

Analysis of Brain Connectivity for Epileptic Seizure Prediction using EEG Signals

S. Ghodsi¹, H. Mohammadzade^{2*}, and H. Aghajan^{2,3}

¹MSc Student, Electrical Engineering Department, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

²Assistant Professor, Electrical Engineering Department, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

³Associate Professor, Telecommunications and Information Processing Department, Ghent University, Ghent, Belgium

Receipt in the Online Submission System: 27/8/2018, Received in Revised Form: 1/10/2019, Accepted: 8/10/2019

Abstract

Different perceptual, cognitive, and emotional situations results in a kind of information flow in the brain by means of coordinated neuronal oscillations. Analysing these oscillations, especially synchronizations of different brain regions, can illustrate the brains response in the aforementioned situations. In the literature, connectivity between brain regions is divided into the three groups of structural, effective, and functional, s.t. the first one refers to the connectivity between nearby regions, while the second and third ones focus on the synchronization of oscillations of arbitrary located regions. Although EEG is not the best choice for analyzing functional and effective connectivity between brain regions due to its relatively poor spatial resolution, extracting its statistical features may be helpful in the analysis of synchronization of brain oscillations. In this paper, a novel framework for the prediction of seizure occurrence using EEG signals is proposed which utilizes the Granger causality approach in frequency domain to measure synchronization of EEG signals in the Inter-ictal and Pre-ictal time periods. Afterwards, a Logistic Regression classifier with Lasso regularization is used to discriminate the samples extracted from these two periods. At last, if a predefined number of consecutive samples are labeled as Pre-ictals, a seizure occurrence alarm is issued. Experimental simulations on the CHB-MIT dataset resulted in 95.03% sensitivity and 0.14^{hour} false prediction rate, for 10^{min} prediction horizon, which demonstrates effectiveness of our proposed method compared to the state-of-the-arts.

Key words: *Computational Neuroscience, Seizure Prediction, Functional and Effective Connectivity, Machine Learning*

*Corresponding author

Address: Room 610, EE East Building, Department of Electrical Engineering, Sharif University of Technology, Azadi Ave., Tehran, Iran, P.O.Box: 11155-4363

Tel: +98-21-66165927

E-mail: hoda@sharif.edu



تحلیل اتصالات مغزی برای پیش بینی وقوع حملات تشنج صرعی با استفاده از سیگنال های الکتروانسفالوگرافی

سعید قدسی^۱، هدی محمدزاده^{۲*}، حمید آقاچان^{۲و۳}

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران

^۲ استادیار، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران

^۳ دانشیار، دانشکده مخابرات و پردازش اطلاعات، دانشگاه گنت، گنت، بلژیک

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۷/۶/۵، بازنگری: ۱۳۹۸/۷/۹، پذیرش قطعی: ۱۳۹۸/۷/۱۶

چکیده

قرار گرفتن در وضعیت های مختلف ادراکی، شناختی و احساسی با نوعی انتشار اطلاعات از طریق نوسانات نورون های مغزی همراه است. بررسی این نوسانات و به طور مشخص ارتباطات و تعاملات میان بخش های مختلف مغز، می تواند اطلاعات مفیدی درباره ی نحوه ی واکنش مغز در برابر وضعیت های مختلف بدست دهد. در ادبیات موضوع، ارتباطات بین نواحی مختلف مغز به سه دسته ی ساختاری، موثر، و کارکردی تقسیم بندی می شوند که دسته ی اول به ارتباط بین نورون های نواحی مجاور می پردازد، در حالی که دسته ی دوم و سوم بر همسانی زمانی بین نوسانات بخش های نه لزوماً مجاور متمرکز هستند. اگرچه سیگنال های EEG به دلیل دقت مکانی نسبتاً پایین مناسب ترین معیار برای سنجش ارتباطات کارکردی و موثر بین بخش های مختلف مغز نیستند، اما بررسی آماری این سیگنال ها می تواند در تشخیص هم زمانی بین نوسانات نواحی مختلف مغز کمک قابل توجهی نماید. در این مقاله، چارچوبی نوین برای پیش بینی وقوع تشنج با استفاده از سیگنال های EEG ارائه می گردد که از معیار علیت گرنجر در حوزه ی فرکانس برای اندازه گیری میزان هم زمانی نوسانات سیگنال های EEG در مدت زمان های Inter-ictal و Pre-ictal استفاده می نماید. در ادامه، با بکارگیری یک طبقه بند Logistic Regression با عبارت تنظیم کننده درجه اول اقدام به تفکیک نمونه های استخراج شده از این دو بازه ی زمانی از یکدیگر می شود. در گام آخر، با در نظر گرفتن بازه های زمانی متوالی، در صورتی که به تعداد مشخصی بازه مربوط به Pre-ictal شناخته شوند، اعلام وقوع تشنج می گردد. شبیه سازی های انجام شده روی مجموعه داده ی CHB-MIT به ازای افق پیش بینی ۱۰ دقیقه به نرخ حساسیت ۹۵،۰۳٪ و نرخ پیش بینی نادرست ۰،۱۴ بر ساعت منتج شده است که نشان دهنده ی عملکرد قابل قبول روش پیشنهادی در مقایسه با بهترین نتایج گزارش شده در سایر مقالات می باشد.

کلیدواژه ها: علوم اعصاب محاسباتی، پیش بینی تشنج، اتصالات کارکردی و موثر، یادگیری ماشین

*نویسنده مسئول

نشانی: اتاق ۶۱۰، ساختمان شرقی دانشکده مهندسی برق، دانشگاه صنعتی شریف، خیابان آزادی، تهران، ایران، کد پستی ۴۳۶۳-۱۱۱۵۵

تلفن: +۹۸(۲۱)۶۶۱۶۵۹۲۷

پست الکترونیکی: hoda@sharif.edu

۱- مقدمه

در علوم اعصاب^۱ نوین، ذهن را به صورت شبکه‌ای از نورون‌ها در نظر می‌گیرند که در عین حال که در فضا نواحی مستقل از یکدیگر را تشکیل می‌دهند، اما از نظر کارکردی در تعامل با هم هستند و به طور مستمر در حال به اشتراک گذاری اطلاعات با یکدیگر می‌باشند. به طور کلی در یک دیدگاه می‌توان اتصالات مغزی^۲ را به سه دسته تقسیم کرد: ۱- اتصالات ساختاری^۳، ۲- اتصالات کارکردی^۴، ۳- اتصالات موثر^۵. دسته‌ی اول اتصالات فیزیکی نورون‌های مجاور را بررسی می‌نماید. دسته‌ی دوم همبستگی^۶ زمانی فعالیت نواحی مختلف مغز را مورد مطالعه قرار می‌دهد و نهایتاً دسته‌ی سوم نیز بر آشکارسازی تاثیرات علی^۷ مستقیم یا غیرمستقیم نوسانات ناحیه بر نوسانات نواحی دیگر تمرکز دارد [۱]. یک تفسیر که از تعاملات کارکردی و موثر درون مغز می‌تواند ارائه شود بر مبنای فعالیت هم‌زمان^۸ نواحی مختلف مغز استوار است. در واقع، معیارهای نمایان‌گر این اتصالات سعی دارند سنجهای برای شدت تعامل بخش‌های مختلف مغز که هر یک به صورت محلی در حال پردازش اطلاعات می‌باشند بدست دهند. برای اندازه‌گیری اتصالات مغزی معیارهای متعددی معرفی شده اند که هر یک از آنها به نوعی درصد یافتن وابستگی‌های آماری یا علی میان دینامیک سیگنال‌های بدست آمده از عملکرد نواحی مختلف مغز هستند. این معیارها از داده‌های بدست آمده از روش‌های مختلف تصویربرداری عصبی نظیر تصویربرداری تشدید مغناطیسی کارکردی^۹ و الکتروانسفالوگرافی^{۱۰} استفاده می‌نمایند.

پژوهش‌های بسیاری به بررسی اتصالات مغزی در افراد مبتلا به بیماری‌های مختلف مانند آلزایمر، شیذوفرنی^{۱۱}، تصلب بافت چندانگانه^{۱۲} و اسکروز جانبی آمیوتروفیک^{۱۳} پرداخته اند. در همین راستا مطالعاتی نیز بر روی بیماران مبتلا به صرع^{۱۴} با هدف بررسی دینامیک مغز، پیش‌بینی وقوع تشنج^{۱۵}، و

تشخیص محل شروع حمله^{۱۶} انجام شده است. پیش‌بینی وقوع تشنج به دلیل فراهم آوردن امکان مداخله‌ی پزشکی بسیار حائز اهمیت است و به همین دلیل در چند دهه‌ی اخیر مورد بررسی گسترده قرار گرفته است. شکل‌گیری ایده‌ی پیش‌بینی تشنج به دهه‌ی هفتاد میلادی باز می‌گردد که Viglione در مقاله‌ی معروف خود [۲] از وجود یک حالت گذار تدریجی بین وضعیت عادی مغز و وضعیت تشنج در افراد مبتلا به صرع سخن به میان آورد. پس از این اتفاق، تمرکز پژوهشگران زیادی بر پیش‌بینی وقوع تشنج با بررسی تغییرات مشاهده‌شده در نوسانات مغز در این بازه‌ی زمانی پیش از وقوع تشنج متمرکز شد.

در این مقاله، هدف اصلی بر آن است که یک چارچوب تحلیلی بر مبنای مفهوم اتصالات مغزی ارائه گردد که قادر به تمیز دادن وضعیت‌های مختلف مغز باشد. به طور مشخص، با استفاده از چارچوب معرفی شده به حل یک مسأله‌ی مطرح در این حوزه که پیش‌بینی وقوع تشنج در افراد مبتلا به صرع می‌باشد می‌پردازیم. دستاورد اصلی این پژوهش ارائه‌ی یک روش تحلیلی نو بر مبنای معیار علیت گرنجر است که تا پیش از این در پیش‌بینی تشنج استفاده نشده است و مقایسه‌ی نتایج حاصل با پژوهش‌های پیشین نیز نشان از کارآمدی روش پیشنهادی دارد.

۱-۱- مفهوم اتصالات کارکردی و موثر

استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری عصبی برای تحلیل پردازش توزیع شده و اتصالات مغزی از زمینه‌های پژوهشی داغ در حوزه‌ی علوم اعصاب سیستمی می‌باشد که به دنبال پی بردن به معماری و اصول کارکردی^{۱۷} مغز است. در سالیان گذشته نقشه برداری مغزی^{۱۸} بر تفکیک نواحی مختلف مغز بر اساس نحوه‌ی عملکرد اختصاصی آنها متمرکز بوده است. در مقابل این رویکرد که به دنبال مکان‌یابی عملکردهای مختلف در مغز می‌باشد و تفکیک کارکردی^{۱۹} نامیده می‌شود، رویکرد دیگری در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است که تحت عنوان ادغام کارکردی^{۲۰} شناخته می‌گردد و اساس آن بر وجود اتصالات مغزی بین نواحی مجزا از هم استوار است [۱].

در اینجا لازم است به تفاوت میان دو مفهوم اتصالات کارکردی و اتصالات موثر اشاره شود. اتصال کارکردی بین دو ناحیه از مغز به صورت وابستگی آماری بین وقایع مختلف

¹ Neuroscience² Brain Connectivity³ Structural Connectivity⁴ Functional Connectivity⁵ Effective Connectivity⁶ Correlation⁷ Causal Influence⁸ Synchronized Activity⁹ Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)¹⁰ Electroencephalography (EEG)¹¹ Schizophrenia¹² Multiple Sclerosis (MS)¹³ Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)¹⁴ Epilepsy¹⁵ Seizure Prediction¹⁶ Seizure Onset Zone Localization¹⁷ Functional Architecture¹⁸ Brain Mapping¹⁹ Functional Segregation²⁰ Functional Integration

خوبی گزارش کرده اند، اما اساس این روش ها قابلیت تحلیل نتایج را تا حد بسیار زیادی محدود می کند و شهودی مفهومی از عملکرد روش بدست نمی دهد. به همین علت، ما تمرکز این مقاله را بر روش هایی می گذاریم که ممکن است بتوانند راه-گشای شناخت بهتر کارکرد مغز باشند.

۲-۱- معیارهای سنجش اتصالات مغزی

در پژوهش های پیشین ادعا شده است که نوسانات نورون ها که به صورت تحریکات همزمان بازتاب می یابند نشان دهنده ی هماهنگی دینامیک در مغز است [۹]. انتقال اطلاعات بین نواحی مختلف می تواند با کنترل شدت، فرکانس و الگوی این تعاملات نوسانی هماهنگ، توسط مغز مدیریت شود [۱۰]. این فرض که نوسانات نورون ها و به طور خاص همزمانی^۵ این نوسانات می تواند بازتاب دهنده ی وقایع مختلف در مغز باشد مبنای توسعه ی روش های متعدد برای ارزیابی همزمانی شده است که در حالت های مختلف از قبیل تحریک های آزمایشی خاص یا حالت استراحت^۶ با استفاده از روش های مختلف تصویربرداری بررسی می شوند [۱۱].

متاسفانه تقسیم بندی های معیارهای سنجش به دو دسته ی اتصالات کارکردی و اتصالات موثر، در منابع مختلف با یکدیگر متفاوت هستند و اجماعی در این زمینه وجود ندارد. یک دسته بندی از معیارهای ارزیابی اتصالات مغزی که در مرجع [۴] انجام شده است، عمده ی معیارهایی که در ادامه معرفی می گردند را زیرمجموعه ی معیارهای سنجش اتصالات کارکردی قرار می دهد. در این تقسیم بندی، در ابتدا این مساله مورد توجه قرار می گیرد که آیا معیار مورد نظر قادر به تفکیک جهت تعامل بین دو ناحیه هست یا خیر. در اینجا جهت دار^۷ بودن تعامل به این معنا است که بین همزمانی مشاهدات تقدم و تاخر زمانی وجود داشته باشد. در این تقسیم بندی در رده ی بعدی بر مبنای مدل^۸ بودن یا نبودن معیار مورد توجه قرار می گیرد. در یک تقسیم بندی متداول دیگر ([۱۲]) که در حوزه ی سیگنال های EEG بیشتر مورد استناد می باشد و ما نیز در اینجا کمابیش از آن استفاده می- نماییم، معیارهای سنجش اتصالات کارکردی که عمدتاً بر مبنای همبستگی و همدوسی تعریف می شوند به سه دسته- ی خطی، غیرخطی، و بر مبنای اطلاعات^۹ تقسیم می گردند. در

نوروفیزیولوژیکی رخ داده در این نواحی تعریف می گردد. این وابستگی می تواند توسط معیارهای مختلفی از قبیل همبستگی و همدوسی^۱ بر روی پاسخ های مشاهده شده از مغز مورد ارزیابی قرار بگیرد. تحلیلی که بر مبنای مفهوم اول انجام می-گیرد، همان طور که پیش از این توضیح داده شد، بر تفکیک دادن و تمایز ایجاد کردن میان وقایع و رخدادها بر اساس اندازه گیری هایی که از فعالیت های توزیع شده ی مغز انجام شده است تمرکز دارد. در مقابل در مفهوم دوم تلاش می شود مدل مولد^۲ نحوه ی عملکرد مغز یافت شود و اثرگذاری های علی بین نواحی مختلف مغز بررسی شود. بر این اساس، زمانی که تغییری در اتصالات کارکردی بین دو ناحیه مغز مشاهده می شود (به عنوان مثال همبستگی بین سیگنال های دو ناحیه تغییر می کند) با قطعیت نمی توان در مورد جفت شدگی^۳ بین دو ناحیه نتیجه گیری کرد، بلکه می توان درباره ی الگوی فعالیت توزیع شده ی مغز که تابع شرایط لحظه ای فرد هست اظهار نظر نمود [۱].

در کنار پژوهش هایی که بر روی اتصالات ساختاری مغز صورت می گیرد، در سال های اخیر با هدف حصول درکی از عملکرد مغز در سطوح بالاتر، توجه پژوهش گران برجسته ی این حوزه به شدت معطوف به بررسی اتصالات کارکردی و موثر بین نواحی مختلف مغز گردیده است (رجوع شود به [۳]، [۴]، [۵]، [۶]). در این مقاله، تمرکز نگارندگان بر بکارگیری روش های تحلیل مغز با استفاده از اتصالات مغزی، با هدف پیش بینی وقوع تشنج، گذاشته شده است. در ادامه، پس از بررسی معیارهای مختلف سنجش اتصالات مغزی، ابتدا مروری بر روش های شاخص در زمینه ی پیش بینی تشنج انجام می شود و در نهایت پژوهش هایی که سعی در بکارگیری مفهوم اتصالات مغزی برای حل مساله ی پیش بینی تشنج داشته اند انجام می-گیرد.

علاوه بر روند موجود در حوزه ی علوم اعصاب مبنی بر تحلیل مغز با استفاده از اتصالات کارکردی و موثر که در سال های اخیر برجسته شده است و ما نیز این پژوهش را بر آن استوار کردیم، در چند سال اخیر دسته ی دیگری از مقالات نیز با رویکرد یادگیری عمیق^۴ اقدام به حل مسائل مختلف مطرح در این حوزه از جمله مساله ی پیش بینی تشنج نموده اند. اگرچه اخیراً تعداد معدودی از این مقالات نظیر [۷] و [۸] نرخ های

⁵ Synchrony

⁶ Resting-State (Task Free)

⁷ Directed

⁸ Model-Based

⁹ Information-Based

¹ Coherence

² Generative Model

³ Coupling

⁴ Deep Learning

موهومی Coherency [۱۴]، شاخص شیب فاز^۹ [۱۵]، شاخص تأخر فاز^{۱۰} [۱۶]، مقدار قفل فاز^{۱۱} [۱۷]، و پایداری فاز دوبه‌دو^{۱۲} [۱۸] اشاره کرد.

خانواده‌ی معیارهای برمبنای اطلاعات: در صورتی که وابستگی بین نوسانات دو ناحیه از جنس بین فرکانسی^{۱۳} باشد، معیارهای پیشین الزاما عملکرد خوبی نخواهند داشت. یک معیار غیرخطی متداول که برآمده از حوزه‌ی تئوری اطلاعات می‌باشد و می‌تواند بر این مشکل غلبه‌کند اطلاعات متقابل^{۱۴} است. این معیار که از آنتروپی Shannon برای بیان کمی اطلاعات استفاده می‌نماید، میزان اطلاعاتی از یک متغیر تصادفی که توسط متغیر تصادفی دیگر قابل استخراج باشد را بیان می‌کند. یک معیار متداول دیگر از این دسته آنتروپی انتقال^{۱۵} است. با فرض اینکه X و Y دو فرآیند تصادفی باشند، آنتروپی انتقال از فرآیند X به فرآیند Y میزان کاهش عدم قطعیت مقادیر آینده‌ی Y با در اختیار داشتن مقادیر گذشته‌ی X و Y را با کمک مفهوم آنتروپی Shannon اندازه‌گیری می‌کند. در اینجا باید به این نکته توجه شود که معیارهای این خانواده برای رسیدن به دقت کافی بعضاً به داده‌ی بیشتری نیز احتیاج دارند.

ب) معیارهای اتصالات موثر: همان‌طور که پیش از این توضیح داده‌شد، برخی مراجع نظیر مقاله‌ی [۱۲] معیارهای سنجش اتصالات موثر را به دو دسته‌ی برمبنای مدل و برمبنای داده تقسیم بندی نمایند. رویکرد مدل‌سازی علی پویا^{۱۶} از شاخص‌ترین نمونه‌های گروه اول و معیارهای تابع انتقال جهت‌دار^{۱۷} و علیت گرنجر^{۱۸} از نمونه‌های متداول دسته-ی دوم می‌باشند.

خانواده‌ی معیارهای علیت گرنجر: ریشه‌ی این معیار علیت که در ابتدا برای تحلیل سری‌های زمانی در علم اقتصاد ایجاد شده بود [۱۹]، به مدل‌سازی پارامتری سری‌های زمانی توسط مدل‌های خودهمبسته^{۱۹} بر می‌گردد. به‌طور مشخص، دو مدل خودهمبسته در نظر گرفته می‌شوند که یکی از آنها سعی می‌کند مقدار سری زمانی x را برحسب گذشته‌ی خود آن

مقابل، معیارهای سنجش اتصالات موثر نیز به دو دسته‌ی برمبنای مدل و برمبنای داده^۱ تقسیم‌بندی می‌شوند. مطالعه‌ای بسیار دقیق و تحلیلی بر روی معیارهای مختلف تخمین اتصالات مغزی با استفاده از سیگنال‌های EEG در [۱۳] انجام شده است. در اینجا ما به بیان کلیات بسنده می‌کنیم و برای مطالعه‌ی بیشتر خواننده را به مقاله‌ی فوق ارجاع می‌دهیم.

الف) معیارهای اتصالات کارکردی: ما در اینجا معیارهای سنجش اتصالات کارکردی را در قالب سه دسته تحت عنوان خانواده‌ی معیارهای همبستگی، خانواده‌ی معیارهای تفاضل فاز، و خانواده‌ی معیارهای برمبنای اطلاعات بررسی می‌کنیم.

خانواده‌ی معیارهای همبستگی: ساده‌ترین معیار این خانواده که در دسته‌ی روش‌های بدون جهت جای می‌گیرد ضریب همبستگی Pearson^۲ می‌باشد که درصد ارزیابی ارتباط خطی میان دو متغیر تصادفی برمی‌آید. تابع همبستگی متقابل^۳ که در دسته‌ی معیارهای جهت‌دار قرار می‌گیرد، با در نظر گرفتن تاخیرهای مختلف پیش از محاسبه‌ی ضریب همبستگی تلاش می‌کند وجود تعاملاتی را مشخص نماید که عمده‌ی تاثیر خود را با اختلاف زمانی معین نشان می‌دهد. معیار همدوسی طیفی^۴ بین دو سری زمانی x و y براساس چگالی طیف توان^۵ سیگنال‌ها (S) به صورت زیر تعریف می‌گردد:

$$C_{xy}(\omega) = \frac{|S_{xy}(\omega)|}{\sqrt{S_{xx}(\omega)S_{yy}(\omega)}}, 0 \leq C_{xy}(\omega) \leq 1 \quad (1)$$

که در اینجا ω نشان‌دهنده‌ی فرکانس است و S_{xx} ، S_{yy} و S_{xy} به ترتیب چگالی طیف توان x ، چگالی طیف توان y و چگالی بین‌طیفی^۶ x و y می‌باشند. مجذور این معیار به نوعی در هر فرکانس مشخص میزان واریانس قابل توصیف یک سیگنال براساس سیگنال دیگر را بدست می‌دهد.

خانواده‌ی معیارهای تفاضل فاز: اساس کار این روش‌ها که به تعداد مناسبی مشاهده برای محاسبه‌ی هم‌زمانی فاز احتیاج دارند، بر این فرض استوار است که وجود یک تقدم^۷ یا تاخر^۸ فاز که در تکرارهای مختلف ثبت داده ثبات داشته باشد معادل با وجود یک تقدم یا تاخر زمانی در سری‌های زمانی مربوطه می‌باشد. از میان معیارهای این دسته می‌توان به بخش

⁹ Phase Slope Index (PSI)

¹⁰ Phase Lag Index (PLI)

¹¹ Phase-Locking Value (PLV)

¹² Pairwise Phase Consistency (PPC)

¹³ Cross-Frequency

¹⁴ Mutual Information

¹⁵ Transfer Entropy

¹⁶ Dynamic Causal Modeling (DCM)

¹⁷ Directed Transfer Function (DTF)

¹⁸ Granger Causality

¹⁹ Autoregressive (AR)

¹ Data-Driven

² Pearson Correlation Coefficient

³ Cross-Correlation Function

⁴ Spectral Coherence

⁵ Power Spectral Density

⁶ Cross-Spectral Density

⁷ Lead

⁸ Lag

مغز فرد از حالت عادی خارج و آماده‌ی حمله می‌گردد، Pre-ictal خوانده می‌شود. به طور معمول مدت زمان Pre-ictal از ۱۰ تا ۳۰ دقیقه به طول می‌انجامد. پس از پایان حمله نیز به مدت زمانی که به طور معمول ۵ تا ۳۰ دقیقه در نظر گرفته می‌شود نیاز هست تا شخص از حالت گنگی خارج شود و به حالت عادی باز گردد. به این بازه‌ی زمانی Post-ictal گفته می‌شود. برای افراد مبتلا به صرع، غیر از سه بازه‌ی زمانی بالا که تنها محدود به حمله و اندکی قبل و بعد از آن می‌باشند، سایر زمان‌ها که به طور معمول ۹۹ درصد از زندگی شخص را تشکیل می‌دهد در اصطلاح Inter-ictal نامیده می‌شوند. در یک رویکرد متداول، مساله‌ی پیش‌بینی وقوع تشنج را می‌توان به صورت تشخیص وضعیت مغز بین دو حالت Pre-ictal و Inter-ictal مدل کرد.

ماهیت ناگهانی وقوع تشنج یکی از بزرگترین چالش‌ها در پیش‌بینی آن می‌باشد و به همین سبب در بسیاری از پژوهش‌ها به تشخیص^۶ تشنج بجای پیش‌بینی آن اقدام می‌گردد. از میان مهم‌ترین مطالعات انجام شده در این زمینه در داخل کشور می‌توان به [۲۷] اشاره کرد که با استفاده از ویژگی‌های استخراج شده از مقطع پوانکاره در فضای فاز سیگنال‌های EEG، تأثیر درجه‌ی صفحه‌ی قطع در دقت تشخیص حملات تشنج را مورد بررسی قرار می‌دهد. پژوهش‌های تا پیش از یک دهه‌ی اخیر در حوزه‌ی پیش‌بینی تشنج به خوبی در [۲۸] مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در اینجا ما شرحی مختصر بر مهم‌ترین نتایج این مطالعات می‌آوریم.

مقاله‌ی [۲۹] از اولین تلاش‌ها در راستای واکاوی ماهیت دوره-Pre-ictal با استفاده از مدل‌های پارامتری خودهمبسته می‌باشد که منتج به مشاهده‌ی تغییراتی در پارامترهای مدل در چند ثانیه قبل از وقوع تشنج شده است. در اوایل دهه‌ی ۹۰ میلادی مطالعه‌ی رفتار مغز براساس تئوری آشوبناکی برای اولین بار در [۳۰] مورد توجه قرار گرفت. در این مقاله با محاسبه‌ی بزرگترین نمای Lyapunov روی یک پنجره‌ی لغزان^۷ از سیگنال‌های EEG ادعا می‌شود که آشوبناکی مغز در چند دقیقه‌ی منتهی به تشنج کاهش می‌یابد. با معرفی مفهوم میانگین همدوسی فاز^۸ و بررسی این شاخص در بازه‌های Pre-ictal و Inter-ictal در [۳۱]، [۳۲]، و [۳۳]، نشان داده می‌شود که تغییرات این معیار در این دو بازه با یکدیگر تفاوت‌هایی دارد. با فراهم آمدن قابلیت ثبت داده برای مدت طولانی در

پیش‌بینی کند و دیگری همین کار را با استفاده از گذشته‌ی y در کنار گذشته‌ی x انجام می‌دهد. کاهش قابل توجه واریانس در مدل دوم نسبت به مدل اول نشان می‌دهد مقادیر گذشته‌ی y توانسته‌اند به پیش‌بینی x کمک کنند و در نتیجه x تابعیت علی از y دارد. روش‌های خانواده‌ی علیت گرنجر در سال‌های گذشته مورد توجه پژوهش‌گران حوزه‌ی علوم اعصاب نیز قرار گرفته‌اند ([۲۰]، [۲۱]، [۲۲]). معیارهای خانواده‌ی علیت گرنجر در کنار رویکرد مدل‌سازی علی پویا به عنوان یکی از کارآمدترین روش‌های تحلیل اتصالات موثر مغز شناخته می‌گردند ([۲۳]، [۲۴]، [۲۵]) و دلیل انتخاب این رویکرد برای حل مساله‌ی پیش‌بینی تشنج در این مقاله نیز همین بوده است. خواننده‌ی محترم می‌تواند جهت آشنایی با برخی از آثار شاخص که از این معیارها در حوزه‌ی علوم اعصاب بهره برده‌اند به مرجع [۲۶] مراجعه نماید.

۱-۳- پیش‌بینی تشنج

صرع عبارت است از مجموعه‌ای از اختلالات عصبی مزمن پزشکی یا بلند مدت که با حمله صرعی مشخص می‌شود. این حملات ممکن است بسیار خفیف و تقریباً غیرقابل شناسایی بوده یا برعکس طولانی مدت و با لرزش شدید همراه باشد. صرع با ریسک حملات متناوب بلند مدت شناخته می‌شود. این حملات بسته به اینکه کدام بخش از مغز تحت تأثیر قرار گرفته و بسته به سن فرد، ممکن است به شیوه‌های مختلفی ظاهر شوند که رایج‌ترین نوع آن‌ها تشنج^۱ می‌باشد. به‌طور معمول فعالیت الکتریکی مغز هم‌زمان اتفاق نمی‌افتد. در تشنج‌های صرعی، بر اثر مشکلات ساختاری یا عملکردی مغز، گروهی از نورون‌ها به‌طور غیرطبیعی، بیش از حد و هماهنگ فعالیت می‌کنند که این امر به موجی از ناقطبی‌شدگی با نام جابجایی ناقطبی‌شونده ناگهانی^۲ منجر می‌گردد. در طول یک حمله‌ی تشنج که دست‌کم چند ثانیه طول خواهد کشید، تخلیه‌های الکتریکی^۳ موزون^۴ و هم‌زمان^۵ در مغز رخ می‌دهند. بازتاب این اتفاق در سیگنال‌های EEG به‌طور معمول به شکل موج‌های تکرارشونده با دامنه‌ی بزرگتر و فرکانس کمتر از حد طبیعی می‌باشد.

در ادبیات حوزه‌ی صرع، زمان به چند ناحیه تقسیم بندی می‌شود. بازه‌ی زمانی وقوع حمله‌ی تشنج در اصطلاح Ictal نامیده می‌شود. همچنین مدت زمان مشخصی قبل از شروع حمله که

¹ Convulsive Seizure

² Paroxysmal Depolarizing Shift (PDS)

³ Discharges

⁴ Rhythmic

⁵ Synchronous

⁶ Detection

⁷ Sliding Window

⁸ Mean Phase Coherence (MPC)

سیگنال‌های EEG انجام شده است. در ادامه بررسی مختصری خواهیم داشت روی تعدادی از مهمترین کارهایی که در این زمینه انجام شده‌اند.

در [۳۰] ادعا می‌شود که قفل فاز بین نواحی نزدیک به مرکز حمله و نیز افزایش کشش فاز^۷ در نواحی دور از مرکز حمله در چند دقیقه منتهی به وقوع تشنج مشاهده شده است. همان‌طور که پیش از این توضیح داده شد، در [۳۳] کاهش در شاخص میانگین همدوسی فاز در مدت Pre-ictal گزارش شده است. بررسی معیار مقدار قفل فاز زوج کانال‌های EEG روی پنجره‌ی لغزان توسط [۴۲] نشان می‌دهد که در ۷۰ درصد مواقع چند ساعت پیش از وقوع حمله تغییراتی از جنس کاهش یا افزایش هم‌زمانی نوسانات در مغز رخ می‌دهد که به طور معمول در نواحی نزدیک به مرکز حمله بهتر قابل مشاهده است و بر اهمیت هم‌زمانی نوسانات در تفکیک Pre-ictal و ictal تأکید می‌گردد. این مساله که تغییرات هم‌زمانی نوسانات پیش از وقوع تشنج می‌تواند هم از جنس کاهش و هم از جنس افزایشی باشد در [۴۳]، با تعریف معیاری با نام شاخص هم‌زمانی تأخیر^۸ و کمینه سازی این مقدار، مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. همچنین در [۴۴] نیز یک معیار مشابهت غیرخطی و منحصر به فرکانس^۹ با استفاده از تبدیل موجک پیشنهاد شده است. معیار سنجش هم‌زمانی نوسانات در [۴۵] با استفاده از اندازه‌گیری متوسط زمان‌های قفل فاز^{۱۰} بین زوج کانال‌ها و بر مبنای تئوری ماتریس تصادفی^{۱۱} توسعه یافته است. در این روش، تغییرات ماتریس هم‌زمانی-زمان^{۱۲} که با محاسبه ی معیار ذکر شده روی پنجره‌های لغزان محاسبه می‌گردد، تغییر وضعیت بین Pre-ictal و Inter-ictal را مشخص می‌نماید. در [۴۶] با تشکیل ماتریس اتصال همدوسی^{۱۳}، که المان‌های آن نشان‌دهنده‌ی مقادیر همدوسی فاز بین زوج کانال‌های مختلف هستند، بر روی پنجره‌های لغزان و استفاده از تکنیک تجزیه مقادیر تکی این نتیجه بدست آمده است که بزرگترین بردار تکی معیار خوبی برای تشخیص وضعیت مغز از نظر آمادگی برای وقوع تشنج است. با بکارگیری این ایده و رصد سیر زمانی مقدار ویژه‌ی مورد بحث، [۴۷] روشی بر مبنای مدل مخفی

سالیان ابتدایی هزاره‌ی جدید میلادی، به تدریج مطالعاتی بر روی مقایسه‌ی روش‌ها و معیارهای پیش‌بینی تشنج انجام پذیرفت. یکی از شاخص‌ترین این پژوهش‌ها در [۳۴] توانایی بیش از ۳۰ معیار مختلف را برای پیش‌بینی تشنج با یکدیگر مقایسه می‌نماید. در نتایج یافت شده در این مقایسه، روش‌های مبتنی بر هم‌زمانی نوسانات، موفقیت‌هایی در پیش‌بینی بدست آوردند. از سوی دیگر، روش‌های تک‌متغیره^۱ مانند روش‌های مبتنی بر انرژی سیگنال‌ها، بعد همبستگی^۲ و بزرگترین نمای Lyapunov توان تفکیک Pre-ictal از Inter-ictal را با احتمال بیشتر از شانس^۳ نداشته‌اند. همچنین عملکرد روش‌های غیر خطی بهتر از روش‌های خطی نبوده است. برتری تحلیل چندمتغیره نسبت به تحلیل تک‌متغیره در [۳۵] نیز مورد تأکید قرار گرفته است.

در ادامه شرح مختصری از مهم‌ترین کارهای مرور شده در مقاله‌ی [۳۶] که روش‌های ارائه شده در یک دهه‌ی اخیر را بررسی می‌نماید، آورده می‌شود. در [۳۷] ادعا می‌شود که روش مبتنی بر مفهوم میانگین همدوسی فاز ارائه شده در [۳۱] به علت وجود آلایه‌های اضافی در سیگنال EEG به خوبی قادر به تشخیص Pre-ictal نیست و برای حل این مشکل از تجزیه مد تجربی دو متغیره^۴ این سیگنال‌ها استفاده می‌گردد. نسبت چگالی بین طیفی توان در باندهای مختلف بین زوج کانال‌های سیگنال EEG در [۳۸] به عنوان معیاری برای تشخیص تغییرات ناشی از ورود به Pre-ictal در نظر گرفته شده است. معیار آنتروپی موجک در [۳۹] برای تفکیک Pre-ictal از ictal پیشنهاد شده است. ترکیبی از ویژگی‌های همبستگی متقابل، وابستگی متقابل غیرخطی^۵، کشش دینامیک^۶ و معیار هم‌زمانی فاز بر مبنای تبدیل هیلبرت، همگی محاسبه شده بر روی پنجره‌ی لغزان، در [۴۰] به عنوان چارچوبی برای سنجش میزان هم‌زمانی فاز مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

۴-۱- پیش‌بینی تشنج با استفاده از اتصالات مغزی

در [۴۱] مروری بر برخی از پژوهش‌های انجام شده در جهت بکارگیری مفهوم اتصالات مغزی برای پیش‌بینی حملات تشنجی و نیز تشخیص محل شروع حمله با استفاده از

⁷ Phase Entrainment

⁸ Lag Synchronization Index (LSI)

⁹ Frequency-Specific

¹⁰ Average Phase-Synchronization Time (APST)

¹¹ Random Matrix Theory

¹² Synchronization-Time Matrix

¹³ Coherence Connectivity Matrix

¹ Univariate

² Correlation Dimension (CD)

³ Above Chance Level

⁴ Bivariate Empirical Mode Decomposition (BEMD)

⁵ Nonlinear Interdependence

⁶ Dynamic Entrainment

پیش‌بینی تشنج، که در واقع معادل با تفکیک Pre-ictal از Inter-ictal است، نماید. برای این منظور مقدماتی نیاز هست که در ادامه توضیح داده می‌شود.

۲-۱- مجموعه داده^{۱۲} مورد استفاده

مجموعه داده‌ای که در این پروژه انتخاب شده است یکی از مجموعه داده‌های معروف در پیش‌بینی و تشخیص تشنج با نام CHB MIT [۵۱] می‌باشد. این مجموعه داده که حاصل تحقیقات دوره‌ی دکترای یکی از دانشجویان دانشگاه MIT بر روی روش‌های تشخیص تشنج هست، حاوی سیگنال‌های ثبت شده از ۲۴ بیمار بستری در بیمارستان کودکان Boston است که همگی کمتر از بیست سال سن داشته‌اند و برخی از آنها کودک هستند. در این مجموعه داده سیگنال‌های EEG سطح جمجمه‌ای^{۱۳} هر بیمار به صورت پیوسته برای مدت یک روز یا بیشتر ثبت شده است و در قالب قطعاتی به طول ۱ ساعت با فرمت استاندارد اروپایی^{۱۴} در اختیار قرار گرفته است. نمونه برداری با فرکانس ۲۵۶ هرتز از ۲۱ کانال انجام شده است و برای هر بیمار به طور متوسط حدود ۵ تشنج در طول مدتی که داده در اختیار هست رخ داده است. بیمارها به طور مرتب مورد نظارت قرار گرفته‌اند و حملات تشنج به خوبی برچسب گذاری شده است. نحوه‌ی برچسب گذاری به این صورت است که برای هر رخداد تشنج زمان شروع حمله و پایان حمله که به طور معمول در حدود چند ده ثانیه با یکدیگر اختلاف دارند با دقت ثانیه مشخص شده‌اند.

۲-۲- پیش پردازش

در ابتدا طبق روال مرسوم در کار با سیگنال‌های EEG، برای حذف آلاینه برق شهر و سایر آلاینه‌هایی که مورد علاقه‌ی ما نیستند، فیلتر میان گذری روی سیگنال‌ها اعمال می‌گردد. این فیلتر تنها مولفه‌های موجود در محدوده‌ی ۱ تا ۳۰ هرتز را نگه می‌دارد. علت این مساله این است که اگرچه در مراجع مختلف برای باند گاما (فرکانس‌های بالای ۳۰ هرتز) تناظرهایی با وضعیت‌های خاص شناختی یا برخی بیماری‌ها در نظر گرفته شده است، اما این ادعا نیز وجود دارد که اساسا سنجش فرکانس‌های باند گاما و ابرگاما^{۱۵} روی سطح سر از طریق سیگنال EEG به صورت صحیح ممکن نیست [۵۲].

مارکوف^۱ برای تشخیص Pre-ictal ارائه کرده است که نرخ پیش‌بینی نادرست^۲ را کاهش می‌دهد. مطالعه‌ی مهم انجام شده در مقاله‌ی [۴۰] که پیش از این ذکر شد نشان داد که دینامیک فضا-زمانی^۳ هم‌زمانی سیگنال‌های EEG معیار خوبی برای پیش‌بینی تشنج می‌باشد. بکارگیری روش‌های منحصربه‌شخص^۴ یادگیری ماشین با ویژگی‌های استخراج شده از ماتریس‌های همبستگی و کوواریانس فضا-تاخیر^۵ که معیاری از هم‌زمانی سیگنال‌های EEG بدست می‌دهند، در [۴۸] نتایج خوبی حاصل کرده و علاوه بر افزایش صحت^۶ موفق به کاهش خطای هشدار نیز شده است. ماتریس فضا-تاخیر از پشت‌هم قراردادن پنجره‌های شیف‌ت یافته‌ی سیگنال اصلی ساخته می‌شود. در ادامه ماتریس‌های همبستگی و کوواریانس از روی این ماتریس بدست می‌آیند و تغییرات مقادیر ویژه‌ی این دو ماتریس به عنوان ویژگی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در [۴۹] با استفاده از سیگنال‌های EEG متراکم^۷ و تکنیک تصویربرداری منبع الکتریکی^۸ پیش‌بینی وقوع تشنج بر مبنای معیار علیت جهت‌دار گرنجر در فضای منبع^۹ انجام شده است. در این مقاله، برای حل مساله‌ی معکوس به منظور بازسازی فعالیت مغز در فضای منبع، علاوه بر سیگنال‌های EEG از تصویر MRI ساختاری مغز هر شخص نیز استفاده شده است. در ادامه، با تخمین ضرایب یک مدل خودهمبسته‌ی چندمتغیره اقدام به محاسبه‌ی معیار همدوسی جزئی جهت‌دار وزن‌دار برای سنجش فعالیت نواحی مختلف مغز شده است. مقدار قفل فاز در باند گاما پس از اعمال نسخه‌ی خاصی از تجزیه مد تجربی چندمتغیره^{۱۰} در [۵۰] به عنوان معیاری برای سنجش هم‌زمانی نوسانات مورد استفاده قرار گرفته است و با استفاده از ماشین بردار پشتیبان^{۱۱} تفکیک Pre-ictal از Inter-ictal انجام شده است.

۲- مواد و روش‌ها

در اینجا با توجه به توضیحاتی که ذکر شد چارچوبی تحلیلی ارائه می‌دهیم که بر مبنای اتصالات مغزی اقدام به حل مساله‌ی

¹ Hidden Markov Model (HMM)

² False Prediction Rate (FPR)

³ Spatio-Temporal

⁴ Patient-Specific

⁵ Space-Delay

⁶ Accuracy

⁷ High-Density EEG

⁸ Electric Source Imaging (ESI)

⁹ Source Space

¹⁰ Multivariate Empirical Mode Decomposition (MEMD)

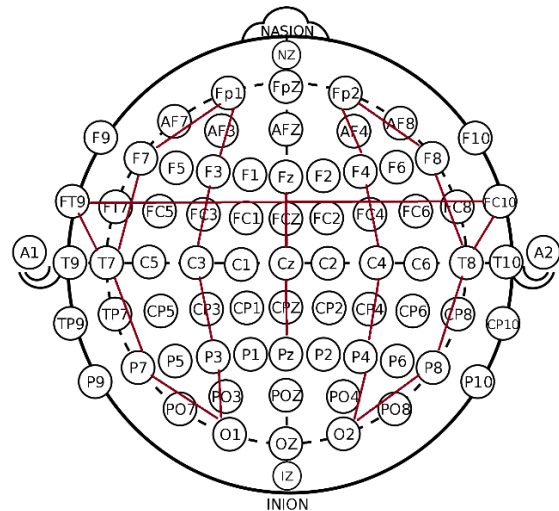
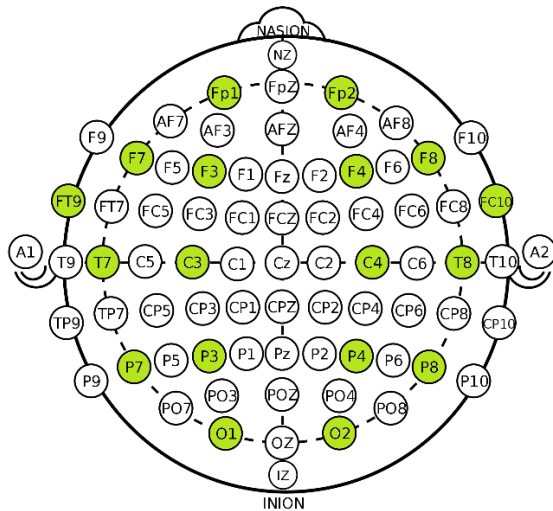
¹¹ Support Vector Machine (SVM)

¹² Dataset

¹³ Scalp EEG (sEEG)

¹⁴ European Data Format (EDF)

¹⁵ Hyper-Gamma



شکل (۲) - سیستم مرجع گذاری مجموعه داده پس از اعمال پیش پردازش. کانال‌های سبز رنگ به نحوی هستند که میانگین آن‌ها صفر می‌باشد.

برخی از راه‌های پیشنهاد شده برای حل این مساله در [۴] مورد بررسی قرار گرفته‌اند. طبق بررسی انجام شده در [۵۴]، بین سیستم‌های مختلف مرجع گذاری سیستم مرجع متوسط مشترک^۲ بهترین عملکرد را دارد و کمترین اثر نامطلوب را روی تخمین اتصالات مغزی می‌گذارد و به همین علت ما نیز در اینجا از این سیستم استفاده می‌نماییم. برای تبدیل از سیستم تفاضلی به سیستم مورد نظر کافی است از طریق ضرب یک ماتریس تبدیل که از حل دستگاه معادلات حاکم بین فضای دو سیستم بدست می‌آید این کار را انجام دهیم. برای این که تبدیل ممکن باشد، باید گراف متناظر با کانال‌ها در سیستم اصلی که توسط خطوط قرمز شکل ۱ تشکیل می‌شود همبند باشد. برای برقرار ساختن این شرط ما در اینجا سه کانال میانی را حذف نموده‌ایم و در نتیجه توانسته‌ایم دو حلقه‌ی نیم‌کره‌ی راست و چپ که از طریق سه زوج کانال به یکدیگر متصل هستند را به فضای ۱۸ کاناله‌ی سیستم CAR منتقل کنیم. به‌طور مشخص، دستگاه معادلاتی که متغیرهای سیستم تفاضلی را بر اساس متغیرهای سیستم CAR بیان می‌نماید، به‌ازای هر کانال تفاضلی، یک معادله خواهد داشت که متغیر مربوط به آن کانال تفاضلی را به صورت تفاضل دو کانال CAR متناظرش نمایش می‌دهد. این ۱۸ معادله که ذاتاً یکی از آن‌ها از جمع دیگری به‌دست می‌آید، ۱۷ معادله‌ی مستقل تشکیل خواهند داد. از حل دستگاه معکوس به‌وجودآمده از این ۱۷ معادله به همراه یک معادله‌ی اضافی که جمع کانال‌ها را صفر می‌نماید، متغیرهای سیستم CAR

شکل (۱) - سیستم مرجع گذاری اصلی مجموعه داده. خطوط قرمز متصل‌کننده‌ی زوج کانال‌ها می‌باشند.

انتخاب سیستم مرجع گذاری در تخمین اتصالات مغزی با استفاده از سیگنال‌های EEG تاثیر قابل توجهی دارد. این مساله به خصوص در کار ما از این جهت اهمیت پیدا می‌کند که سیستم مرجع گذاری مجموعه داده در اصل به صورت تفاضلی بوده است. همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌گردد، هر سیگنال از این مجموعه داده نشان دهنده‌ی تفاضل ولتاژ یکی از زوج کانال‌هایی است که با خطوط قرمز مشخص گردیده‌اند. در این سیستم، محاسبه‌ی اتصالات میان یک زوج سیگنال به علتی که در ادامه توضیح داده می‌شود به راحتی می‌تواند منجر به مشاهده‌ی هم‌زمانی‌های مجازی و در نتیجه تفسیر اشتباه از وضعیت مغز گردد. به‌طور مشخص، فرض کنید دو زوج سیگنال به صورت F7-T7 و Fp1-F7 را انتخاب کنیم و سناریویی را در نظر بگیریم که در اصل ۳ الکتروود یکدیگر داشته باشند. با سنجش میزان هم‌زمانی بین دو زوج سیگنال مورد بحث، رفتار الکتروود F7 در دو سیگنال به صورت مشترک دیده خواهد شد و الگوریتم تصور می‌کند دو سیگنال مولفه‌ای دارند که در هر دو رفتار مشابه نشان می‌دهد و در نتیجه میزان زیادی از هم‌زمانی بین دو سیگنال تشخیص داده می‌شود که به وضوح ما به ازای واقعی نداشته است. به بیان ساده می‌توان گفت که دو سیگنال تفاضلی توسط محتوای F7 بایاس می‌شوند و معیارهای اتصالات مغزی محاسبه شده بین آنها از میزان واقعی خود منحرف می‌شوند. این مساله در برخی پژوهش‌ها نظیر [۵۳] تحت عنوان مساله‌ی ورودی مشترک^۱ مورد مطالعه قرار گرفته است.

² Common Average Reference (CAR)

¹ Common Input Problem

از اینجا به رابطه ی زیر می رسیم که ماتریس انتقال طیفی ($H(\omega)$)، ماتریس کوواریانس باقی مانده های مدل خودهمبسته (Σ)، و ماتریس چگالی بین طیفی ($S(\omega)$) را به یکدیگر مرتبط می کند:

$$S(\omega) = H(\omega)\Sigma H(\omega)^* \quad (6)$$

و در نهایت با توجه به رابطه ی آخر تعریف علیت گرنجر در حوزه ی فرکانس به صورت زیر انجام می شود:

$$GC_{y \rightarrow x}(\omega) = \ln\left(\frac{S_{xx}(\omega)}{S_{xx}(\omega) - (\Sigma_{yy} - \frac{\Sigma_{xy}^2}{\Sigma_{xx}}) |H_{xy}(\omega)|^2}\right) \quad (7)$$

به همین ترتیب علیت در جهت معکوس نیز مشابه حوزه ی زمان با جابجایی x و y قابل محاسبه می باشد. برای مطالعه ی بیشتر در مورد توجیه منطقی علت معرفی معیار علیت طبق رابطه ی (7) با توجه به معادله ی (6)، خواننده می تواند به مقاله ی [56] مراجعه نماید.

براساس تعریف بالا و برای بیان کمی علیت در هر دو جهت شاخصی به صورت زیر در نظر گرفته می شود:

$$GC_{xy}(\omega) = GC_{x \rightarrow y}(\omega) + GC_{y \rightarrow x}(\omega) + GC_{x,y}(\omega) \quad (8)$$

که در اینجا عبارت سوم بخشی از وابستگی موجود بین x و y است که در قالب علیت تاخیری قابل مدل کردن نیست و به صورت زیر تعریف می شود:

$$GC_{x,y}(\omega) = \ln\left(\frac{S_{yy}(\omega) - (\Sigma_{xx} - \frac{\Sigma_{yx}^2}{\Sigma_{yy}}) |H_{yx}(\omega)|^2}{S_{yy}(\omega)}\right) \quad (9)$$

$$+ \ln\left(\frac{S_{xx}(\omega) - (\Sigma_{yy} - \frac{\Sigma_{xy}^2}{\Sigma_{xx}}) |H_{xy}(\omega)|^2}{S_{xx}(\omega)}\right) - \ln(\det(S(\omega)))$$

می توان نشان داد با این تعریف حاصل جمع سه عبارت بالا منجر به رابطه ی زیر برای علیت کلی موجود بین x و y می شود:

$$GC_{xy}(\omega) = -\ln\left(1 - \frac{|S_{xy}(\omega)|^2}{S_{xx}(\omega)S_{yy}(\omega)}\right) = -\ln(1 - (C_{xy}(\omega))^2) \quad (10)$$

همان طور که مشاهده می گردد، معیار کلی علیت گرنجر در حوزه ی فرکانس ارتباط تنگاتنگی با معیار همدوسی طیفی دارد که در رابطه ی (1) تعریف شد.

در اینجا برای تحلیل سیر زمانی تغییرات هم زمانی نوسانات مغزی از معیار کلی علیت گرنجر در حوزه ی فرکانس استفاده می کنیم که روی یک پنجره ی لغزان محاسبه می گردد. محاسبه ی $GC_{xy}(\omega)$ به این صورت انجام می شود که ابتدا تابع همبستگی (R) سری های زمانی را تخمین می زنیم و

محاسبه می گردند. در این سیستم مرجع گذاری که کانال های آن در شکل ۲ مشاهده می شوند، سیگنال ها نسبت به میانگین خود مرجع گذاری شده اند و در نتیجه میانگین سیگنال های تمام کانال ها صفر می گردد.

۲-۲- محاسبه ی اتصالات مغزی

مفهوم علیت گرنجر که پیش از این معرفی شد در حوزه ی فرکانس نیز قابل تعریف است [55]. در اینجا ما اشاره ای به روابط و فرمول بندی علیت گرنجر می نماییم و برای مطالعه ی بیشتر در مورد جزئیات فرمول های این بخش و بدست آوردن دید مفهومی روی روابط، خواننده را به مقاله ی [56] ارجاع می دهیم. به صورت شهودی می توان گفت در این روش میزان توانی از سیگنال y در فرکانس مشخص ω که در سیگنال x اثر می گذارد یافته می شود. فرض کنید مدل خودهمبسته-ی دو متغیره ی زیر را بین سری های زمانی x و y تشکیل دهیم:

$$x[n] = \sum_{m=1}^p a_{xx,m} x[n-m] + \sum_{m=1}^p a_{xy,m} y[n-m] + e_{xy}[n] \quad (2)$$

$$y[n] = \sum_{m=1}^p a_{yx,m} x[n-m] + \sum_{m=1}^p a_{yy,m} y[n-m] + e_{yx}[n]$$

با گرفتن تبدیل فوریه از دو رابطه ی بالا خواهیم داشت:

$$\begin{pmatrix} A_{xx}(\omega) & A_{xy}(\omega) \\ A_{yx}(\omega) & A_{yy}(\omega) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X(\omega) \\ Y(\omega) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} E_{xy}(\omega) \\ E_{yx}(\omega) \end{pmatrix} \quad (3)$$

که در اینجا A ها به صورت زیر بدست می آیند:

$$A_{\alpha\beta}(\omega) = \delta_{\alpha\beta} - \sum_{m=1}^p a_{\alpha\beta,m} e^{-jom} \quad (4)$$

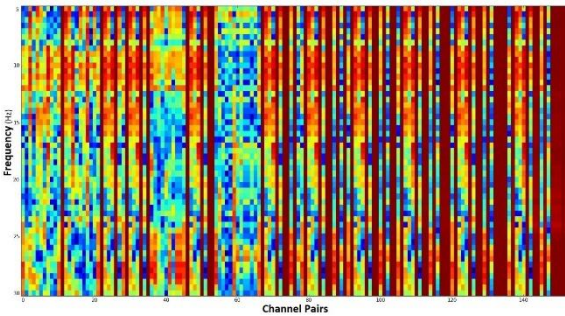
و δ ها نیز برای مولفه های قطری یک و برای مولفه های غیر-قطری صفر می باشند. با تعریف ماتریس انتقال طیفی $H(\omega)$ به عنوان معکوس ماتریس A ها به صورت زیر می توانیم رابطه ی ماتریسی بالا را ساده کنیم:

$$H(\omega) = \begin{pmatrix} H_{xx}(\omega) & H_{xy}(\omega) \\ H_{yx}(\omega) & H_{yy}(\omega) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A_{xx}(\omega) & A_{xy}(\omega) \\ A_{yx}(\omega) & A_{yy}(\omega) \end{pmatrix}^{-1} \quad (5)$$

$$\begin{pmatrix} X(\omega) \\ Y(\omega) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} H_{xx}(\omega) & H_{xy}(\omega) \\ H_{yx}(\omega) & H_{yy}(\omega) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E_{xy}(\omega) \\ E_{yx}(\omega) \end{pmatrix}$$

¹ Spectral Transfer Matrix

بین سیگنال‌های برخی از زوج کانال‌ها در بازه‌ی زمانی پنجره-ی مورد نظر دارد.



شکل (۳) - نمونه‌ای از معیار هم‌زمانی محاسبه شده برای

تمام زوج کانال‌ها روی یک پنجره به طول دو ثانیه. محور افقی زوج کانال‌های مختلف و محور عمودی فرکانس را نمایش می‌دهند. ستون‌های پررنگ نشان‌دهنده‌ی وجود هم‌زمانی بسیار بالا میان دو کانال مربوطه در بازه‌ی زمانی دو ثانیه‌ای مورد بررسی می‌باشند. با حرکت دادن پنجره‌ی لغزان به اندازه‌ی ۰.۲ ثانیه در هر گام، تصویر بالا بعد سومی پیدا خواهد کرد که همان زمان می‌باشد. شکل ۴ نمونه‌ای از تغییرات معیار هم‌زمانی محاسبه شده بین دو کانال FP1 و C3 در طول مدت زمان ۵ دقیقه با دقت ۰.۲ ثانیه را نمایش می‌دهد. همچنین محور عمودی مشابه قبل فرکانس‌های بین ۴ تا ۳۰ هرتز با دقت ۰.۵ هرتز را نمایش می‌دهد. در واقع می‌توان گفت کل مدت زمان با یک ماتریس سه بعدی قابل توصیف است که بعدها آن به ترتیب زوج کانال‌ها، فرکانس‌های مختلف، و زمان هستند و در دو شکل اخیر به ترتیب با حذف بعد زمان و بعد زوج کانال‌ها تلاش شده نمایی از ماتریس مربوطه نمایش داده شود. با توجه به اینکه رفتار باندهای فرکانسی از رفتار تک فرکانس‌ها برای ما مهم‌تر است و نیز این نکته که داده‌های حاصل به صورت فعلی بسیار حجیم خواهند بود و در عمل حل مساله را بسیار دشوار می‌کنند، برای مقصود طبقه‌بندی ما از داده‌های میانگین‌گیری شده در محور فرکانسی استفاده می‌کنیم، به نحوی که برای هر زوج کانال مشخص و در هر زمان مشخص، میانگین هریک از باندهای تتا، آلفا، و بتا بجای مقادیر تک تک فرکانس‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

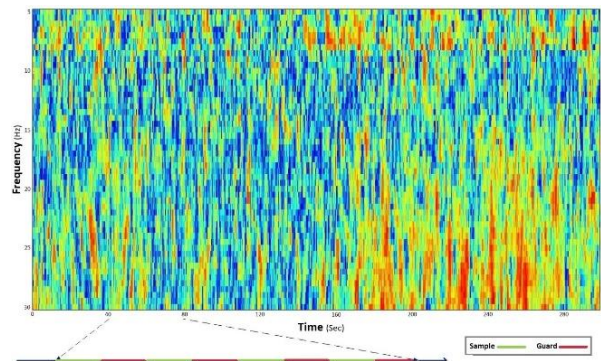
سپس با محاسبه‌ی تبدیل فوریه آن، چگالی طیف (S) را بدست می‌آوریم. در ادامه، طبق رابطه‌ی (۱) اقدام به محاسبه-ی همدوسی طیفی می‌کنیم و سپس از رابطه‌ی (۱۰) معیار کلی علیت گرنجر در حوزه‌ی فرکانس را بدست می‌آوریم. برای هر زوج سیگنال که پس از تبدیل سیستم مرجع‌گذاری به فضای CAR حاصل می‌شود این محاسبه قابل انجام است. در طولی در محدوده‌ی چند ثانیه و هم پوشانی^۱ بیش از نصف طول پنجره توصیه شده است. با در نظر گرفتن این نکته، ما پنجره‌ی لغزانی به طول ۲ ثانیه انتخاب می‌کنیم و آن را با هم پوشانی ۹۰ درصد جابجا می‌نماییم. در نتیجه در هر گام معیار سنجش اتصال مغزی روی پنجره‌ای ۲ ثانیه‌ای محاسبه می‌گردد و سپس پنجره به میزان ۰.۲ ثانیه جابجا می‌گردد. فرکانس نمونه برداری ۲۵۶ هرتز باعث می‌شود در یک پنجره-ی ۲ ثانیه‌ای ۵۱۲ نمونه در اختیار داشته باشیم که برای تخمین پارامترها کافی به نظر می‌رسد. حاصل محاسبه‌ی معیار هم‌زمانی روی هر پنجره به ازای زوج‌های انتخاب شده از میان ۱۸ کانال یک ماتریس ۱۸ در ۱۸ است که به علت محاسبه‌ی معیار کلی علیت بدون جهت، متقارن می‌باشد و درایه‌های قطری آن نیز حاوی اطلاعات نیستند. در نتیجه در کل به تعداد حالات انتخاب ۲ کانال از ۱۸ کانال یا همان ۱۵۳ درایه از ماتریس در محاسبات بعدی مورد استفاده قرار خواهند گرفت.

هر درایه از این ماتریس یک آرایه است که به ازای فرکانس-های مختلف $GC_{xy}(w)$ را بدست می‌دهد. محدوده‌ی فرکانسی مورد علاقه‌ی ما در اینجا باندهای تتا، آلفا و بتا می‌باشند و در نتیجه در بازه‌ی ۴ تا ۳۰ هرتز معیار بالا را محاسبه می‌کنیم. شکل ۳ نمونه‌ای از معیار هم‌زمانی محاسبه شده در این روش روی یک پنجره به طول ۲ ثانیه را نمایش می‌دهد. در این شکل هر ستون متناظر با یکی از زوج کانال‌ها می‌باشد که از پشت هم چیدن ۱۵۳ درایه‌ی ماتریس مورد بحث حاصل شده است و هر سطر نیز یکی از فرکانس‌های بازه‌ی ۴ تا ۳۰ هرتز با دقت ۰.۵ هرتز را نشان می‌دهد. مقادیر هم‌زمانی در این شکل با رنگ به نحوی کدگذاری شده اند که رنگ آبی کمترین مقدار و رنگ قرمز بیشترین مقدار را نشان می‌دهد. در این شکل ستون‌هایی دیده می‌شوند که به صورت یکدست قرمز رنگ هستند. این مشاهده حکایت از وجود هم‌زمانی بسیار بالا

¹ Overlap

دورهی Pre-ictal در اشخاص مختلف با یکدیگر متفاوت هست. به عنوان مثال در افراد مبتلا به صرع از نوع موضعی^۳، محل تمرکز حملات^۴ در تشخیص Pre-ictal اهمیت زیادی دارد و تغییرات در اطراف این ناحیه را نمی توان به سادگی با نواحی دیگر مقایسه کرد. شاید در آینده با فراهم آمدن مجموعه داده های استاندارد که تعداد بیمار کافی برای استفاده از روش های یادگیری عمیق داشته باشند بتوان این مشکل را برطرف کرد، اما حل مساله به صورت مستقل برای هر شخص نیز با توجه به کاربردهای بالقوه پزشکی که دارد می تواند مفید باشد.

در صورتی که بیمار توسط پزشک تحت نظر قرار گرفته باشد و ورود به حالت Pre-ictal ثبت گردد، می توان از برچسب های مربوطه برای آموزش دقیق تر مدل استفاده نمود، اما متأسفانه در مجموعه داده ای که ما با آن کار می کنیم تنها زمان وقوع خود حمله مشخص هست و دربارهی زمان شروع Pre-ictal اطلاعاتی در دست نیست. در اینجا هم ما طبق معمول سایر روش ها از فرض اینکه طول این دوره به طور معمول بین ۱۰ تا ۳۰ دقیقه است استفاده می نماییم و داده هایی در محدودهی زمانی پیش از شروع حمله را به عنوان Pre-ictal در نظر می گیریم که در این شرط صدق کنند. به طور مشخص، در شبیه سازی ها نمونه های Pre-ictal برای تمام بیمارها از مدت زمان ۱۰ دقیقه پیش از وقوع تشنج استخراج شده اند. برای انتخاب داده های Inter-ictal نیز باید دقت کنیم که به اندازهی کافی از زمان حمله فاصله گرفته باشیم تا در ناحیه Pre-ictal یا Post-ictal قرار نگرفته باشیم. اگرچه در حالاتی خاص ممکن است هریک از این زمان ها حتی تا ۱ روز طول کشیده باشند، اما طبق فرض های معقولی که در مورد طول مدت زمان معمول برای این حالت ها وجود دارد ما داده هایی که با حملات رخ داده برای شخص از هر سو بیش از ۱ ساعت فاصله ای زمانی داشته باشند را به عنوان Inter-ictal در نظر می گیریم. به این ترتیب با در نظر گرفتن بازه های زمانی Pre-ictal و Inter-ictal به صورت سخت گیرانه، اطمینان حاصل شده است که نمونه ها برچسب صحیح گرفته باشند. این نکته قابل توجه است که مساله ی پیش بینی تشنج در ذات خود شدیداً نامتوازن^۵ است، به این معنی که در بدترین حالات به طور معمول برای یک شخص در طول روز بیش از چند مرتبه حمله اتفاق نمی افتد و این مساله در آموزش مدل و ارزیابی نتایج باید مورد توجه قرار بگیرد. در اینجا ما از روش متداول



شکل (۴) - نمونه ای از تغییرات معیار هم زمانی محاسبه شده بین دو کانال FP1 و C3 در طول مدت زمان پنج دقیقه. محور افقی زمان و محور عمودی فرکانس را نمایش می دهند. نمونه ها به صورت بازه های پنج ثانیه ای شکل بالا انتخاب می گردند و میان هر دو نمونه نیز یک بازه ی پنج ثانیه ای جهت اطمینان از عدم تداخل نمونه ها کنار گذاشته می شود.

۲-۳- تفکیک Pre-ictal از Inter-ictal

الف) رویکرد بر مبنای قطعه^۱: در ادامه با توجه به مقدماتی که توضیح داده شد تلاش می شود مساله ی پیش بینی تشنج به صورت تفکیک Pre-ictal از Inter-ictal حل گردد. برای این منظور، مطابق پیشنهادهایی که در مقالات مرتبط انجام می شود زمان به بازه هایی به طول مشخص l تقسیم بندی می گردد که l به طور معمول مقادیری در محدوده ی چندثانیه تا چند ده ثانیه می گیرد و سپس بازه های مربوط به Pre-ictal و Inter-ictal از یکدیگر جدا می گردند. به طور مشخص، ماتریس سه بعدی هم زمانی تشکیل شده در بخش قبل در هر ۰,۲ ثانیه یک ماتریس دو بعدی مشابه شکل ۳ به دست می دهد. از کنار هم قراردادن این ماتریس های دو بعدی یا به عبارتی برش زدن ماتریس سه بعدی در راستای بعد زمان به نحوی که هر برش، زمانی به اندازه ی l را پوشش دهد، می توان یک ماتریس ویژگی بدست آورد که توصیف کننده ی مدت زمان مورد نظر باشد. این ماتریس های ویژگی در واقع نمونه هایی محسوب می شوند که از هر دوی دوره های Pre-ictal و ictal Inter-ictal بدست می آیند و در مرحله ی بعد برای تفکیک این دو از یکدیگر مورد استفاده قرار خواهند گرفت.

دقت شود که در پژوهش های این حوزه به طور معمول مساله برای هر فرد به صورت جداگانه حل می گردد و در اصطلاح آموزش^۲ مدل و ارزیابی به صورت منحصر به شخص انجام می گیرد. علت این انتخاب ریشه در این امر دارد که رفتار مغز در

³ Focal/Partial

⁴ Focal Point

⁵ Imbalanced

^۱ Segment-Based

^۲ Training

و آموزش روی سه بخش و اعتبارسنجی روی بخش باقی مانده انجام می‌شود^{۱۰}. سپس پارامترها در بازه‌ی معقولی تغییر می‌کنند و بر اساس کیفیت عملکرد مدل روی میانگین چهار حالت ممکن، بهترین پارامترها انتخاب می‌گردند تا برای اعتبارسنجی اصلی استفاده شوند.

ب) **رویکرد بر مبنای بازه**^{۱۱}: رویکردی که تا اینجا برای ارزیابی عملکرد روش پیشنهادی معرفی شد، در ادبیات موضوع تحت عنوان ارزیابی بر مبنای قطعه خوانده می‌شود. در رویکردی دیگر، مبنای ارزیابی بجای موفقیت در دسته‌بندی تک تک بازه‌ها، موفقیت در پیش‌بینی به موقع خود حمله قرار می‌گیرد. به طور دقیق‌تر، در این رویکرد که ارزیابی بر مبنای بازه نامیده می‌شود، الگوریتم همچنان مانند قبل اقدام به تفکیک قطعه‌سیگنال‌ها به دو دسته‌ی Pre-ictal و Inter-ictal می‌نماید، اما این بار با در نظر گرفتن تعدادی از این قطعه‌های متوالی، اعلام می‌شود که آیا در یک مدت زمان مشخص پیش‌رو حمله‌ای اتفاق خواهد افتاد یا خیر. این مدت زمان که افق پیش‌بینی تشنج^{۱۲} نامیده می‌شود، در این پژوهش ۱۰ دقیقه در نظر گرفته شده‌است.

در اینجا باید به این نکته توجه شود که در ادبیات موضوع، دو تعریف متفاوت برای افق پیش‌بینی تشنج ارائه شده‌است. در تعریف نخست، بازه‌ی زمانی پس از لحظه‌ی پیش‌بینی که در آن تشنج رخ نخواهد داد، افق پیش‌بینی تشنج یا زمان مداخله^{۱۳} نامیده می‌شود و بازه‌ی زمانی پس از زمان مداخله دوره‌ی وقوع تشنج^{۱۴} نامیده می‌گردد. به عبارت دیگر، انتظار می‌رود که از لحظه‌ی پیش‌بینی تا زمانی که در بازه‌ی مداخله قرار داریم تشنج رخ ندهد. همچنین، انتظار می‌رود که پس از اتمام زمان مداخله، در بازه‌ی پس از آن که دوره‌ی وقوع تشنج نامیده می‌شود تشنج رخ دهد. مقادیر معمول برای این دو بازه در برخی از مقالات به ترتیب بین صفر تا ۵ دقیقه برای افق پیش‌بینی و بین ۵ تا ۶۰ دقیقه برای دوره‌ی وقوع تشنج در نظر گرفته می‌شوند. در تعریف دوم از این مفهوم، لفظ افق پیش‌بینی تشنج به بازه‌ی زمانی بلافاصله پس از پیش‌بینی اطلاق می‌شود و انتظار می‌رود که در آن بازه حتما تشنج به وقوع بپیوندد. در واقع معادل این تعریف بر مبنای تعریف نخست این است که افق پیش‌بینی تشنج یا همان زمان مداخله صفر در نظر گرفته‌شود و دوره‌ی وقوع تشنج به عنوان

افزایش نمونه^۱ برای کاهش اثر نامتوازن بودن مجموعه داده استفاده کرده‌ایم، به این معنا که داده‌های کلاسی که تعداد کمتر داشته‌اند را در بخش آموزش کپی کرده‌ایم تا وزن مناسب به آنها داده‌شود. با توجه به توضیحاتی که داده شد مساله را به صورت طبقه‌بندی داده‌های Pre-ictal و Inter-ictal مربوط به هر شخص مدل می‌کنیم. برای فراهم آمدن امکان ارزیابی روش، ۲۰ درصد از داده‌ها را به تصادف برای اعتبارسنجی^۲ انتخاب می‌کنیم و مدل را با ۸۰ درصد باقی آموزش می‌دهیم. این کار را چندین بار انجام می‌دهیم تا داده‌های اعتبارسنجی از بخش‌های مختلف داده انتخاب شوند و نتایج اعتبار داشته باشند.

طبقه‌بندی که در اینجا انتخاب شده است Logistic Regression می‌باشد. برای برازش^۳ مدل، تابع لگاریتم درست نمایی^۴ بیشینه می‌گردد. با حل مساله‌ی بهینه سازی مربوطه، ضرایبی به تمام متغیرهای مستقل اختصاص داده می‌شوند که احتمال درست نمایی را بیشینه کنند. این امر ممکن است در صورت کم بودن تعداد نمونه‌ها در عمل باعث بروز مشکل بیش برازش^۵ گردد و به همین دلیل راه حل‌هایی برای کاهش پیچیدگی مدل از جمله انقباض^۶ مدل با اضافه کردن یک عبارت تنظیم کننده^۷ به تابع هدف بهینه سازی پیشنهاد شده‌اند. از روش‌های کارآمد برای این منظور می‌توان به روش رگرسیون Ridge و رگرسیون Lasso اشاره کرد. عبارت اضافه شده در این دو روش به ترتیب مجموع توان دوم‌ها و مجموع قدر مطلق‌های ضرایب مدل می‌باشند و به این ترتیب اندازه‌ی ضرایبی که به بزرگ شدن خطا کمک می‌کنند کاهش داده می‌شود. در Ridge این نکته باعث می‌شود چنین ضرایبی کوچک شوند، اما در Lasso این ضرایب به طور مطلق صفر می‌گردند و بردار ضرایب در اصطلاح تنک^۸ می‌گردد. در اینجا ما به دلایلی که ذکر شد و با اشراف به کم بودن تعداد نمونه‌های Pre-ictal، از طبقه‌بند Logistic Regression با معیار تنظیم کننده‌ی درجه اول که همان Lasso می‌باشد استفاده می‌نماییم. برای تنظیم پارامترهای موجود از جمله ضریب تنظیم کننده‌ی، از روش اعتبارسنجی^۹ به این صورت استفاده شده است که داده‌های آموزش به چهاربخش تقسیم می‌شوند

¹ Upsampling

² Test

³ Fitting

⁴ Maximum Likelihood Function

⁵ Overfitting

⁶ Shrinkage

⁷ Regularization Term

⁸ Sparse

⁹ Cross-Validation

¹⁰ 4-Fold Cross-Validation

¹¹ Interval-Based

¹² Seizure Prediction Horizon (SPH)

¹³ Intervention Time

¹⁴ Seizure Occurrence Period (SOP)

شده است. در اینجا معیار حساسیت^۲ به صورت نسبت تعداد پیش‌بینی‌های صحیح به تعداد کل رخداد‌های تشنج تعریف می‌شود و نرخ پیش‌بینی نادرست نیز برحسب تعداد پیش‌بینی‌های نادرست در واحد زمان بیان می‌گردد.

۳- بیان و تحلیل نتایج

طبقه‌بندی روی داده‌های موجود از افراد مختلف به صورتی که در بخش پیش توضیح داده شد انجام شده است. همان‌طور که توضیح داده شد، در اینجا مدت زمان Pre-ictal برای تمام بیماران ۱۰ دقیقه فرض شده و l که همان طول بازه‌ی استخراج ویژگی برای هر نمونه می‌باشد نیز ۵ ثانیه در نظر گرفته شده است. در هر دو دوره‌ی Pre-ictal و Inter-ictal نمونه‌ها به صورت بازه‌های ۵ ثانیه‌ای با فاصله زمانی ۵ ثانیه میان هر دو بازه در نظر گرفته شده اند (شکل ۴) تا از این طریق اطمینان حاصل شود که با توجه به استفاده از اطلاعات پنجره‌های ۲ ثانیه‌ای توسط هر نمونه، هیچ دو نمونه‌ای با یکدیگر تلاقی زمانی نداشته‌اند و نشد داده^۳ اتفاق نیفتاده باشد.

جدول (۱) - ماتریس درهم ریختگی نتایج برخی اشخاص

	Inter-ictal	Pre-ictal	واقعی/پیش‌بینی
chb1	۱۹ (۴,۸٪)	۳۸۱ (۹۵,۲٪)	Pre-ictal
	۱۴۷۳۶ (۹۳,۹٪)	۹۵۴ (۶,۱٪)	Inter-Ictal
chb2	۷۶ (۱۸,۱٪)	۳۴۴ (۸۱,۹٪)	Pre-ictal
	۸۷۱۸ (۸۰,۳٪)	۲۱۲۷ (۱۹,۷٪)	Inter-Ictal
chb3	۲۷ (۱۰,۸٪)	۲۱۹ (۸۹,۱٪)	Pre-ictal
	۵۳۳۸ (۸۶,۰٪)	۸۶۲ (۱۳,۹٪)	Inter-Ictal
chb5	۶۸ (۲۸,۴٪)	۱۷۲ (۷۱,۶٪)	Pre-ictal
	۶۵۰۶ (۶۹,۳٪)	۲۸۷۹ (۳۱,۷٪)	Inter-Ictal
chb8	۲۶ (۸,۲٪)	۲۹۴ (۹۱,۸٪)	Pre-ictal
	۲۷۵۴ (۸۴,۷٪)	۴۹۶ (۱۵,۳٪)	Inter-Ictal
Chb10	۱۹ (۴,۲٪)	۴۴۱ (۹۵,۸٪)	Pre-ictal
	۷۷۲۱ (۹۲,۸٪)	۵۸۹ (۷,۲٪)	Inter-Ictal

با توجه به اینکه رفتار مغز در این افراد با یکدیگر متفاوت هست و نیز برچسب‌های دقیق برای مدت زمان Pre-ictal در دسترس نیست، کیفیت طبقه‌بندی در بیمارهای مختلف با یکدیگر متفاوت هست و نتایج در برخی بهتر از بقیه می‌باشد. در ادامه با توجه به زیاد بودن تعداد بیمارها، تعدادی از آنها که

افق پیش‌بینی تشنج نامیده شود (برای اطلاعات بیشتر در مورد این تعاریف رجوع شود به [۵۷]). در این مقاله، ما برای پرهیز از ابهام تعریف نخست را برگزیده‌ایم. به طور دقیق تر، SOP و SPH را به ترتیب صفر و ۱۰ دقیقه در نظر گرفته ایم و انتظار داریم ظرف مدت ۱۰ دقیقه پس از لحظه‌ی پیش-بینی، تشنج به وقوع بپیوندد. علل و جوانب مختلف این انتخاب در بخش نتایج مورد بحث قرار می‌گیرند.

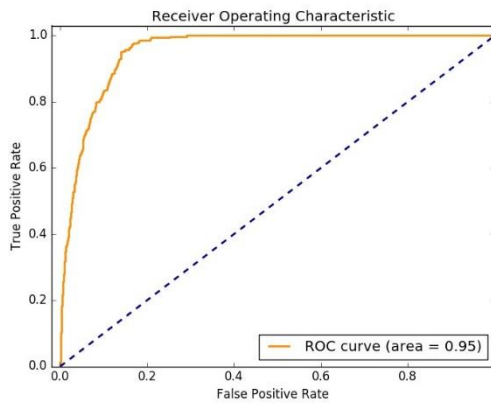
در رویکرد بر مبنای بازه، تقسیم‌بندی داده‌ها به دو دسته‌ی آموزش و اعتبارسنجی به این صورت انجام گرفته است که برای داده‌های Pre-ictal، هر بار تمام نمونه‌های ۱۰ دقیقه‌ی پیش از یک رخداد مشخص وقوع تشنج برای اعتبارسنجی کنار گذاشته می‌شوند و نمونه‌های ۱۰ دقیقه‌ی پیش از باقی رخداد‌های تشنج برای آموزش مدل مورد استفاده قرار می‌گیرند. در نهایت براساس الگوی بیرون‌گذاری تک‌نمونه^۱، این کار با تغییر رخداد تشنج انتخاب شده برای اعتبارسنجی تکرار می‌گردد و میانگین تمام این حالت‌ها به عنوان نتیجه‌ی نهایی گزارش می‌شود. برای داده‌های Inter-ictal از میان زمان‌هایی که به اندازه‌ی کافی از رخداد‌های تشنج دور هستند (همان‌طور که پیش از این تعریف شد)، بازه‌های بدون همپوشانی هریک به طول ۱ ساعت جدا می‌گردند و به تصادف ۸۰ درصد آن‌ها برای آموزش مدل و ۲۰ درصد باقی برای اعتبارسنجی انتخاب می‌شوند.

پس از جداسازی داده‌های آموزش و اعتبارسنجی، در گام اول مشابه آنچه برای رویکرد قبل توضیح داده شد قطعه‌سیگنال های ۵ ثانیه‌ای به صورت منفرد برای آموزش و اعتبارسنجی مورد استفاده قرار می‌گیرند و هریک از قطعه‌سیگنال‌های مربوط به داده‌های اعتبارسنجی یک برچسب Pre-ictal یا Inter-ictal دریافت می‌کنند. سپس به‌ازای هر ۱۵ قطعه سیگنال متوالی ممکن، اگر دست‌کم ۱۲ عدد از آن‌ها (اعداد به صورت تجربی انتخاب شده‌اند) به صورت Inter-ictal پیش‌بینی شده باشند، اعلام وقوع تشنج در بازه‌ی ۱۰ دقیقه‌ای آینده می‌نماییم و کل پیش‌بینی‌های داخل این بازه‌ی ۱۰ دقیقه‌ای را (برای جلوگیری از احتمال وقوع چندین پیش‌بینی نادرست متوالی) کنار می‌گذاریم. براین‌اساس، اگر نمونه‌های متوالی مربوط به پیش از رخداد تشنجی که برای اعتبارسنجی انتخاب شده‌است اعلام وقوع تشنج کنند، یک پیش‌بینی صحیح انجام شده‌است و اگر نمونه‌های انتخاب شده از بازه‌های Inter-ictal اعلام وقوع تشنج کنند، یک پیش‌بینی اشتباه انجام

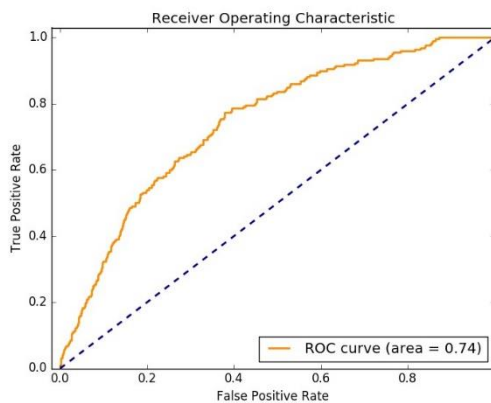
² Sensitivity

³ Data Leakage

¹ Leave-One-Out



شکل (۵) - نمودار ROC برای بیمار chb1



شکل (۶) - نمودار ROC برای بیمار chb5

برای نمایش بهتر طرز عملکرد ویژگی‌های استخراج شده و با اشراف به این نکته که ابعاد بردارهای ویژگی بالا هست، از ابزار نهفته سازی همسایه آماری با توزیع t^5 [۵۸] استفاده می-نماییم. این روش از ابزارهای غیرخطی کاهش بعد می‌باشد که برای نمایش داده‌های با بعد بالا در دو و سه بعد عملکرد بسیار مناسبی دارد. در مورد این روش باید دقت شود که برخلاف برخی از روش‌های مشابه مانند مقیاس‌دهی چندبعدی^۶ از آنجایی که کاهش بعد بر مبنای توزیع‌های احتمال انجام می-گردد، الگوریتم مورد نظر نسبت اندازه‌ها را حفظ نمی‌کند^۷ و در نتیجه نباید برای اموری مانند خوشه‌بندی به این روش تکیه شود.

در اینجا ما بردارهای ویژگی مربوط به هردوی حالات Pre-ictal و Inter-ictal مربوط به بیمارهای chb1 و chb5 را با استفاده از ابزار t-SNE در دو بعد نمایش می‌دهیم تا وضعیت آنها نسبت به یکدیگر را مشاهده کنیم. شکل‌های ۷ و ۸ به ترتیب متعلق به شخص chb1 و chb5 هستند و رنگ‌های سبز و قرمز نیز به ترتیب نمایان گر نمونه‌های مربوط به Pre-ictal

از نظر شرایط سنی و تعدد وقوع تشنج بازه‌ی قابل‌قبولی را پوشش می‌دهند انتخاب شده اند و برای آنها ماتریس درهم ریختگی^۱ نتایج طبقه‌بندی داده‌های اعتبارسنجی برای ارزیابی براساس رویکرد اول در جدول ۱ ذکر می‌شود. همان‌طور که مشاهده می‌شود برای شخص chb5 عملکرد مدل در ضعیف-ترین حالت خود بوده است و در مقابل در اشخاص chb1 و chb10 معیار صحت بسیار بالایی کسب شده است.

جدول (۲) - بررسی تاثیر انتخاب طبقه‌بند بر میانگین نتایج

طبقه‌بند	درصد صحت
ماشین بردار پشتیبان	۸۶،۱۲٪
درخت تصمیم‌گیری ^۲	۷۷،۴۹٪
جنگل تصادفی	۸۸،۹۳٪
Logistic Regression	۸۵،۴۰٪
Lasso Logistic Regression	۹۱،۶۴٪

همچنین برای فراهم‌شدن امکان مشاهده‌ی اثر روش طبقه‌بندی، ویژگی‌های حاصل از محاسبه‌ی معیار علیت گرنجر به طبقه‌بندهای دیگر نیز داده‌شده‌اند. در این میان، همان‌طور که جدول ۲ نشان می‌دهد، پس از طبقه‌بند برگزیده، بهترین عملکرد مربوط به دو طبقه‌بند جنگل تصادفی^۳ و ماشین بردار پشتیبان بوده‌است.

برای ارزیابی بهتر عملکرد طبقه‌بندی انجام شده، شکل‌های ۵ و ۶ نمودارهای مشخصه عملکرد دریافت کننده^۴ برای بیمارهای chb1 و chb5 رسم شده است. در رسم این نمودارها از این نکته استفاده شده است که طبقه‌بند Logistic Regression به ازای هر نمونه‌ی اعتبارسنجی احتمال تعلق به کلاس‌های مثبت و منفی را بدست می‌دهد و در نتیجه با در اختیار داشتن نمونه‌های مختلف و یک مرتبه اجرای طبقه‌بندی، می‌توان با قراردادن یک مقدار آستانه برای احتمال تعلق به کلاس مثبت و جارو کردن بازه‌ی احتمال [۰،۱] توسط این مقدار، تخمینی از نمودار ROC را بدست آورد. همان‌طور که این شکل نشان می‌دهد، طبقه‌بندی برای شخص chb1 به صورت مناسبی انجام شده‌است، اما در مورد chb5 کیفیت طبقه‌بندی چندان مطلوب نیست.

^۱ Confusion Matrix

^۲ Decision Tree

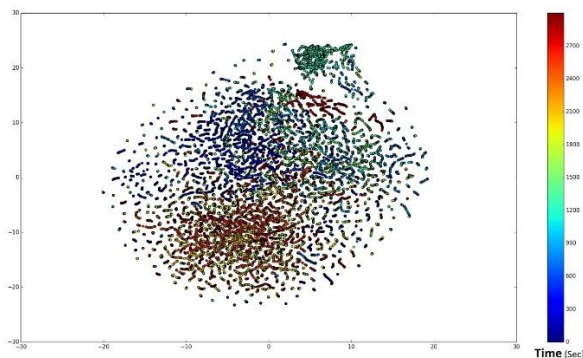
^۳ Random Forest

^۴ Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve

^۵ t-distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE)

^۶ Multi-Dimensional Scaling (MDS)

^۷ Non-metric

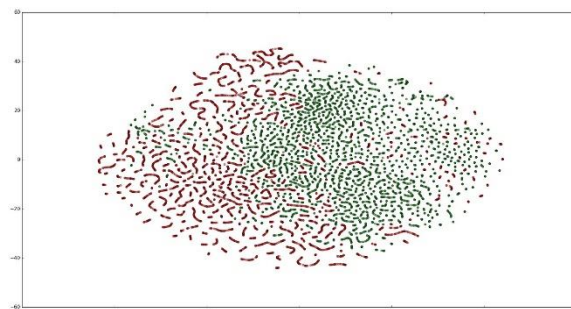


شکل (۹) - سیر زمانی تغییرات وضعیت مغز در حدود یک ساعت منتهی به حمله

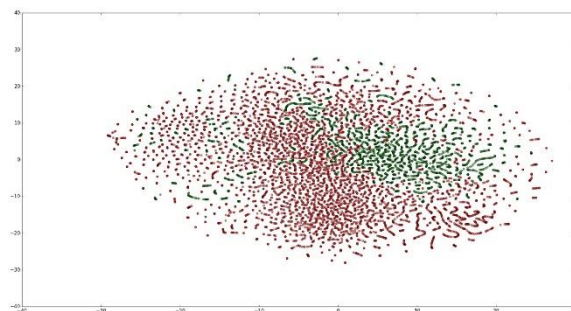
و Inter-ictal می‌باشند. برای اینکه نمودارها به لحاظ بصری بهتر قابل تفسیر باشند، زمان‌های ۱۰ دقیقه و ۵ ثانیه که به ترتیب برای مدت زمان Pre-ictal و طول بازه‌ی زمانی هر نمونه در نظر گرفته شده بودند در اینجا افزایش و کاهش یافته اند تا تعداد نمونه‌های Pre-ictal بیشتر باشند. بدیهی است که با توجه به اینکه در این مرحله ارزیابی‌ای از عملکرد روش صورت نمی‌گیرد، کاهش پارامتر t در استخراج نمونه‌های Pre-ictal و تداخل احتمالی نمونه‌ها در زمان در اینجا منجر به نشت داده نمی‌گردد و اشکالی ایجاد نمی‌کند.

جدول (۳) - مقایسه با نتایج مقالات شاخص

مقاله	SOP ^{min} (SPH ^{min})	استخراج ویژگی	حساسیت	FPR/hr
[۶۰] (۲۰۱۶)	متغیر ^۱ (۰)	توان باندهای فرکانسی	۹۸,۶۸٪	۰,۰۵
[۶۴] (۲۰۱۷)	۶۰ (۰)	آنتروپی Shannon	۷۶,۰٪	-
[۵۰] (۲۰۱۷)	۳۰ (۳)	تجزیه مد تجربی/مقدار قفل فاز	٪۸۲,۷۹	-
[۶۵] (۲۰۱۷)	۸۵ (۰,۵)	توان باندهای فرکانسی	٪۸۶,۶	۰,۳۶
[۶۲] (۲۰۱۸)	۵-۲,۵ (۰)	شاخص تأخر فاز	٪۹۷,۹۹	۰,۹۴
[۶۶] (۲۰۱۸)	۵۰ (۱)	بسته‌ی موج‌ها ^۲	٪۸۸,۲	۰,۲۵
[۵۷] (۲۰۱۸)	۳۰ (۵)	تبدیل فوریه زمان کوتاه ^۳	۸۱,۳٪	۰,۱۶
[۶۳] (۲۰۱۸)	۱۰ (۰)	تبدیل موجک پیوسته ^۴	۸۷,۸٪	۰,۱۴۲
روش پیشنهادی	۱۰ (۰)	علیت گرنجر	۹۵,۰۳٪	۰,۱۴



شکل (۷) - توزیع نمونه‌های شخص chb1 در دو بعد



شکل (۸) - توزیع نمونه‌های شخص chb5 در دو بعد

همان‌طور که در این شکل‌ها مشاهده می‌گردد، به طور شهودی می‌توان گفت نمونه‌های Pre-ictal (سبز) و Inter-ictal (قرمز) بیمار chb1 نسبت به نمونه‌های بیمار chb5 بهتر تفکیک گردیده اند و در دو ناحیه مجزا از فضا قرار گرفته‌اند. در ادامه با استفاده از این ابزار سیر زمانی وضعیت مغز شخص در طول Pre-ictal نیز مورد بررسی قرار می‌گیرد. برای این منظور در طول بازه‌ی زمانی حدود یک ساعت پیش از وقوع تشنج در یکی از حملات اتفاق افتاده برای بیمار chb1 بردارهای ویژگی مربوط به نمونه‌ها استخراج می‌گردند و توسط t-SNE به بعد پایین منتقل می‌گردند. در شکل ۹ زمان با رنگ نمونه‌ها کدگذاری شده است، به نحوی که رنگ‌های متمایل به قرمز به زمان‌های عقب‌تر و رنگ‌های متمایل به آبی به زمان‌های نزدیک‌تر به حمله منتسب شده‌اند. تغییرات از ناحیه قرمز به ناحیه آبی در این شکل تا حد خوبی قابل مشاهده است.

در ادامه ارزیابی بر مبنای رویکرد دوم نیز انجام شده است و نتایج با برخی مقالات شاخص مقایسه شده است. شایان ذکر است که تعدادی از پژوهش‌های انجام‌شده در این حوزه از

^۱ظواهر روش ارزیابی این مقاله نسبت به روش‌های متداول تر قدری متفاوت است. متأسفانه جزئیات در این مقاله ذکر نشده‌است، اما جداول نشان می‌دهند که طول بازه‌ی SOP برای اکثر بیمارها در حدود ۶۰ دقیقه بوده‌است.

^۲ Bag-of-Waves (BoW)

^۳ Short-Time Fourier Transform (STFT)

^۴ Continuous Wavelet Transform (CWT)

بسیار نزدیک به تشنج راحت تر از حالتی است که مدت زیادی تا وقوع حمله باقی مانده است، اما اغراق در این امر، مانند روش ارائه شده در [۶۲]، از یک سو باعث می شود نرخ پیش بینی - نادرست به شدت افزایش یابد تا حدی که الگوریتم را در عمل بلا استفاده نماید و از سوی دیگر مساله را از ذات خود که پیش بینی وقوع حمله است دور می نماید و به مساله ی تشخیص حمله نزدیک می کند که در عمل کاربردهای بسیار محدودتری دارد. در مجموع می توان گفت انتخاب حد میانی برای SOP مناسب تر از حالت های بسیار طولانی و یا بسیار کوتاه به نظر می رسد. روش ارائه شده در [۶۳] برای یافتن مقدار بهینه ی طول SOP، که جایگزین روش مرسوم در تعیین تجربی طول بازه می باشد، به مدت زمان ۱۰ دقیقه به عنوان طول بهینه برای این بازه دست یافته است و بر این اساس در این پژوهش نیز از همین مدت زمان استفاده گردیده است.

۴- جمع بندی و نتیجه گیری

هدف از این پژوهش، ارائه ی چارچوبی تحلیلی بر مبنای مفاهیم برآمده از حوزه ی اتصالات مغزی برای پیش بینی وقوع حملات تشنج در بیماران مبتلا به صرع بوده است. در روش ارائه شده، پس از پیش پردازش هایی شامل تغییر سیستم مرجع گذاری، از معیار علیت گرنجر در حوزه ی فرکانس برای سنجش هم زمانی میان زوج کانال های EEG استفاده می گردد. به این ترتیب، ماتریسی سه بعدی تولید شده که ابعاد آن به ترتیب مشخص کننده ی اندیس زوج کانال مربوطه، فرکانس مورد بررسی، و زمان می باشند. سپس، برای ارزیابی روش پیشنهادی در قالب حل مساله ی پیش بینی تشنج، نمونه هایی به صورت بازه های زمانی ۵ ثانیه ای استخراج شدند و طبقه بندی منحصر به شخص نمونه های مربوط به Pre-ictal و Inter-ictal با استفاده از طبقه بندی Lasso Logistic Regression انجام شد. نتایج طبقه بندی نشان از کیفیت بالای تفکیک نمونه های این دو حالت از یکدیگر در بیشتر اشخاص داشت، اما در برخی اشخاص محدود نیز کیفیت رضی کننده نبوده است. نمودارهای آورده شده در انتهای مقاله که حاصل از نمایش نمونه ها در فضای بعد پایین توسط ابزار t-SNE هستند، این ادعا که ویژگی استخراج شده در تفکیک Pre-ictal از Inter-ictal عملکرد خوبی دارد را تایید می کنند. در ادامه ارزیابی براساس رویکرد بر مبنای بازه انجام گرفت و نتایج تشخیص با مقالات شاخص پیشین مقایسه گردید که این مقایسه نیز حاکی از عملکرد خوب روش پیشنهادی بوده است.

سایر مجموعه داده ها استفاده نموده اند و تعدادی نیز روش ارزیابی متفاوتی نسبت به این مقاله برگزیده اند و به همین جهت مقایسه ی جامع و شامل با تمام روش ها امکان پذیر نمی باشد. با این وجود، در جدول ۳ تلاش شده نتایج کمی روش های شاخص روی مجموعه داده ی CHB MIT ذکر شده و با روش پیشنهادی مقایسه شوند. متاسفانه به علت عدم وجود یک چارچوب ارزیابی مبنای، پارامترهای انتخاب شده نظیر طول بازه ی هر نمونه، SPH و SOP بسیار بر نتایج اثرگذار می باشند و به همین دلیل مقایسه ی معیارهای حساسیت و نرخ پیش بینی نادرست به تنهایی آشکارکننده ی برتری یک روش بر روش دیگر نمی باشند (برای توضیحات تکمیلی رجوع شود به [۵۹]). به عنوان مثال، در مقاله ی [۶۰] برای هر بیمار به طور خاص یک مرحله ی انتخاب ویژگی در نظر گرفته شده است تا نتایج بیمار مربوطه از این طریق بهبود یابد. این در حالی است که این امر عمومیت پذیری روش را در مقایسه با روش ارائه شده در مقاله ی حاضر کاهش می دهد و باعث می گردد روش پیشنهاد شده در آن مقاله شانس کمتری برای نشان دادن عملکرد مناسب روی داده ی جدید خارج از مجموعه داده ی CHB MIT داشته باشد.

دقت شود در جدول ۳ برای فراهم آمدن امکان مقایسه، مفاهیم افق پیش بینی تشنج و دوره ی پیش بینی تشنج بر اساس تعریف نخست که پیش از این ذکر شد ارائه شده اند. بر مبنای این تعریف، اگرچه SPH طولانی تر مطلوب است، اما طول این بازه در بیشتر پژوهش های فعلی محدود به حداکثر ۵ دقیقه در نظر گرفته می شود. در مقابل، زیاد بودن طول SOP مطلوب نیست. علت این امر این است که در عمل به لحاظ روانی برای بیمار تنش برانگیز است که برای مدت زیادی در انتظار وقوع حمله باشد [۶۱]. در نظر گرفتن مدت زمان طولانی برای این بازه باعث می شود حساسیت و نرخ پیش بینی نادرست به ترتیب افزایش و کاهش یابند و به همین علت در بسیاری از مقالات نظیر [۶۰]، این بازه طولانی در نظر گرفته می شود تا نتایج بهتر نشان داده شوند. در اینجا توجه به این نکته نیز ضروری است که در مجموعه داده های مرسوم مانند مجموعه داده ی CHB MIT، برچسب واقعی برای حالت Pre-ictal در دسترس نیست و در نظر گرفتن بازه ی زمانی طولانی برای SOP که بر مبنای فرض طولانی بودن دوره ی Pre-ictal انجام می شود، به لحاظ منطقی می تواند محل اشکال در اساس ارزیابی روش باشد. از سوی دیگر، مدت زمان بسیار کوتاه برای SOP نیز مطلوب نیست. قطعاً پیش بینی صحیح در بازه ی

- در مساله‌ی پیش‌بینی تشنج رویکردهای یادگیری بدون سرپرست^۱ کمتر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. این ایده که در طول مدت زمان منتهی به تشنج رفتار بردار ویژگی استخراج شده با معیار هم‌زمانی از طریق روش‌های بدون ناظر خوشه‌بندی^۲ مانند خوشه‌بندی طیفی^۳ مورد تحلیل قرار گیرند، در برخی پژوهش‌های پیشین نتایج جالبی به همراه داشته است. با این مقدمات، یکی از راه‌های ادامه‌ی این پژوهش می‌تواند بررسی مسیر بردارهای ویژگی استخراج‌شده در فضاها بعد پایین به کمک روش‌هایی مانند خوشه‌بندی طیفی باشد.
- ۵- مراجع**
- [۹] W. Singer, "Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations?," *Neuron*, vol. 24, pp. 49-65, 1999.
- [۱۰] X.-J. Wang, "Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition," *Physiological reviews*, vol. 90, pp. 1195-1268, 2010.
- [۱۱] H. E. Wang, C. G. Bénar, P. P. Quilichini, K. J. Friston, V. K. Jirsa and C. Bernard, "A systematic framework for functional connectivity measures," *Frontiers in neuroscience*, vol. 8, p. 405, 2014.
- [۱۲] V. Sakkalis, "Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG," *Computers in biology and medicine*, vol. 41, no. 12, pp. 1110--1117, 2011.
- [۱۳] E. Van Diessen, T. Numan, E. Van Dellen, A. W. Van Der Kooij, M. Boersma, D. Hofman, R. Van Lutterveld, B. W. Van Dijk, E. C. W. Straaten, A. Hillebrand and others, "Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research," *Clinical Neurophysiology*, vol. 126, pp. 1468-1481, 2015.
- [۱۴] G. Nolte, O. Bai, L. Wheaton, Z. Mari, S. Vorbach and M. Hallett, "Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency," *Clinical neurophysiology*, vol. 115, pp. 2292-2307, 2004.
- [۱۵] G. Nolte, A. Ziehe, V. V. Nikulin, A. Schlögl, N. Krämer, T. Brismar and K.-R. Müller, "Robustly estimating the flow direction of information in complex physical systems," *Physical review letters*, vol. 100, p. 234101, 2008.
- [۱۶] C. J. Stam, G. Nolte and A. Daffertshofer, "Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources," *Human brain mapping*, vol. 28, pp. 1178-1193, 2007.
- [۱۷] J.-P. Lachaux, E. Rodriguez, J. Martinerie and F. J. Varela, "Measuring phase synchrony in brain signals," *Human brain mapping*, vol. 8, pp. 194-208, 1999.
- [۱۸] M. Vinck, M. Wingerden, T. Womelsdorf, P. Fries and C. M. A. Pennartz, "The pairwise phase consistency: a bias-free measure of rhythmic neuronal synchronization," *Neuroimage*, vol. 51, pp. 112-122, 2010.
- [۱۹] C. W. J. Granger, "Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods," *Econometrica: Journal of the Econometric Society*, pp. 424-438, 1969.
- [۲۰] Z. Zhou, M. Ding, Y. Chen, P. Wright, Z. Lu and Y. Liu, "Detecting directional influence in fMRI connectivity analysis using PCA based Granger causality," *Brain Research*, 2009.
- [۲۱] L. Pollonini, U. Patidar, N. Situ, R. Rezaie, A. C. Papanicolaou and G. Zouridakis, "Functional connectivity networks in the autistic and healthy
- [۱] K. J. Friston, "Functional and effective connectivity: a review," *Brain connectivity*, vol. 1, pp. 13-36, 2011.
- [۲] S. S. Viglione and G. O. Walsh, "Proceedings: Epileptic seizure prediction.," *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 39, p. 435, 1975.
- [۳] D. S. Bassett and O. Sporns, "Network neuroscience," *Nature neuroscience*, 2017.
- [۴] A. M. Bastos and J.-M. Schoffelen, "A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls," *Frontiers in systems neuroscience*, vol. 9, p. 175, 2016.
- [۵] E. S. Finn, X. Shen, D. Scheinost, M. D. Rosenberg, J. Huang, M. M. Chun, X. Papademetris and R. T. Constable, "Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity," *Nature neuroscience*, 2015.
- [۶] C. Stam, E. Van Straaten, E. Van Dellen, P. Tewarie, G. Gong, A. Hillebrand, J. Meier and P. Van Mieghem, "The relation between structural and functional connectivity patterns in complex brain networks," *International Journal of Psychophysiology*, 2016.
- [۷] K. M. Tsiouris, V. C. Pezoulas, M. Zervakis, S. Konitsiotis, D. D. Koutsouris and D. I. Fotiadis, "A Long Short-Term Memory deep learning network for the prediction of epileptic seizures using EEG signals," *Computers in biology and medicine*, 2018.
- [۸] M. Shahbazi and H. Aghajan, "A Generalizable Model for Seizure Prediction Based on Deep Learning Using CNN-LSTM Architecture," *2018 IEEE Global Conference on Signal and Information Processing (GlobalSIP)*, 2018.

¹ Un-supervised² Clustering³ Spectral Clustering

- [۳۴] F. Mormann, T. Kreuz, C. Rieke, R. G. Andrzejak, A. Kraskov, P. David, C. E. Elger and K. Lehnertz, "On the predictability of epileptic seizures," *Clinical neurophysiology*, vol. 116, pp. 569-587, 2005.
- [۳۵] B. Hunyadi, M. Signoretto, W. Van Paesschen, J. A. K. Suykens, S. Van Huffel and M. De Vos, "Incorporating structural information from the multichannel EEG improves patient-specific seizure detection," *Clinical Neurophysiology*, vol. 123, pp. 2352-2361, 2012.
- [۳۶] K. Gadhomi, J.-M. Lina, F. Mormann and J. Gotman, "Seizure prediction for therapeutic devices: A review," *Journal of neuroscience methods*, vol. 260, pp. 270-282, 2016.
- [۳۷] Y. Zheng, G. Wang, K. Li, G. Bao and J. Wang, "Epileptic seizure prediction using phase synchronization based on bivariate empirical mode decomposition," *Clinical Neurophysiology*, vol. 125, pp. 1104-1111, 2014.
- [۳۸] M. Bandarabadi, C. A. Teixeira, J. Rasekhi and A. Dourado, "Epileptic seizure prediction using relative spectral power features," *Clinical Neurophysiology*, vol. 126, pp. 237-248, 2015.
- [۳۹] K. Gadhomi, J.-M. Lina and J. Gotman, "Seizure prediction in patients with mesial temporal lobe epilepsy using EEG measures of state similarity," *Clinical Neurophysiology*, vol. 124, pp. 1745-1754, 2013.
- [۴۰] P. Mirowski, D. Madhavan, Y. LeCun and R. Kuzniecky, "Classification of patterns of EEG synchronization for seizure prediction," *Clinical neurophysiology*, vol. 120, pp. 1927-1940, 2009.
- [۴۱] P. Mierlo, M. Papadopoulou, E. Carrette, P. Boon, S. Vandenberghe, K. Vonck and D. Marinazzo, "Functional brain connectivity from EEG in epilepsy: Seizure prediction and epileptogenic focus localization," *Progress in neurobiology*, vol. 121, pp. 19-35, 2014.
- [۴۲] M. Le Van Quyen, J. Soss, V. Navarro, R. Robertson, M. Chavez, M. Baulac and J. Martinerie, "Preictal state identification by synchronization changes in long-term intracranial EEG recordings," *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, pp. 559-568, 2005.
- [۴۳] M. Winterhalder, B. Schelter, T. Maiwald, A. Brandt, A. Schad, A. Schulze-Bonhage and J. Timmer, "Spatio-temporal patient--individual assessment of synchronization changes for epileptic seizure prediction," *Clinical neurophysiology*, vol. 117, pp. 2399-2413, 2006.
- [۴۴] G. Ouyang, X. Li, Y. Li and X. Guan, "Application of wavelet-based similarity analysis to epileptic seizures prediction," *Computers in Biology and medicine*, vol. 37, pp. 430-437, 2007.
- [۴۵] I. Osorio and Y.-C. Lai, "A phase-synchronization and random-matrix based approach to multichannel time-series analysis with application brain assessed using Granger causality," *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, pp. 1730--1733, 2010.
- [۲۲] G. Deshpande, X. a. S. R. Hu and K. Sathian, "Effective connectivity during haptic perception: a study using Granger causality analysis of functional magnetic resonance imaging data," *Neuroimage*, vol. 40, no. 4, pp. 1807--1814, 2008.
- [۲۳] D. Marinazzo, W. a. C. H. Liao and S. Stramaglia, "Nonlinear connectivity by Granger causality," *Neuroimage*, vol. 58, pp. 330--338, 2011.
- [۲۴] M. Ding, Y. Chen and S. L. Bressler, "Granger causality: basic theory and application to neuroscience," in *Handbook of time series analysis: recent theoretical developments and applications*, 2006, pp. 437--460.
- [۲۵] S. L. Bressler and A. K. Seth, "Wiener--Granger causality: a well established methodology," *Neuroimage*, vol. 58, no. 2, pp. 323--329, 2011.
- [۲۶] A. K. Seth, A. B. Barrett and L. Barnett, "Granger causality analysis in neuroscience and neuroimaging," *Journal of Neuroscience*, pp. 3293--3297, 2015.
- [۲۷] S. Lashkari, M. A. Khalilzadeh and S. M. R. Hashemi Golpayegani, "Determination of the Degree of Three-dimensional Poincaré Section in Epileptic Seizure Detection by EEG," *Iranian Journal of Biomedical Engineering*, vol. 9, pp. 59-69, 2015.
- [۲۸] F. Mormann, R. G. Andrzejak, C. E. Elger and K. Lehnertz, "Seizure prediction: the long and winding road," *Brain*, vol. 130, pp. 314-333, 2006.
- [۲۹] Z. Rogowski, I. Gath and E. Bental, "On the prediction of epileptic seizures," *Biological cybernetics*, vol. 42, pp. 9-15, 1981.
- [۳۰] L. D. Iasemidis, J. C. Sackellares, H. P. Zaveri and W. J. Williams, "Phase space topography and the Lyapunov exponent of electrocorticograms in partial seizures," *Brain topography*, vol. 2, pp. 187-201, 1990.
- [۳۱] 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.
- [۳۲] F. Mormann, R. G. Andrzejak, T. Kreuz, C. Rieke, P. David, C. E. Elger and K. Lehnertz, "Automated detection of a pre-seizure state based on a decrease in synchronization in intracranial electroencephalogram recordings from epilepsy patients," *Physical Review E*, vol. 67, p. 021912, 2003.
- [۳۳] F. Mormann, T. Kreuz, R. G. Andrzejak, P. David, K. Lehnertz and C. E. Elger, "Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization," *Epilepsy research*, vol. 53, pp. 173-185, 2003.

- neural networks for seizure prediction using intracranial and scalp electroencephalogram," *Neural Networks*, 2018.
- [۵۸] L. v. d. Maaten and G. Hinton, "Visualizing data using t-SNE," *Journal of machine learning research*, vol. 9, pp. 2579-2605, 2008.
- [۵۹] M. Winterhalder, T. Maiwald, H. Voss, R. Aschenbrenner-Scheibe, J. Timmer and A. Schulze-Bonhage, "The seizure prediction characteristic: a general framework to assess and compare seizure prediction methods," *Epilepsy & Behavior*, vol. 4, no. 3, pp. 318-325, 2003.
- [۶۰] Z. Zhang and K. K. Parhi, "Low-complexity seizure prediction from iEEG/sEEG using spectral power and ratios of spectral power," *IEEE transactions on biomedical circuits and systems*, vol. 10, no. 3, pp. 693-706, 2016.
- [۶۱] T. Maiwald, M. Winterhalder, R. Aschenbrenner-Scheibe, H. U. Voss, A. Schulze-Bonhage and J. Timmer, "Comparison of three nonlinear seizure prediction methods by means of the seizure prediction characteristic," *Physica D: nonlinear phenomena*, 2004.
- [۶۲] P. Detti, G. Z. M. de Lara, R. Bruni, M. Pranzo, F. Sarnari and G. Vatti, "A Patient-specific Approach for Short-term Epileptic Seizures Prediction through the Analysis of EEG synchronization," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2018.
- [۶۳] H. Khan, L. Marcuse, M. Fields, K. Swann and B. Yener, "Focal onset seizure prediction using convolutional networks," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2018.
- [۶۴] S. W. Ibrahim, R. Djemal, A. Alsuwailem and S. Gannouni, "Electroencephalography (EEG)-based epileptic seizure prediction using entropy and K-nearest neighbor (KNN)," *Communications in Science and Technology*, 2017.
- [۶۵] H. Chu, C. K. Chung, W. Jeong and K.-H. Cho, "Predicting epileptic seizures from scalp EEG based on attractor state analysis," *Computer methods and programs in biomedicine*, 2017.
- [۶۶] S. Cui, L. Duan, Y. Qiao and Y. Xiao, "Learning EEG synchronization patterns for epileptic seizure prediction using bag-of-wave features," *Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing*, 2018.
- [۶۷] M. Rahimi, M. H. Moradi and F. Ghassemi, "Brain Effective Connectivity Investigation With Directed Transform Function Method for Different Combination of Attention and Consciousness Based on EEG Signals," *Iranian Journal of Biomedical Engineering*, vol. 10, pp. 59-68, 2016.
- [۶۸] S. Davoodi and M. R. Daliri, "Evaluation of Phase Synchronization Approach using Phase Locking Value in Color Discrimination Task," *Iranian Journal of Biomedical Engineering*, vol. 11, pp. 265-273, 2017.
- to epilepsy," *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 21, p. 033108, 2011.
- [۴۶] M. S. D. Kerr, S. P. Burns, J. Gale, J. Gonzalez-Martinez, J. Bulacio and S. V. Sarma, "Multivariate analysis of SEEG signals during seizure," in *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE*, 2011.
- [۴۷] S. Santaniello, S. P. Burns, A. J. Golby, J. M. Singer, W. S. Anderson and S. V. Sarma, "Quickest detection of drug-resistant seizures: An optimal control approach," *Epilepsy & Behavior*, vol. 22, pp. S49-S60, 2011.
- [۴۸] J. R. Williamson, D. W. Bliss, D. W. Browne and J. T. Narayanan, "Seizure prediction using EEG spatiotemporal correlation structure," *Epilepsy & Behavior*, vol. 25, pp. 230-238, 2012.
- [۴۹] A. Coito, C. M. Michel, P. Mierlo, S. Vulliémoz and G. Plomp, "Directed functional brain connectivity based on EEG source imaging: methodology and application to temporal lobe epilepsy," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 63, pp. 2619-2628, 2016.
- [۵۰] D. Cho, B. Min, J. Kim and B. Lee, "EEG-based Prediction of Epileptic Seizures Using Phase Synchronization Elicited from Noise-Assisted Multivariate Empirical Mode Decomposition," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 25, pp. 1309-1318, 2017.
- [۵۱] A. H. Shoeb, "Application of machine learning to epileptic seizure onset detection and treatment," 2009.
- [۵۲] F. H. L. Silva and E. Niedermeyer, "Computer-assisted EEG diagnosis: pattern recognition and brain mapping," *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields, 4th edition*, pp. 1164-1189, 1998.
- [۵۳] F. Chella, V. Pizzella, F. Zappasodi and L. Marzetti, "Impact of the reference choice on scalp EEG connectivity estimation," *Journal of neural engineering*, vol. 13, p. 036016, 2016.
- [۵۴] P. L. Nunez, R. Srinivasan, A. F. Westdorp, R. S. Wijesinghe, D. M. Tucker, R. B. Silberstein and P. J. Cadusch, "EEG coherency: I: statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales," *Clinical Neurophysiology*, vol. 103, pp. 499-515, 1997.
- [۵۵] J. Geweke, "Measurement of linear dependence and feedback between multiple time series," *Journal of the American statistical association*, vol. 77, pp. 304-313, 1982.
- [۵۶] D. Chicharro, "On the spectral formulation of Granger causality," *Biological cybernetics*, vol. 105, pp. 331-347, 2011.
- [۵۷] N. D. Truong, A. D. Nguyen, L. Kuhlmann, M. R. Bonyadi, J. Yang and O. Kavehei, "Convolutional