. Simülatör tarafında en dayanıklı sonuçlar şunlardır: işleve bakmayan ince ilk sarma, işlevsel onarım için bir ön koşuldur ve bu sonuç gerçek Kuramoto R ile korunmuştur; anti-faz vadisi gama bandına özgüdür; farklılaşma hızlandırıcısının kronik lezyondaki etkisi blok mekanizmasına bağlıdır ve kazancı lezyon yaşıyla yaklaşık üstel azalır; insan ölçeği kapsamı değil süreyi ölçekler ve VEP-T90/MTR-T90 $\approx 0,5$ oranı ölçekten bağımsız bir test öngörüsüdür; aktivite onarımı hızlandırır ama sırayı değiştirmez. Bunların hiçbirisi kanıt değildir; her biri bir ölçüm tasarımına eşlenmiştir. Tanı tarafında prototip, 2024 kriterlerinin BOS'suz yollarını 30 hastada hesaplamış, santral ven işaretini her hastada en bilgilendirici sonraki test olarak sıralamış ve asıl engellerin topografi tanımı, infratentoryal tespit, duyarlılık sekansı ve kontrol verisi olduğunu göstermiştir. Prototip hızlıdır; özgül olduğu gösterilmemiştir. Önerilen $n \approx 440$ 'lık prospektif tasarım, lezyon-düzeyi topografi etiketleri ve zorunlu CVS sekansı ile bu boşluğu kapatmayı hedefler.

Bu makale araştırma amaçlıdır; klinik tanı veya tedavi önerisi içermez. Tedavi ve tanı kararları, hastanın tüm klinik bağlamına erişimi olan nitelikli sağlık profesyonellerince verilmelidir.

Kaynaklar

Makalede anılan 135 DOI'nin tamamı proje kaynak raporlarında (01, 02, 04, 04v2, 05, 05v2, 09) doğrulanmış olarak yer alır; biçim [Yazar Yıl](#). Kongre özeti / basın bülteni düzeyindeki sonuçlar (CAVS-MS ana sonuçları, VISIONARY-MS uzun izlem, PIPE-307, CCMR Two) DOI'siz olduğundan listelenmemiştir.

1. [Abbawi 2025](https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000529) — <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000529>
2. [Abdelhak 2025a](https://doi.org/10.1038/s41591-025-04014-w) — <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04014-w>

3. Abdelhak 2025b — <https://doi.org/10.1093/brain/awaf144>
4. Absinta 2019 — <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2399>
5. Bachmann 2024 — <https://doi.org/10.1016/j.brs.2024.04.012>
6. Back 2005 — <https://doi.org/10.1038/nm1279>
7. Bacmeister 2020 — <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0637-3>
8. Bagnato 2024 — <https://doi.org/10.1093/brain/awae013>
9. Barquero 2020 — <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102412>
10. Berry 2025 — <https://doi.org/10.1001/jama.2024.27643>
11. Blakemore 1974 — <https://doi.org/10.1038/249577a0>
12. Bodini 2016 — <https://doi.org/10.1002/ana.24620>
13. Brill 1977 — <https://doi.org/10.1136/jnnp.40.8.769>
14. Brown 2021 — <https://doi.org/10.1016/S1474-4422%2821%2900179-4>
15. Brownlee 2026 — <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000214688>
16. Cadavid 2017 — <https://doi.org/10.1016/S1474-4422%2816%2930377-5>
17. Cadavid 2019 — <https://doi.org/10.1016/S1474-4422%2819%2930137-1>
18. Calabresi 2025 — <https://doi.org/10.1177/13524585251396433>
19. Cantuti-Castelvetri 2018 — <https://doi.org/10.1126/science.aan4183>
20. Carass 2017 — <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.064>
21. Chang 2002 — <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010994>
22. Chomiak 2009 — <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007754>
23. Coggan 2010 — <https://doi.org/10.1073/pnas.1013798107>
24. Commowick 2018 — <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31911-7>
25. Cordano 2022 — <https://doi.org/10.1093/brain/awac207>
26. Czopka 2013 — <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2013.05.013>
27. Daboul 2023 — <https://doi.org/10.1177/13524585231214360>
28. Dal-Bianco 2016 — <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1636-z>
29. Dalton 2003 — <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.11.1577>
30. De Keersmaecker 2025 — <https://doi.org/10.1111/ene.70397>
31. Deckers 2024 — <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1360300>
32. Dufour 2018 — <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005977>
33. Duncan 2017 — <https://doi.org/10.1073/pnas.1714183114>
34. Fancy 2009 — <https://doi.org/10.1101/gad.1806309>
35. Filippi 2019 — <https://doi.org/10.1093/brain/awz144>
36. Franklin 2008 — <https://doi.org/10.1038/nrn2480>
37. Franklin 2017 — <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.136>
38. Franklin 2022 — <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.09.023>
39. García-Toledo 2025 — <https://doi.org/10.1007/s00401-025-02927-x>
40. Gibson 2014 — <https://doi.org/10.1126/science.1252304>
41. Green 2017 — <https://doi.org/10.1016/S0140-6736%2817%2932346-2>
42. Hammouamri 2023 — <https://doi.org/10.48550/arxiv.2306.17670>
43. Hegen 2022 — <https://doi.org/10.1177/13524585221134213>
44. Heidari 2019 — <https://doi.org/10.1073/pnas.1906358116>
45. Held 2025 — <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaf323>
46. Horiuchi 2024 — <https://doi.org/10.1186/s40478-024-01893-x>
47. Huang 2011 — <https://doi.org/10.1038/nn.2702>
48. Huang 2024 — <https://doi.org/10.1101/2024.05.10.593609>
49. Hughes 2013 — <https://doi.org/10.1038/nn.3390>
50. Hursh 1939 — <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1939.127.1.131>
51. Irvine 2008 — <https://doi.org/10.1093/brain/awn080>
52. Isensee 2020 — <https://doi.org/10.1038/s41592-020-01008-z>

53. J Neurol 2026 — <https://doi.org/10.1007/s00415-026-14004-8>
54. Jedynak 2025 — <https://doi.org/10.1002/hbm.70093>
55. Kaisey 2019 — <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.048>
56. Kang 2013 — <https://doi.org/10.1038/nn.3357>
57. Kerpel 2025 — <https://doi.org/10.1016/j.msard.2025.106608>
58. Khonsari 2007 — <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000150>
59. Klotz 2023 — <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00801-6>
60. Knowles 2022 — <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01052-2>
61. Kocot 2025 — <https://doi.org/10.1172/jci183941>
62. Kotter 2006 — <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2615-05.2006>
63. Kuhlmann 2008 — <https://doi.org/10.1093/brain/awn096>
64. Laule 2006 — <https://doi.org/10.1177/1352458506070928>
65. Lebrun-Frenay 2020 — <https://doi.org/10.1002/ana.25799>
66. Lefebvre 2025 — <https://doi.org/10.1038/s42005-025-02055-8>
67. Lehmann 2026 — <https://doi.org/10.1038/s42003-026-09712-w>
68. Lesjak 2018 — <https://doi.org/10.1007/s12021-017-9348-7>
69. Leurs 2019 — <https://doi.org/10.1177/1352458519845844>
70. Lewis 2025 — <https://doi.org/10.1002/glia.70090>
71. Li 2026 — <https://doi.org/10.1073/pnas.2513642123>
72. Lloyd 2019 — <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0418-z>
73. Lombardo 2016 — <https://doi.org/10.1007/s00285-016-1087-0>
74. MacKay 1994 — <https://doi.org/10.1002/mrm.1910310614>
75. Maggi 2020a — <https://doi.org/10.1002/ana.25877>
76. Maggi 2020b — <https://doi.org/10.1002/nbm.4283>
77. Manning 2024 — <https://doi.org/10.3174/ajnr.A8510>
78. Martin 2025 — <https://doi.org/10.1111/jon.70011>
79. Mazzara 2025 — <https://doi.org/10.1002/hbm.70219>
80. Mei 2014 — <https://doi.org/10.1038/nm.3618>
81. Mi 2005 — <https://doi.org/10.1038/nn1460>
82. Miron 2013 — <https://doi.org/10.1038/nn.3469>
83. Mitew 2018 — <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02719-2>
84. Moise 2021 — <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2020.110532>
85. Montalban 2025 — <https://doi.org/10.1016/S1474-4422%2825%2900270-4>
86. Natarajan 2024 — <https://doi.org/10.1073/pnas.2322577121>
87. Neely 2022 — <https://doi.org/10.1038/s41593-021-01009-x>
88. Neumann 2019 — <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.08.015>
89. Nguyen 2024a — <https://doi.org/10.1007/s00018-024-05391-0>
90. Nguyen 2024b — <https://doi.org/10.1177/20552173241252571>
91. Noori 2020 — <https://doi.org/10.1073/pnas.1916646117>
92. Okromelidze 2023 — <https://doi.org/10.3174/ajnr.A8083>
93. Ong 2025 — <https://doi.org/10.1111/acer.70206>
94. Ortiz 2019 — <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123434>
95. Pajevic 2014 — <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.007>
96. Pajevic 2023 — <https://doi.org/10.7554/elife.81982>
97. Park 2020 — <https://doi.org/10.1186/s13408-020-00091-y>
98. Philips 2013 — <https://doi.org/10.1093/brain/aws339>
99. Rai 2025 — <https://doi.org/10.2214/AJR.25.33997>
100. Renner 2025 — <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000213912>
101. Ruckh 2012 — <https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.11.019>
102. Rushton 1951 — <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1951.sp004655>

103. Sati 2012 — <https://doi.org/10.1148/radiol.12120208>
104. Sati 2014 — <https://doi.org/10.1177/1352458514525868>
105. Sati 2016 — <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.166>
106. Scharf 2026 — <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000218183>
107. Schmierer 2004 — <https://doi.org/10.1002/ana.20202>
108. Scurfield 2018 — <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191106>
109. Senturk 2025 — <https://doi.org/10.1007/s00062-025-01531-6>
110. Shields 1999 — <https://doi.org/10.1002/%28sici%291098-1136%28199910%2928:1%3C77::aid-glia9%3E3.0.co;2-f>
111. Shirani 2025 — <https://doi.org/10.1177/13524585251396275>
112. Sim 2002 — <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02451.2002>
113. Smith 1979 — <https://doi.org/10.1038/280395a0>
114. Snaidero 2014 — <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.044>
115. Solomon 2016 — <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003152>
116. Solomon 2019 — <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006583>
117. Spagnolo 2023 — <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103491>
118. Stikov 2015 — <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.023>
119. Talidou 2022 — <https://doi.org/10.1038/s43588-022-00315-z>
120. Tena-Cucala 2025 — <https://doi.org/10.1016/j.msard.2025.106658>
121. Thompson 2018 — <https://doi.org/10.1016/S1474-4422%2817%2930470-2>
122. Toljan 2026 — <https://doi.org/10.1177/13524585261434218>
123. van der Walt 2025 — <https://doi.org/10.1177/13524585251396271>
124. Vecchio 2019 — <https://doi.org/10.1007/s10072-019-3724-z>
125. Vidal-Jordana 2021 — <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000011339>
126. Vidal-Jordana 2023 — <https://doi.org/10.1212/wnl.000000000000207805>
127. Wang 2025 — <https://doi.org/10.1073/pnas.2419818122>
128. Wattjes 2021 — <https://doi.org/10.1016/S1474-4422%2821%2900095-8>
129. Waxman 1972 — <https://doi.org/10.1038/newbio238217a0>
130. Weatherley 2025 — <https://doi.org/10.1101/2025.06.26.661705>
131. Weeda 2019 — <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102074>
132. Wiltgen 2024 — <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2024.103611>
133. Yeung 2019 — <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0842-3>
134. Zhang 2022 — <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.102979>
135. Zuroff 2025 — <https://doi.org/10.1177/13524585251396272>