

پیش‌گویی برخط و تک‌کاناله وقوع حمله‌های صرعی

با ارائه الگوی تولید صرع بر روی سیگنال‌های *depth*-

EEG با استفاده از فیلتر کالمن توسعه یافته

فرزانه شایق^۱، فهیمه قاسمی*^۲، رسول امیر فتاحی^۳، سعید صدری^۴ و کریم انصاری اصل^۵

^۱ و ^۴ دانشکده برق و کامپیوتر، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ گروه بیوانفورماتیک و سیستم بیولوژی، دانشکده فناوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ مرکز تحقیقات پردازش تصویر و سیگنال پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۵ گروه برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

چکیده

تاکنون تلاش‌های فراوانی برای پیش‌گویی وقوع حمله‌های صرعی انجام شده است و مؤثرترین این روش‌ها نیز بر پایه چگونگی ایجاد حمله صرعی، هم‌زمانی بین کانال‌های متفاوت، ثبت فعالیت مغز را مورد توجه قرار داده‌اند. این روش‌ها، برای رسیدن به دقت پیش‌گویی بالا، به تعداد زیادی از کانال‌های ثبت فعالیت مغز نیاز دارند و به همین دلیل در عمل مورد استفاده بیماران نخواهند بود. با توجه به این نکته که عامل ایجاد هم‌زمانی بین بخش‌های متفاوت مغز، میزان فعالیت مهار و تحریکی در نورون‌هاست؛ انتظار می‌رود دقت پیش‌گویی وقوع حمله صرعی با توجه به میزان مهار و تحریک در نورون‌های مغز بهبود یابد. در این مقاله برای شبیه‌سازی تولید خودبه‌خودی حمله صرعی، یک الگوی فیزیولوژیک با یک الگو آماری فضای حالت (SSM) ترکیب شده است. شاخص‌های الگوی فیزیولوژیک، میزان فعالیت مهار و تحریکی نورون‌ها و خروجی آن، سیگنال‌های *depth-EEG* است. در این الگو فیزیولوژیک، تغییر میزان مهار و تحریک، به بروز رفتارهای متفاوتی در سیگنال فعالیت مغز در خروجی الگو منجر می‌شود. الگوی SSM برای شبیه‌سازی رفتار شاخص‌های مهار و تحریک در الگو فیزیولوژیک استفاده شده است. با توجه به این الگو و با استفاده از یک فیلتر کالمن توسعه یافته، می‌توان شاخص‌های مهار و تحریک پنهان در سیگنال‌های مغزی نوفه‌ای را به صورت برخط استخراج کرد. با در دست داشتن دنباله شاخص‌های مهار و تحریک (به جای سیگنال‌های *depth-EEG*)، رفتار شاخص‌ها با استفاده از یک طبقه‌بندی کننده الگوی مارکوف مخفی پیوسته (CHMM) به دو گروه پیش از حمله و میان حمله‌ای دسته‌بندی شده است. در انتها با روش پیشنهادی، دنباله شاخص‌های مهار و تحریک سیگنال ثبت شده از یک کانال واقع در کانون صرع شش بیمار از پایگاه داده FSPEEG (که برای آن‌ها ثبت *depth-EEG* وجود دارد) استخراج شده است. کانون صرع این شش بیمار در هیپوکامپ و در بخش تمپورال قرار دارد. این سیگنال‌ها شامل ۲۴ حمله و حدود ۱۴۴ ساعت سیگنال میان حمله‌ای هستند. وقوع حمله صرعی در این بیماران در بدترین حالت ده دقیقه پیش از رخداد حمله صرعی پیش‌بینی شده است که برای انجام اقدامات درمانی مناسب است. میزان حساسیت و نرخ پیش‌گویی نادرست الگوریتم پیش‌گویی به طور میانگین به ترتیب برابر با ۱۰۰٪ و ۰/۲ در ساعت است. در مقایسه با روش‌های پرمحاسبه‌ای که برای رسیدن به دقت بالا به کانال‌های فراوانی نیاز دارند، پیش‌گویی مبتنی بر الگو با استفاده از یک کانال و به صورت کاملاً برخط از ویژگی‌های این روش است.

واژگان کلیدی: الگوی فیزیولوژیک حمله صرع، پیش‌گویی برخط وقوع حمله صرعی، فیلتر کالمن، الگو آماری فضای حالت (SSM)، صرع، الگوی مارکوف مخفی پیوسته (CHMM).

Online Single-Channel Seizure Prediction, Based on Seizure Genesis Model of Depth-EEG Signals Using Extended Kalman Filter

* Corresponding author

* نویسنده عهده‌دار مکاتبات

سال ۱۳۹۶ شماره ۴ پیاپی ۳۴

www.SID.ir

^{1,3,4}Department of Electrical and Computer Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

²Department of Bioinformatics and System Biology, School of Advanced Technologies in Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

²Medical Image and Signal Processing Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁵Department of Electric, School of Engineering, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Abstract

Many efforts have been done to predict epileptic seizures so far. It seems that some kind of abnormal synchronization among brain areas is responsible for the seizure generation. This is because the synchronization-based algorithms have been the most important methods so far. However, the huge number of EEG channels, which is the main requirement of these methods, make them very difficult to use in practice. In this paper, in order to improve the prediction algorithm, the factor underlying the abnormal brain synchronization, i.e., *the imbalance of excitation/inhibition neuronal activity*, is taken into account. Accordingly, to extract these hidden excitatory/inhibitory parameters from depth-EEG signals, a realistic physiological model is used. The Output of this model (as a function of model parameters) imitate the depth-EEG signals. On the other hand, based on this model, one can estimate the model parameters behind every real depth-EEG signal, using an identification process. In order to be able to track the temporal variation of the parameter sequences, the model parameters, themselves, are supposed to behave as a stochastic process. This stochastic process, described by a Hidden Markov Model formerly (HMM) and worked by the current researchers, is now modified to a State Space Model (SSM). The advantage of SSM is that it can be described by some differential equations. By adding these SSM equations to the differential equations producing depth-EEG signals, Kalman filter can be used to identify the parameter sequences underlying signals. Then, these extracted inhibition/excitation sequences can be applied in order to predict seizures. By using the four model parameters relevant to excitation/inhibition neuronal activity, extracted from just *one* channel of depth-EEG signals, the proposed method reached the 100% sensitivity, and 0.2 FP/h, which is very similar to the multi-channel algorithms. The algorithm can be done in an online manner.

Keywords: Physiological model of epileptic seizures, Online Single-Channel Seizure Prediction, Kalman Filter, State Space Model (SSM), epileptic, Hidden Markov Model (HMM).

آرامش، خود را از شرایط خطرناک (رانندگی، دوچرخه‌سواری، استخر و غیره) دور کند. اگر بیمار بتواند به این سامانه پیش‌گو اطمینان کند، در بقیه مواقع با آرامش خاطر به زندگی طبیعی خود می‌پردازد.

با این انگیزه، پژوهش‌گران زیادی از جنبه‌های گوناگون درصد پیش‌گویی حمله‌های صرعی از روی سیگنال‌های EEG، ECoG یا depth-EEG برآمدند. بعد از انجام چند پژوهش در مورد امکان پیش‌گویی حمله صرعی که به دهه ۱۹۷۰ [1] برمی‌گردد، با استفاده از نظریه فیزیک-ریاضی سامانه‌های غیر خطی، یاسمیدیس^۱ [2] بزرگ‌ترین نمای لیپانوف را از سیگنال EEG میان‌حمله‌ای در بیماران صرعی محاسبه کرد. او توانست دقایقی پیش از حمله کاهش در

۱- مقدمه

زندگی بیماران مبتلا به صرع مقاوم به دارو همواره با اضطراب و خطر همراه است. امید این بیماران به این است که پزشکان بتوانند کانون وقوع حمله صرعی را در مغز بیمار بیابند و آنها را با عمل جراحی درمان کنند. در لحظه وقوع حمله، احتمال تشخیص درست کانون صرع بیشتر از لحظات دیگر است. بنابراین، روش‌های متعددی برای تشخیص زمان شروع حمله صرعی پیشنهاد شده است. با این همه، تنها عده‌ای از بیماران نامزد عمل جراحی می‌توانند شوند. بیمارانی که نوع صرع آنان کانونی نیست، یا کانون صرع در مغز آنان به بخش حافظه در هیپوکامپ بسیار نزدیک است، از مزایای جراحی نمی‌توانند استفاده کنند. تنها روش مناسب برای بهبود زندگی این دسته بیماران، پیش‌گویی زمان رخداد حمله صرعی با دقت بالا و به اندازه کافی زود هنگام است. در این صورت، فرد می‌تواند با

¹Iasemidis

مناسب، استفاده از طبقه‌بندی‌کننده مناسب، بررسی انواع متفاوت حمله‌ها، استفاده از الگو در پیش‌گویی و استفاده از روش‌های برخط برای پیش‌گویی می‌توان تقسیم کرد.

نمونه‌هایی از تلاش‌های گروه نخست عبارتند از: استفاده از ویژگی‌های جدید، مانند آنتروپی جایگشتی⁶ [20-21]، مشتق نخست و دوم مکانی آنتروپی تفاضلی⁷ [22]، آنتروپی طیف توان [23]، همبستگی دوفازه مبتنی بر ویولت⁸ [24]، اطلاعات آماری سیگنال [25]، اطلاعات آماری زمان وقوع حمله‌ها [26]، زمان بین حمله‌ها [27]، هیستوگرام بازه‌های عبور از صفر [28]، میزان خودتشابهی در فضای فاز [29]، اطلاعات سری زمانی مانند کمینه و بیشینه محلی و فاصله بین آن دو و فاصله بین اسپایک‌ها [30]، تفاضل طیف توان در زمان و مکان [31-32]، ضرایب علیت گرانجر⁹ (GC) (که ارتباطات جهت‌دار میان مناطق متفاوت مغز را کمی می‌کنند) [33]، استفاده از شیوه‌های ترکیب ویژگی‌های متفاوت [34-39]، کاهش ویژگی‌ها [40-41]، انتخاب ویژگی‌های مؤثر [38,42]، توجه به ویژگی‌های مکانی-زمانی [43]، استخراج ویژگی از کانالی که حاوی بیشترین اطلاعات است [44]، استخراج اطلاعات هم‌زمانی بین همه کانال‌ها [45-47]، توجه به کلاستر هم‌زمانی فاز [48]، معرفی پروفایل تغییرات پیچیدگی در مغز [49]، استفاده از دترمینان ماتریس هم‌زمانی به‌عنوان ویژگی [50]، استخراج ویژگی از ماتریس هم‌زمانی [51-53] و استفاده از ماتریس ارتباطات غیرخطی [54-55].

در تلاش‌های گروه دوم از روش‌های پیشرفته طبقه‌بندی مانند یادگیری تقویتی [56]، طبقه‌بندی‌کننده ماشین بردار پشتیبان (SVM) [57]، SVM حساس به هدف¹⁰ (C-SVM) [58]، SVM دینامیکی (D-SVM) [59]، رگرسیون لجستیک [41]، شبکه‌های عصبی [34]، به‌ویژه شبکه عصبی‌های کانولوشنی¹¹ (CNN) [34,41] و شبکه توابع پایه شعاعی¹² (RBF) [35] استفاده شده است. حتی ترکیب این طبقه‌بندی‌کننده‌ها با هم به‌منظور استفاده از قابلیت‌های هر یک، مورد توجه قرار گرفته است.

آشوبناکی مغز را گزارش کند. در مطالعات دیگری پیچیدگی با معیارهای گوناگون مانند آنتروپی، بعد همبستگی و غیره [3-7] به‌عنوان شاخص وقوع حمله صرعی اندازه گرفته شده است؛ به‌علاوه، توجه به هم‌گرایی مقادیر غیرخطی مثل نمای لیاپانوف در کانال‌های متفاوت پیش از حمله، با عنوان دنبال‌کردن دینامیکی [8] مطرح شده است.

زمانی که علت رخداد حمله صرعی به هم‌زمانی نورونی ناشی از آسیب‌های پاتولوژیک نسبت داده شد، به جای معیارهای تک‌متغیره، ویژگی‌های دو‌متغیره و چندمتغیره برای پیش‌گویی رخداد حمله مطرح شدند. تعاریف متفاوتی برای کمی‌کردن هم‌زمانی مطرح شد؛ از جمله: معیار مبتنی بر واریانس گردشی¹ [9]، همبستگی فاز میانگین² [10]، همبستگی تقاطعی³ [11] و اطلاعات متقابل بین کانال‌های متفاوت EEG و معیارهایی که جهت و مقدار وابستگی و میزان ارتباطات غیرخطی درونی را به دست می‌دهند [12]. همچنین به‌عنوان ویژگی‌های چندمتغیره⁴ به تحلیل رفتار سیگنال همه کانال‌ها در ارتباط با هم در باندهای فرکانسی متفاوت توجه شده است [13-14].

در پاسخ به این سؤال که آیا این الگوریتم‌ها برای کاربردهای کلینیکی کافی هستند یا نه [15]، ارزیابی آماری نتایج انجام شد. این ارزیابی با گسترده‌شدن ظرفیت ذخیره‌سازی در هزاره اخیر و امکان ذخیره‌سازی کامل داده‌های لازم در طول پایش⁵ پیش از عمل جراحی، ممکن شد. نتایج ارزیابی عملکرد پیشگویانه معیارها را ضعیف‌تر از آنچه در گزارش‌های خوش‌بینانه قبلی به‌دست آمده بود اعلام کرد [16]. درواقع، درعمل هیچ‌یک از روش‌های تک‌متغیره و حتی دو‌متغیره برای کاربردهای کلینیکی مورد قبول نبودند [16-19]. به عبارت دیگر، می‌توان گفت پیچیدگی موضوع پیش‌گویی حمله، هم از لحاظ حجم وسیع دادگان و هم متفاوت بودن طبیعت افراد و نحوه بروز حمله در آنان و به‌علاوه وجود انواع متفاوت صرغ، سبب شده است تا تاکنون کسی ادعای پیش‌گویی دقیق و بدون ابهام نداشته باشد.

مطالعات اخیر درخصوص بهبود عملکرد الگوریتم‌های پیش‌گویی را به چند گروه کلی از جمله انتخاب بردار ویژگی

⁶ permutation entropy

⁷ Differential entropy

⁸ wavelet-based bi-phase correlation

⁹ Granger Causality (GC)

¹⁰ Cost-sensitive

¹¹ Convolutional Neural Network (CNN)

¹² Radial Basis Function (RBF)

¹ Circular Variance

² Mean phase coherence

³ Cross Correlation

⁴ multivariate

⁵ Monitoring

مطالعات انجام شده برای پیش‌گویی حمله‌های غایب^۱ با کمک آنروپی جایگشتی، معیار عدم مشابهت در فضای فاز^۲ [60] و نقشه‌های بازگشتی^۳ [61]، پیش‌گویی حمله‌های صرعی موش‌های آزمایشگاهی با تشخیص پیش‌دشارژهای اسپایک‌گونه^۴ در باند دلتا و تتا [62] مثال‌هایی از بررسی دقیق‌تر مسأله پیش‌گویی با توجه به ماهیت متفاوت انواع حمله‌های صرعی است.

به‌عنوان نمونه‌ای از مطالعات مبتنی بر الگو، کراگ با تصویر کردن سیگنال‌های EEG بر یک شبکه عصبی سلولی^۵ به تخمین ارتباط غیرخطی میان مناطق متفاوت مغز [53] پرداخته است و میزان همزمانی عام^۶ [55] بین سیگنال‌های EEG را به‌دست آورده است. همچنین لیو و همکاران [63]، با فرض یک الگو پواسون برای انرژی سیگنال که در آن یک متغیر مارکوف پنهان شده است، توانست حمله‌های صرعی را پیش‌گویی کند. آنها برای شناسایی این متغیر مارکوف از روی سیگنال EEG از فیلتر ذره‌ای^۷ استفاده کردند. اگرچه از آنجا که الگو لیو مبنای فیزیولوژیک ندارد، نقش متغیر مارکوف را نمی‌توان توجیه کرد؛ اما روش وی مؤید وجود خاصیت مارکوف در سیگنال EEG است.

به‌عنوان یک نمونه، استفاده از الگوهای فیزیولوژیک در پیش‌گویی حمله، الگوهای سلول عصبی شبیه‌سازی شده [64]، راهکاری برای پیش‌گویی حمله بوده است. نمونه دیگری از این گروه، استفاده از تخمین ویژگی‌های فیزیولوژیک غیرقابل اندازه‌گیری مانند پتانسیل غشایی جمعیت‌های نورونی مبتنی بر یک الگو واقع‌گرایانه [65] است. در واقع، امکان استفاده از شاخص‌های فیزیولوژیک درگیر در رخداد حمله صرعی تمپورال به‌منظور پیش‌گویی حمله‌های صرعی وجود دارد؛ اما غیرقابل مشاهده بودن این شاخص‌ها در عمل، پیش‌گویی مبتنی بر ویژگی‌های فیزیولوژیک را دشوار کرده است. این کار با استفاده از الگوسازی فیزیولوژیک چگونگی ایجاد صرع در مغز، با توجه به تغییرات میزان مهار و تحریک در نورون‌ها، ممکن است. در این راستا، یک الگو فیزیولوژیک مناسب در [66]

پیشنهاد و در [67] اصلاح شده است. الگو فیزیولوژیک در یک الگو غیرخطی است که در آن با تغییر شاخص‌های مهار/تحریک، فعالیت‌های مختلفی (بسیار شبیه به سیگنال‌های depth-EEG) در خروجی الگو ظاهر می‌شود؛ اما در این الگو امکان تغییر خودبه‌خودی نوع فعالیت سیگنال depth-EEG، که در یک فرد سالم به لحاظ فیزیولوژیک و در یک فرد بیمار به لحاظ پاتولوژیک رخ می‌دهد، وجود ندارد. این امکان را با افزودن یک الگو آماری برای تغییر شاخص‌های مهار/تحریک در الگو می‌توان ایجاد کرد. بنابراین حقیقت، در [68] یک الگوی دوسطحی برای تولید صرع پیشنهاد شده است. در سطح نخست این الگو رفتار شاخص‌های تحریک/مهار نورون‌ها به‌صورت آماری الگو شده است. در سطح دوم این الگو رفتار مجموعه نورون‌های واقع در هیپوکامپ، به‌ازای شاخص‌های مهار/تحریک، به‌صورت فیزیولوژیک الگو شده است. الگوی آماری معرفی شده برای بیان رفتار شاخص‌ها در الگوی مخفی مارکوف است. الگوی مخفی مارکوف این عیب را دارد که آن را به‌صورت معادلات ریاضی نمی‌توان بیان کرد. در مجموع می‌توان گفت الگوریتم‌هایی که از اطلاعات همه کانال‌ها برای ترکیب ویژگی‌ها و ترکیب طبقه‌بندی‌کننده‌ها استفاده کرده، پیش‌گویی را با دقت بالاتر انجام داده‌اند [34]. نیاز به این همه محاسبات سبب شده است که الگوریتم پیش‌گویی در عمل کاربردی نداشته باشد. به عبارت دیگر، محاسبات مورد نیاز در این روش‌ها آن‌قدر زیاد است که بدون استفاده از پردازش‌گرهای سریع، تصمیم‌گیری در مورد نوع فعالیت هر پنجره از سیگنال را در همان لحظه نمی‌توان انجام داد. نیاز به پردازنده‌های بسیار سریع، در عمل استفاده از آن را به‌منظور استفاده روزمره بیماران برای پیش‌گویی وقوع حمله غیر ممکن می‌سازد؛ بنابراین، به‌منظور عملی کردن روش‌های پیش‌گویی وقوع حمله‌ها، الگوریتم‌های برخط که محاسبات کمی دارند، مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته‌اند. الگوریتم وقتی پیش‌گویی وینر [69]، استفاده از ضرایب AR سیگنال‌های EEG [57]، استفاده از الگو نوروفازی [43] و استفاده از تئوری کنترل وقتی [56] از این گروه هستند. در این مقاله سعی شده است، پیش‌گویی حمله صرعی مبتنی بر یک الگو فیزیولوژیک، با استفاده از یک کانال و به‌شیوه برخط انجام شود؛ به‌گونه‌ای که دقت بیشتری نسبت به سایر روش‌های برخط به‌دست آید. به این منظور، در این مطالعه برای نخستین‌بار امکان استفاده از شاخص‌های فیزیولوژیک درگیر در رخداد حمله صرعی تمپورال در پیش‌گویی حمله‌های صرعی بررسی شده است. در این مقاله،

¹ Absence seizure

² Phase Space Dissimilarity Measure

³ Recurrence maps

⁴ Pre-Spike Wave Discharge

⁵ Cellular Neural Network (CNN)

⁶ Generalized

⁷ Particle Filter

افق پیش‌گویی حمله^۳ (SPH) خوانده می‌شود. در شکل (۱)، بازه‌های SPH و SOP نشان داده شده است. برای یک پیش‌گویی موفق، حمله نباید در مدت SPH رخ دهد، اما باید در مدت SOP رخ دهد.

در عمل، رفتار سیگنال به دو دسته پیش‌ازحمله^۴ و میان‌حمله‌ای^۵ تقسیم شده است. بنابراین، در این مقاله بازه جدیدی به نام بدون حمله^۶ (NSP) معرفی شده است. تشخیص رفتار میان‌حمله‌ای را معادل اطمینان از عدم وقوع حمله در آینده نزدیک (در بازه NSP) می‌دانیم. تشخیص رفتار پیش‌ازحمله، به معنای رخداد حمله در آینده نزدیک (پس از بازه SPH) است.

پیش‌گویی موفق یک حمله به معنای تشخیص درست رفتارهای پیش‌ازحمله است. شاخص حساسیت^۷ یک پیش‌گویی‌کننده به معنای درصد تشخیص درست تمامی رفتارهای پیش‌ازحمله در سیگنال‌ها است. البته، عملکرد پیش‌گویی‌کننده وقتی مناسب است که تمام رفتارهای میان‌حمله‌ای سیگنال‌ها را هم به درستی تشخیص دهد. میزان تشخیص درست تمام رفتارهای میان‌حمله‌ای را قطعیت سامانه می‌نامیم. واضح است که هر دو شاخص حساسیت و قطعیت برای یک سامانه پیش‌گویی‌کننده مهم هستند. اگر حمله‌ای پیش‌گویی نشود، مشکلاتی برای بیمار به همراه دارد و اگر اخطار نادرست به فرد داده شود، اعتماد بیمار به سامانه کم می‌شود. در شکل (۱) انواع پیش‌گویی‌های درست و نادرست نشان داده شده است. در شکل (۱) مفهوم پیش‌گویی رخداد حمله (↑) و اطمینان از عدم وقوع حمله (♀) و خطاهای ممکن نشان داده است. با توجه به شکل، برای افزایش حساسیت و قطعیت سامانه پیش‌گویی، اخطار وقوع یا عدم وقوع حمله فقط زمانی به بیمار اعلام می‌شود که فقط یک تشخیص غالب باشد، یعنی SOP و NSP هم‌پوشانی نداشته باشند.

برای توصیف قطعیت سامانه از شاخص‌های به نام نرخ پیش‌گویی نادرست^۸ (FPR) یعنی تعداد تشخیص نادرست حمله به کل موارد تشخیص حالت میان‌حمله‌ای استفاده شود.

³ Seizure Prediction Horizon (SPH)

⁴ Pre-ictal

⁵ Inter-ictal

⁶ No-Seizure Period

⁷ Sensitivity

⁸ False Positive Rate (FPR)

رفتار شاخصه‌های مه‌ار و تحریک موجود در الگو فیزیولوژیک [66]، [67] با الگو آماری فضای حالت (SSM) بیان شده است. همان‌طور که گفته شد، الگو مخفی مارکوف این عیب را دارد که آن را به صورت معادلات ریاضی نمی‌توان بیان کرد. به همین دلیل، در عمل امکان شناسایی برخط شاخصه‌های مه‌ار/تحریک از روی سیگنال‌ها وجود ندارد. با انگیزه امکان برخط کردن شناسایی شاخصه‌ها، در این مطالعه تلاش کردیم تا بتوانیم رفتار شاخصه‌ها را با استفاده از یک مجموعه معادله دیفرانسیل الگو کنیم؛ سپس، مبتنی بر الگو SSM و با استفاده از فیلتر کالمن توسعه یافته، تغییرات شاخصه‌های مه‌ار و تحریک مربوط به سیگنال‌های *depth-EEG* را می‌توان استخراج کرد. در ادامه، با استفاده از طبقه‌بندی‌کننده برخط الگو مخفی مارکوف پیوسته (CHMM) رفتار شاخصه‌ها را به صورت برخط به دو دسته پیش‌ازحمله و میان‌حمله‌ای می‌توان دسته‌بندی کرد.

ساختار مقاله به صورت زیر است: پس از تشریح دقیق مسئله پیش‌گویی حمله صرعی و شیوه ارزیابی پیش‌گویی‌کننده، اصول فیزیولوژی مورد توجه در الگوسازی تولید صرع و الگو آماری شاخصه‌های آن بیان و سپس داده‌های مورد استفاده شرح داده می‌شوند. در بخش بعدی نتیجه تخمین شاخصه‌ها با استفاده از فیلتر کالمن ارائه و در ادامه نحوه پیش‌گویی زمان وقوع حمله صرعی ذکر شده و عملکرد آن با نوین‌ترین نتایج مقایسه می‌شود.

۲- بیان مسئله پیش‌گویی حمله

یک الگوریتم پیش‌گویی حمله باید پیش از رخداد حمله آن را پیش‌گویی کند و با اخطاری^۱ (مثل زنگ یا بوق و غیره) خبر دهد. عملکرد ایده‌آل پیش‌گویی لحظه رخداد حمله صرعی از سامانه‌های پیش‌گویی کنونی انتظار نمی‌رود. به همین دلیل عدم قطعیت در مورد زمان رخداد صرع را با معرفی بازه وقوع حمله^۲ (SOP) که بازه‌ای است که در آن وقوع حمله مورد انتظار است، بیان می‌شود.

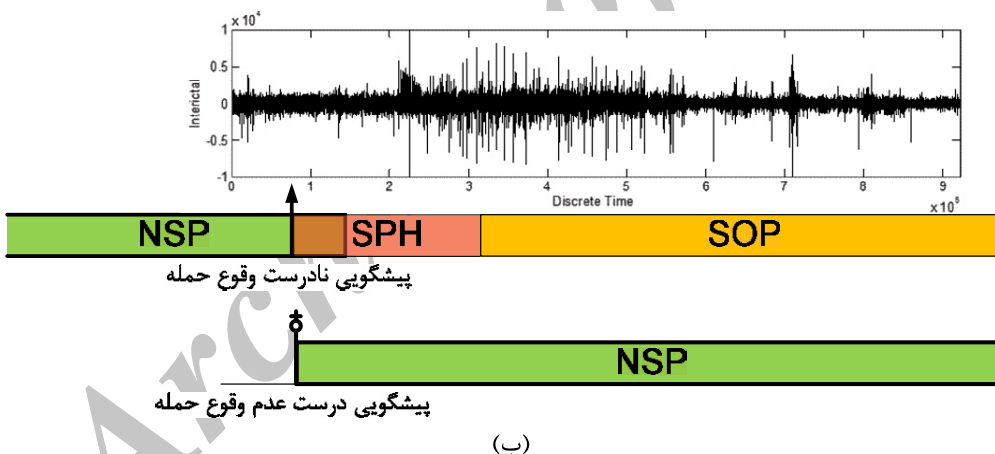
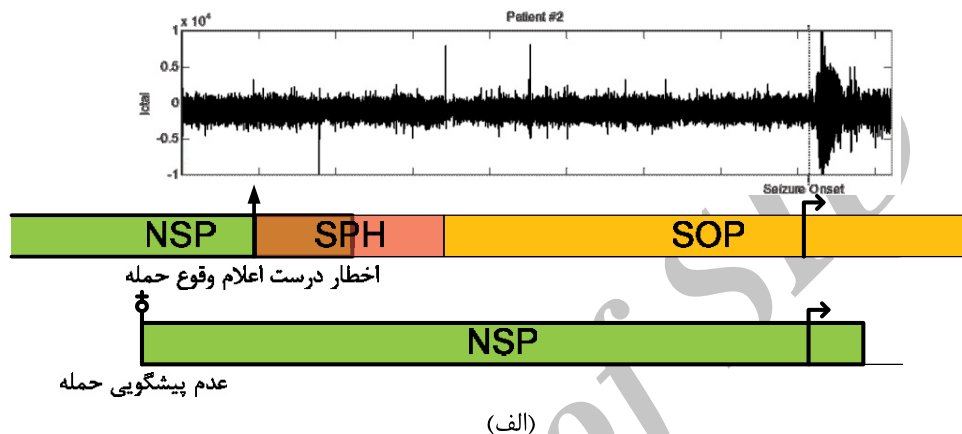
از سوی دیگر، هدف نهایی در طراحی الگوریتم‌های پیش‌گویی حمله، نه تنها اخطار برای یک حمله قریب‌الوقوع، بلکه امکان انجام اقداماتی برای جلوگیری از وقوع آن است. به این منظور وجود فاصله‌ای بین زمان اخطار برآمده از سامانه پیش‌گویی و شروع SOP لازم است. این فاصله زمانی به نام

¹ Alarm

² Seizure Occurrence Period (SOP)

استفاده شود که در آن حساسیت برحسب حاصل ضرب SOP و نرخ پیش‌گویی نادرست در مدت‌زمان مشخصی (یعنی $SOP \cdot FP/h$) رسم می‌شود. البته این حاصل ضرب با ملاحظاتی صورت می‌گیرد؛ به‌عنوان مثال اگر فاصله دو اخطار از SOP کمتر باشد، باید به‌درستی موردتوجه قرار گیرد [72]. هر نمودار SPC در یک SOP مشخص، رسم می‌شود؛ درست مانند ROC، سطح زیر منحنی SPC عملکرد پیش‌گویی را بیان می‌کند؛ همچنین، از روی آن در هر نقطه با توجه به زمان SOP، میزان Fp/h را می‌توان به‌دست آورد.

نرخ پیش‌گویی نادرست متمم شاخصه قطعیت است. به‌علت رابطه حساسیت و نرخ پیش‌گویی نادرست، این دو همیشه همراه هم سنجیده می‌شوند [70-71]. برای سادگی به جای FPR تعداد پیش‌گویی‌های نادرست در یک بازه زمانی را می‌توان بیان کرد. با انتخاب بازه زمانی برابر با یک ساعت از این معیار با عنوان FP/h یاد می‌شود. برای توجه هم‌زمان به حساسیت و قطعیت، استفاده از منحنی مشخصه عملکرد گیرنده^۱ (ROC) پیشنهاد شده است. سطح زیر منحنی ROC عملکرد پیش‌گویی را بیان می‌کند؛ اما بهتر است به‌منظور ارزیابی زمان SOP، از مشخصه پیش‌گویی حمله^۲ (SPC)



(شکل-۱): نمایش بازه‌های زمانی NSP، SPH، SOP و اخطارهای درست و نادرست در الف) سیگنال‌های پیش‌حمله و ب) سیگنال‌های میان‌حمله. پیش‌گویی رخداد حمله با (↑) و اطمینان از عدم وقوع حمله با (♀) نشان داده شده است. زمان شروع یک حمله با (♂) نشان داده شده است. اخطار به شرط تشخیص حالت پیش‌حمله یا میان‌حمله‌ای و عدم هم‌پوشانی SOP با NSP انجام می‌شود.
(Figure-1): The periods of NSP, SPH, SOP and correct or incorrect alerts. a) pre-seizure signals, b) seizure signals. Seizure prediction (↑), ensure no-attack occurs (♀) and start time of seizure (♂).

را نشان می‌دهد. در ابتدا نحوه تولید خودبه‌خودی شاخصه‌ها با استفاده از الگوی SSM الگوسازی می‌شود؛ به‌گونه‌ای که با کمک الگو فیزیولوژیک، سیگنال‌های $depth=EEG$ ساختگی می‌توان ساخت. مبتنی بر این الگو، با استفاده از فیلتر کالمن، سیگنال‌های $depth=EEG$ واقعی فیلتر و هم‌زمان شاخصه‌های

۲-۱- روند پیش‌گویی برخط مبتنی بر الگوی

فیزیولوژیک

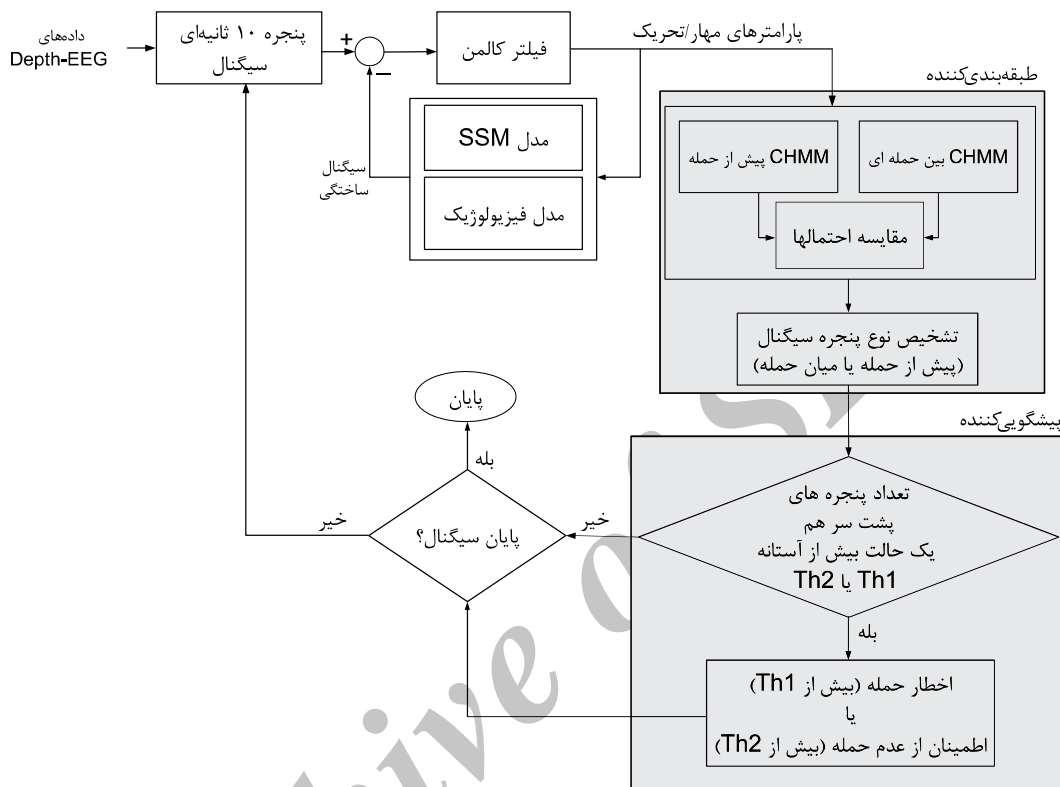
شکل (۲) روندنمای روند پیش‌گویی مورد توجه در این مقاله

¹ Receiver Operating Curve (ROC)

² Seizure Prediction Characteristic (SPC)

که پس از طی مدت SPH حمله رخ خواهد داد. با تشخیص حالت میان حمله‌ای به بیمار اطمینان داده می‌شود که پس از آن تا مدت بازه عدم رخداد حمله (NSP)، حمله‌ای رخ نخواهد داد. در بخش‌های بعدی در مورد مراحل مختلف پیش‌گویی، نحوه الگوسازی و طبقه‌بندی شاخص‌ها به تفصیل شرح داده خواهد شد.

فیزیولوژیک پنهان در سیگنال‌ها استخراج می‌شود. دو الگو CHMM متفاوت برای شاخص‌های فیزیولوژیک در حالت پیش‌ازحمله و میان‌حمله ساخته شده است، که با توجه به آنها شاخص‌های این دو حالت را از هم می‌توان جدا کرد. هر دنباله شاخص به حالتی نسبت داده می‌شود که CHMM مربوط به آن، آن دنباله را با بیشترین احتمال تولید کند. با تشخیص حالت پیش‌حمله خطاری اعلام می‌شود که به آن معنا است



(شکل-۲): روندنمای پیش‌گویی برخط مبتنی بر الگو فیزیولوژیک وقوع صرعی
(Figure-2): The diagram of single-channel seizure prediction based on the physiological model.

نخست آن یک الگوی آماری و سطح دوم آن الگوی فیزیولوژیک است. در سطح نخست آن به جای الگوی HMM در [67] از الگوی SSM استفاده شده است. در این بخش ابتدا به اختصار در مورد الگو فیزیولوژیک و سپس در مورد الگوی آماری به تفصیل شرح داده و در ادامه، الگو کلی تولید صرعی با ترکیب این دو الگو ارائه می‌شود. سیگنال‌های depth-EEG با استفاده از الگوی ترکیبی ساخته می‌شوند.

۳-۱- ساختار هیپوکامپ و الگوسازی آن

سلول‌های عصبی موجود در هیپوکامپ یک ساختار لایه‌ای دارند. دو دسته عمده نورون‌های موجود در این بخش، اینترنورون‌ها و نورون‌های افکنش^۱ (یا سلول‌های هرمی)

¹Projection

۳- الگوی تولید صرعی

از نظر متخصصان علوم اعصاب سیگنال‌های مغزی ثبت شده از یک فرد مبتلا به صرعی در حالت عادی بسیار شبیه به سیگنال‌های یک فرد سالم است و تنها گاهی اسپایک‌هایی در آنها مشاهده می‌شود؛ اما همین سیگنال‌های به ظاهر طبیعی، به‌طور ناگهانی به سیگنال‌های مشخص فرکانس بالا و با دامنه زیاد تبدیل می‌شوند. از نظر فیزیولوژیکی این رخداد به هم‌زمانی بیش از اندازه فعالیت نورون‌ها نسبت داده شده است. این هم‌زمانی به نوبه خود ناشی از برهم‌خوردن ترشح نوروترانسمیترهای مؤثر در فعالیت تحریکی یا مهارتی مجموعه‌ای از نورون‌ها است. در این مطالعه یک الگوی دوسطحی برای تولید صرعی پیشنهاد شده است که سطح

حاصل می‌شود. تفاوت این ارتباط با ارتباط مهاری قبلی در دینامیک زمانی میانگین پتانسیل عمل پس سیناپسی تولیدشده در نورون‌های هرمی است که اولی آهسته و دومی سریع است.

رفتار توضیح داده شده در سلول‌های هرمی و اینترنورون‌ها ایده اصلی الگوی ماکروسکوپی پیشنهادی وندلینگ است که در شکل (۳-الف) آورده شده است: در این الگو علاوه بر دو حلقه بازخورد مهاری که یکی ناشی از اینترنورون‌هایی است که جسم سلولی سلول‌های هرمی را مهار می‌کنند و در شکل با رنگ خاکستری مشخص شده و دومی مربوط به مهار دندریتی سلول‌های هرمی است، یک حلقه فیدبک تحریکی هم برای اینترنورون‌ها لحاظ شده است. همه این اینترنورون‌ها از سلول‌های هرمی ورودی تحریکی دریافت می‌کنند.

$$\begin{aligned} \dot{z}_0(t) &= z_5(t) \\ \dot{z}_5(t) &= A\tau S[z_1(t) - z_2(t) - z_3(t)] - 2Az_5(t) - A^2z_0(t) \\ \dot{z}_1(t) &= z_6(t) \\ \dot{z}_6(t) &= Aa\{x_p(t) + C_2S[C_1z_0(t)]\} - 2az_6(t) - a^2z_1(t) \\ \dot{z}_2(t) &= z_7(t) \\ \dot{z}_7(t) &= BbC_4S[C_3z_0(t)] - 2bz_7(t) - b^2z_2(t) \\ \dot{z}_3(t) &= z_8(t) \\ \dot{z}_8(t) &= GgC_7S[C_5z_0(t) - C_6z_4(t)] - 2gz_8(t) - g^2z_3(t) \\ \dot{z}_4(t) &= z_9(t) \\ \dot{z}_9(t) &= BbS[C_3z_0(t)] - 2bz_9(t) - b^2z_4(t) \\ y_{out}(t) &= z_1(t) - z_2(t) - z_3(t) \end{aligned}$$

(ب)

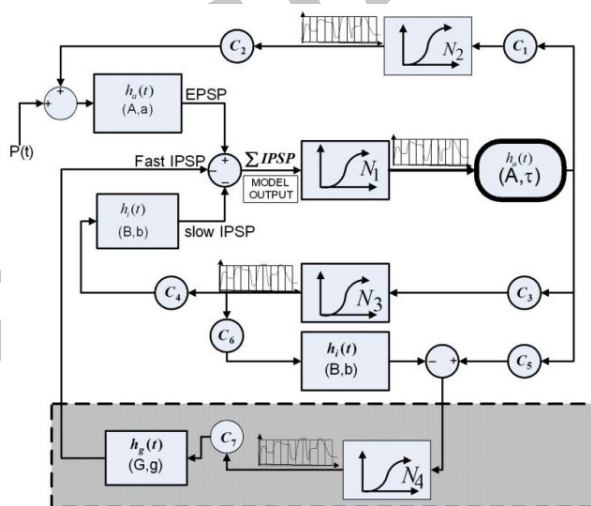
شکل ۳-الف): الگوی ماکروسکوپی وندلینگ برای سازوکار تولید صرع [66] و (ب) معادلات دیفرانسیل الگو (Figure 3. a): Macroscopic Wondelling Model for produce seizure. b) Differential equation of model

سلول‌های هرمی است که به عنوان سیگنال EEG تفسیر می‌شود.

الگو با معادلات دیفرانسیل نشان داده شده در شکل (۳-ب) توصیف می‌شود. این معادلات با روش‌های انتگرال‌گیری عددی کلاسیک قابل حل هستند. خروجی الگوی وندلینگ شرح داده شده، سیگنالی همانند یک سیگنال depth-EEG است. در این الگو شاخصه‌های A ، B و G را بهره‌های سیناپسی (به ترتیب در ارتباط تحریکی، مهاری کند و مهاری سریع) و $1/a$ ، $1/b$ ، $1/g$ و $1/\tau$ را زمان‌های سیناپسی می‌نامیم. در [67] شرح داده شده است که بهره‌های سیناپسی

هستند. اینترنورون‌ها مسئول برقراری ارتباطات محلی هستند؛ حال آنکه آکسون‌های نورون‌های هرمی به سوی نورون‌هایی در موقعیت‌های دورتر کشیده شده‌اند. انواع متفاوتی از اینترنورون‌ها در هیپوکامپ یافت می‌شوند. سلول‌های هرمی بیش‌تر، با استفاده از نوروترانسمیتر گلوتامات، نقش تحریکی دارند؛ اما اینترنورون‌ها با استفاده از نوروترانسمیتر گابا نقش مهاری هم می‌توانند داشته باشند.

بنابراین ارتباط بین اینترنورون‌ها و سلول‌های هرمی به سه دسته تقسیم می‌شود. اینترنورون‌ها سبب تحریک جمعیت نورون‌های هرمی و در نهایت هم‌زمانی خروجی‌های آن‌ها می‌توانند شوند. ارتباط دیگر ارتباطی است که در آن اینترنورون‌ها جسم سلولی نورون‌های هرمی را مهار می‌کنند. نوع دیگر ارتباط که عامل آن بیش‌تر اینترنورون‌های سببی^۱ است، از تأثیر مهاری اینترنورون‌ها بر دندریت نورون‌های هرمی



(الف)

اینترنورون‌های مهاری سریع علاوه بر این از اینترنورون‌های مهاری کند هم ورودی مهاری دریافت می‌کنند.

بنابراین چهار زیر مجموعه الگو عبارت‌اند از: سلول‌های هرمی و سه دسته سلول‌های اینترنورون (مهاری سریع، مهاری کند و تحریکی). تأثیر بخش‌های همسایه با یک ورودی تحریکی $x_p(t)$ (که با نوفه گاوسی الگو شده است) الگوسازی شده است که نماد چگالی میانگین پتانسیل عمل‌های وارد شده به آن بخش است. خروجی الگو فعالیت پس سیناپسی

¹ Basket neurons

اگر در این الگو SSM، ورودی مقدار شاخصه‌های مهار و تحریک و مشتق نخست آن‌ها در لحظه t (یا به عبارتی $u_t = [\theta_t, \dot{\theta}_t]$) باشد و خروجی مشتق دوم شاخصه‌ها در آن لحظه $o_t = \ddot{\theta}_t$ فرض شود، با استفاده از الگوی SSM تغییر مقدار شاخصه در لحظه آینده، را به صورت تابعی تصادفی از مقدار کنونی آن شاخصه و مقدار تغییر کنونی نسبت به لحظه گذشته می‌توان بیان کرد. وجود حالت‌های پنهان در این الگو سبب می‌شود تا تأثیر غیرخطی گذشته شاخصه‌ها بر وضعیت کنونی آن‌ها، به تأثیر خطی در هر حالت کاهش یابد. برای آموزش ضرایب در این الگو از روش شناسایی زیرفضا [73] استفاده شده است. الگوریتم انتخابی الگوریتم N4SID [73] است.

برای شناسایی الگوی SSM از دنباله شاخصه‌های تولیدشده توسط الگوی HMM شرح داده شده در [68] استفاده شده است. از روی این دنباله شاخصه‌ها، دنباله مشتق نخست و دوم با استفاده از روش عددی اویلر به دست می‌آید، به گونه‌ای که ورودی و خروجی لازم برای استفاده در روش زیرفضا آماده باشد. الگوریتم N4SID ضرایب ماتریس‌ها را با بهینه‌سازی مقدار خطای پیش‌گویی^۱ نسبت به ماتریس‌ها تعیین می‌کند. مقدار خطای پیش‌گویی به‌ازای تعداد متفاوت حالت‌ها در الگو به دست آمده است. بهترین الگو دارای چهار حالت است. مقدار نهایی خطای پیش‌گویی برای این الگو به دست آمده برابر با $7/3118 \times 10^{-11}$ است که نشان‌دهنده برازش مناسب الگو به رفتار شاخصه‌ها است. ماتریس‌های به دست آمده از این روش برای الگوسازی رفتار شاخصه‌ها در ضمیمه (۱) آورده شده است.

۳-۳- ترکیب دو الگو SSM و فیزیولوژیک

تا این بخش، رفتار شاخصه‌های مهار/تحریک به صورت یک الگوی SSM و رفتار سیگنال‌ها با توجه به مقدار شاخصه‌ها به صورت یک الگوی فیزیولوژیک الگوسازی شده است. ترکیب این دو الگو، به یک الگوی پویای تولید صریح می‌انجامد که، به صورت خودبه‌خودی، گاهی به حمله صریح منجر می‌شود. برای ترکیب این دو الگو، معادلات فضای حالت شاخصه‌ها (یک الگوی SSM با چهار حالت، با ورودی $u_t = [\theta_t, \dot{\theta}_t]$ و خروجی $o_t = \ddot{\theta}_t$) را به مجموعه معادلات شکل (۳) می‌توان افزود و روابطی شبیه به فیلتر کالمن مطابق (۲) را به دست آورد:

در ارتباط مهار می‌کند، سریع و ارتباط تحریکی (A ، B و G) و ثابت زمانی ارتباط تحریکی سریع ($1/\tau$) چهار شاخصه مهم الگو هستند. مقادیر استاندارد دیگر شاخصه‌های الگو و مقادیر A ، B ، G و τ که منجر به فعالیت depth-EEG نرمال می‌شوند، در [۶۷] آورده شده است. این چهار متغیر را با عنوان بردار $\theta = [A, B, G, \tau]$ می‌خوانیم. شاخصه‌های ثابت با حروف کوچک و شاخصه‌های متغیر با حروف بزرگ یا یونانی پررنگ نمایش داده شده‌اند.

۲-۳- الگوسازی SSM برای تولید دنباله شاخصه‌های مهار/تحریک

مطالعه رفتار شاخصه‌های مهار/تحریک نشان می‌دهد که همه عوامل شناخته شده و شناخته نشده مؤثر بر تغییر میزان ترشح نوروترانسمیترهای گلوتامات، گابا و غیره را به صورت یک «الگوی تصادفی» می‌توان بیان کرد.

در این مطالعه، با انگیزه امکان برخط کردن شناسایی شاخصه‌ها، تلاش شده است تا رفتار شاخصه‌ها با استفاده از یک مجموعه معادله دیفرانسیل الگو شود؛ به گونه‌ای که پس از آن بتوان این معادلات را به مجموعه معادلات الگو depth-EEG (الگو نمایش داده در شکل (۳)) افزود. برای داشتن یک الگو مناسب قابل توصیف با معادلات دیفرانسیل، می‌توان الگو مخفی مارکوف [68] را بهبود داد. واقعیت آن است که در الگو HMM اگر به جای انتقال بین چند حالت محدود، هر حالت در هر لحظه بتواند مقادیر پیوسته‌ای به خود بگیرد، آن را به صورت معادلات حالت زیر می‌توان فرمول بندی کرد:

$$\begin{aligned} s_t &= \bar{A}_t s_{t-1} + \bar{B}_t u_t + \bar{R}_t w_t \\ o_t &= \bar{C}_t s_t + \bar{D}_t u_t + \bar{S}_t v_t \end{aligned} \quad (1)$$

که در آن نماد $\bar{\quad}$ اشاره به ماتریس بودن متغیرها و پررنگ بودن حروف اشاره به برداری بودن آنها دارد. s_t بردار حالت در زمان t است. ماتریس‌های موجود در معادله حالت $(\bar{A}_t, \bar{B}_t, \bar{C}_t, \bar{D}_t, \bar{R}_t, \bar{S}_t)$ در حالت کلی متغیر با زمان و w_t, v_t نوفه‌های تصادفی مستقل از هم هستند. o_t خروجی الگو SSM و u_t ورودی قطعی است که به الگو اضافه می‌شود. به این جمله ورودی قطعی از این دید می‌توان نگاه کرد که یک ورودی خارجی احتمال انتقال بین حالت‌های پیوسته را به صورت کنترل شده می‌تواند تعیین کند. به چنین الگویی عبارت الگوی فضای حالت (SSM) را می‌توان اطلاق کرد.

¹ Prediction Error

شاخصه‌های فیزیولوژیک (θ_i) که در (۳) به z_{10} تا z_{13} تبدیل شده‌اند) و همچنین مشتق نخست آن‌ها ($\dot{\theta}_i$) که در (۳) به z_{14} تا z_{17} تبدیل شده‌اند)، به‌علاوه چهار متغیر پنهان (z_{18} تا z_{21}) مربوط به حالت‌های الگوی SSM است. با حل این معادلات دیفرانسیل و انتخاب شرایط اولیه برای شاخصه‌ها، مقادیر شاخصه‌ها خودبه‌خود تغییر می‌کند و به تبع آن‌ها، هم‌زمان سیگنال‌های depth-EEG تولید می‌شوند.

در رابطه (۳) \bar{A}_{ij} ، \bar{B}_{ij} ، \bar{C}_{ij} و \bar{D}_{ij} اشاره به مؤلفه سطر i و ستون j از ماتریس‌های حالت الگوی SSM (رابطه (۱)) دارد.

$$\begin{aligned} \dot{z}_0 &= z_5 \\ \dot{z}_1 &= z_6 \\ \dot{z}_2 &= z_7 \\ \dot{z}_3 &= z_8 \\ \dot{z}_4 &= z_9 \\ \dot{z}_5 &= z_{10} z_{13} S [z_1 - z_2 - z_3] - 2z_{10} z_5 - z_{10}^2 z_0 \\ \dot{z}_6 &= z_{10} a \{x_p + C_2 S [C_1 z_0]\} - 2az_6 - a^2 z_1 \\ \dot{z}_7 &= z_{11} b C_4 S [C_3 z_0] - 2bz_7 - b^2 z_2 \\ \dot{z}_8 &= z_{12} g C_7 S [C_3 z_0 - C_6 z_4] - 2gz_8 - g^2 z_3 \\ \dot{z}_9 &= z_{11} b S [C_3 z_0] - 2bz_9 - b^2 z_4 \\ \dot{z}_{10} &= z_{14} \\ \dot{z}_{11} &= z_{15} \\ \dot{z}_{12} &= z_{16} \\ \dot{z}_{13} &= z_{17} \\ \dot{z}_{14} &= \bar{C}_{11} z_{18} + \bar{C}_{12} z_{19} + \bar{C}_{13} z_{20} + \bar{C}_{14} z_{21} + n_1 \\ \dot{z}_{15} &= \bar{C}_{11} z_{18} + \bar{C}_{12} z_{19} + \bar{C}_{13} z_{20} + \bar{C}_{14} z_{21} + n_2 \\ \dot{z}_{16} &= \bar{C}_{11} z_{18} + \bar{C}_{12} z_{19} + \bar{C}_{13} z_{20} + \bar{C}_{14} z_{21} + n_3 \\ \dot{z}_{17} &= \bar{C}_{11} z_{18} + \bar{C}_{12} z_{19} + \bar{C}_{13} z_{20} + \bar{C}_{14} z_{21} + n_4 \\ \dot{z}_{18} &= \bar{A}_{11} z_{18} + \bar{A}_{12} z_{19} + \bar{A}_{13} z_{20} + \bar{A}_{14} z_{21} + \bar{B}_{11} z_{10} + \bar{B}_{12} z_{11} + \bar{B}_{13} z_{12} + \bar{B}_{14} z_{13} + \bar{B}_{15} z_{14} + \bar{B}_{16} z_{15} + \bar{B}_{17} z_{16} + \bar{B}_{18} z_{17} + n_5 \\ \dot{z}_{19} &= \bar{A}_{21} z_{18} + \bar{A}_{22} z_{19} + \bar{A}_{23} z_{20} + \bar{A}_{24} z_{21} + \bar{B}_{21} z_{10} + \bar{B}_{22} z_{11} + \bar{B}_{23} z_{12} + \bar{B}_{24} z_{13} + \bar{B}_{25} z_{14} + \bar{B}_{26} z_{15} + \bar{B}_{27} z_{16} + \bar{B}_{28} z_{17} + n_6 \\ \dot{z}_{20} &= \bar{A}_{31} z_{18} + \bar{A}_{32} z_{19} + \bar{A}_{33} z_{20} + \bar{A}_{34} z_{21} + \bar{B}_{31} z_{10} + \bar{B}_{32} z_{11} + \bar{B}_{33} z_{12} + \bar{B}_{34} z_{13} + \bar{B}_{35} z_{14} + \bar{B}_{36} z_{15} + \bar{B}_{37} z_{16} + \bar{B}_{38} z_{17} + n_7 \\ \dot{z}_{21} &= \bar{A}_{41} z_{18} + \bar{A}_{42} z_{19} + \bar{A}_{43} z_{20} + \bar{A}_{44} z_{21} + \bar{B}_{41} z_{10} + \bar{B}_{42} z_{11} + \bar{B}_{43} z_{12} + \bar{B}_{44} z_{13} + \bar{B}_{45} z_{14} + \bar{B}_{46} z_{15} + \bar{B}_{47} z_{16} + \bar{B}_{48} z_{17} + n_8 \\ y &= z_1 - z_2 - z_3 + m \end{aligned}$$

شده در الگوی SSM طراحی شده برای رفتار شاخصه‌ها هستند.

۴- نحوه تخمین شاخصه‌های مهار/تحریک با فیلتر کالمن

برای اخذ اطلاعات مفید یا تخمین مشخصات سیگنال از روی یک سیگنال واقعی که همراه با نوفه و آرتیفکت ثبت شده است، روند سه مرحله‌ای این است که در ابتدا برای سیگنال

$$\begin{aligned} \dot{z} &= f(z, x_p) + n \\ y &= h(z) + m \end{aligned} \quad (2)$$

به‌گونه‌ای که z بردار حالت (شامل شاخصه‌های θ_i)، x_p ورودی الگو، y سیگنال depth-EEG، n نوفه فرآیند ترکیبی از w و v در رابطه (۱)، m نوفه اندازه‌گیری و f و h توابع غیرخطی هستند. رابطه (۲) به ۲۲ معادله دیفرانسیل که در معادلات رابطه (۳) به‌طور کامل آورده شده‌اند، منجر می‌شود. فضای حالت این الگوی ترکیبی، علاوه بر پتانسیل‌های پس‌سیناپسی حاصل فعالیت مجموعه نورون‌ها (z_0 تا z_9 در معادلات شکل ۳-ب)، مقدار (۳)

حالت‌های z_{10} تا z_{13} معادل شاخصه‌های فیزیولوژیک هستند، یعنی:

$$z_{10} \equiv A, z_{11} \equiv B, z_{12} \equiv G, z_{13} \equiv \tau \quad (4)$$

و نیز حالت‌های z_{14} تا z_{17} معادل مشتق نخست شاخصه‌های فیزیولوژیک هستند:

$$z_{14} \equiv A', z_{15} \equiv B', z_{16} \equiv G', z_{17} \equiv \tau' \quad (5)$$

چهار حالت آخر z_{18} تا z_{21} هم همان حالت‌های پنهان لحاظ

واقعی یک الگو فرض و سپس برای الگو یک معیار «خوبی برازش» برحسب شاخصه‌ها بیان می‌شود. در پایان، با بهینه‌کردن آن معیار، بهترین شاخصه‌ها به‌دست می‌آیند.

در تئوری فیلتر کالمن، لازم است این الگو شامل مجموعه‌ای از معادلات دیفرانسیل خطی باشد [74]. در این معادلات رابطه ورودی و خروجی به‌واسطه متغیرهایی به نام متغیر حالت شکل می‌گیرد. از آنجاکه در اغلب مسائل، دنیای واقعی با توابع غیرخطی شرح داده می‌شود و همچنین اندازه‌گیری‌ها ممکن است تابعی خطی از حالات نباشند، ایده فیلتر کالمن توسعه‌یافته مطرح‌شده است. به‌طورمعمول دنیای واقعی با مجموعه‌ای از معادلات دیفرانسیل به شکل فضای حالت غیرخطی (مانند معادله (۲)) بیان می‌شوند:

در چنین حالتی فیلتر کالمن توسعه‌یافته با تخمین حالت‌های الگو به‌صورت وفقی، برای کاهش نوفه از سیگنال می‌تواند به کار رود. در یک فیلتر کالمن توسعه‌یافته، تخمین جدید برای متغیرهای حالت، برابر با تخمین قبلی اصلاح‌شده است که به آن خطای تخمین در خروجی فیلتر (تفاوت اندازه‌گیری واقعی و معادله غیرخطی) ضربدر بهره اضافه شده است. برای تخمین مناسب بهره فیلتر، معادلات ریکاتی به کار گرفته می‌شوند.

عملکرد فیلتر کالمن زمانی مناسب است که مقدار ماتریس کواریانس نوفه فرآیند و ماتریس کواریانس نوفه اندازه‌گیری در معادلات ریکاتی به‌درستی انتخاب شوند. البته باید توجه داشت که هدف از استفاده از فیلتر کالمن و فیلتر کالمن توسعه‌یافته تنها فیلترکردن یک سیگنال مشاهده‌شده از روی نسخه نوفه‌ای آن نیست. فیلتر کالمن می‌تواند به‌گونه‌ای طراحی شود تا هم‌زمان با یافتن سیگنال، مقدار شاخصه مجهول را هم تخمین بزند. حتی گاهی دستیابی به سیگنال فیلترشده هدف فرعی است و درواقع فیلتر کالمن برای تخمین شاخصه از روی اطلاعات نوفه‌ای مشاهده‌شده مورد استفاده قرار می‌گیرد.

برای انجام چنین کاری شاخصه مجهول به‌عنوان حالت جدیدی از الگو در نظر گرفته و با استفاده از اطلاعات پیشین مربوط به فیزیک آن شاخصه معادله‌ای جدید به مجموعه معادلات حالت الگو افزوده می‌شود. با استفاده از معادلات فیلتر کالمن یا فیلتر کالمن توسعه‌داده‌شده برای این الگوی جدید، حالت‌های سامانه (که شاخصه مجهول یکی از آنهاست) تخمین زده می‌شوند. در ساده‌ترین حالت، حتی بدون اینکه در مورد شاخصه مجهول اطلاعاتی داشته باشیم، مقدار آن را در طول زمان می‌توان ثابت در نظر گرفت و

معادله‌ای مبین صفربودن مقدار مشتق آن به مجموعه معادلات افزود. واضح است که در مورد سیگنال‌های *depth-EEG* اطلاعات ما در مورد پویای شاخصه مجهول بیشتر است؛ چرا که برای توصیف رفتار شاخصه‌های مهار/تحریک، الگوی SSM رابطه (۱) را در دست داریم؛ لذا، مقدار تخمین انطباق بیشتری بر مقدار واقعی خواهد داشت.

درحقیقت، اکنون که برای توصیف رفتار شاخصه‌های مهار/تحریک و با استفاده از الگوریتم یادگیری زیرفضا، الگوی SSM به‌دست آمده است، به‌گونه‌ای که در رابطه (۳) متغیرهای حالت z_{10} تا z_{13} معادل شاخصه‌های فیزیولوژیک و z_{14} تا z_{17} معادل مشتق نخست شاخصه‌های فیزیولوژیک هستند، مقدار این شاخصه‌های مهار/تحریک را که به‌عنوان حالت‌های z_{10} تا z_{13} در الگوی ترکیبی تولید صرعی (رابطه (۳)) حضور دارند، با استفاده از فیلتر کالمن توسعه‌یافته می‌توان تخمین زد. این تخمین از روی سیگنال *depth-EEG* و به‌صورت برخط انجام می‌شود. ضرایب الگوی SSM مؤلفه‌های ماتریس‌های معین \bar{A}_{ij} ، \bar{B}_{ij} ، \bar{C}_{ij} و \bar{D}_{ij} هستند. هدف فیلتر کالمن تخمین شاخصه‌های فیزیولوژیک به‌عنوان حالت‌هایی از الگوی SSM است.

۵- داده‌های مورد استفاده

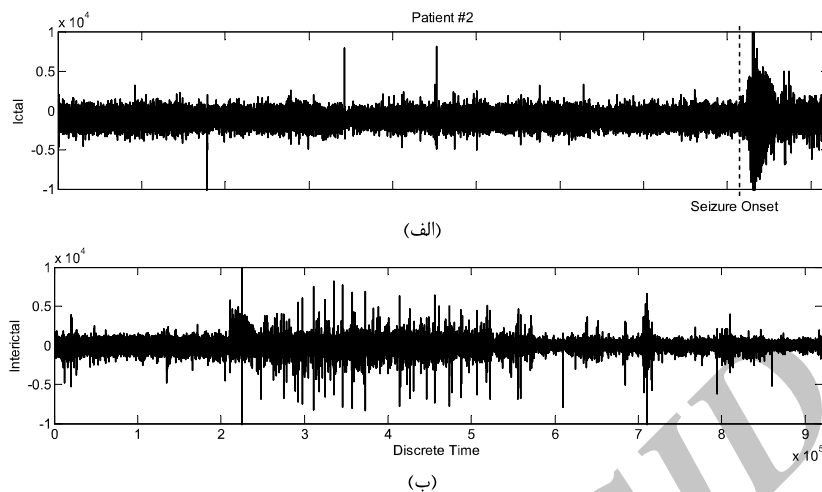
سیگنال‌های مورد استفاده، سیگنال‌های پایگاه داده FSPEEG هستند [75]. پایگاه داده FSPEEG شامل ثبت‌های ته‌اجمی از فعالیت مغز (شامل ECoG و *depth-EEG*) از ۲۱ بیمار مبتلا به صرع کانونی است که حمله‌های آن‌ها با دارو قابل کنترل نیست. دادگان از بیماران به هنگام بستری پیش از عمل تشخیص کانون صرع‌زا در مرکز صرع بیمارستان دانشگاهی فرایبورگ ثبت شده‌اند.

در پایگاه داده FSPEEG تنها برای یازده بیمار الکترودر عمقی وجود دارد. نمونه‌ای از سیگنال‌های ثبت‌شده برای یک بیمار نیز در شکل (۴) نشان داده شده‌است. ما در این مقاله از اطلاعات شش بیمار که کانون صرع آن‌ها در منطقه هیپوکامپ و بخش تمپورال (گیجگاهی) متمرکز بود، استفاده کرده‌ایم. اطلاعات مربوط به این شش بیمار و مکان الکترودهای عمقی در شکل (۵) و جدول (۱) نشان داده شده است.

سیگنال‌ها با استفاده از دستگاه ۱۲۸ کاناله ثبت EEG همراه با ویدئوی دیجیتال *Neurofile NT* با نرخ نمونه‌برداری ۲۵۶ هرتز و یک مبدل آنالوگ به دیجیتال

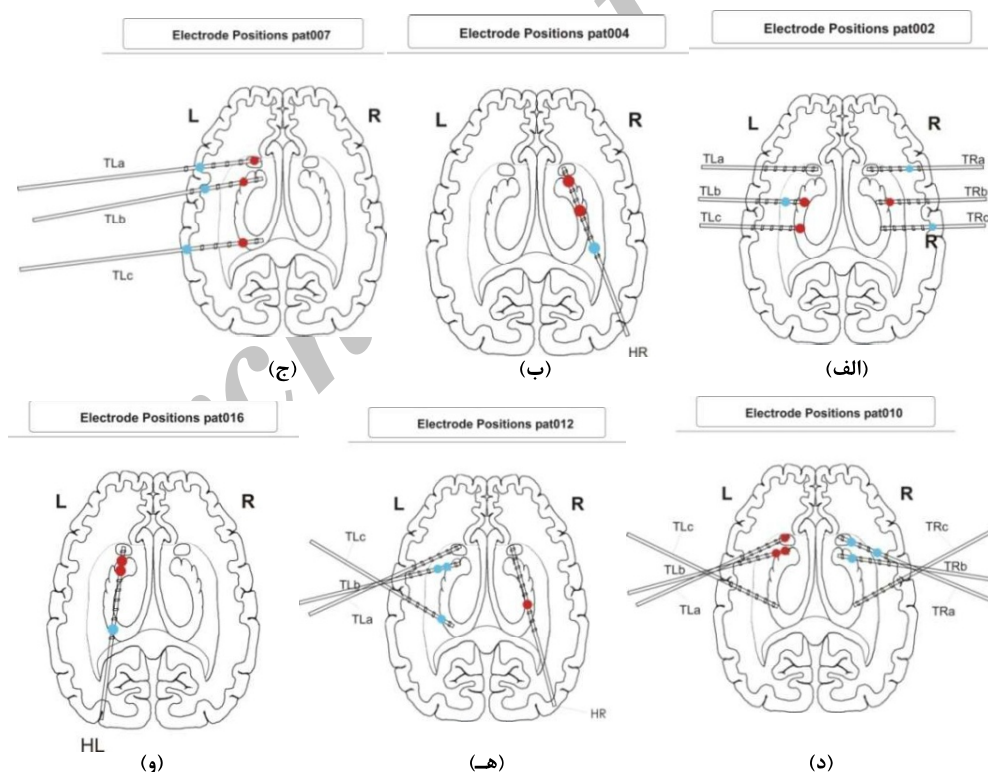
پیش از حمله است و دومی به طور تقریبی ۲۴ ساعت سیگنال بدون حمله صرعی را شامل شده است. در این پایگاه داده برای هر بیمار زمان شروع و پایان هر حمله مشخص شده است.

شانزده بیتی ثبت شده‌اند. فیلترهای میان‌گذر و میان‌نگذر به کار نرفته‌اند. برای هر بیمار دو مجموعه داده با عنوان‌های حمله^۱ و میان‌حمله‌ای وجود دارد که اولی شامل حمله‌های صرعی و دست‌کم پنجاه دقیقه داده



(شکل-۴): نمونه‌ای از سیگنال‌های مورد استفاده. الف) سیگنال شامل حمله و ب) سیگنال فعالیت میان‌حمله‌ای است. در شکل (الف) محل شروع حمله در شکل توسط خط چین عمودی مشخص شده است.

(Figure-4): Some of the utilized signals. A) pre-sizure signal, b) sizure signal.



(شکل-۵): محل الکترودهای عمقی شش بیمار مورد استفاده. الکترودهای واقع بر نقطه‌های پررنگ در کانون صرع و نقطه‌های کم‌رنگ در غیرکانون قرار دارند. TL اشاره به منطقه تمپورال در طرف چپ مغز، TR اشاره به منطقه تمپورال در طرف راست مغز و HL و HR به ترتیب اشاره به منطقه راست و چپ هیپوکامپ دارند.

(Figure-5): The place of deep electrode for six patient. The electrodes were placed in the high lighted-points.

¹ Ictal

(جدول-1): اطلاعات مربوط به شش بیمار. برای این شش بیمار حداقل یک کانال از سیگنال‌ها با الکتروود عمقی ثبت شده‌اند. نوع حمله کانونی اولیه، همراه با حمله فراگیر ثانویه و حمله با انقباضات تونیک-کلونیک است. منشأ حمله در هیپوکامپ و در بخش تمپورال است. (Table-1): Information of six patient. At least, one channel of deep-electrode signals has been recorded for these patient.

بیمار	سن	جنس	تعداد حمله‌ها	مدت سیگنال میان حمله‌ای
2	38	مرد	3	ثانیه 86400
4	26	زن	5	ثانیه 86400
7	42	زن	3	ثانیه 88597
10	47	مرد	5	ثانیه 88047
12	42	زن	4	ثانیه 89326
16	50	زن	5	ثانیه 86400

مقدار ماتریس‌های F_1 تا F_3 در ضمیمه (۲) نشان داده شده است. با استفاده از ماتریس اساسی معادلات حالات غیرخطی الگو (۳) را به معادلات خطی می‌توان تبدیل کرد. در روابط (۳) معادله اندازه‌گیری خودبه‌خود خطی است و به تقریب نیاز ندارد.

به‌منظور تخمین شاخصه‌های مهار/تحریک، ابتدا یک مقدار اولیه برای ۲۲ حالت الگو در نظر گرفته و سپس برای انتشار به سمت جلوی تخمین‌ها از روابط به‌روزرسانی حالت‌ها در فیلتر کالمن استفاده می‌شود. در حالت کلی در این مرحله همه نوفه‌های ورودی برابر با صفر قرار داده می‌شوند.

۶-۱- نتایج تخمین شاخصه‌ها از سیگنال‌های ساختگی

سیگنال‌های ساختگی سیگنال‌هایی هستند که با استفاده از همین الگوی ترکیبی و برای ارزیابی فیلتر کالمن در تخمین شاخصه‌ها تولید شده‌اند. به عبارت دیگر با استفاده از الگوی آماری SSM دنباله شاخصه‌ای به‌عنوان دنباله شاخصه معلوم تولید و سپس با استفاده از الگوی فیزیولوژیک سطح دوم، سیگنال depth-EEG مربوط به این دنباله شاخصه شبیه‌سازی می‌شود. با دانستن دنباله شاخصه‌ها در این سیگنال‌های ساختگی، از آنها برای بررسی عملکرد فیلتر کالمن در تخمین شاخصه می‌توان استفاده کرد.

برای تولید سیگنال‌های ساختگی، در ابتدا نوفه اندازه‌گیری و نوفه فرآیند در معادلات (۳) صفر در نظر گرفته شده است. بدین‌سان، هم‌زمان با تولید یک دنباله شاخصه معلوم، سیگنال‌های ساختگی مربوط به آنها هم ساخته شده

۶- پیاده‌سازی فیلتر کالمن برای تخمین شاخصه‌های مهار/تحریک الگوی فیزیولوژیک

معادلات الگوی تولید صرغ در رابطه (۳) توصیف شدند. اکنون از این معادلات با استفاده از فیلتر کالمن توسعه‌یافته برای تخمین برخط شاخصه‌های مهار/تحریک (حالت‌های z_{10} تا z_{13}) از روی سیگنال‌های depth-EEG می‌خواهیم استفاده کنیم. علاوه بر نوفه اندازه‌گیری m ، در معادلات (۳) نه ورودی تصادفی x_p و n_1 تا n_8 وجود دارد. اولی، ورودی الگو depth-EEG است. نقش بقیه که نوفه فرآیند نام دارند، آن است که رفتار پیچیده و تغییرات ناگهانی موجود در شاخصه‌های واقعی را توجیه کند. این نوفه‌ها بیان می‌دارند که ما از الگوی خود مطمئن نیستیم. واضح است که وجود این نوفه‌ها کار فیلتر کالمن را مشکل‌تر می‌کند.

با تقریب خطی توابع غیرخطی اسکالر f_0 تا f_{21} ، ماتریس اساسی برای معادلات (۳) به‌صورت زیر تعریف می‌شود:

$$F_{ij} = \left. \frac{\partial z_i}{\partial z_j} \right|_{z=\hat{z}}, \quad i = 0 : 21, j = 0 : 21 \quad (6)$$

مؤلفه‌های ماتریس F مشتق‌های جزئی توابع اسکالر z_i نسبت به حالت z_j هستند. با توجه به معادلات رابطه (۳)، ماتریس اساسی F به‌صورت زیر خواهد بود:

$$F = \begin{bmatrix} F_1 & | & F_2 \\ - & - & - \\ \mathbf{0} & | & F_3 \end{bmatrix} \quad (7)$$

است. با اعمال این سیگنال‌ها به فیلتر کالمن، دنباله شاخصه‌ها تخمین زده می‌شود. نمونه‌ای از این تخمین در شکل (۶) نشان داده شده است. با مقایسه دنباله شاخصه‌های تخمین زده شده و مقدار معلوم دنباله شاخصه‌ها، در شکل (۶-الف) و نیز با توجه به مجموع مقدار میانگین مربعات خطا در چهار شاخصه A, B, G و τ ($MSE=0.0015$)، می‌توان گفت که دنباله شاخصه‌های تخمین زده شده بر دنباله شاخصه‌های معلوم منطبق است.

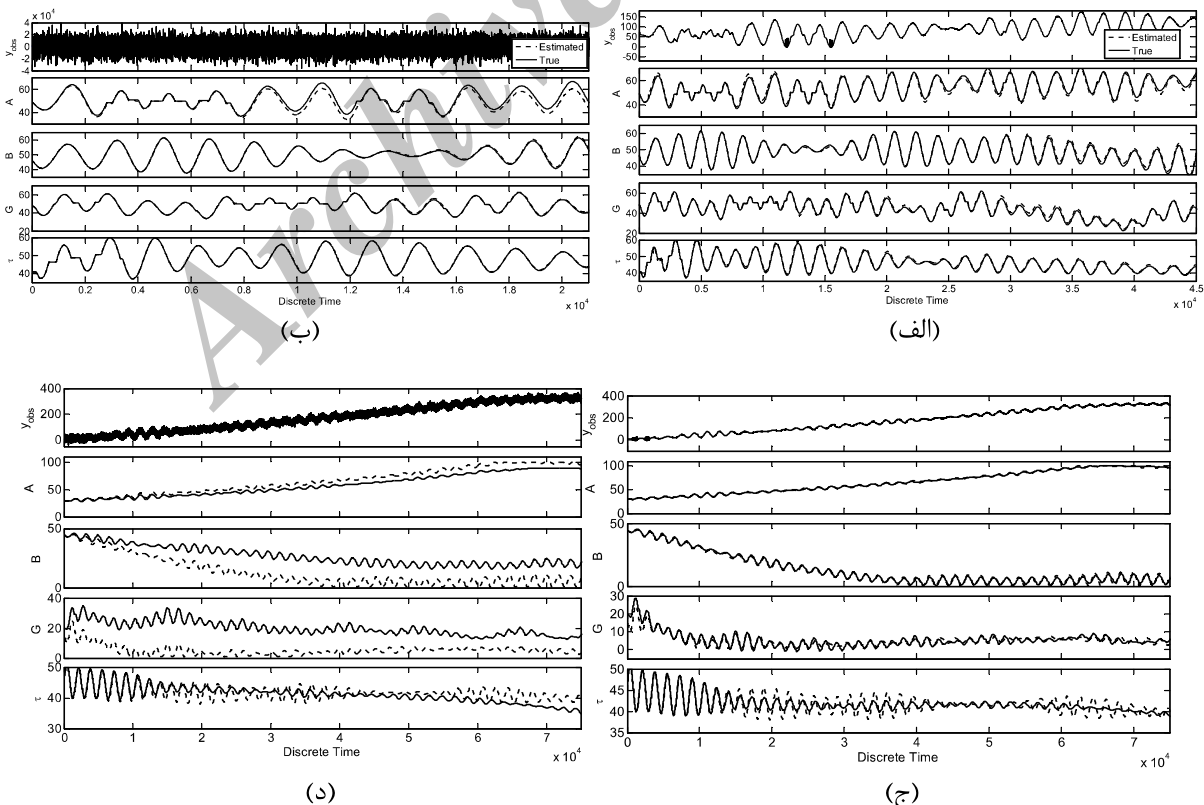
در مرحله بعدی نوفه سفیدی با $SNR=-80dB$ به سیگنال‌های ساختگی افزوده‌ایم. با انتخاب مناسب ماتریس کواریانس نوفه اندازه‌گیری در معادله ریکاتی، فیلتر کالمن با دقت خوبی ($MSE=0.028$) شاخصه‌ها را از سیگنال نوفه‌دار استخراج کرده است. نتایج در شکل (۶-ب) آورده شده است. در مرحله بعدی برای تولید سیگنال ساختگی نوفه اندازه‌گیری در معادله (۳) برابر با صفر، اما نوفه فرآیند برابر با $SNR=-10dB$ است. با اعمال این سیگنال‌ها به فیلتر کالمن، دنباله شاخصه‌ها تخمین زده می‌شود. نمونه‌ای از این تخمین در شکل (۶) نشان داده شده است. با مقایسه دنباله شاخصه‌های تخمین زده شده و مقدار معلوم دنباله شاخصه‌ها، در شکل (۶-الف) و نیز با توجه به مجموع مقدار میانگین مربعات خطا در چهار شاخصه A, B, G و τ ($MSE=0.0015$)، می‌توان گفت که دنباله شاخصه‌های تخمین زده شده بر دنباله شاخصه‌های معلوم منطبق است.

در مرحله بعدی نوفه سفیدی با $SNR=-80dB$ به سیگنال‌های ساختگی افزوده‌ایم. با انتخاب مناسب ماتریس کواریانس نوفه اندازه‌گیری در معادله ریکاتی، فیلتر کالمن با دقت خوبی ($MSE=0.028$) شاخصه‌ها را از سیگنال نوفه‌دار استخراج کرده است. نتایج در شکل (۶-ب) آورده شده است. در مرحله بعدی برای تولید سیگنال ساختگی نوفه اندازه‌گیری در معادله (۳) برابر با صفر، اما نوفه فرآیند برابر با $SNR=-10dB$ است. با اعمال این سیگنال‌ها به فیلتر کالمن، دنباله شاخصه‌ها تخمین زده می‌شود. نمونه‌ای از این تخمین در شکل (۶) نشان داده شده است. با مقایسه دنباله شاخصه‌های تخمین زده شده و مقدار معلوم دنباله شاخصه‌ها، در شکل (۶-الف) و نیز با توجه به مجموع مقدار میانگین مربعات خطا در چهار شاخصه A, B, G و τ ($MSE=0.0015$)، می‌توان گفت که دنباله شاخصه‌های تخمین زده شده بر دنباله شاخصه‌های معلوم منطبق است.

در مرحله بعدی نوفه سفیدی با $SNR=-80dB$ به سیگنال‌های ساختگی افزوده‌ایم. با انتخاب مناسب ماتریس کواریانس نوفه اندازه‌گیری در معادله ریکاتی، فیلتر کالمن با دقت خوبی ($MSE=0.028$) شاخصه‌ها را از سیگنال نوفه‌دار استخراج کرده است. نتایج در شکل (۶-ب) آورده شده است. در مرحله بعدی برای تولید سیگنال ساختگی نوفه اندازه‌گیری در معادله (۳) برابر با صفر، اما نوفه فرآیند برابر با $SNR=-10dB$ است. با اعمال این سیگنال‌ها به فیلتر کالمن، دنباله شاخصه‌ها تخمین زده می‌شود. نمونه‌ای از این تخمین در شکل (۶) نشان داده شده است. با مقایسه دنباله شاخصه‌های تخمین زده شده و مقدار معلوم دنباله شاخصه‌ها، در شکل (۶-الف) و نیز با توجه به مجموع مقدار میانگین مربعات خطا در چهار شاخصه A, B, G و τ ($MSE=0.0015$)، می‌توان گفت که دنباله شاخصه‌های تخمین زده شده بر دنباله شاخصه‌های معلوم منطبق است.

(شکل-۶): سیگنال (سطر اول) و دنباله شاخصه‌های تولید شده به وسیله الگو دینامیکی (۳) (خطوط توپر سطر دوم تا پنجم) و دنباله شاخصه‌های به دست آمده به کمک فیلتر کالمن (خطوط نقطه‌چین سطر دوم تا پنجم) در حالات: الف) نوفه اندازه‌گیری و نوفه فرآیند صفر هستند، ب) نوفه اندازه‌گیری با $SNR=-80db$ ، اما نوفه فرآیند صفر است، ج) نوفه اندازه‌گیری صفر ولی نوفه فرآیند $SNR=-10db$ است، و د) نوفه اندازه‌گیری با $SNR=-35db$ و نوفه فرآیند با $SNR=-10db$ هستند.

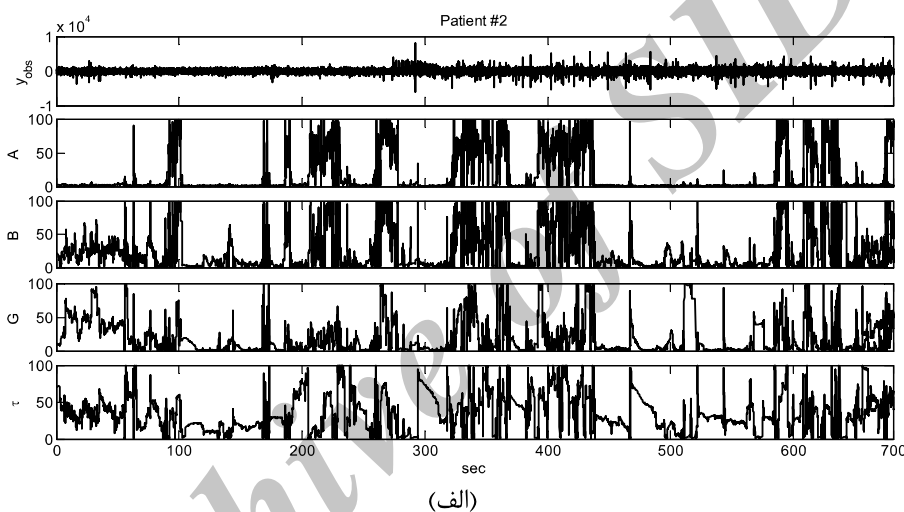
(Figure-6): Main signals and their produced sequence by dynamic model. a) Computed noise and zero process noise, b) Computed noise with $SNR=80db$ and zero process noise, c) Zero computed noise and process noise with $SNR=-10db$, d) Computed noise with $SNR=-35db$ and process noise with $SNR=-10db$



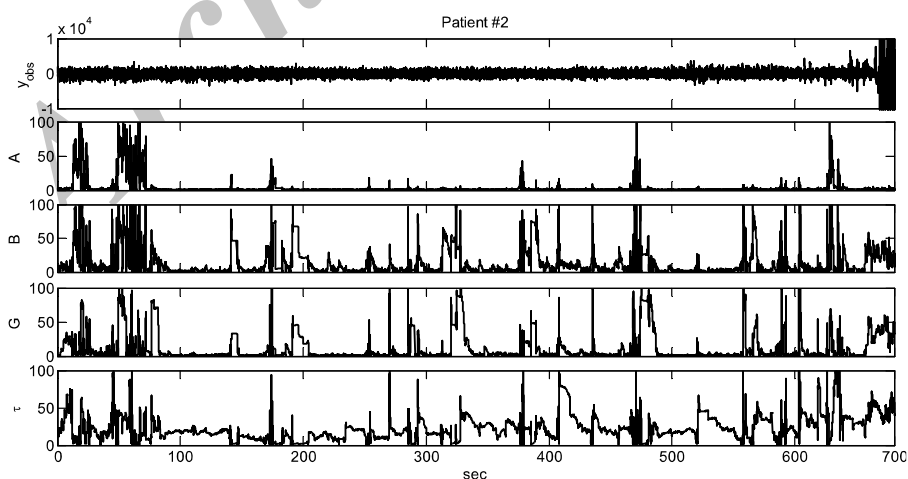
۲-۶- نتایج تخمین شاخصه‌ها برای سیگنال‌های واقعی

پس از نشان دادن عملکرد فیلتر کالمن در تخمین شاخصه‌های سیگنال ساختگی نوفه‌ای با SNR بزرگ‌تر از -30db و با توجه به این که به‌طور معمول در سیگنال‌های depth-EEG مقدار سیگنال به نوفه به اندازه کافی بزرگ است، از فیلتر کالمن برای تخمین شاخصه‌های مهار/تحریک در سیگنال‌های واقعی depth-EEG می‌توان استفاده کرد. برای استخراج شاخصه‌ها از فیلتر کالمن شرح داده شده در بخش ۴ استفاده می‌شود. واضح است که ماتریس کواریانس نوفه فرآیند را باید به گونه‌ای مناسب تنظیم کنیم، چرا که سازوکار تولید سیگنال به‌طور دقیق همان الگوی مورد استفاده نیست و بی‌شک خطا

دارد. به عبارت دیگر، به جای تکیه بر الگو باید به سیگنال‌های ثبت شده اهمیت بیشتری داده شود. نتیجه استفاده از فیلتر کالمن دنباله‌ای است که مقدار میانگین تابع توزیع شاخصه‌ها در هر لحظه را به‌عنوان تخمین شاخصه‌ها در نظر می‌گیرد و بنابراین خطا در دنباله شاخصه حاصل اجتناب‌ناپذیر است. برای اینکه برتری استفاده از فیلتر کالمن بر عیب آن غالب شود، مقدار اولیه ماتریس کواریانس نوفه فرآیند باید به درستی تنظیم شود و بتواند به‌صورت وقتی با سیگنال‌ها تغییر کند. برای شش بیمار در مجموعه داده FSPEEG دنباله شاخصه‌ها با استفاده از فیلتر کالمن تخمین زده شدند. شکل (۷) دنباله شاخصه‌های به‌دست آمده را برای دو نمونه از فعالیت پیش‌از حمله و میان حمله‌ای نشان می‌دهد.



(الف)



(ب)

(شکل-۷): نمونه‌ای از شاخصه‌های استخراج شده با استفاده از فیلتر کالمن توسعه داده شده برای (الف) فعالیت میان حمله‌ای و (ب) فعالیت

پیش‌از حمله برای سیگنال‌های بیمار دوم از مجموعه داده‌های FSPEEG

(Figure-7): Some of the extracted parameters by developed Kalman filter. a) Seizure signal, b) Pre- seizure signal from FSPEEG.

۷- پیش‌گویی حمله

اگر به فرآیند تخمین برخط شاخصه‌های مهار/تحریک از دیدگاه استخراج ویژگی از سیگنال‌ها بنگریم، اکنون وقت آن رسیده است که این ویژگی‌ها (شاخصه‌های فیزیولوژیک استخراج‌شده از سیگنال‌های depth-EEG) را برای پیش‌گویی زمان وقوع حمله‌های صرعی مورد تحلیل قرار دهیم. در واقع هدف ما این است که بینیم شاخصه‌های مهار/تحریک سیگنال‌های پیش‌ازحمله و میان‌حمله‌ای با چه دقتی قابل تفکیک هستند.

۱-۷- طبقه‌بندی کننده

برای این کار در ابتدا باید یک طبقه‌بندی‌کننده با استفاده از یک مجموعه آموزشی از شاخصه‌ها آموزش داده شود. با انتخاب مقادیر مناسب $SPH=10$ دقیقه، و $SOP=50$ دقیقه، در این مطالعه و با توجه به فاصله زمانی سیگنال با زمان رخداد حمله صرعی، به سیگنال‌های هر بیمار برچسبی پیش‌ازحمله یا میان‌حمله‌ای داده شد. برای هر بیمار سیگنال‌های پیش‌از «یک» حمله به‌عنوان داده آموزشی طبقه پیش‌ازحمله و دو ساعت از سیگنال‌های میان‌حمله‌ای به‌عنوان داده آموزشی طبقه میان‌حمله‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از این طبقه‌بندی‌کننده می‌توان به‌صورت برخط برای تصمیم‌گیری در مورد پیش‌ازحمله یا میان‌حمله‌ای بودن بقیه سیگنال‌های موجود در پایگاه داده برای هر بیمار (به‌عنوان داده آزمون) استفاده کرد، طوری که با تشخیص حالت پیش‌ازحمله، احتمال وقوع حمله‌ای در آینده نزدیک افزایش می‌یابد.

برای آموزش هر طبقه به طبقه‌بندی‌کننده، از مجموعه‌ای از دنباله شاخصه‌های مهار/تحریک استخراج‌شده از پنجره‌های ده ثانیه‌ای از سیگنال depth-EEG در داده آموزشی استفاده شده است. این انتخاب برای آن بوده است که بتوان به سیگنال در آن پنجره فعالیت مشخصی را نسبت داد، از طرفی آنقدر کوتاه نباشد که نتوان تغییرات پنهان در الگو مارکوف برای آن تصور کرد. بنابراین طبقه‌بندی‌کننده در نهایت قادر به دسته‌بندی پنجره‌های ده ثانیه‌ای از سیگنال به دو دسته پیش‌ازحمله و میان‌حمله‌ای خواهد بود.

طبقه‌بندی‌کننده مورد استفاده، یک طبقه‌بندی‌کننده HMM پیوسته (CHMM) است که شاخصه‌ها را با توجه به تغییرات زمانی‌شان در یکی از دو دسته پیش‌ازحمله یا میان‌حمله‌ای قرار می‌دهد. حالت‌های پنهان HMM با S و حالت i ام را با s_i نشان داده می‌شود. برای استفاده از HMM

به‌عنوان طبقه‌بندی‌کننده یک فاز آموزشی و یک فاز آزمون وجود دارد. در مرحله آموزشی به‌طور معمول الگوریتم باوم-ولش^۱ به کار می‌رود تا تخمینی از احتمال اولیه حالت‌های پنهان (π_i) ، احتمال مشاهده هر مقدار از بردار ویژگی در هر حالت پنهان $(p(A, B, G, \tau | s_i))$ و احتمال انتقال بین حالت‌های پنهان $(p(s_i | s_j))$ برای HMM به‌دست آید [75-76].

عناصر HMM پیوسته (CHMM) مشابه HMM گسسته است، به جز اینکه احتمال انتقال که در HMM گسسته به‌صورت ماتریس انتقال بیان می‌شود، در HMM پیوسته با یک تابع توزیع احتمال پیوسته (به‌طور معمول مجموع وزن دار توابع چگالی احتمال گاوسی) بیان می‌شود. در جریان آموزش CHMM، وزن‌ها، میانگین‌ها و واریانس‌های این توابع توزیع احتمال تنظیم می‌شوند.

در مسئله ما که دو طبقه پیش‌ازحمله و میان‌حمله‌ای وجود دارد، برای هر طبقه یک HMM آموزش داده می‌شود. در مرحله آزمون، شاخصه‌ها بسته به این که کدام HMM آن‌ها را با بیشترین احتمال تولید می‌کند، به یکی از دو طبقه پیش‌ازحمله یا میان‌حمله‌ای نسبت داده می‌شود. به عبارت دیگر مرحله آزمون بر معیار بیشینه درست‌نمایی^۲ مبتنی است.

۲-۷- پیش‌گویی مبتنی بر نتایج طبقه‌بندی و

مفروضات آن

پیش‌گویی‌کننده طراحی‌شده بر اساس فرض‌ها و تنظیمات زیر طراحی شده است:

۱) در این پژوهش، مسئله پیش‌گویی در حالت «وابسته به بیمار» مورد توجه قرار گرفته است. در این حالت، برای هر بیمار یک طبقه‌بندی‌کننده مجزا استفاده می‌شود.

۲) روند پیش‌گویی پس از طبقه‌بندی هر پنجره از سیگنال به یکی از دو دسته پیش‌ازحمله و میان‌حمله‌ای آغاز می‌شود؛ برای بهبود عملکرد پیش‌گویی‌کننده، اعمال اخطار با ملاحظات انجام می‌شود. به‌عبارت‌دیگر، به‌محض آن که یک پنجره ده ثانیه‌ای به‌عنوان پیش‌ازحمله تشخیص داده شود، اخطار اعلام نمی‌شود. برای اعلام اخطار آستانه Th_2 را برای تعداد پنجره‌های پیش‌ازحمله تعریف کرده‌ایم. بنابراین، به‌منظور پیش‌گویی دقیق‌تر، دو آشکارساز تعریف کرده‌ایم:

¹ Baum-Welch

² Maximum Likelihood

پیش‌گویی‌کننده مربوط به شش بیمار است. برای هر بیمار تعداد حمله‌ها و مدت سیگنال میان‌حمله‌ای در جدول (۱) آورده شده است. یعنی، در مجموع ۲۵ حمله و حدود ۱۴۴ ساعت سیگنال میان‌حمله‌ای در اختیار داریم. بنابراین، همان‌طور که در بخش ۱-۷ شرح داده شد، شش حمله و دوازده ساعت از این سیگنال‌ها برای آموزش CHMM استفاده شده است.

۸- نتایج پیش‌گویی

همان‌طور که بیان شد، طبقه پیش‌از حمله به سیگنال‌هایی اطلاق می‌شود که حداکثر SOP+SPH واحد زمانی پیش از رخداد حمله ثبت شده‌اند. طبقه میان‌حمله‌ای به سیگنال‌هایی اطلاق می‌شود که بیشتر از این بازه با وقوع حمله فاصله دارند. برای هر بیمار همه سیگنال‌های پیش از یکی از حمله‌ها به‌عنوان سیگنال‌های آموزشی طبقه پیش‌از حمله و دو ساعت از سیگنال‌های میان‌حمله‌ای به‌عنوان طبقه میان‌حمله‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند. بقیه سیگنال‌های موجود در پایگاه داده برای هر بیمار به‌عنوان داده آزمون مورد توجه قرار گرفته‌اند.

آموزش CHMM با پنجره‌های ده ثانیه‌ای از سیگنال *depth-EEG* آموزشی برای هر بیمار انجام شده است. با انتخاب بهترین مقادیر برای $Th1$ و $Th2$ ، برای داده‌های دیده‌نشده از مجموع نوزده حمله آزمون، تمام حمله‌ها به‌درستی پیش‌گویی شده‌اند. در کل ۱۳۲ ساعت سیگنال میان‌حمله‌ای آزمون، ۲۷ پیش‌گویی نادرست وجود داشته است. به عبارت دیگر، حساسیت پیش‌گویی‌کننده برابر با ۱۰۰٪ و FP/h آن برابر با ۰/۲۰ در ساعت است.

با تغییر مقادیر آستانه $Th1$ و $Th2$ بین ۱ تا ۱۰۰، میزان حساسیت و FP/h پیش‌گویی‌کننده تغییر می‌کند. این تغییرات در منحنی SPC شکل (۸) نشان داده شده که در آن حساسیت بر حسب حاصل ضرب SOP و Fp/h رسم شده است. SOP در این شکل پنجاه دقیقه بوده است. بنابراین در نقطه‌ای با حساسیت ۱، که نظیر $Fp/h * SOP$ برابر با ۱۰ است، Fp/h برابر با ۰/۲ است.

از روی شکل واضح است که حساسیت و Fp/h با تغییر مقادیر آستانه تغییر می‌کنند و همواره بده‌بستانی بین حساسیت و Fp/h وجود دارد. در عمل برای یک پیش‌گویی‌کننده، حساسیت ۱۰۰٪ بسیار حائز اهمیت است و لذا $Th1$ و $Th2$ مربوط به آن نقطه تنظیم می‌شود. اگر فرض کنیم در مورد احتمال وقوع یا عدم وقوع

آشکارساز میان‌حمله: اگر تعداد پنجره‌های ده ثانیه‌ای میان‌حمله‌ای پشت سرهم از حد $Th1$ بیشتر باشد، به این معنی است که در آینده نزدیک (یعنی در بازه‌ای به نام «بازه بدون رخداد حمله: NSP») احتمال رخداد حمله بسیار کم است.

آشکارساز حمله: به‌محض آن که تعداد پنجره‌های ده ثانیه‌ای پیش‌از حمله پشت سرهم به حد $Th2$ برسد، معلوم است که احتمال وقوع حمله در بازه SOP پس از SPH زیاد است.

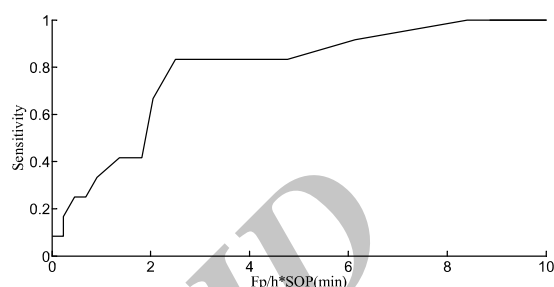
با توجه به شکل (۱)، در مجموع اخطار زمانی به بیمار اعلام می‌شود که بتوان بازه‌ای را یافت که عضو یک SOP باشد و هیچ بخشی از آن عضو هیچ NSP نباشد. با این فرض، ملاحظات مربوط به رسم منحنی SPC هم در نظر گرفته شده است.

(۳) مطابق شکل (۱) پس از اعلام اخطار، اگر حمله پس از طی زمان SPH و در بازه SOP رخ دهد، آن حمله به‌درستی پیش‌گویی شده است، اگر در طول SPH رخ دهد، آن حمله پیش‌گویی نشده است (منفی کاذب) و اگر به‌هیچ‌وجه حمله‌ای رخ ندهد، مثبت کاذب است. از سوی دیگر وقوع حمله در یک بازه تشخیص‌داده‌شده به‌عنوان NSP، نیز به معنای منفی کاذب است.

(۴) این که چه مدت قبل از شروع حمله را به‌عنوان پیش‌از حمله در نظر بگیریم در تعیین زمان افق پیش‌گویی (SPH) و بازه وقوع حمله (SOP) نقش مهمی دارد. مقدار مطلوب SPH در مواردی که قرار است بیمار پس از شنیدن اخطار خود را برای وقوع حمله آماده کند و یا دارویش را مصرف کند زمانی در حد ۱۰-۲۰ دقیقه است. SPH کمتر از این مقدار کافی نیست و بیشتر از آن نیز مقدار زیادی از زمان بیمار را تلف می‌کند. در این پیش‌گویی‌کننده SPH برابر با ده دقیقه و SOP برابر با پنجاه دقیقه انتخاب شده است. طول بازه NSP هم برابر با یک ساعت در نظر گرفته شد.

(۵) عملکرد پیش‌گویی‌کننده با استفاده از منحنی SPC که در آن حساسیت بر حسب $FP/h * SOP$ به‌ازای مقادیر متفاوت آستانه $Th1$ و $Th2$ رسم شده است، ارزیابی می‌شود. برای رسم SPC مقادیر مختلفی برای آستانه‌ها در نظر گرفته می‌شود. به‌ازای هر مقدار از آستانه‌ها، حساسیت و Fp/h به‌دست آمده و حاصل تنها یک نقطه روی منحنی SPC است. (۶) سیگنال‌های مورد استفاده برای ارزیابی عملکرد

حمله در بیماران، اطلاعاتی از قبل نداشته باشیم و هر دو را با احتمال برابر فرض کنیم، دقت یا کارایی پیش‌گویی به‌عنوان میانگین نرخ حساسیت و قطعیت تعریف می‌شود [77]. با این تعریف، دقت پیش‌گویی حمله‌های صرعی ۹۰٪ است. جدول (۲) نتایج هر طبقه‌بندی‌کننده را بر حسب حساسیت و نرخ پیش‌گویی نادرست و نیز میانگین آن‌ها را برای شش بیمار نشان می‌دهد.



(شکل-۸): منحنی SPC برای پیش‌گویی حمله در بیمار ۲ از پایگاه داده FSPEEG، منحنی به ازای تغییر شاخصه‌های Th1 و Th2 (در بازه ۱ تا ۱۰۰) و به‌صورت حاصل ضرب FP/h و SOP (محور افقی) بر حسب حساسیت (محور عمودی) رسم شده است. در این شکل ۵۰ دقیقه بوده است.

(Figure-8): SPC plot for seizure prediction for second patient from FSPEEG database.

۸-۱ - مقایسه با روش‌های دیگر

برای آن‌که مقایسه ممکن باشد، نتیجه الگوریتم پیشنهادی تنها با کارهایی که از همین پایگاه داده FSPEEG استفاده کرده‌اند، مقایسه شده است. این نتایج در جدول (۳) نشان داده شده است.

ویژگی این کار پیش‌گویی برخط، با استفاده از الگوسازی فیزیولوژیک و تنها با استفاده از یک کانال است.

بنابراین انتظار می‌رود در مقایسه با روش‌های پیش‌گویی دیگر که با استفاده از چند کانال، پیش‌گویی را انجام داده‌اند، روش پیشنهادی در این مقاله با دقت کمتری پیش‌گویی را انجام دهد. حساسیت روش پیشنهادی ۱۰۰٪ و نرخ پیش‌گویی نادرست ۰/۲ در ساعت است. میروسکی در [34] به حساسیت ۱۰۰٪ و نرخ پیش‌گویی نادرست صفر دست یافته است؛ اما در آن از اطلاعات همه کانال‌ها و همچنین ترکیب طبقه‌بندی‌کننده‌های متفاوت استفاده کرده است. استفاده از چندین کانال متفاوت، مسئله پیش‌گویی حمله صرعی را غیرواقعی می‌کند. بیمار نمی‌تواند همواره تعداد الکتروده‌های زیادی را بر روی سر خود تحمل کند تا به‌ازای آن از خطر حمله‌ها در امان باشد [80].

چیسکی در [57] با استفاده از شش کانال و با استخراج شاخصه‌های AR، دقت ۱۰۰٪ و نرخ پیش‌گویی نادرست کم را گزارش کرده است. وهایی و همکاران در [24] با استفاده از اطلاعات دو کانال به حساسیت ۱۰۰٪ و نرخ پیش‌گویی نادرست ۰/۰۷۸ بر ساعت رسیده‌اند. کوستا [35] هم به دقت ۹۸٪ در حالت مستقل از بیمار دست یافته است. در هیچ‌یک از کارهای مذکور از یک کانال برای پیش‌گویی استفاده نکرده‌اند.

عملکرد گروه دیگری از الگوریتم‌ها مشابه الگوریتم پیشنهادی بوده است. ونتورا و همکارانش [40] بدون ذکر نرخ پیش‌گویی نادرست، دقت ۹۰٪ را با استفاده از ویژگی‌های دو کانال و تحلیل مؤلفه‌های اصلی به‌دست آورده است. فضل ربی و همکارش [32] با استفاده از الگوریتمی مبتنی بر قوانین فازی به حساسیت ۹۵/۸٪ و نرخ پیش‌گویی نادرست ۰/۲۶ در ساعت دست یافته‌اند. پارک و همکاران با توجه به استفاده از اطلاعات دو

(جدول-۲): نتایج پیش‌گویی با استفاده از طبقه‌بندی‌کننده آموزش داده‌شده با اطلاعات هر بیمار و میانگین آن‌ها

(Table-2): The results of prediction using classification technique.

حساسیت	تعداد حمله پیش‌گویی شده	نرخ پیش‌گویی نادرست در ساعت	تعداد پیش‌گویی نادرست در ساعت	بیمار
100%	2	0.22	5	بیمار 2
100%	4	0.18	4	بیمار 4
100%	2	0.18	4	بیمار 7
100%	4	0.22	5	بیمار 10
100%	3	0.22	5	بیمار 12
100%	4	0.18	4	بیمار 16
100%	-	0.2	4.5	میانگین

بخش اعظم این مقاله به چگونگی استخراج شاخصه‌های فیزیولوژیک از سیگنال‌های *depth-EEG* ثبت شده از بیماران مبتلا به صرع می‌پردازد. به این منظور یک الگوی محاسباتی که فرآیندهای فیزیولوژیک مربوط به جمعی از نوروهای کورتکس را شبیه‌سازی می‌کند مورد توجه قرار گرفته است. رفتار دنباله شاخصه‌ها که در قبل به صورت الگوی مخفی مارکوف الگوسازی شده بود، در این مقاله با استفاده از الگوی فضای حالت الگوسازی شده است. مزیت این الگوسازی، سازگاری الگوی شاخصه‌ها با معادلات تفاضلی مربوط به الگوی وندلینگ (شکل ۳) است، به نحوی که با افزودن روابط به دست آمده برای رفتار شاخصه‌ها به معادلات شکل (۳) نسخه دینامیک الگو را می‌توان به دست آورد. در این الگوی پویا تغییرات شاخصه‌ها خودبه‌خود (بر اساس الگوی فضای حالت) انجام و به تبع آن فعالیت‌های متفاوتی در سیگنال خروجی الگو ظاهر می‌شود. به عبارت دیگر خروجی این الگوی دینامیک رفتاری شبیه به سیگنال‌های واقعی ثبت شده از یک بیمار مبتلا به صرع دارد؛ یعنی در حالت عادی سیگنال‌ها فعالیت عادی دارند و گاهی به تصادف سیگنال‌های حمله در آن ظاهر می‌شود و سپس پایان می‌یابد.

کانال در [38] به نرخ پیش‌گویی نادرست ۰/۲۷ در ساعت و حساسیت ۹۷/۵٪ رسیده است. مشاهده می‌شود که عملکرد روش پیشنهادی تک‌کاناله ما مناسب‌تر از این الگوریتم دوکاناله است. در جدول (۳) نتایج به صورت کامل‌تر بیان شده‌اند.

به عبارت دیگر در این مقاله نشان داده شده است که با استفاده از تنها یک کانال و به صورت برخط به دقتی برابر با پیش‌گویی با استفاده از کانال‌های متعدد می‌توان دست یافت. بنابراین می‌توان انتظار داشت که با استفاده از ترکیب طبقه‌بندی‌کننده‌ها مانند [34] بتوان دقت پیش‌گویی تک‌کاناله را افزایش داد.

۹- نتیجه‌گیری

در این مطالعه برای نخستین بار امکان استفاده از شاخصه‌های فیزیولوژیک درگیر در رخدادی حمله صرعی تمپورال در پیش‌گویی حمله‌های صرعی بررسی شده است؛ اما غیرقابل مشاهده بودن این شاخصه‌ها در عمل، پیش‌گویی مبتنی بر ویژگی‌های فیزیولوژیک را دشوار کرده است؛ به گونه‌ای که

(جدول-۳): مقایسه نتیجه الگوریتم پیشنهادی با کارهایی که از پایگاه داده FSPEEG استخراج شده‌اند
(Table-3): Comparison results of proposed algorithm with other results extracted from FSPEEG database.

نویسندگان	سال	تعداد بیمار و داده	تعداد کانال	دقت	زمان پیش‌گویی	(حساسیت) نرخ پیش‌گویی نادرست
چاد [78]	2007	6 بیمار 26 حمله 423 ساعت میان‌حمله‌ای	همه کانال‌ها	-	5 تا 30 دقیقه	62% - 73%
کوستا [35]	2008	-	-	99%	-	-
میروسکی [34]	2009	21 بیمار	همه کانال‌ها	-	60 دقیقه	100%
میروسکی [38]	2009	15 بیمار	2	-	-	71%
ونتورا [40]	2009	-	2	90%	-	-
فلدویش [36]	2010	8 بیمار	2	-	10-60 دقیقه	43.2%
فضل ربی [32]	2010	20 بیمار	چند کانال	-	15.8 ثانیه	95.8%
چیپسکی [57]	2010	9 بیمار	۶	-	60 دقیقه	100%
پارک [38]	2011	18 بیمار: 80 حمله 433 ساعت	۲	-	13% زمان صرف شده	97.5%
اعرابی [79]	2012	حمله نئوکورتکس 11 بیمار	حداقل ۶	-	10=SPH ثانیه 50 =SOP دقیقه	90%
وهایی [24]	2015	21 بیمار	۲	-	12.84 دقیقه	100%
روش پیشنهادی	-	6 بیمار	1	-	10=SPH دقیقه 50 =SOP دقیقه	100%

- the Lyapunov exponent of electrocorticograms in partial seizures," *Brain Topography*, vol. 2, pp. 187-201, 1990.
- [3] H. Kantz, "A robust method to estimate the maximal Lyapunov exponent of a time series," *Physics Letters A*, vol. 185, pp. 77-87, 1994.
- [4] M. T. Rosenstein, J. J. Collins, and C. J. De Luca, "A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets," *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 65, pp. 117-134, 1993.
- [5] R. Q. Quiroga, J. Arnhold, K. Lehnertz, and P. Grassberger, "Kulback-Leibler and renormalized entropies: Applications to electroencephalograms of epilepsy patients," *Physical Review E*, vol. 62, pp. 8380-8386, 2000.
- [6] R. G. Andrzejak, K. Lehnertz, F. Mormann, C. Rieke, P. David, and C. E. Elger, "Indications of nonlinear deterministic and finite-dimensional structures in time series of brain electrical activity: dependence on recording region and brain state," *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, vol. 64, p. 061907, 2001.
- [7] A. S. Weigend, *Time Series Prediction: Forecasting The Future And Understanding The Past* Addison-Wesley, 1993.
- [8] L. D. Iasemidis, P. Pardalos, J. C. Sackellares, and D. S. Shiau, "Quadratic Binary Programming and Dynamical System Approach to Determine the Predictability of Epileptic Seizures," *Journal of Combinatorial Optimization*, vol. 5, pp. 9-26, 2001.
- [9] K. V. Mardia, *Probability and Mathematical Statistics: Statistics of Directional Data*. London: Academy, 1972.
- [10] F. Mormann, K. Lehnertz, P. David, and C. E. Elger, "Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients," *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 144, pp. 358-369, 2000.
- [11] F. Mormann, R. G. Andrzejak, T. Kreuz, C. Rieke, P. David, C. E. Elger, *et al.*, "Automated detection of a preseizure state based on a decrease in synchronization in intracranial electroencephalogram recordings from epilepsy patients," *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, vol. 67, p. 021912, 2003.
- [12] J. Arnhold, P. Grassberger, K. Lehnertz, and C. E. Elger, "A robust method for detecting interdependences: application to intracranially recorded EEG," *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 134, pp. 419-430, 1999.
- [13] K. Schindler, H. Leung, C. E. Elger, and K. Lehnertz, "Assessing seizure dynamics by analysing the correlation structure of multi-channel intracranial EEG," *Brain*, vol. 130, pp.

از این الگوی پویا برای استخراج برخط شاخصه‌ها از فیلتر کالمن توسعه داده شده کمک گرفته شده است. در نهایت از یک طبقه‌بندی کننده CHMM که تنها با سیگنال‌های پیش‌حمله و میان‌حمله‌ای یک حمله از بیمار از مجموعه داده FSPEEG آموزش دیده، استفاده شده است.

طبقه‌بندی روی همه پنجره‌های ده‌ثانیه‌ای مجموعه آزمون انجام شده است. بازه‌های SOP و SPH و روند طبقه‌بندی ارتباطی به هم ندارند. با تشخیص تعداد کافی پنجره متوالی به‌عنوان پیش‌ازحمله به بیمار اخطار وقوع حمله داده می‌شود. پس از آن، بیمار به اندازه SPH فرصت دارد خود را آماده کند. پس از آن به اندازه SOP باید انتظار وقوع حمله را بکشد. اگر در این بازه حمله رخ داد، پیشگویی موفق بوده و اگر حمله‌ای رخ نداد، پیش‌گویی خطای مثبت داشته است.

از طرف دیگر با تشخیص تعداد کافی پنجره متوالی به‌عنوان میان‌حمله، به بیمار اطمینان از عدم وقوع حمله داده می‌شود. پس از آن، بیمار به اندازه NSP با خیال راحت به فعالیت می‌پردازد، مگر آن که در این بین، اخطار وقوع حمله پیش‌آید. به عبارت دیگر اخطار وقوع حمله بر اطمینان از عدم وقوع حمله مقدم است.

سیگنال‌های پیش‌حمله و میان‌حمله‌ای در شش بیمار با حساسیت ۱۰۰٪ و نرخ پیش‌گویی نادرست ۰/۲۰ در ساعت تفکیک شده‌اند. این نتیجه با استفاده از ۲۴ حمله و ۱۴۴ ساعت سیگنال میان‌حمله‌ای و تنها با استفاده از اطلاعات یک کانال به‌دست آمده است. پیش‌گویی حمله‌ها با SPH برابر با ده دقیقه و SOP برابر با پنجاه دقیقه انجام شده است.

نکته قابل توجه آن است که در این مقاله با استفاده از یک کانال، نتایج مشابهی با کارهای قبلی با الکترودهای متعدد حاصل شده است. همچنین روش پیش‌گویی ارائه شده در این مقاله برخلاف بسیاری از روش‌های موجود به‌صورت برخط کار می‌کند. این دو نتیجه در کاربردی کردن سامانه پیش‌گویی کننده بسیار مؤثر است. هرچه نسبت دقت پیش‌گویی به تعداد کانال‌ها بیشتر باشد، یعنی پیش‌گویی کننده از نظر آماری قابل استفاده‌تر است.

10- References

۱۰- مراجع

- [1] F. Mormann, R. G. Andrzejak, C. E. Elger, and K. Lehnertz, "Seizure prediction: the long and winding road," *Brain*, vol. 130, pp. 314-33, 2007.
- [2] L. D. Iasemidis, J. Chris Sackellares, H. P. Zaveri, and W. J. Williams, "Phase space topography and



- [25] C. Komalapriya, M. C. Romano, M. Thiel, U. Schwarz, J. Kurths, J. Simonotto, et al., "Analysis of high-resolution microelectrode EEG recording in an animal model of spontaneous limbic seizure," *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 19, pp. 605-617, 2009.
- [26] T. Schluter and S. Conrad, "Hidden markov model-based time series prediction using motifs for detecting inter-time-serial correlations," presented at the Proceedings of the 27th Annual ACM Symposium on Applied Computing, Trento, Italy, 2012.
- [27] I. Osorio, M. G. Frei, D. Sornette, and J. Milton, "Pharmaco-resistant seizures: self-triggering capacity, scale-free properties and predictability?," *Eur J Neurosci*, vol. 30, pp. 1554-8, 2009.
- [28] A. Shahidi Zandi, R. Tafreshi, M. Javidan, and G. A. Dumont, "Predicting temporal lobe epileptic seizures based on zero-crossing interval analysis in scalp EEG," *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2010, pp. 5537-40, 2010.
- [29] F. Kaffashi, "Variability Analysis & Its Applications To Physiological Time Series Data," Doctor of Philosophy, Department of Electrical Engineering & Computer Science, Case Western Reserve University, 2007.
- [30] D. Kugiumtzis, I. Vlachos, A. Papana, and P. G. Larsson, "Assessment of Measures of Scalar Time Series Analysis in Discriminating Preictal States," *International Journal of Bioelectromagnetism*, vol. Vol. 9, pp. 134 - 145, 2007.
- [31] M. D'Alessandro, R. Esteller, G. Vachtsevanos, A. Hinson, J. Echaz, and B. Litt, "Epileptic seizure prediction using hybrid feature selection over multiple intracranial EEG electrode contacts: a report of four patients," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 50, pp. 603-15, 2003.
- [32] A. F. Rabbi, A. Aarabi, and R. Fazel-Rezai, "Fuzzy rule-based seizure prediction based on correlation dimension changes in intracranial EEG," *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2010, pp. 3301-4, 2010.
- [33] A. J. Cadotte, T. B. DeMarse, T. H. Mareci, M. B. Parekh, S. S. Talathi, D.-U. Hwang, et al., "Granger causality relationships between local field potentials in an animal model of temporal lobe epilepsy," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 189, pp. 121-129, 2010.
- [34] P. W. Mirowski, Y. Lecun, D. Madhavan, and R. Kuzniecky, "Comparing SVM and Convolutional Networks for Epileptic Seizure Prediction from Intracranial EEG," In *2008 IEEE Workshop on Machine Learning for Signal Processing*, pp. 244-249. IEEE, 2008.
- 65-77, 2007.
- [14] M. Winterhalder, B. Schelter, T. Maiwald, A. Brandt, A. Schad, A. Schulze-Bonhage, et al., "Spatio-temporal patient-individual assessment of synchronization changes for epileptic seizure prediction," *Clin Neurophysiol*, vol. 117, pp. 2399-413, 2006.
- [15] R. G. Andrzejak, F. Mormann, T. Kreuz, C. Rieke, A. Kraskov, C. E. Elger, et al., "Testing the null hypothesis of the nonexistence of a pre-seizure state," *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, vol. 67, p. 010901, 2003.
- [16] M. A. Harrison, M. G. Frei, and I. Osorio, "Accumulated energy revisited," *Clin Neurophysiol*, vol. 116, pp. 527-31, 2005.
- [17] Y. C. Lai, M. A. Harrison, M. G. Frei, and I. Osorio, "Controlled test for predictive power of Lyapunov exponents: their inability to predict epileptic seizures," *Chaos*, vol. 14, pp. 630-42, 2004.
- [18] Y.-C. Lai, M. A. F. Harrison, M. G. Frei, and I. Osorio, "Inability of Lyapunov Exponents to Predict Epileptic Seizures," *Physical Review Letters*, vol. 91, p. 068102, 2003.
- [19] K. K. Jerger, S. L. Weinstein, T. Sauer, and S. J. Schiff, "Multivariate linear discrimination of seizures," *Clin Neurophysiol*, vol. 116, pp. 545-51, 2005.
- [20] A. A. Bruzzo, B. Gesierich, M. Santi, C. A. Tassinari, N. Birbaumer, and G. Rubboli, "Permutation entropy to detect vigilance changes and preictal states from scalp EEG in epileptic patients. A preliminary study," *Neurol Sci*, vol. 29, pp. 3-9, 2008.
- [21] X. Li, G. Ouyang, and D. A. Richards, "Predictability analysis of absence seizures with permutation entropy," *Epilepsy Res*, vol. 77, pp. 70-4, 2007.
- [22] A. S. Zandi, G. A. Dumont, M. Javidan, and R. Tafreshi, "An entropy-based approach to predict seizures in temporal lobe epilepsy using scalp EEG," *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2009, pp. 228-31, 2009.
- [23] X. Huang, Z. Song, and W. Zhen, "Effect of power spectral entropy on the prediction of seizure in epileptic rats," *Journal of Central South University. Medical Sciences*, vol. 34, pp. 776-80, 2009.
- [24] Z. Vahabi, R. Amirfattahi, F. Shayegh, F. Ghassemi, "Online epileptic seizure prediction using wavelet-based bi-phase correlation of electrical signals tomography." *International journal of neural systems*, vol. 25, no. 6, 1550028, 2015.

- [46] L. Kuhlmann, D. Freestone, A. Lai, A. N. Burkitt, K. Fuller, D. B. Grayden, *et al.*, "Patient-specific bivariate-synchrony-based seizure prediction for short prediction horizons," *Epilepsy Research*, vol. 91, pp. 214-231, 2010.
- [47] C. C. Liu, P. M. Pardalos, W. A. Chaovalitwongse, D. S. Shiau, G. Ghacibeh, W. Suharitdamrong, *et al.*, "Quantitative complexity analysis in multi-channel intracranial EEG recordings from epilepsy brains," *J Comb Optim*, vol. 15, pp. 276-286, 2008.
- [48] S. Bialonski and K. Lehnertz, "Identifying phase synchronization clusters in spatially extended dynamical systems," *Physical Review E*, vol. 74, p. 051909, 2006.
- [49] N. Mammone, J. C. Principe, F. C. Morabito, D. S. Shiau, and J. C. Sackellares, "Visualization and modelling of STLmax topographic brain activity maps," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 189, pp. 281-294, 2010.
- [50] K. Lehnertz, F. Mormann, H. Osterhage, A. Muller, J. Prusseit, A. Chernihovskiy, *et al.*, "State-of-the-art of seizure prediction," *J Clin Neurophysiol*, vol. 24, pp. 147-53, 2007.
- [51] A. Ossadtchi, R. E. Greenblatt, V. L. Towle, M. H. Kohrman, and K. Kamada, "Inferring spatiotemporal network patterns from intracranial EEG data," *Clinical Neurophysiology*, vol. 121, pp. 823-835, 2010.
- [52] I. Osorio and Y. C. Lai, "A phase-synchronization and random-matrix based approach to multi-channel time-series analysis with application to epilepsy," *Chaos*, vol. 21, p. 033108, 2011.
- [53] D. Krug, H. Osterhage, C. E. Elger, and K. Lehnertz, "Estimating nonlinear interdependencies in dynamical systems using cellular nonlinear networks," *Physical Review E*, vol. 76, p. 041916, 2007.
- [54] C. Rummel, F. Amor, H. Gast, and K. Schindler, "Applying multivariate symbolic interrelation measures to quantify peri-seizure EEG dynamics of focal onset seizures," *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, vol. 122, pp. e1-e2, 2011.
- [55] D. Krug, C. Elger, and K. Lehnertz, "A CNN-based synchronization analysis for epileptic seizure prediction: Inter- and intraindividual generalization properties," presented at the 11th International Workshop on Cellular Neural Networks and their Applications, 2008.
- [56] S. Wang, W. A. Chaovalitwongse, and S. Wong, "A novel reinforcement learning framework for online adaptive seizure prediction," *BIBM*, pp. 499-504, 2010.
- [35] R. Costa, P. Oliveira, G. Rodrigues, B. Leitão, and A. Dourado, "Epileptic Seizure Classification Using Neural Networks with 14 Features," in *Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems*, 2008, pp. 281-288.
- [36] H. Feldwisch-Drentrup, B. Schelter, M. Jachan, J. Nawrath, J. Timmer, and A. Schulze-Bonhage, "Joining the benefits: combining epileptic seizure prediction methods," *Epilepsia*, vol. 51, pp. 1598-606, 2010.
- [37] G. R. Minasyan, J. B. Chatten, M. J. Chatten, and R. N. Harner, "Patient-specific early seizure detection from scalp electroencephalogram," *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, vol. 27, pp. 163-178, 2010.
- [38] P. Mirowski, D. Madhavan, Y. Lecun, and R. Kuzniecky, "Classification of patterns of EEG synchronization for seizure prediction," *Clin Neurophysiol*, vol. 120, pp. 1927-40, 2009.
- [39] Park, L. Luo, K. K. Parhi, and T. Netoff, "Seizure prediction with spectral power of EEG using cost-sensitive support vector machines," *Epilepsia*, vol. 52, pp. 1761-1770, 2011.
- [40] A. Ventura, J. Franco, J. Ramos, B. Direito, and A. Dourado, "Epileptic Seizure Prediction and the Dimensionality Reduction Problem," presented at the Artificial Neural Networks (ICANN 2009), 2009.
- [41] J. R. Williamson, D. W. Bliss, and D. W. Browne, "Epileptic seizure prediction using the spatiotemporal correlation structure of intracranial EEG," in *IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, 2011 pp. 665-668.
- [42] B. Direito, J. Duarte, C. Teixeira, B. Schelter, M. L. V. Quyen, A. Schulze-Bonhage, *et al.*, "Feature selection in high dimensional EEG features spaces for epileptic seizure prediction," presented at the 18th IFAC World Congress, Milano (Italy), 2011.
- [43] F. M. H. Soleimani, "On the Relationship between Right-brain and Left-brain Dominance and Reading Comprehension Test Performance of Iranian EFL Learners," *Brain, Broad Research in Artificial Intelligence and Neuroscience*, vol. 3, pp. 44-52, 2012.
- [44] M. G. Rosenblum, A. S. Pikovsky, and J. Kurths, "Phase Synchronization of Chaotic Oscillators," *Physical Review Letters*, vol. 76, pp. 1804-1807, 1996.
- [45] L. Kuhlmann, A. Burkitt, M. Cook, K. Fuller, D. Grayden, L. Seiderer, *et al.*, "Seizure Detection Using Seizure Probability Estimation: Comparison of Features Used to Detect Seizures," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 37, pp. 2129-2145, 2009.

- [69] P. Rajdev, M. P. Ward, J. Rickus, R. Worth, and P. P. Irazoqui, "Real-time seizure prediction from local field potentials using an adaptive Wiener algorithm," *Comput Biol Med*, vol. 40, pp. 97-108, 2010.
- [70] I. Osorio, M. G. Frei, J. Giftakis, T. Peters, J. Ingram, M. Turnbull, *et al.*, "Performance Reassessment of a Real-time Seizure-detection Algorithm on Long ECoG Series," *Epilepsia*, vol. 43, pp. 1522-1535, 2002.
- [71] I. Osorio, M. G. Frei, and S. B. Wilkinson, "Real-Time Automated Detection and Quantitative Analysis of Seizures and Short-Term Prediction of Clinical Onset," *Epilepsia*, vol. 39, pp. 615-627, 1998.
- [72] B. Schelter, J. Timmer, and A. Schulze-Bonhage, *Seizure Prediction in Epilepsy: From Basic Mechanisms to Clinical Applications*: John Wiley & Sons, 2008.
- [73] P. V. Overschee and B. L. R. d. Moor, *Subspace identification for linear systems: theory, implementation, applications* vol. 1: Kluwer Academic Publishers, 1996.
- [74] P. Zarchan and H. Musoff, *Fundamentals Of Kalman Filtering: A Practical Approach* vol. 208: AIAA, 2005.
- [75] L. Baum, "An inequality and associated maximization technique in statistical estimation for probabilistic functions of Markov processes," *Inequalities*, vol. 3, pp. 1-8, 1972.
- [76] L. Baum, T. Petrie, G. Soules, and N. Weiss, "A maximization technique occurring in the statistical analysis of probabilistic functions of Markov chains," *The Annals of Mathematical Statistics*, vol. 41, pp. 164-171, 1970.
- [77] T. A. Lang, and M. Secic. *How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers*. ACP Press, 2006.
- [78] A. Schad, Ariane, K. Schindler, B. Schelter, T. Maiwald, A. Brandt, J. Timmer, and A. Schulze-Bonhage. "Application of a multivariate seizure detection and prediction method to non-invasive and intracranial long-term EEG recordings." *Clinical neurophysiology*, no. 1, pp. 197-211, 2008.
- [79] A. Aarabi, and Bin He. "Seizure prediction in hippocampal and neocortical epilepsy using a model-based approach." *Clinical Neurophysiology*, vol. 125, no. 5, pp. 930-940, 2014.
- [80] Esmaili M R, Zahiri S H. Epileptic seizure detection using Inclined Planes system Optimization algorithm(IPO). *JSDP*, 13 (4) :29-42, 2017.
- [57] L. Chisci, A. Mavino, G. Perferi, M. Sciandrone, C. Anile, G. Colicchio, *et al.*, "Real-time epileptic seizure prediction using AR models and support vector machines," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 57, pp. 1124-32, 2010.
- [58] T. Netoff, Y. Park, and K. Parhi, "Seizure prediction using cost-sensitive support vector machine," in *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, 2009, pp. 3322-5.
- [59] C.-C. Liu, "Brain Dynamics, System Control And Optimization Techniques With Applications In Epilepsy," Doctor Of Philosophy, University Of Florida, 2008.
- [60] G. Ouyang, X. Li, C. Dang, and D. A. Richards, "Deterministic dynamics of neural activity during absence seizures in rats," *Physical Review E*, vol. 79, p. 041146, 2009.
- [61] G. Ouyang, X. Li, C. Dang, and D. A. Richards, "Using recurrence plot for determinism analysis of EEG recordings in genetic absence epilepsy rats," *Clinical Neurophysiology*, vol. 119, pp. 1747-1755, 2008.
- [62] G. van Luijelaar, A. Hramov, E. Sitnikova, and A. Koronovskii, "Spike-wave discharges in WAG/Rij rats are preceded by delta and theta precursor activity in cortex and thalamus," *Clinical Neurophysiology*, vol. 122, pp. 687-695, 2011.
- [63] D. Liu, Z. Pang, and Z. Wang, "Epileptic Seizure Prediction by a System of Particle Filter Associated with a Neural Network," *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing-Special issue on statistical signal processing in neuroscience*, vol. 2009, pp. 1-10, 2009.
- [64] K. Schindler, R. Wiest, M. Kollar, and F. Donati, "EEG analysis with simulated neuronal cell models helps to detect pre-seizure changes," *Clinical Neurophysiology*, vol. 113, pp. 604-614, 2002.
- [65] S.-Y. Chong, H. Wagner, and A. Wulf, "Neural oscillators triggered by loading and hip orientation can generate activation patterns at the ankle during walking in humans," *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 50, pp. 917-923, 2012.
- [66] F. Wendling, F. Bartolomei, J. J. Bellanger, and P. Chauvel, "Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition," *European Journal of Neuroscience*, vol. 15, pp. 1499-1508, 2002.
- [67] F. Shayegh, J.-J. Bellanger, S. Sadri, R. Amirfattahi, K. Ansari-Asl, and L. Senhadji. "Analysis of the behavior of a seizure neural mass model using describing functions." *Journal of medical signals and sensors*, vol. 3, no. 1, p. 2, 2013.
- [68] F. Shayegh, S. Sadri, R. Amirfattahi, and K. Ansari-Asl, "Proposing a two-level stochastic model for epileptic seizure genesis," *Journal of computational neuroscience*, vol. 36, no. 1, pp. 39-53, 2014.

[۸۰] محمدرضا اسماعیلی، سید حمید ظهیری،
"تشخیص صرع در سیگنال EEG با استفاده از الگوریتم
ابتکاری صفحات شیبدار (IPO)". فصل‌نامه علمی پژوهشی
پردازش علائم و داده‌ها، شماره ۴، پیاپی ۳۰، ۱۳۹۵

صنعتی امیرکبیر دریافت کرد. دکتر امیر فتاحی از سال ۱۳۸۲ به عضویت هیأت علمی دانشگاه صنعتی اصفهان درآمد و در حال حاضر دانشیار دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر است. زمینه‌های پژوهشی مورد علاقه ایشان پردازش سیگنال و تصویر پزشکی و تحلیل سیگنال‌های مغز است. نشانی رایانامه ایشان عبارت است از:

fattahi@cc.iut.ac.ir



سعید صدری مدرک کارشناسی و کارشناسی ارشد خود را در رشته مهندسی برق- الکترونیک از دانشکده فنی دانشگاه تهران به ترتیب در سال‌های ۱۳۵۶ و ۱۳۵۸ و مدرک دکترای خود را در رشته مخابرات در سال ۱۳۷۶ از دانشگاه

صنعتی اصفهان دریافت کرد. ایشان در حال حاضر استاد دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر دانشگاه صنعتی اصفهان است. زمینه‌های پژوهشی مورد علاقه ایشان پردازش سیگنال و تصویر پزشکی است. نشانی رایانامه ایشان عبارت است از:

ri.ca.tui.cc@irdas



کریم انصاری اصل مدارک کارشناسی و کارشناسی ارشد خود را در رشته الکترونیک در سال ۱۳۷۴ و در رشته بیوالکتریک در سال ۱۳۷۸ به ترتیب از دانشگاه سمنان و دانشگاه علم و صنعت ایران دریافت کرد. ایشان سپس در سال ۱۳۸۴ دوره

دکترای خود را در زمینه پردازش سیگنال در دانشگاه رن-یک فرانسه به اتمام رساند. پس از آن، ایشان دو سال به عنوان پژوهشگر پسا دکترا در دانشگاه‌های رن یک فرانسه و ژنو سوییس به پژوهش پرداخت. ایشان از سال ۱۳۸۶ استادیار دانشگاه شهید چمران اهواز بوده و در زمینه‌های پردازش سیگنال و تصویر، یادگیری ماشین و مهندسی پزشکی پژوهش‌های خود را ادامه می‌دهد.

نشانی رایانامه ایشان عبارت است از:

karim.ansari@scu.ac.ir



فرزانه شایق مدرک کارشناسی خود را در رشته الکترونیک در سال ۱۳۸۱ و مدرک کارشناسی ارشد را در رشته بیوالکتریک در سال ۱۳۸۵ به ترتیب از دانشگاه شهیدبهبشتی و دانشگاه علم و صنعت ایران دریافت کرد. ایشان سپس در سال دوره دکترای خود را در زمینه الگوسازی سامانه‌های بیولوژیک و پردازش سیگنال در دانشگاه صنعتی اصفهان به اتمام رساند. ایشان در حال حاضر استادیار دانشگاه صنعتی اصفهان بوده و در زمینه‌های پردازش سیگنال و تصویر، الگوسازی سامانه‌های بیولوژیک با تأکید بر سامانه‌های عصبی شناختی پژوهش‌های خود را ادامه می‌دهد. نشانی رایانامه ایشان عبارت است از:

farzaneh.shayegh@es.isfpnu.ac.ir



فهیمة قاسمی مدرک کارشناسی و کارشناسی ارشد خود را در رشته مهندسی پزشکی گرایش بیوالکتریک به ترتیب در سال‌های ۱۳۸۷ و از دانشگاه‌های اصفهان و صنعتی شریف دریافت کرد. ایشان در سال ۱۳۹۵ دکترای مهندسی پزشکی خود را در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در حوزه طراحی محاسباتی دارو به اتمام رساند. زمینه‌ی پژوهشی مورد علاقه ایشان پردازش الگوسازی آماری، طراحی محاسباتی دارو و پردازش سیگنال و تصاویر پزشکی است. نشانی رایانامه ایشان عبارت است از:

f_ghasemi@amt.mui.ac.ir



رسول امیرفتاحی مدرک کارشناسی خود را در مهندسی برق-الکترونیک از دانشگاه صنعتی اصفهان در سال ۱۳۷۲ دریافت کرد. ایشان مدارک کارشناسی ارشد و دکترای خود را به ترتیب در مهندسی پزشکی- بیوالکتریک و مهندسی برق- الکترونیک در سال‌های ۱۳۷۴ و ۱۳۸۱ هر دو را از دانشگاه

۱۱- ضمیمه ۱

ماتریس‌های حاصل از شناسایی زیرفضا در اینجا آورده شده است.

$$\bar{A} = \begin{bmatrix} 0.99991 & 1.4528e-006 & -7.5992e-005 & 4.3856e-005 \\ -1.6487e-005 & 1 & -0.0001133 & 5.5556e-005 \\ -6.006e-005 & -0.00021875 & 0.99985 & 0.00016486 \\ 3.9301e-005 & -2.5169e-006 & -7.8942e-005 & 0.99997 \end{bmatrix}$$

$$\bar{B} = \begin{bmatrix} -8.0559e-006 & -0.00022759 & 0.0002786 & -2.2073e-005 & 0.00099788 & 0.0061312 & 9.0945e-005 & 0.002047 \\ -7.7656e-005 & -0.00026534 & 0.00017668 & 8.2336e-005 & -0.0023731 & 0.0016193 & 0.002138 & 0.0069096 \\ 3.2709e-005 & 0.00025081 & -4.2845e-005 & -9.1395e-005 & 0.00035158 & 0.00070723 & -0.0057714 & 0.0013722 \\ -0.00016636 & -0.00045172 & 0.00039257 & 7.8223e-005 & -0.0078347 & 0.0051806 & 0.0031712 & 0.0029975 \end{bmatrix}$$

$$\bar{S} = I_{4 \times 4}, \bar{D} = \mathbf{0}, \bar{C} = \begin{bmatrix} 0.91489 & 0.20574 & -0.32474 & -1.1131 \\ 1.4506 & -0.64815 & 0.11697 & 0.38872 \\ -0.0024562 & 0.45389 & -1.9519 & -0.043223 \\ -0.141 & 1.6552 & 0.41394 & -0.42311 \end{bmatrix}$$

$$\bar{R} = \begin{bmatrix} 0.97314 & 1.3984 & -0.27999 & -0.80247 \\ 0.10554 & 0.52477 & 0.19548 & 0.60417 \\ 0.28577 & 0.13124 & -0.46155 & 0.23207 \\ -1.2836 & 1.1821 & 0.22094 & -0.043974 \end{bmatrix}$$



$$F_1 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ -\hat{z}_{13}^2 & \hat{z}_{10}aS[\hat{z}_1-\hat{z}_2-\hat{z}_3] & -\hat{z}_{10}aS[\hat{z}_1-\hat{z}_2-\hat{z}_3] & -\hat{z}_{10}aS[\hat{z}_1-\hat{z}_2-\hat{z}_3] & 0 & -2\hat{z}_{13} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \hat{z}_{10}aC_2C_1S[C_7\hat{z}_0] & -a^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & -2a & 0 & 0 & 0 \\ \hat{z}_{11}bC_3C_4S[C_3\hat{z}_0] & 0 & -b^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & -2b & 0 & 0 \\ \hat{z}_{12}gC_7C_3S[C_3\hat{z}_0-C_6\hat{z}_4] & 0 & 0 & -g^2 & \hat{z}_{12}gC_7C_6S[C_3\hat{z}_0-C_6\hat{z}_4] & 0 & 0 & 0 & -2g & 0 \\ \hat{z}_{11}aC_3S[C_3\hat{z}_0] & 0 & 0 & 0 & -b^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & -2b \end{bmatrix}$$

$$F_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ aS[\hat{z}_1-\hat{z}_2-\hat{z}_3] & 0 & 0 & -2\hat{z}_5-2\hat{z}_{13}\hat{z}_0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a\{x_p+C_2S[C_7\hat{z}_0]\} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & bC_4S[C_3\hat{z}_0] & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & gC_7S[C_3\hat{z}_0-C_6\hat{z}_4] & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & bS[C_3\hat{z}_0] & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$F_3 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \bar{C}_{11} & \bar{C}_{12} & \bar{C}_{13} & \bar{C}_{14} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \bar{C}_{21} & \bar{C}_{22} & \bar{C}_{23} & \bar{C}_{24} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \bar{C}_{31} & \bar{C}_{32} & \bar{C}_{33} & \bar{C}_{34} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \bar{C}_{41} & \bar{C}_{42} & \bar{C}_{43} & \bar{C}_{44} \\ \bar{B}_{11} & \bar{B}_{12} & \bar{B}_{13} & \bar{B}_{14} & \bar{B}_{15} & \bar{B}_{16} & \bar{B}_{17} & \bar{B}_{18} & \bar{A}_{11} & \bar{A}_{12} & \bar{A}_{13} & \bar{A}_{14} \\ \bar{B}_{21} & \bar{B}_{22} & \bar{B}_{23} & \bar{B}_{24} & \bar{B}_{25} & \bar{B}_{26} & \bar{B}_{27} & \bar{B}_{28} & \bar{A}_{21} & \bar{A}_{22} & \bar{A}_{23} & \bar{A}_{24} \\ \bar{B}_{31} & \bar{B}_{32} & \bar{B}_{33} & \bar{B}_{34} & \bar{B}_{35} & \bar{B}_{36} & \bar{B}_{37} & \bar{B}_{38} & \bar{A}_{31} & \bar{A}_{32} & \bar{A}_{33} & \bar{A}_{34} \\ \bar{B}_{41} & \bar{B}_{42} & \bar{B}_{43} & \bar{B}_{44} & \bar{B}_{45} & \bar{B}_{46} & \bar{B}_{47} & \bar{B}_{48} & \bar{A}_{41} & \bar{A}_{42} & \bar{A}_{43} & \bar{A}_{44} \end{bmatrix}$$

۱۳- ضمیمه ۳: راهنمای روابط

حروف کوچک یا بزرگ معمولی مقادیر اسکالر شاخصه‌های ثابت الگو هستند.

حروف کوچک پررنگ بردار هستند.

حروف بزرگ پررنگ مقادیر اسکالر شاخصه‌های متغیر الگو هستند.

حروف با نماد = نشانگر ماتریس هستند.