

Analysis of Brain Connectivity for Epileptic Seizure Prediction using EEG Signals

Ghods, Saeid¹ / Mohammadzade, Hoda^{2*} / Aghajan, Hamid³

¹ - M.Sc. Student, Electrical Engineering Department, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

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

³ - Assistant Professor, Electrical Engineering Department, Sharif University of Technology, Tehran, Iran / Associate Professor, Telecommunications and Information Processing Department, Ghent University, Ghent, Belgium

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/IJBME.2019.92570.1400

Received: 27 August 2018

Revised: 31/12/2018-11/5/2019-1/10/2019

Accepted: 8 October 2019

KEYWORDS

*Computational
Neuroscience
Seizure Prediction
Functional and Effective
Connectivity
Machine Learning*

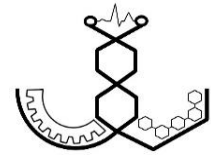
ABSTRACT

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.

*Corresponding Author

Address	Room 610, EE East Building, Department of Electrical Engineering, Sharif University of Technology, Tehran, Iran
Postal Code	11155-4363
E-Mail	hoda@sharif.edu
Tel	+98-21-66165927
Fax	+98-21-66165927





تحلیل اتصال‌های مغزی برای پیش‌بینی وقوع حمله‌های تشنج صرعی با استفاده از سیگنال‌های الکتروانسفالوگرافی

قدسی، سعید^۱ / محمدزاده، هدی^{۲*} / آقاجان، حمید^۳

^۱ - دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران
^۲ - استادیار، دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران
^۳ - استادیار، دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران / دانشیار، دانشکده‌ی مخابرات و پردازش اطلاعات، دانشگاه گنت، گنت، بلژیک

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2019.92570.1400

پذیرش: ۱۶ مهر ۱۳۹۸

بازنگری: ۱۳۹۷/۱۰/۱۰ - ۱۳۹۸/۲/۲۱ - ۱۳۹۸/۷/۹

ثبت در سامانه: ۵ شهریور ۱۳۹۷

واژه‌های کلیدی	چکیده
علوم اعصاب محاسباتی پیش‌بینی تشنج اتصالات کارکردی و موثر یادگیری ماشین	قرار گرفتن در وضعیت‌های مختلف ادراکی، شناختی و احساسی با نوعی انتشار اطلاعات از طریق نوسانات نورون‌های مغزی همراه است. بررسی این نوسانات و به طور مشخص ارتباطات و تعاملات میان بخش‌های مختلف مغز، می‌تواند اطلاعات مفیدی درباره‌ی نحوه‌ی واکنش مغز در وضعیت‌های مختلف حاصل نماید. ارتباطات بین نواحی مختلف مغز به سه دسته‌ی ساختاری، موثر و کارکردی تقسیم‌بندی می‌شوند. دسته‌ی اول به ارتباط بین نورون‌های نواحی مجاور می‌پردازد، در حالی که دسته‌ی دوم و سوم بر هم‌سانی زمانی بین نوسانات بخش‌های نه لزوماً مجاور تمرکز دارند. اگر چه سیگنال‌های EEG به دلیل دقت مکانی نسبتاً پایین، مناسب‌ترین معیار برای سنجش ارتباطات کارکردی و موثر بین بخش‌های مختلف مغز نیستند، اما بررسی آماری این سیگنال‌ها می‌تواند در تشخیص هم‌زمانی بین نوسانات نواحی مختلف مغز کمک قابل توجهی نماید. در این مقاله، چارچوبی نوین برای پیش‌بینی وقوع تشنج با استفاده از سیگنال‌های EEG ارائه شده که از معیار علیت گرنجر در حوزه‌ی فرکانس برای اندازه‌گیری میزان هم‌زمانی نوسانات سیگنال‌های EEG در زمان‌های Inter-ictal و Pre-ictal استفاده می‌کند. در ادامه، با به کارگیری یک طبقه‌بند Logistic Regression با عبارت تنظیم‌کننده‌ی درجه‌ی اول به تفکیک نمونه‌های استخراج شده از این دو بازه‌ی زمانی از یک‌دیگر پرداخته شده است. در گام آخر، با در نظر گرفتن بازه‌های زمانی متوالی، در صورتی که به تعداد مشخصی بازه‌ی مربوط به Pre-ictal شناخته شود، وقوع تشنج اعلام می‌گردد. شبیه‌سازی‌های انجام شده روی مجموعه‌ی داده‌ی CHB-MIT به ازای افق پیش‌بینی ۱۰ دقیقه به نرخ حساسیت ۹۵/۰۳٪ و نرخ پیش‌بینی نادرست ۰/۱۴ بر ساعت منتج شده است که نشان دهنده‌ی عمل کرد قابل قبول روش پیشنهادی در مقایسه با بهترین نتایج گزارش شده در سایر مقالات می‌باشد.

*نویسنده‌ی مسئول

نشانی	اتاق ۶۱۰، ساختمان شرقی دانشکده‌ی مهندسی برق، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران
کد پستی	۱۱۱۵۵-۴۳۶۳
پست الکترونیک	hoda@sharif.edu
تلفن	+۹۸-۲۱-۶۶۱۶۵۹۲۷
دورنگار	+۹۸-۲۱-۶۶۱۶۵۹۲۷



۱- مقدمه

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

در پژوهش‌های بسیاری به بررسی اتصالات مغزی در افراد مبتلا به بیماری‌های مختلف مانند آلزایمر، شی‌زوفرنی، تصلب بافت چندانگانه^{۱۱} و اسکروز جانبی آمیوتروفیک^{۱۲} پرداخته شده است. در این راستا مطالعاتی نیز روی بیماران مبتلا به صرع^{۱۳} با هدف بررسی دینامیک مغز، پیش‌بینی وقوع تشنج^{۱۴} و تشخیص محل شروع حمله^{۱۵} انجام شده است. پیش‌بینی وقوع تشنج به دلیل فراهم آوردن امکان مداخله‌ی پزشکی بسیار حائز اهمیت بوده 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 ویگلیون 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 آن پژوهش‌گران زیادی روی پیش‌بینی وقوع تشنج با بررسی تغییرات مشاهده شده در نوسانات مغز در این بازه‌ی زمانی پیش از وقوع تشنج تمرکز کردند.

هدف اصلی این مقاله، ارائه‌ی یک چارچوب تحلیلی بر مبنای مفهوم اتصالات مغزی است که توانایی تمیز دادن وضعیت‌های مختلف مغز را داشته باشد. به طور مشخص، در این مقاله با استفاده از چارچوب معرفی شده، به حل مسأله‌ی پیش‌بینی وقوع تشنج در افراد مبتلا به صرع پرداخته شده است. دست‌آورد اصلی این پژوهش ارائه‌ی یک روش تحلیلی نو بر مبنای معیار علیت گرنجر بوده که تا به حال در پیش‌بینی تشنج از آن استفاده نشده است. مقایسه‌ی نتایج حاصل با پژوهش‌های پیشین نشان دهنده‌ی کارآمدی روش پیشنهادی می‌باشد.

۱-۱- مفهوم اتصالات کارکردی و موثر

استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری عصبی برای تحلیل پردازش توزیع شده و اتصالات مغزی از زمینه‌های پژوهشی مهم در حوزه‌ی علوم اعصاب سیستمی بوده که به دنبال پی بردن به معماری و اصول کارکردی^{۱۶} مغز است. در گذشته، نقشه‌برداری مغزی^{۱۷} بر تفکیک نواحی مختلف مغز بر اساس نحوه‌ی عمل کرد عمل کرد اختصاصی آن‌ها متمرکز بوده است. در مقابل این رویکرد که به دنبال مکان‌یابی عمل کرده‌های مختلف در مغز بوده و تفکیک کارکردی^{۱۸} نامیده می‌شود، رویکرد دیگری در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته که تحت عنوان ادغام کارکردی^{۱۹} شناخته شده و اساس آن بر وجود اتصالات مغزی بین نواحی مجزا از هم استوار است [۱].

در این جا 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 نوروفیزیولوژیکی رخ داده در این نواحی تعریف می‌شود. این وابستگی می‌تواند توسط معیارهای مختلفی از قبیل همبستگی و هم‌دوسی^{۲۰} روی

^{۱۱} Multiple Sclerosis (MS)^{۱۲} Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)^{۱۳} Epilepsy^{۱۴} Seizure Prediction^{۱۵} Seizure Onset Zone Localization^{۱۶} Functional Architecture^{۱۷} Brain Mapping^{۱۸} Functional Segregation^{۱۹} Functional Integration^{۲۰} Coherence^۱ Neuroscience^۲ Brain Connectivity^۳ Structural Connectivity^۴ Functional Connectivity^۵ Effective Connectivity^۶ Correlation^۷ Causal Influence^۸ Synchronized Activity^۹ Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)^{۱۰} Electroencephalography (EEG)



۲-۱- معیارهای سنجش اتصالات مغزی

در مقالات پیشین ادعا شده که نوسانات نورون‌ها که به صورت تحریکات هم‌زمان بازتاب می‌یابند، نشان‌گر هماهنگی دینامیک در مغز است [۹]. انتقال اطلاعات بین نواحی مختلف می‌تواند با کنترل شدت، فرکانس و الگوی این تعاملات نوسانی هماهنگ، توسط مغز مدیریت شود [۱۰]. این فرضیه که نوسانات نورون‌ها و به طور خاص هم‌زمانی^۴ این نوسانات می‌تواند بازتاب دهنده وقایع مختلف در مغز باشد، مبنای توسعه‌ی روش‌های متعدد برای ارزیابی هم‌زمانی شده است که در حالت‌های مختلف از قبیل تحریک‌های آزمایشی خاص یا حالت استراحت^۵ با استفاده از روش‌های مختلف تصویربرداری بررسی می‌شوند [۱۱].

متاسفانه تقسیم‌بندی‌های معیارهای سنجش به دو دسته‌ی اتصالات کارکردی و اتصالات موثر، در منابع مختلف با یکدیگر متفاوت بوده و اجماع نظری در این زمینه وجود ندارد. یک دسته‌بندی از معیارهای ارزیابی اتصالات مغزی که در مرجع [۴] ارائه شده است، عمده‌ی معیارهایی که در ادامه معرفی شده را به عنوان زیر مجموعه‌ی معیارهای سنجش اتصالات کارکردی در نظر گرفته است. در این تقسیم‌بندی، در ابتدا توانایی معیار مورد نظر برای تفکیک به منظور تعامل بین دو ناحیه مورد توجه قرار می‌گیرد. جهت‌دار^۶ بودن تعامل به این معنا است که بین هم‌زمانی مشاهدات تقدم و تاخر زمانی وجود داشته باشد. در رده‌ی بعدی این تقسیم‌بندی، بر مبنای مدل^۷ بودن یا نبودن معیار مورد بررسی قرار می‌گیرد. در یک تقسیم‌بندی متداول دیگر [۱۲] که بیش‌تر در حوزه‌ی سیگنال‌های EEG مورد استناد بوده و در این مقاله نیز کمابیش از آن استفاده شده است، معیارهای سنجش اتصالات کارکردی که عمدتاً بر مبنای همبستگی و هم‌دوسی تعریف می‌شوند به سه دسته‌ی خطی، غیرخطی و بر مبنای اطلاعات^۸ تقسیم شده و در مقابل، معیارهای سنجش اتصالات موثر به دو دسته‌ی بر مبنای مدل و بر مبنای داده تقسیم می‌شوند. مطالعه‌ای بسیار دقیق و تحلیلی روی معیارهای مختلف تخمین اتصالات مغزی با استفاده از سیگنال‌های EEG در مقاله‌ی [۱۳] انجام شده که در این جا به بیان کلیات آن پرداخته شده است.

۲-۱-۱ معیارهای اتصالات کارکردی

در این مقاله معیارهای سنجش اتصالات کارکردی در قالب سه دسته تحت عنوان خانواده‌ی معیارهای همبستگی، خانواده‌ی

پاسخ‌های مشاهده شده از مغز مورد ارزیابی قرار گیرد. همان‌طور که پیش از این توضیح داده شد، تحلیلی که بر مبنای مفهوم اول انجام می‌گیرد، بر تفکیک دادن و تمایز ایجاد کردن میان وقایع و رخدادها بر اساس اندازه‌گیری‌هایی که از فعالیت‌های توزیع شده‌ی مغز انجام شده است تمرکز دارد. در مقابل، در مفهوم دوم تلاش می‌شود تا مدل مولد^۱ نحوه‌ی عمل کرد مغز یافته شده و اثرگذاری‌های علی بین نواحی مختلف مغز بررسی شود. بر این اساس، زمانی که تغییری در اتصالات کارکردی بین دو ناحیه‌ی مغز مشاهده می‌شود (به عنوان مثال، تغییر در همبستگی بین سیگنال‌های دو ناحیه) با قطعیت نمی‌توان در مورد جفت‌شدگی^۲ بین دو ناحیه نتیجه‌گیری کرد، بلکه می‌توان درباره‌ی الگوی فعالیت توزیع شده‌ی مغز که تابع شرایط لحظه-ای فرد است اظهار نظر نمود [۱].

در کنار پژوهش‌هایی که روی اتصالات ساختاری مغز صورت می‌گیرد، در سال‌های اخیر با هدف به دست آوردن درک درستی از عمل کرد مغز در سطوح بالاتر، توجه پژوهش‌گران برجسته‌ی این حوزه به شدت به بررسی اتصالات کارکردی و موثر بین نواحی مختلف مغز معطوف شده است [۳-۶]. در این مقاله، با هدف پیش‌بینی وقوع تشنج، روی به کارگیری روش‌های تحلیل مغز با استفاده از اتصالات مغزی، تمرکز شده است. در ادامه، پس از بررسی معیارهای مختلف سنجش اتصالات مغزی، ابتدا مروری بر روش‌های شاخص در زمینه‌ی پیش‌بینی تشنج انجام شده و پژوهش‌هایی که در آن‌ها برای حل مسأله‌ی پیش‌بینی تشنج از مفهوم اتصالات مغزی استفاده شده مورد بررسی قرار گرفته است.

علاوه بر روند موجود در حوزه‌ی علوم اعصاب مبنی بر تحلیل مغز با استفاده از اتصالات کارکردی و موثر که در سال‌های اخیر برجسته شده و این پژوهش نیز بر آن استوار است، در چند سال اخیر دسته‌ی دیگری از مقالات نیز با رویکرد یادگیری عمیق^۳ اقدام به حل مسائل مختلف مطرح در این حوزه از جمله مسأله‌ی پیش‌بینی تشنج نموده‌اند. اگر چه اخیراً در تعداد معدودی از این مقالات نظیر [۷، ۸] نرخ‌های خوبی گزارش شده است، اما اساس این روش‌ها قابلیت تحلیل نتایج را تا حد بسیار زیادی محدود کرده و شهودی مفهومی از عمل کرد روش حاصل نمی‌سازد. به همین دلیل، در این مقاله روی روش‌هایی تمرکز شده است که بتوانند امکان شناخت بهتر کارکرد مغز را فراهم سازند.

^۵ Resting-State (Task Free)

^۶ Directed

^۷ Model-Based

^۸ Information-Based

^۱ Generative Model

^۲ Coupling

^۳ Deep Learning

^۴ Synchrony

معیارهای تفاضل فاز و خانواده‌ی معیارهای بر مبنای اطلاعات بررسی شده است.

۱-۱-۲-۱- خانواده‌ی معیارهای همبستگی

ساده‌ترین معیار این خانواده که در دسته‌ی روش‌های بدون جهت جای دارد، ضریب همبستگی ^۱ Pearson است که به ارزیابی ارتباط خطی میان دو متغیر تصادفی می‌پردازد. تابع همبستگی متقابل ^۲ که در دسته‌ی معیارهای جهت‌دار قرار دارد، 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 می‌دهند. معیار هم‌دوسی طیفی ^۳ بین دو سری زمانی x و y بر اساس چگالی طیف توان ^۴ سیگنال‌ها (S) به صورت زیر تعریف می‌شود.

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

در این رابطه، ω نشان دهنده‌ی فرکانس و S_{xx} و S_{yy} و S_{xy} به ترتیب چگالی طیف توان x ، چگالی طیف توان y و چگالی بین‌طیفی x و y می‌باشند. مجذور این معیار به نوعی در هر فرکانس مشخص، میزان واریانس قابل توصیف یک سیگنال بر اساس سیگنال دیگر را به دست می‌دهد.

۱-۱-۲-۱- 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 ^۵ یا تاخیر ^۶ فاز که در تکرارهای مختلف ثبت داده ثبات داشته باشد، معادل با وجود یک تقدم یا تاخیر زمانی در سری‌های زمانی مربوطه است. از میان معیارهای این دسته می‌توان به بخش موهومی Coherency [۱۴]، شاخص شیب فاز ^۸ [۱۵]، شاخص تاخیر فاز ^۹ [۱۶]، مقدار قفل فاز ^{۱۰} [۱۷] و پایداری فاز دوبه‌دو ^{۱۱} [۱۸] اشاره کرد.

۱-۲-۱- خانواده‌ی معیارهای بر مبنای اطلاعات

در صورتی که وابستگی بین نوسانات دو ناحیه از جنس بین فرکانسی ^{۱۲} باشد، معیارهای پیشین الزاماً عمل کرد خوبی

نخواهند داشت. یک معیار غیرخطی متداول که بر آمده از حوزه‌ی تئوری اطلاعات بوده و می‌تواند بر این مشکل غلبه کند اطلاعات متقابل ^{۱۳} 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 ^{۱۴} است. با فرض این که X و Y دو فرایند تصادفی باشند، آنتروپی انتقال از فرایند X به 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. لازم به ذکر است که معیارهای این خانواده برای رسیدن به دقت کافی بعضاً به داده‌ی بیش‌تری نیز احتیاج دارند.

۱-۲-۲- معیارهای اتصالات موثر

همان‌طور که پیش‌تر توضیح داده شد، در برخی از مراجع مانند مقاله‌ی [۱۲] معیارهای سنجش اتصالات موثر به دو دسته‌ی بر مبنای مدل و بر مبنای داده تقسیم‌بندی شده است. رویکرد مدل‌سازی علی پویا ^{۱۵} از شاخص‌ترین نمونه‌های گروه اول و معیارهای تابع انتقال جهت‌دار ^{۱۶} و علیت گرنجر ^{۱۷} از نمونه‌های متداول دسته‌ی دوم می‌باشند.

۱-۲-۲-۱- خانواده‌ی معیارهای علیت گرنجر

ریشه‌ی این معیار علیت که در ابتدا برای تحلیل سری‌های زمانی در علم اقتصاد ایجاد شده است [۱۹]، به مدل‌سازی پارامتری سری‌های زمانی توسط مدل‌های خودهمبسته ^{۱۸} باز می‌گردد. به طور مشخص، دو مدل خودهمبسته در نظر گرفته شده که یکی از آن‌ها سعی می‌کند مقدار سری زمانی x را بر حسب گذشته‌ی خود آن پیش‌بینی کرده 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 که مقادیر گذشته‌ی y توانسته‌اند به پیش‌بینی x کمک کرده و در نتیجه x تابعیت علی از y دارد. روش‌های خانواده‌ی علیت گرنجر در سال‌های گذشته مورد توجه پژوهش‌گران حوزه‌ی علوم اعصاب نیز قرار گرفته است [۲۰-۲۲]. معیارهای

^{۱۰} Phase-Locking Value (PLV)

^{۱۱} Pairwise Phase Consistency (PPC)

^{۱۲} Cross-Frequency

^{۱۳} Mutual Information

^{۱۴} Transfer Entropy

^{۱۵} Dynamic Causal Modeling (DCM)

^{۱۶} Directed Transfer Function (DTF)

^{۱۷} Granger Causality

^{۱۸} Autoregressive (AR)

^۱ Pearson Correlation Coefficient

^۲ Cross-Correlation Function

^۳ Spectral Coherence

^۴ Power Spectral Density

^۵ Cross-Spectral Density

^۶ Lead

^۷ Lag

^۸ Phase Slope Index (PSI)

^۹ Phase Lag Index (PLI)



خانواده‌ی علیت گرنجر در کنار رویکرد مدل‌سازی علی پویا به عنوان یکی از کارآمدترین روش‌های تحلیل اتصالات موثر مغز شناخته می‌شوند [۲۳-۲۵] و دلیل انتخاب این رویکرد برای حل مسأله‌ی پیش‌بینی تشنج در این مقاله نیز همین بوده است. برخی از آثار شاخص که در آن‌ها از این معیارها در حوزه‌ی علوم اعصاب استفاده شده در مرجع [۲۶] ارائه شده است.

۱-۳- پیش‌بینی تشنج

صرع عبارت است از مجموعه‌ای از اختلالات عصبی مزمن یا بلند مدت پزشکی که با حمله‌ی صرعی مشخص می‌شود. این حمله‌ها ممکن است بسیار خفیف و تقریباً غیرقابل شناسایی بوده یا بر عکس طولانی مدت و با لرزش شدید همراه باشند. 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 شده که رایج‌ترین آن‌ها تشنج^۱ می‌باشد. به طور معمول فعالیت الکتریکی مغز هم‌زمان اتفاق نمی‌افتد. در تشنج‌های صرعی، بر اثر مشکلات ساختاری یا عمل‌کردی مغز، گروهی از نورون‌ها به طور غیرطبیعی، بیش از حد و هماهنگ فعالیت می‌کنند که این امر به موجی از ناقطبی شدگی با عنوان جابه‌جایی ناقطبی شونده ناگهانی^۲ منجر می‌گردد. در طول یک حمله‌ی تشنج که حداقل چند ثانیه طول خواهد کشید، تخلیه‌های الکتریکی^۳ موزون^۴ و هم‌زمان^۵ در مغز رخ می‌دهند. بازتاب این اتفاق در سیگنال‌های EEG به طور معمول به شکل موج‌های تکرارشونده با دامنه‌ی بزرگ‌تر و فرکانس کم‌تر از حد طبیعی می‌باشد.

در ادبیات حوزه‌ی صرع، زمان به چند ناحیه تقسیم‌بندی می‌شود. بازه‌ی زمانی وقوع حمله‌ی تشنج در اصطلاح Ictal نامیده می‌شود. هم‌چنین مدت زمان مشخصی قبل از شروع حمله که مغز فرد از حالت عادی خارج شده و آماده‌ی حمله می‌گردد، Pre-ictal خوانده شده که به طور معمول از ۱۰ تا ۳۰ دقیقه به طول می‌انجامد. پس از پایان حمله نیز به زمانی (۵ تا ۳۰ دقیقه) نیاز است تا شخص از حالت گنگی خارج شده و به حالت عادی باز گردد که 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 است، سایر زمان‌ها که ۹۹٪ از زندگی شخص را تشکیل می‌دهد در اصطلاح

Inter-ictal نامیده می‌شود. در یک رویکرد متداول، مسأله‌ی پیش‌بینی وقوع تشنج را می‌توان به صورت تشخیص وضعیت مغز بین دو حالت Pre-ictal و Inter-ictal مدل‌سازی کرد. ماهیت ناگهانی وقوع تشنج یکی از بزرگ‌ترین چالش‌ها در پیش‌بینی آن بوده و به همین سبب در بسیاری از پژوهش‌ها به تشخیص تشنج به جای پیش‌بینی آن اقدام می‌گردد. از میان مهم‌ترین مطالعات انجام شده در این زمینه در داخل کشور می‌توان به مقاله‌ی [۲۷] اشاره کرد که در آن با استفاده از ویژگی‌های استخراج شده از مقطع پوانکاره در فضای فاز سیگنال‌های EEG، تأثیر درجه‌ی صفحه‌ی قطع در دقت تشخیص حملات تشنج مورد بررسی قرار گرفته است. پژوهش‌های انجام شده تا پیش از یک دهه‌ی اخیر در حوزه‌ی پیش‌بینی تشنج به خوبی در مرجع [۲۸] مورد بررسی قرار گرفته است. در این‌جا شرح مختصری از مهم‌ترین نتایج این مطالعات ارائه شده است.

مقاله‌ی [۲۹] از اولین تلاش‌ها در راستای واکاوی ماهیت دوره‌ی 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 بر اساس تئوری آشوب‌ناکی برای اولین بار در [۳۰] مورد توجه قرار گرفت. در این مقاله با محاسبه‌ی بزرگ‌ترین نمای Lyapunov روی یک پنجره‌ی لغزان^۶ از سیگنال‌های EEG ادعا شده است که آشوب‌ناکی مغز در چند دقیقه‌ی منتهی به تشنج کاهش می‌یابد. با معرفی مفهوم میانگین هم‌دوسی فاز^۷ و بررسی این شاخص در بازه‌های Pre-ictal و Ictal، نشان داده شده است که تغییرات این معیار در این دو بازه با یکدیگر تفاوت‌هایی دارد [۳۱-۳۳]. با فراهم شدن قابلیت ثبت داده برای مدت طولانی در سال‌های ابتدایی هزاره‌ی جدید میلادی، به تدریج مطالعاتی روی مقایسه‌ی روش‌ها و معیارهای پیش‌بینی تشنج صورت گرفته است. در یکی از شاخص‌ترین این پژوهش‌ها توانایی بیش از ۳۰ معیار مختلف برای پیش‌بینی تشنج با یکدیگر مقایسه شده است که در پی آن روش‌های مبتنی بر هم‌زمانی نوسانات، موفقیت‌هایی در پیش‌بینی به دست آوردند [۳۴]. از سوی دیگر، روش‌های تک‌متغیره^۸ مانند روش‌های مبتنی بر انرژی سیگنال‌ها، بعد همبستگی^۹ و بزرگ‌ترین نمای Lyapunov توان تفکیک Pre-

^۶ Sliding Window

^۷ Mean Phase Coherence (MPC)

^۸ Univariate

^۹ Correlation Dimension (CD)

^۱ Convulsive Seizure

^۲ Paroxysmal Depolarizing Shift (PDS)

^۳ Discharges

^۴ Rhythmic

^۵ Synchronous

جنس کاهش یا افزایش هم‌زمانی نوسانات در مغز رخ داده که معمولاً در نواحی نزدیک به مرکز حمله بهتر مشاهده شده که بر اهمیت هم‌زمانی نوسانات در تفکیک Pre-ictal و Inter-ictal تاکید می‌کند. این مساله که تغییرات هم‌زمانی نوسانات پیش از وقوع تشنج می‌تواند هم از جنس کاهشی و هم از جنس افزایشی باشد، در مقاله‌ی [۴۳] با تعریف معیار شاخص هم‌زمانی تاخیر^۶ و کمینه‌سازی این مقدار، مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. در مقاله‌ی [۴۴] نیز یک معیار مشابهت غیرخطی و منحصر به فرکانس^۷ با استفاده از تبدیل موجک پیشنهاد شده است. معیار سنجش هم‌زمانی نوسانات در مقاله‌ی [۴۵] با استفاده از اندازه‌گیری متوسط زمان‌های قفل فاز^۸ بین زوج کانال‌ها و بر مبنای تئوری ماتریس تصادفی^۹ توسعه یافته است. در این روش، تغییرات ماتریس هم‌زمانی-زمان^{۱۰} که با محاسبه‌ی معیار ذکر شده روی پنجره‌های لغزان به دست می‌آید، تغییر وضعیت بین Pre-ictal و Inter-ictal را مشخص می‌سازد. در مقاله‌ی [۴۶] با تشکیل ماتریس اتصال هم‌دوسی^{۱۱} که المان‌های آن نشان دهنده‌ی مقادیر هم‌دوسی فاز بین زوج کانال‌های مختلف هستند، روی پنجره‌های لغزان و استفاده از تکنیک تجزیه‌ی مقادیر تکین، این نتیجه به دست آمده که بزرگ‌ترین بردار تکین معیار خوبی برای تشخیص وضعیت مغز از نظر آمادگی برای وقوع تشنج است. با به کارگیری این ایده و رصد سیر زمانی مقدار ویژه‌ی مورد بحث، در مقاله‌ی [۴۷] روشی بر مبنای مدل مخفی مارکوف^{۱۲} برای تشخیص Pre-ictal ارائه شده است که نرخ پیش‌بینی نادرست^{۱۳} را کاهش می‌دهد. در مقاله‌ی [۴۰] نشان داده شده که دینامیک فضا-زمانی^{۱۴} هم‌زمانی سیگنال‌های EEG معیار خوبی برای پیش‌بینی تشنج است. به کارگیری روش‌های منحصر به شخص^{۱۵} یادگیری ماشین با ویژگی‌های استخراج شده از ماتریس‌های همبستگی و کوواریانس فضا-تاخیر^{۱۶} که معیاری از هم‌زمانی سیگنال‌های EEG به دست می‌دهند، در مقاله‌ی [۴۸] نتایج خوبی به همراه داشته و علاوه بر افزایش صحت^{۱۷}، موفق به کاهش خطای هشدار نیز شده است. ماتریس فضا-تاخیر از پشت هم قرار دادن پنجره‌های شیف‌یافته‌ی سیگنال اصلی ساخته می‌شود. در

Inter-ictal را با احتمال بیش‌تر از شانس^۱ نداشته و عمل‌کرد روش‌های غیرخطی بهتر از روش‌های خطی نبوده است. برتری تحلیل چندمتغیره نسبت به تحلیل تک‌متغیره در [۳۵] مورد تاکید قرار گرفته است.

در مقاله‌ی [۳۷] ادعا شده که روش مبتنی بر مفهوم میانگین هم‌دوسی فاز ارائه شده در مقاله‌ی [۳۱] به دلیل وجود آلایه‌های اضافی در سیگنال EEG به خوبی قادر به تشخیص Pre-ictal نبوده و برای حل این مشکل از تجزیه‌ی مد تجربی دو متغیره‌ی^۲ این سیگنال‌ها استفاده شده است. نسبت چگالی بین‌طیفی توان در باندهای مختلف بین زوج کانال‌های سیگنال EEG در مقاله‌ی [۳۸] به عنوان معیاری برای تشخیص تغییرات ناشی از ورود به Pre-ictal در نظر گرفته شده است. معیار آنتروپی موجک در مقاله‌ی [۳۹] برای تفکیک Pre-ictal از Inter-ictal پیشنهاد شده است. ترکیبی از ویژگی‌های همبستگی متقابل، وابستگی متقابل غیرخطی^۳، کشش دینامیک^۴ و معیار هم‌زمانی فاز بر مبنای تبدیل هیلبرت (همگی محاسبه شده روی پنجره‌ی لغزان)، در مقاله‌ی [۴۰] به عنوان چارچوبی برای سنجش میزان هم‌زمانی فاز مورد استفاده قرار گرفته است.

۱-۴- پیش‌بینی تشنج با استفاده از اتصالات مغزی

در [۴۱] مروری بر برخی از پژوهش‌های انجام شده برای به کارگیری مفهوم اتصالات مغزی برای پیش‌بینی حملات تشنجی و نیز تشخیص محل شروع حمله با استفاده از سیگنال‌های EEG انجام شده است. در ادامه، تعدادی از مهم‌ترین کارهای انجام شده در این زمینه مورد بررسی قرار گرفته است.

در مقاله‌ی [۳۰] ادعا شده که قفل فاز بین نواحی نزدیک به مرکز حمله و نیز افزایش کشش فاز^۵ در نواحی دور از مرکز حمله در چند دقیقه‌ی منتهی به وقوع تشنج مشاهده شده است. همان‌طور که پیش از این توضیح داده شد، در مقاله‌ی [۳۳] کاهشی در شاخص میانگین هم‌دوسی فاز در Pre-ictal گزارش شده است. بررسی معیار مقدار قفل فاز زوج کانال‌های EEG روی پنجره‌ی لغزان در مقاله‌ی [۴۲] نشان می‌دهد که در ۷۰٪ مواقع چند ساعت پیش از وقوع حمله، تغییراتی از

^{۱۰} Synchronization-Time Matrix

^{۱۱} Coherence Connectivity Matrix

^{۱۲} Hidden Markov Model (HMM)

^{۱۳} False Prediction Rate (FPR)

^{۱۴} Spatio-Temporal

^{۱۵} Patient-Specific

^{۱۶} Space-Delay

^{۱۷} Accuracy

^۱ Above Chance Level

^۲ Bivariate Empirical Mode Decomposition (BEMD)

^۳ Nonlinear Interdependence

^۴ Dynamic Entrainment

^۵ Phase Entrainment

^۶ Lag Synchronization Index (LSI)

^۷ Frequency-Specific

^۸ Average Phase-Synchronization Time (APST)

^۹ Random Matrix Theory



به طور متوسط حدود ۵ تشنج در طول مدت در اختیار بودن داده رخ داده است. بیماران به طور مرتب مورد نظارت قرار گرفته و حملات تشنج به خوبی برچسب‌گذاری شده است. روش برچسب‌گذاری به صورتی است که برای هر رخداد تشنج، زمان شروع و پایان حمله که به طور معمول در حدود چند ده ثانیه با یکدیگر اختلاف دارند با دقت ثانیه مشخص شده است.

۲-۲- پیش‌پردازش

در ابتدا طبق روال مرسوم در کار با سیگنال‌های EEG، برای حذف آلاینده‌ی برق شهر و سایر آلاینده‌های موجود، یک فیلتر میان‌گذر روی سیگنال‌ها اعمال شده است. این فیلتر تنها مولفه‌های موجود در محدوده‌ی ۱ تا ۳۰ هرتز را نگه می‌دارد. علت این مساله این است که اگر چه 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^۹ روی سطح سر از طریق سیگنال EEG به صورت صحیح ممکن نیست [۵۲].

انتخاب سیستم مرجع‌گذاری در تخمین اتصالات مغزی با استفاده از سیگنال‌های EEG تاثیر قابل توجهی دارد. این مساله به خصوص در مقاله‌ی حاضر از این جهت اهمیت دارد که سیستم مرجع‌گذاری مجموعه‌ی داده در اصل به صورت تفاضلی بوده است. همان‌طور که در شکل (۱) مشاهده می‌شود، هر سیگنال از این مجموعه‌ی داده نشان‌دهنده‌ی تفاضل ولتاژ یکی از زوج کانال‌هایی است که با خطوط قرمز مشخص شده‌اند. در این سیستم، محاسبه‌ی اتصالات میان یک زوج سیگنال به علتی که در ادامه توضیح داده شده است به راحتی می‌تواند منجر به مشاهده‌ی هم‌زمانی‌های مجازی و در نتیجه تفسیر اشتباه از وضعیت مغز گردد. به طور مشخص، فرض کنید دو زوج سیگنال به صورت FP1-F7 و F7-T7 انتخاب شده و سناریویی در نظر گرفته شود که در اصل سه الکتروود FP1، F7 و T7 نسبت به مرجع خنثی رفتاری کاملاً مستقل از یکدیگر داشته باشند. با سنجش میزان هم‌زمانی بین دو زوج سیگنال مورد بحث، رفتار الکتروود F7 در دو سیگنال به صورت مشترک دیده شده و الگوریتم تصور می‌کند که دو سیگنال مولفه‌ای دارند که در هر دو رفتار مشابه بوده و در نتیجه میزان زیادی از هم‌زمانی بین

ادامه ماتریس‌های همبستگی و کوواریانس از روی این ماتریس به دست آمده و تغییرات مقادیر ویژه‌ی این دو ماتریس به عنوان ویژگی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مقاله‌ی [۴۹] با استفاده از سیگنال‌های EEG متراکم^۱ و تکنیک تصویربرداری منبع الکتریکی^۲، پیش‌بینی وقوع تشنج بر مبنای معیار علیت جهت‌دار گرنجر در فضای منبع^۳ انجام شده است. در این مقاله، برای حل مساله‌ی معکوس به منظور بازسازی فعالیت مغز در فضای منبع، علاوه بر سیگنال‌های EEG از تصویر fMRI مغز هر شخص نیز استفاده شده است. در ادامه، با تخمین ضرایب یک مدل خودهمبسته‌ی چندمتغیره، به محاسبه‌ی معیار هم‌دوسی جزئی جهت‌دار وزن‌دار برای سنجش فعالیت نواحی مختلف مغز پرداخته شده است. مقدار قفل فاز در باند گاما پس از اعمال نسخه‌ی خاصی از تجزیه‌ی مد تجزیه‌ی چندمتغیره^۴ در مقاله‌ی [۵۰] به عنوان معیاری برای سنجش هم‌زمانی نوسانات مورد استفاده قرار گرفته و با استفاده از ماشین بردار پشتیبان^۵ تفکیک Pre-ictal از Inter-ictal انجام شده است.

۲- مواد و روش‌ها

در این بخش یک چارچوب تحلیلی بر مبنای اتصالات مغزی برای حل مساله‌ی پیش‌بینی تشنج (معادل با تفکیک Pre-ictal از Inter-ictal)، ارائه شده است. برای این منظور به مقدماتی نیاز است که در ادامه توضیح داده شده است.

۲-۱- مجموعه‌ی داده‌ی مورد استفاده

مجموعه‌ی داده‌ای^۶ که در این تحقیق انتخاب شده است یکی از مجموعه‌ی داده‌های معروف در پیش‌بینی و تشخیص تشنج با نام CHB MIT [۵۱] می‌باشد. این مجموعه‌ی داده که حاصل تحقیقات دوره‌ی دکترای یکی از دانشجویان دانشگاه ام‌آی‌تی روی روش‌های تشخیص تشنج است، حاوی سیگنال‌های ثبت شده از ۲۴ بیمار بستری در بیمارستان کودکان بوستون بوده که همگی کم‌تر از ۲۰ سال سن داشته و برخی از آن‌ها کودک بوده‌اند. در این مجموعه‌ی داده، سیگنال‌های EEG سطح جمجمه‌ای^۷ هر بیمار به صورت پیوسته برای مدت یک روز یا بیش‌تر ثبت شده و در قالب قطعاتی به طول ۱ ساعت با فرمت استاندارد اروپایی^۸ در اختیار قرار داده شده است. نمونه‌برداری با فرکانس ۲۵۶ هرتز از ۲۱ کانال انجام شده و برای هر بیمار

^۶ Dataset

^۷ Scalp EEG (sEEG)

^۸ European Data Format (EDF)

^۹ Hyper-Gamma

^۱ High-Density EEG

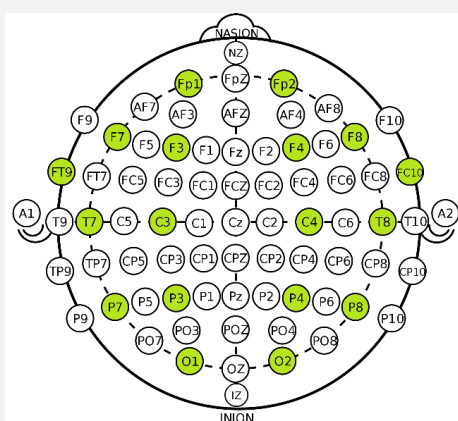
^۲ Electric Source Imaging (ESI)

^۳ Source Space

^۴ Multivariate Empirical Mode Decomposition (MEMD)

^۵ Support Vector Machine (SVM)

معادله‌ی مستقل را تشکیل می‌دهند. از حل دستگاه معکوس به وجود آمده از این ۱۷ معادله به همراه یک معادله‌ی اضافه که جمع کانال‌ها را صفر می‌کند، متغیرهای سیستم CAR محاسبه می‌شوند. در این سیستم مرجع‌گذاری که کانال‌های آن در شکل (۲) مشاهده می‌شود، سیگنال‌ها نسبت به میانگین خود مرجع‌گذاری شده و در نتیجه میانگین سیگنال‌های تمام کانال‌ها برابر با صفر می‌باشد.



شکل (۲) - سیستم مرجع‌گذاری مجموعه‌ی داده پس از اعمال پیش‌پردازش، میانگین کانال‌های سبز رنگ برابر با صفر می‌باشد

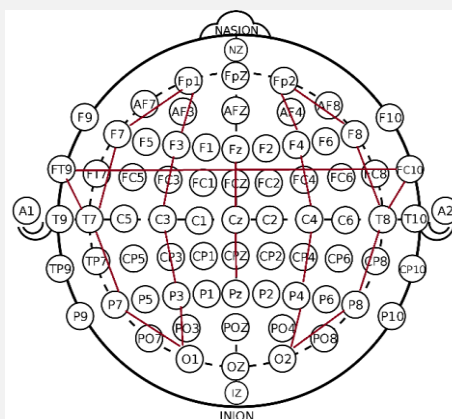
۲-۳- محاسبه‌ی اتصالات مغزی

مفهوم علیت گرنجر که پیش از این معرفی شد در حوزه‌ی فرکانس نیز قابل تعریف است [۵۵]. در این‌جا روابط و فرمول‌بندی علیت گرنجر به طور مختصر بیان شده است (برای مطالعه‌ی بیشتر در مورد جزئیات فرمول‌های این بخش و به دست آوردن دید مفهومی از روابط، به مقاله‌ی [۵۶] رجوع شود). به صورت شهودی می‌توان گفت در این روش میزان توانی از سیگنال y در فرکانس مشخص ω که بر سیگنال x اثر می‌گذارد یافته می‌شود. فرض کنید مدل خودهمبسته‌ی دومتغیره‌ی زیر بین سری‌های زمانی x و y تشکیل شده است.

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

[†] Common Average Reference (CAR)

دو سیگنال تشخیص داده می‌شود که به وضوح مابه‌ازای واقعی نداشته است. به بیان ساده‌تر می‌توان گفت که دو سیگنال تفاضلی توسط محتوای F7 بایاس شده و معیارهای اتصالات مغزی محاسبه شده بین آن‌ها از میزان واقعی خود منحرف می‌شوند. این مساله در برخی از پژوهش‌ها مانند [۵۳] تحت عنوان مساله‌ی ورودی مشترک^۱ مورد مطالعه قرار گرفته است.



شکل (۱) - سیستم مرجع‌گذاری اصلی مجموعه‌ی داده، خطوط قرمز متصل‌کننده‌ی زوج کانال‌ها می‌باشند

برخی از راه‌های پیشنهاد شده برای حل این مساله در مقاله‌ی [۴] مورد بررسی قرار گرفته است. طبق بررسی انجام شده در مقاله‌ی [۵۴]، از میان سیستم‌های مختلف مرجع‌گذاری، سیستم مرجع متوسط مشترک^۲ بهترین عمل‌کرد را داشته و کم‌ترین اثر نامطلوب را روی تخمین اتصالات مغزی می‌گذارد. به همین دلیل در مقاله‌ی حاضر نیز از این سیستم استفاده شده است. برای تبدیل سیستم تفاضلی به سیستم مورد نظر کافی است از طریق ضرب یک ماتریس تبدیل که از حل دستگاه معادلات حاکم بین فضای دو سیستم به دست می‌آید اقدام شود. برای انجام این تبدیل، لازم است که گراف متناظر با کانال‌ها در سیستم اصلی (خطوط قرمز در شکل ۱)، هم‌بند باشد. برای برقرار ساختن این شرط، در این‌جا سه کانال میانی حذف شده و در نتیجه دو حلقه‌ی نیم‌کریه‌ی راست و چپ که از طریق سه زوج کانال به یک‌دیگر متصل هستند به فضای ۱۸ کاناله‌ی سیستم CAR منتقل شده است. به طور مشخص، دستگاه معادلاتی که متغیرهای سیستم تفاضلی را بر اساس متغیرهای سیستم CAR بیان می‌نماید، به ازای هر کانال تفاضلی، یک معادله داشته که متغیر مربوط به آن کانال تفاضلی را به صورت تفاضل دو کانال CAR متناظرش نمایش می‌دهد. این ۱۸ معادله که یکی از آن‌ها از جمع دیگری به دست می‌آید، ۱۷

^۱ Common Input Problem

در این رابطه، عبارت سوم بخشی از وابستگی موجود بین x و y است که در قالب علیت تأخیری قابل مدل‌سازی نبوده و به صورت زیر تعریف می‌شود.

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

با این تعریف می‌توان نشان داد که حاصل جمع سه عبارت بالا منجر به رابطه‌ی زیر برای علیت کلی موجود بین x و y می‌شود.

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

همان‌طور که مشاهده می‌شود، معیار کلی علیت گرنجر در حوزه‌ی فرکانس ارتباط تنگاتنگی با معیار هم‌دوسی طیفی دارد (رابطه‌ی ۱).

در این مقاله برای تحلیل سیر زمانی تغییرات هم‌زمانی نوسانات مغزی از معیار کلی علیت گرنجر در حوزه‌ی فرکانس استفاده شده است که روی یک پنجره‌ی لغزان محاسبه می‌شود. محاسبه‌ی $GC_{xy}(\omega)$ به این صورت انجام می‌شود که ابتدا تابع همبستگی (R) سری‌های زمانی تخمین زده شده و سپس با محاسبه‌ی تبدیل فوریه‌ی آن، چگالی طیف (S) به دست می‌آید. در ادامه، هم‌دوسی طیفی با استفاده از رابطه‌ی (۱) محاسبه شده و معیار کلی علیت گرنجر در حوزه‌ی فرکانس با استفاده از رابطه‌ی (۱۰) به دست می‌آید. این محاسبه برای هر زوج سیگنال که پس از تبدیل سیستم مرجع‌گذاری به فضای CAR حاصل شده قابل انجام است. در پژوهش‌های پیشین در موارد مشابه، انتخاب یک پنجره‌ی لغزان با طولی در محدوده‌ی چند ثانیه و هم‌پوشانی^۲ بیش از نصف طول پنجره توصیه شده است. در این مقاله با در نظر گرفتن این نکته، پنجره‌ی لغزانی به طول ۲ ثانیه انتخاب شده و با هم‌پوشانی ۹۰٪ جابه‌جا شده است. در نتیجه در هر گام، معیار سنجش اتصال مغزی روی پنجره‌ای ۲ ثانیه‌ای محاسبه شده و سپس پنجره به میزان ۰/۲ ثانیه جابه‌جا شده است. فرکانس نمونه‌برداری ۲۵۶ هرتز باعث شده است که در یک پنجره‌ی ۲ ثانیه‌ای تعداد ۵۱۲ نمونه در اختیار باشد که

با گرفتن تبدیل فوریه از دو رابطه‌ی بالا رابطه‌ی (۳) به صورت زیر به دست می‌آید.

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

در این رابطه A به صورت زیر به دست می‌آید.

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

در رابطه‌ی (۴)، δ برای مولفه‌های قطری برابر با یک و برای مولفه‌های غیرقطری برابر با صفر می‌باشد. با تعریف ماتریس انتقال طیفی^۱ $H(\omega)$ به عنوان معکوس ماتریس A می‌توان رابطه‌ی ماتریسی بالا را به صورت زیر ساده کرد.

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

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

اکنون می‌توان رابطه‌ی (۶) را به صورت زیر تعریف کرد که ماتریس انتقال طیفی ($H(\omega)$)، ماتریس کوواریانس باقی‌مانده‌های مدل خودهمبسته (Σ) و ماتریس چگالی بین طیفی ($S(\omega)$) را به یک‌دیگر مرتبط می‌سازد.

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

در نهایت با توجه به رابطه‌ی (۶) علیت گرنجر در حوزه‌ی فرکانس به صورت زیر تعریف می‌شود.

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

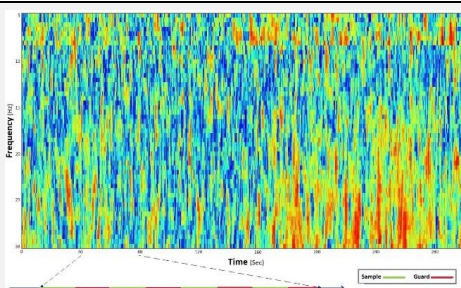
به همین ترتیب علیت در جهت معکوس نیز مشابه حوزه‌ی زمان با جابه‌جایی x و y قابل محاسبه است. برای مطالعه‌ی بیشتر در مورد توجیه منطقی دلیل معرفی معیار علیت طبق رابطه‌ی (۷) با توجه به رابطه‌ی (۶)، به مقاله‌ی [۵۶] مراجعه شود. بر اساس تعریف بالا و برای بیان کمی علیت در هر دو جهت، شاخصی به صورت زیر در نظر گرفته می‌شود.

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

^۱ Overlap

^۲ Spectral Transfer Matrix

کانال‌ها، فرکانس‌های مختلف و زمان بوده و در دو شکل اخیر به ترتیب با حذف بعد زمان و بعد زوج کانال‌ها، نمایی از این ماتریس نشان داده شده است. با توجه به این که رفتار باندهای فرکانسی از رفتار تک‌فرکانس‌ها مهم‌تر بوده و نیز داده‌های حاصل به صورت فعلی بسیار حجیم هستند و در عمل حل مساله را بسیار دشوار می‌کنند، برای طبقه‌بندی از داده‌های میانگین‌گیری شده در محور فرکانسی استفاده شده است. به طوری که برای هر زوج کانال مشخص و در هر زمان مشخص، میانگین هر یک از باندهای تتا، آلفا و بتا به جای مقادیر تک‌تک فرکانس‌ها مورد استفاده قرار گرفته است.



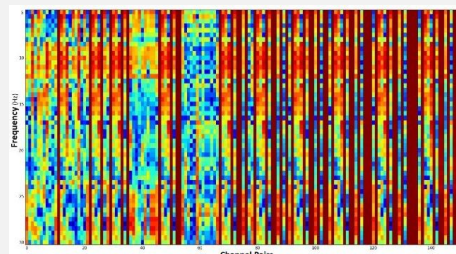
شکل (۴) - نمونه‌ای از تغییرات معیار هم‌زمانی محاسبه شده بین دو کانال FP1 و C3 در طول مدت زمان ۵ دقیقه، محور افقی: زمان، محور عمودی: فرکانس، نمونه‌ها به صورت بازه‌های ۵ ثانیه‌ای انتخاب شده و میان هر دو نمونه نیز یک بازه‌ی ۵ ثانیه‌ای برای اطمینان از عدم تداخل نمونه‌ها گذاشته شده است

۴-۲- تفکیک از Pre-ictal و Inter-ictal

۴-۲-۱- رویکرد بر مبنای قطعه

در ادامه با توجه به مقدماتی که توضیح داده شد، سعی شده است تا مساله‌ی پیش‌بینی تشنج به صورت تفکیک Pre-ictal از Inter-ictal حل شود. برای این منظور، مطابق پیشنهادها مقالات مرتبط، زمان به بازه‌هایی به طول مشخص تقسیم شده که I به طور معمول مقداری در حدود چند تا چند ده ثانیه دارد و سپس بازه‌های مربوط به Pre-ictal و Inter-ictal از یک‌دیگر جدا می‌شوند. به طور مشخص، ماتریس سه‌بعدی هم‌زمانی تشکیل شده در بخش قبل در هر ۰/۲ ثانیه یک ماتریس دوبعدی مشابه شکل (۳) ایجاد می‌کند. از کنار هم قرار دادن این ماتریس‌های دوبعدی یا به عبارتی برش زدن ماتریس سه‌بعدی در راستای بعد زمان به نحوی که هر برش، زمانی به اندازه‌ی I را پوشش دهد، می‌توان یک ماتریس ویژگی به دست آورد که بیان‌گر مدت زمان مورد نظر باشد. این ماتریس‌های ویژگی در واقع نمونه‌هایی محسوب می‌شوند که از هر دو دوره‌ی Pre-ictal و Inter-ictal به دست آمده و در مرحله‌ی بعد برای تفکیک این دو از یک‌دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرند.

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 18×18 است که به دلیل محاسبه‌ی معیار کلی علیت بدون جهت، متقارن بوده و درایه‌های قطری آن نیز حاوی اطلاعات نمی‌باشند. در نتیجه در مجموع تعداد حالات انتخاب ۲ کانال از ۱۸ کانال (۱۵۳) درایه از ماتریس) در محاسبات بعدی مورد استفاده قرار گرفته است. هر درایه از این ماتریس یک آرایه است که به ازای فرکانس‌های مختلف، $G_{C_{xy}}(\omega)$ را نتیجه می‌دهد. در این مقاله محدوده‌ی فرکانسی مورد علاقه، باندهای تتا، آلفا و بتا هستند و در نتیجه معیار بالا در بازه‌ی ۴ تا ۳۰ هرتز محاسبه شده است. 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 بوده که از پشت هم چیدن ۱۵۳ درایه‌ی ماتریس مورد بحث حاصل شده و هر سطر نیز نشان دهنده‌ی یکی از فرکانس‌های بازه‌ی ۴ تا ۳۰ هرتز با دقت ۰/۵ هرتز است. مقادیر هم‌زمانی در این شکل با رنگ به نحوی کدگذاری شده است 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 حاکی از وجود هم‌زمانی بسیار بالا بین سیگنال‌های برخی از زوج کانال‌ها در بازه‌ی زمانی پنجره‌ی مورد نظر می‌باشد.



شکل (۳) - نمونه‌ای از معیار هم‌زمانی محاسبه شده برای تمام زوج کانال‌ها روی یک پنجره‌ی به طول ۲ ثانیه، محور افقی: زوج کانال‌های مختلف، محور عمودی: فرکانس، ستون‌های پررنگ: وجود هم‌زمانی بسیار بالا بین دو کانال در بازه‌ی ۲ ثانیه‌ای

با حرکت دادن پنجره‌ی لغزان به اندازه‌ی ۲/۰ ثانیه در هر گام، تصویر بالا بعد سومی پیدا خواهد کرد که همان زمان است. شکل (۴) نمونه‌ای از تغییرات معیار هم‌زمانی محاسبه شده بین دو کانال FP1 و C3 در طول مدت زمان ۵ دقیقه با دقت ۲/۰ ثانیه را نشان می‌دهد. در این شکل محور عمودی نشان دهنده‌ی فرکانس‌های بین ۴ تا ۳۰ هرتز با دقت ۵/۰ هرتز است. در واقع می‌توان گفت که کل مدت زمان با یک ماتریس سه‌بعدی قابل توصیف است که باندهای آن به ترتیب زوج



در پژوهش‌های این حوزه به طور معمول مساله برای هر فرد به صورت جداگانه حل شده و آموزش مدل و ارزیابی به صورت منحصر به شخص انجام می‌شود. دلیل این انتخاب این است که رفتار مغز در دوره‌ی Pre-ictal در اشخاص مختلف با یکدیگر تفاوت دارد. به عنوان مثال در افراد مبتلا به صرع از نوع موضعی، محل تمرکز حملات در تشخیص Pre-ictal اهمیت زیادی داشته و تغییرات در اطراف این ناحیه را نمی‌توان به سادگی با نواحی دیگر مقایسه کرد. شاید در آینده با فراهم آمدن مجموعه‌ی داده‌های استاندارد که تعداد بیمار کافی برای استفاده از روش‌های یادگیری عمیق داشته باشند بتوان این مشکل را برطرف کرد، اما حل مساله به صورت مستقل برای هر شخص نیز می‌تواند از نظر کاربردهای پزشکی مفید باشد.

در صورتی که بیمار توسط پزشک تحت نظر باشد و ورود به حالت Pre-ictal ثبت شود، می‌توان از برچسب‌های مربوطه برای آموزش دقیق‌تر مدل استفاده نمود. اما متأسفانه در مجموعه‌ی داده‌ی مورد استفاده در این مقاله تنها زمان وقوع خود حمله مشخص است و درباره‌ی زمان شروع Pre-ictal اطلاعاتی در دست نیست. در این مقاله نیز مانند سایر روش‌ها فرض شده است که طول این دوره بین ۱۰ تا ۳۰ دقیقه بوده و داده‌های در محدوده‌ی زمانی پیش از شروع حمله به عنوان Pre-ictal در نظر گرفته شده است که در این شرط صدق کنند. به طور مشخص، در شبیه‌سازی‌ها نمونه‌های Pre-ictal برای تمام بیمارها از مدت زمان ۱۰ دقیقه پیش از وقوع تشنج استخراج شده است. برای انتخاب داده‌های Inter-ictal نیز باید دقت شود که به اندازه‌ی کافی از زمان حمله فاصله داشته تا در ناحیه‌ی Pre-ictal یا Post-ictal قرار نگرفته باشد. اگر چه در حالت‌های خاصی ممکن است هر یک از این زمان‌ها حتی تا ۱ روز طول کشیده باشند، اما طبق فرض‌های معقولی که در مورد طول مدت زمان معمول برای این حالت‌ها وجود دارد، داده‌هایی که با حملات رخ داده برای شخص از هر سو بیش از ۱ ساعت فاصله داشته باشند به عنوان Inter-ictal در نظر گرفته شده است. با در نظر گرفتن بازه‌های زمانی Pre-ictal و Inter-ictal به صورت سخت گیرانه، اطمینان حاصل شده است که نمونه‌ها برچسب صحیح گرفته باشند. این نکته قابل توجه است که ماهیت مساله‌ی پیش‌بینی تشنج به شدت نامتوازن^۱ است، به طوری که در بدترین حالت‌ها به طور معمول برای یک شخص در طول روز

بیش از چند مرتبه حمله اتفاق نمی‌افتد و این مساله باید در آموزش مدل و ارزیابی نتایج مورد توجه قرار گیرد. در این مقاله از روش متداول افزایش نمونه^۲ برای کاهش اثر نامتوازن بودن مجموعه‌ی داده استفاده شده است، به طوری که داده‌های کلاسی که تعداد کم‌تری داشته در بخش آموزش کپی شده تا وزن مناسب به آن‌ها داده شود. با توجه به توضیحات داده شده مساله به صورت طبقه‌بندی داده‌های Pre-ictal و Inter-ictal مربوط به هر شخص مدل شده است. برای فراهم ساختن امکان ارزیابی روش، ۲۰٪ از داده‌ها به تصادف برای اعتبارسنجی انتخاب شده و مدل با ۸۰٪ داده‌ها آموزش داده شده است. این کار چندین بار صورت گرفته تا داده‌های اعتبارسنجی از بخش‌های مختلف داده انتخاب شده و نتایج دارای اعتبار باشند. در این مقاله از طبقه‌بند Logistic Regression استفاده شده است. برای برازش^۳ مدل، تابع لگاریتم درست‌نمایی^۴ بیشینه شده است. با حل مساله‌ی بهینه‌سازی، ضرایبی به تمام متغیرهای مستقل اختصاص داده شده که احتمال درست‌نمایی را بیشینه کنند. این امر ممکن است در صورت کم بودن تعداد نمونه‌ها در عمل باعث بروز مشکل بیش‌برازش^۵ شده و از این رو راه حل‌هایی برای کاهش پیچیدگی مدل از جمله انقباض^۶ مدل با اضافه کردن یک عبارت تنظیم کننده^۷ به تابع هدف بهینه‌سازی پیشنهاد شده است. 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 قدرمطلق‌های ضرایب مدل بوده و به این ترتیب اندازه‌ی ضرایبی که به بزرگ شدن خطا کمک می‌کنند کاهش داده شده است. در Ridge این نکته باعث می‌شود چنین ضرایبی کوچک شوند، اما در Lasso این ضرایب به طور مطلق صفر شده و بردار ضرایب تنک^۸ می‌شود. با توجه به دلایل ذکر شده و با اشراف به کم بودن تعداد نمونه‌های Pre-ictal، در این مقاله از طبقه‌بند Logistic Regression با معیار تنظیم‌کنندگی درجه‌ی اول (Lasso) استفاده شده است. برای تنظیم پارامترهای موجود از جمله ضریب تنظیم‌کنندگی، از روش اعتبارسنجی^۹ به گونه‌ای استفاده شده که داده‌های آموزش به چهار بخش تقسیم شده و آموزش روی سه بخش و اعتبارسنجی روی بخش دیگر انجام شده است^{۱۰}. سپس پارامترها در بازه‌ی معقولی تغییر کرده و بر اساس کیفیت عمل‌کرد مدل روی

^۱ Shrinkage

^۲ Regularization Term

^۳ Sparse

^۴ Cross-Validation

^۵ 4-Fold Cross-Validation

^۱ Imbalanced

^۲ Upsampling

^۳ Fitting

^۴ Maximum Likelihood Function

^۵ Overfitting

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 شده و نمونه‌های ۱۰ دقیقه‌ی پیش از باقی رخدادهای تشنج برای آموزش مدل مورد استفاده قرار گرفته است. در نهایت بر اساس الگوی بیرون‌گذاری تک‌نمونه^۶، این کار با تغییر رخداد تشنج انتخاب شده برای اعتبارسنجی تکرار شده و میانگین تمام این حالت‌ها به عنوان نتیجه‌ی نهایی گزارش شده است. 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 هر یک به طول ۱ ساعت جدا شده و به تصادف ۸۰٪ آن‌ها برای آموزش مدل و ۲۰٪ باقی‌مانده برای اعتبارسنجی انتخاب شده است.

پس از جداسازی داده‌های آموزش و اعتبارسنجی، در ابتدا مانند رویکرد قبل از قطعه سیگنال‌های ۵ ثانیه‌ای به صورت منفرد برای آموزش و اعتبارسنجی استفاده شده و هر قطعه سیگنال مربوط به داده‌های اعتبارسنجی، یک برچسب Pre-ictal یا Inter-ictal دریافت کرده است. سپس به ازای هر ۱۵ قطعه سیگنال متوالی ممکن، اگر دست کم ۱۲ عدد از آن‌ها (اعداد به صورت تجربی انتخاب شده‌اند) به صورت Inter-ictal پیش‌بینی شده باشند، وقوع تشنج در بازه‌ی ۱۰ دقیقه‌ای آینده اعلام شده و کل پیش‌بینی‌های داخل این بازه‌ی ۱۰ دقیقه‌ای کنار گذاشته شده است (برای جلوگیری از احتمال وقوع چندین پیش‌بینی نادرست متوالی). بر این اساس، اگر نمونه‌های متوالی مربوط به پیش از رخداد تشنجی که برای اعتبارسنجی انتخاب شده‌اند وقوع تشنج را اعلام کنند، یک پیش‌بینی صحیح انجام شده و اگر نمونه‌های انتخاب شده از بازه‌های Inter-ictal وقوع تشنج را اعلام کنند، یک پیش‌بینی اشتباه انجام شده است. در این جا حساسیت^۷ به صورت نسبت تعداد پیش‌بینی‌های صحیح به تعداد کل رخدادهای تشنج و نرخ پیش‌بینی نادرست به صورت تعداد پیش‌بینی‌های نادرست در واحد زمان تعریف شده است.

۳- بیان و تحلیل نتایج

طبقه‌بندی روی داده‌های موجود از افراد مختلف مطابق بخش پیش انجام شده است. همان‌طور که بیان شد در این جا مدت

میانگین چهار حالت ممکن، بهترین پارامترها انتخاب شده‌اند تا برای اعتبارسنجی اصلی از آن‌ها استفاده شود.

۲-۴-۲- رویکرد بر مبنای بازه

تا این جا از روش ارزیابی بر مبنای قطعه^۱ برای ارزیابی عمل‌کرد روش پیشنهادی استفاده شده است. در یک رویکرد دیگر، مبنای ارزیابی به جای موفقیت در دسته‌بندی تک‌تک بازه‌ها، موفقیت در پیش‌بینی به موقع خود حمله در نظر گرفته می‌شود. به طور دقیق‌تر، در این رویکرد که ارزیابی بر مبنای بازه^۲ نام دارد، الگوریتم مانند قبل به تفکیک قطعه سیگنال‌ها به دو دسته‌ی Pre-ictal و Inter-ictal اقدام می‌کند، اما این بار با در نظر گرفتن تعدادی از این قطعه‌های متوالی، به پیش‌بینی وقوع حمله در یک مدت زمان مشخص پیش‌رو می‌پردازد. این مدت زمان که افق پیش‌بینی تشنج^۳ نامیده می‌شود، در این پژوهش برابر با ۱۰ دقیقه در نظر گرفته شده است.

لازم به ذکر است که دو تعریف متفاوت برای افق پیش‌بینی تشنج وجود دارد. در تعریف اول، بازه‌ی زمانی پس از لحظه‌ی پیش‌بینی که در آن تشنج رخ نخواهد داد، افق پیش‌بینی تشنج یا زمان مداخله^۴ نام داشته و بازه‌ی زمانی پس از زمان مداخله، دوره‌ی وقوع تشنج^۵ نامیده می‌شود. در واقع، انتظار می‌رود که از لحظه‌ی پیش‌بینی تا پایان بازه‌ی مداخله، تشنج رخ ندهد. هم‌چنین، انتظار می‌رود که در بازه‌ی پس از اتمام زمان مداخله (دوره‌ی وقوع تشنج) تشنج رخ دهد. مقادیر این دو بازه در برخی از مقالات بین صفر تا ۵ دقیقه برای افق پیش‌بینی و بین ۵ تا ۶۰ دقیقه برای دوره‌ی وقوع تشنج در نظر گرفته می‌شود. در تعریف دوم از این مفهوم، لفظ افق پیش‌بینی تشنج به بازه‌ی زمانی بلافاصله پس از پیش‌بینی اتلاق شده و انتظار می‌رود که در آن بازه حتما تشنج رخ دهد. در واقع معادل این تعریف بر مبنای تعریف نخست این است که افق پیش‌بینی تشنج یا همان زمان مداخله برابر با صفر در نظر گرفته شده و دوره‌ی وقوع تشنج به عنوان افق پیش‌بینی تشنج نامیده شود (برای اطلاعات بیشتر در مورد این تعاریف به مقاله‌ی [۵۷] رجوع شود). در این مقاله برای پرهیز از ابهام، تعریف نخست برگزیده شده است. به طور دقیق‌تر، SPH و SOP به ترتیب برابر با صفر و ۱۰ دقیقه در نظر گرفته شده و انتظار می‌رود که در مدت ۱۰ دقیقه پس از لحظه‌ی پیش‌بینی، تشنج رخ دهد. دلایل و جوانب مختلف این انتخاب در بخش نتایج مورد بحث قرار گرفته است.

^۱ Seizure Occurrence Period (SOP)

^۶ Leave-One-Out

^۷ Sensitivity

^۱ Segment-Based

^۲ Interval-Based

^۳ Seizure Prediction Horizon (SPH)

^۴ Intervention Time

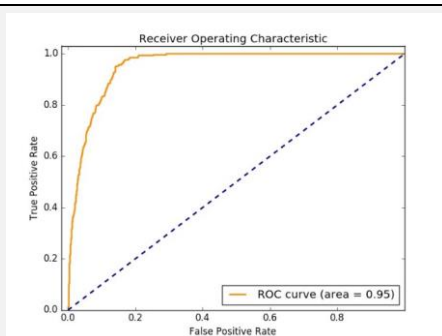


طبقه‌بند برگزیده، بهترین عمل‌کرد مربوط به دو طبقه‌بند جنگل تصادفی^۳ و ماشین بردار پشتیبان می‌باشد.

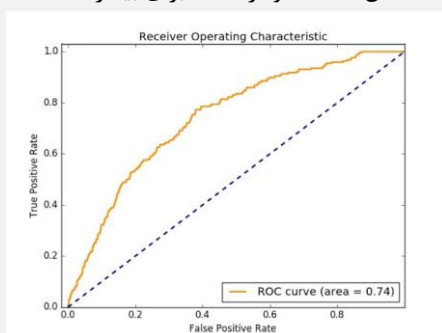
جدول (۲) - بررسی تاثیر انتخاب طبقه‌بند بر میانگین نتایج

طبقه‌بند	درصد صحت
ماشین بردار پشتیبان	٪۸۶/۱۲
درخت تصمیم‌گیری ^۴	٪۷۷/۴۹
جنگل تصادفی	٪۸۸/۹۳
Logistic Regression	٪۸۵/۴۰
Lasso Logistic Regression	٪۹۱/۶۴

برای ارزیابی بهتر عمل‌کرد طبقه‌بندی انجام شده، نمودارهای شاخص عمل‌کرد دریافت‌کننده^۵ برای بیمارهای chb1 و chb5 در شکل‌های (۵) و (۶) رسم شده است. در رسم این نمودارها از این نکته استفاده شده که طبقه‌بند Logistic Regression به ازای هر نمونه‌ی اعتبارسنجی احتمال تعلق به کلاس‌های مثبت و منفی را به دست داده و در نتیجه با در اختیار داشتن نمونه‌های مختلف و یک مرتبه اجرای طبقه‌بندی، می‌توان با قرار دادن یک مقدار آستانه برای احتمال تعلق به کلاس مثبت و جارو کردن بازه‌ی احتمال [۰،۱] توسط این مقدار، تخمینی از نمودار ROC را به دست آورد. با توجه به شکل‌های (۵) و (۶) طبقه‌بندی برای شخص chb1 به صورت مناسبی انجام شده اما در مورد chb5 کیفیت طبقه‌بندی چندان مطلوب نیست.



شکل (۵) - نمودار ROC برای بیمار chb1



شکل (۶) - نمودار ROC برای بیمار chb5

زمان Pre-ictal برای تمام بیمارها برابر با ۱۰ دقیقه و ۱ (طول بازه‌ی استخراج ویژگی برای هر نمونه) برابر با ۵ ثانیه در نظر گرفته شده است. در هر دو دوره‌ی Pre-ictal و Inter-ictal نمونه‌ها به صورت بازه‌های ۵ ثانیه‌ای با فاصله‌ی زمانی ۵ ثانیه میان هر دو بازه در نظر گرفته شده است (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 تلافی زمانی نداشته و نشت داده^۱ اتفاق نیفتاده باشد. با توجه به این که رفتار مغز در این افراد با یکدیگر متفاوت بوده و برجسب‌های دقیق برای مدت زمان Pre-ictal در دسترس نیست، کیفیت طبقه‌بندی در بیمارهای مختلف با یکدیگر متفاوت است و نتایج برای برخی بهتر از بقیه می‌باشد. در ادامه با توجه به زیاد بودن تعداد بیمارها، تعدادی از آن‌ها که از نظر شرایط سنی و تعدد وقوع تشنج، بازه‌ی قابل قبولی را پوشش می‌دهند انتخاب شده و برای آن‌ها ماتریس درهم‌ریختگی^۲ نتایج طبقه‌بندی داده‌های اعتبارسنجی برای ارزیابی بر اساس رویکرد اول در جدول (۱) ذکر شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود برای شخص chb5 عمل‌کرد مدل در ضعیف‌ترین حالت خود بوده و در مقابل در اشخاص chb1 و chb10 معیار صحت بسیار بالایی به دست آمده است.

جدول (۱) - ماتریس درهم‌ریختگی نتایج برخی اشخاص

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

هم‌چنین برای فراهم شدن امکان مشاهده‌ی اثر روش طبقه‌بندی، ویژگی‌های حاصل از محاسبه‌ی معیار علیت گرنجر به طبقه‌بندی‌های دیگر نیز داده شده است. در این میان، همان‌طور که در جدول (۲) نشان داده شده است، پس از

^۴ Decision Tree

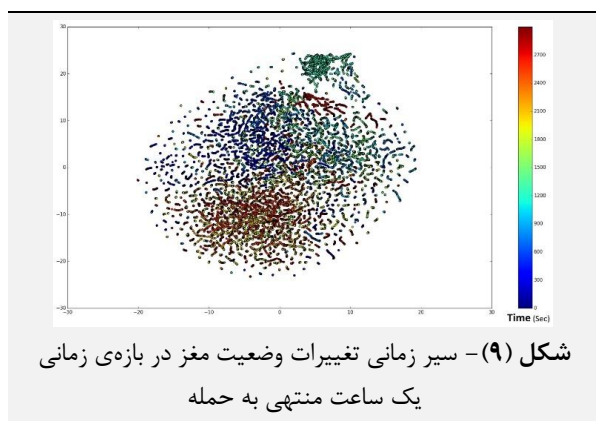
^۵ Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve

^۱ Data Leakage

^۲ Confusion Matrix

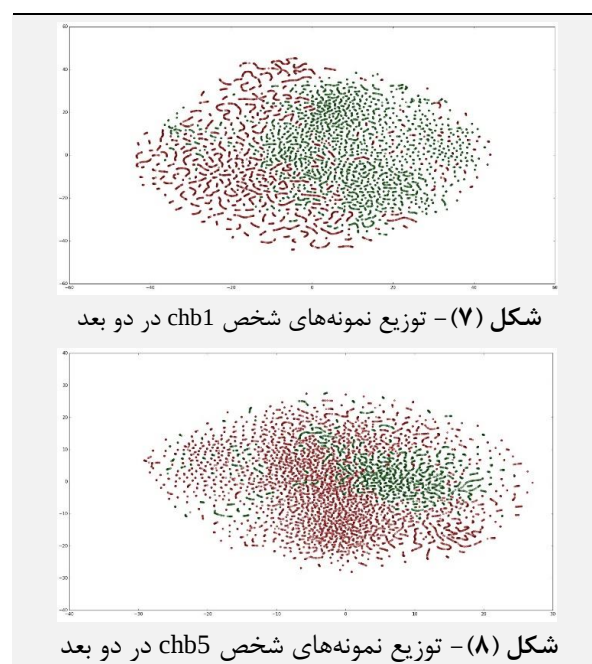
^۳ Random Forest

همان‌طور که در این شکل‌ها مشاهده می‌شود، به طور شهودی می‌توان گفت که نمونه‌های Pre-ictal (سبز) و Inter-ictal (قرمز) بیمار chb1 نسبت به بیمار chb5 بهتر تفکیک شده و در دو ناحیه‌ی مجزا از فضا قرار گرفته‌اند. در ادامه با استفاده از این ابزار، سیر زمانی وضعیت مغز شخص در طول Pre-ictal مورد بررسی قرار گرفته است. 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 شده و توسط t-SNE به بعد پایین منتقل شده‌اند. در شکل (۹) زمان با رنگ نمونه‌ها کدگذاری شده است. به طوری که رنگ‌های متمایل به قرمز به زمان‌های دورتر و رنگ‌های متمایل به آبی به زمان‌های نزدیک‌تر به حمله منتسب شده‌اند. تغییرات از ناحیه‌ی قرمز به ناحیه‌ی آبی در این شکل تا حد خوبی قابل مشاهده است.



در ادامه، ارزیابی بر مبنای رویکرد دوم نیز انجام شده و نتایج با برخی مقالات شاخص مقایسه شده است. شایان ذکر است که تعدادی از پژوهش‌های انجام شده در این حوزه از سایر مجموعه‌ی داده‌ها استفاده کرده و تعدادی نیز روش ارزیابی متفاوتی نسبت به این مقاله برگزیده‌اند و به همین جهت مقایسه‌ی جامع و شامل تمام روش‌ها امکان‌پذیر نمی‌باشد. با این وجود، در جدول (۳) تلاش شده است تا نتایج کمی روش‌های شاخص روی مجموعه‌ی داده‌ی CHB MIT ارائه شده و با روش پیشنهادی این مقاله مقایسه شوند. متأسفانه به دلیل عدم وجود یک چارچوب ارزیابی مبنای، پارامترهای انتخاب شده نظیر طول بازه‌ی هر نمونه، SPH و SOP، بر نتایج بسیار اثرگذار بوده و به همین دلیل مقایسه‌ی معیارهای حساسیت و نرخ پیش‌بینی نادرست به تنهایی آشکار کننده‌ی برتری یک روش بر روش دیگر نمی‌باشند (برای توضیحات تکمیلی به مقاله‌ی

برای نمایش بهتر طرز عمل کرد ویژگی‌های استخراج شده و با اشراف به این نکته که ابعاد بردارهای ویژگی بالا است، از ابزار نهفته‌سازی همسایه‌ی آماری با توزیع t^1 [۵۸] استفاده شده است. این روش از ابزارهای غیرخطی کاهش بعد است که برای نمایش داده‌های با بعد بالا در دو و سه بعد عمل کرد بسیار مناسبی دارد. در مورد این روش باید دقت شود که بر خلاف برخی از روش‌های مشابه مانند مقیاس‌دهی چندبعدی^۲ از آن‌جا که کاهش بعد بر مبنای توزیع‌های احتمال انجام می‌شود، الگوریتم مورد نظر نسبت اندازه‌ها را حفظ نمی‌کند^۳ و در نتیجه نباید برای اموری مانند خوشه‌بندی به این روش تکیه شود. در این‌جا بردارهای ویژگی مربوط به هر دو حالت Pre-ictal و Inter-ictal مربوط به بیمارهای chb1 و chb5 با استفاده از ابزار t-SNE در دو بعد نمایش داده شده تا وضعیت آن‌ها نسبت به یک‌دیگر قابل مشاهده باشد. شکل‌های (۷) و (۸) به ترتیب مربوط به شخص chb1 و chb5 بوده و رنگ‌های سبز و قرمز نیز به ترتیب نمایان‌گر نمونه‌های مربوط به Pre-ictal و Inter-ictal می‌باشند. برای این که 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 است در این‌جا افزایش و کاهش داده شده تا تعداد نمونه‌های Pre-ictal بیش‌تر باشد. بدیهی است که با توجه به این که در این مرحله عمل کرد روش ارزیابی نمی‌شود، کاهش پارامتر 1 در استخراج نمونه‌های Pre-ictal و تداخل احتمالی نمونه‌ها در زمان منجر به نشت داده نشده و اشکالی ایجاد نمی‌کند.


^۱ Non-Metric

^۱ t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE)

^۲ Multi-Dimensional Scaling (MDS)



بهتر نشان داده شوند. در این جا توجه به این نکته ضروری است که در مجموعه‌ی داده‌های مرسوم مانند مجموعه‌ی داده‌ی CHB MIT، برچسب واقعی برای حالت Pre-ictal در دسترس نبوده و در نظر گرفتن بازه‌ی زمانی طولانی برای SOP که بر مبنای فرض طولانی بودن دوره‌ی Pre-ictal انجام می‌شود، به لحاظ منطقی می‌تواند محل اشکال در اساس ارزیابی روش به شمار آید. از سوی دیگر، مدت زمان بسیار کوتاه برای SOP نیز مطلوب نیست. قطعاً پیش‌بینی صحیح در بازه‌ی بسیار نزدیک به تشنج راحت‌تر از حالتی است که مدت زیادی تا وقوع حمله باقی مانده است، اما اغراق در این امر، مانند روش ارائه شده در مقاله‌ی [۶۲]، از یک سو باعث می‌شود که نرخ پیش‌بینی نادرست به شدت افزایش یافته تا حدی که الگوریتم را در عمل بلا استفاده نماید و از سوی دیگر مساله را از ذات خود که پیش‌بینی وقوع حمله است دور کرده و به مساله‌ی تشخیص حمله نزدیک می‌کند که در عمل کاربردهای بسیار محدودتری دارد. در مجموع می‌توان گفت که انتخاب حد میانی برای SOP نسبت به حالت‌های بسیار طولانی و یا بسیار کوتاه مناسب‌تر می‌باشد. روش ارائه شده در [۶۳] برای یافتن مقدار بهینه‌ی طول SOP، که جایگزین روش تعیین تجربی طول بازه است، به زمان ۱۰ دقیقه به عنوان طول بهینه برای این بازه دست یافته و در این مقاله نیز از زمان ۱۰ دقیقه استفاده شده است.

۴- جمع‌بندی و نتیجه‌گیری

هدف از این پژوهش، ارائه‌ی یک چارچوب تحلیلی بر مبنای مفاهیم برآمده از حوزه‌ی اتصالات مغزی برای پیش‌بینی وقوع حملات تشنج در بیماران مبتلا به صرع است. در روش ارائه شده، پس از پیش‌پردازش‌هایی شامل تغییر سیستم مرجع‌گذاری، از معیار علیت گرنجر در حوزه‌ی فرکانس برای سنجش هم‌زمانی میان زوج کانال‌های EEG استفاده شده است. به این ترتیب، یک ماتریس سه‌بعدی تولید شده که ابعاد آن به ترتیب مشخص کننده‌ی اندیس زوج کانال مربوطه، فرکانس مورد بررسی و زمان می‌باشد. سپس برای ارزیابی روش پیشنهادی در قالب حل مساله‌ی پیش‌بینی تشنج، نمونه‌هایی به صورت بازه‌های زمانی ۵ ثانیه‌ای استخراج شده و طبقه‌بندی منحصر به شخص نمونه-های مربوط به Pre-ictal و Inter-ictal با استفاده از طبقه‌بند Lasso Logistic Regression انجام شده است. نتایج طبقه‌بندی نشان دهنده‌ی کیفیت بالای تفکیک نمونه‌های این دو حالت از یک‌دیگر در بیش‌تر اشخاص است، اما در برخی اشخاص

[۵۹] رجوع شود). به عنوان مثال، در مقاله‌ی [۶۰] برای هر بیمار به طور خاص یک مرحله‌ی انتخاب ویژگی در نظر گرفته شده است تا نتایج از این طریق بهبود یابد. این در حالی است که این امر عمومیت‌پذیری روش را در مقایسه با روش این مقاله کاهش داده و باعث می‌شود که روش مقاله‌ی [۶۰] شانس کم‌تری برای نشان دادن عمل‌کرد مناسب روی داده‌ی جدید خارج از مجموعه‌ی داده‌ی CHB MIT داشته باشد.

جدول (۳) - مقایسه‌ی نتایج این مقاله با نتایج مقالات شاخص

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

لازم به ذکر است که در جدول (۳) برای فراهم ساختن امکان مقایسه، مفاهیم افق پیش‌بینی تشنج و دوره‌ی پیش‌بینی تشنج بر اساس تعریف نخست که پیش از این ذکر شد ارائه شده است. بر مبنای این تعریف، اگر چه SPH طولانی‌تر مطلوب است، اما طول این بازه در بیش‌تر پژوهش‌های فعلی محدود به حداکثر ۵ دقیقه در نظر گرفته می‌شود. در مقابل، زیاد بودن طول SOP مطلوب نیست و دلیل آن 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 می‌شود که حساسیت و نرخ پیش‌بینی نادرست به ترتیب افزایش و کاهش یابند و به همین دلیل در بسیاری از مقالات نظیر [۶۰]، این بازه طولانی در نظر گرفته شده تا نتایج

^۱ Bag-of-Waves (BoW)

^۲ Short-Time Fourier Transform (STFT)

^۳ Continuous Wavelet Transform (CWT)

^۴ اظهار روش ارزیابی این مقاله نسبت به روش‌های متداول قدری متفاوت است. متأسفانه جزئیات در این مقاله ذکر نشده اما جداول نشان می‌دهند که طول بازه‌ی SOP برای اکثر بیماران در حدود ۶۰ دقیقه بوده است

- using EEG signals," *Computers in biology and medicine*, 2018.
- [8] 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.
- [9] W. Singer, "Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations?," *Neuron*, vol. 24, pp. 49-65, 1999.
- [10] X.-J. Wang, "Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition," *Physiological reviews*, vol. 90, pp. 1195-1268, 2010.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] E. Van Diessen, T. Numan, E. Van Dellen, A. W. Van Der Kooi, 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] C. W. J. Granger, "Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral

نیز کیفیت راضی‌کننده نیست. نمودارهای ارائه شده در مقاله که حاصل از نمایش نمونه‌ها در فضای بعد پایین با ابزار t-SNE هستند، عمل کرد خوب ویژگی استخراج شده در تفکیک Pre-ictal از ictal را تایید می‌کنند. در ادامه، ارزیابی بر اساس رویکرد بر مبنای بازه نیز انجام شده و نتایج تشخیص با مقالات پیشین مقایسه شده است که این مقایسه نیز حاکی از عمل کرد خوب روش پیشنهادی می‌باشد.

در مساله‌ی پیش‌بینی تشنج، رویکردهای یادگیری بدون سرپرست^۱ کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است. این ایده که در طول 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 از پژوهش‌های پیشین نتایج جالبی به همراه داشته است. با این مقدمات، یکی از راه‌های ادامه‌ی این پژوهش می‌تواند بررسی مسیر بردارهای ویژگی استخراج شده در فضاهای بعد پایین به کمک روش‌هایی مانند خوشه‌بندی طیفی باشد.

۵- مراجع

- [1] K. J. Friston, "Functional and effective connectivity: a review," *Brain connectivity*, vol. 1, pp. 13-36, 2011.
- [2] S. S. Viglione and G. O. Walsh, "Proceedings: Epileptic seizure prediction," *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 39, p. 435, 1975.
- [3] D. S. Bassett and O. Sporns, "Network neuroscience," *Nature neuroscience*, 2017.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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

^۱ Spectral Clustering

^۱ Un-Supervised

^۲ Clustering

- patients," *Physical Review E*, vol. 67, p. 021912, 2003.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] K. Gadhoumi, 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] K. Gadhoumi, 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.
- [40] 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.
- [41] P. Mierlo, M. Papadopoulou, E. Carrette, P. Boon, S. Vandenbergh, 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- methods," *Econometrica: Journal of the Econometric Society*, pp. 424-438, 1969.
- [20] 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.
- [21] L. Pollonini, U. Patidar, N. Situ, R. Rezaie, A. C. Papanicolaou and G. Zouridakis, "Functional connectivity networks in the autistic and healthy brain assessed using Granger causality," 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology, pp. 1730-1733, 2010.
- [22] 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.
- [23] D. Marinazzo, W. a. C. H. Liao and S. Stramaglia, "Nonlinear connectivity by Granger causality," *Neuroimage*, vol. 58, pp. 330-338, 2011.
- [24] 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.
- [25] S. L. Bressler and A. K. Seth, "Wiener--Granger causality: a well established methodology," *Neuroimage*, vol. 58, no. 2, pp. 323-329, 2011.
- [26] K. Seth, A. B. Barrett and L. Barnett, "Granger causality analysis in neuroscience and neuroimaging," *Journal of Neuroscience*, pp. 3293-3297, 2015.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Z. Rogowski, I. Gath and E. Bental, "On the prediction of epileptic seizures," *Biological cybernetics*, vol. 42, pp. 9-15, 1981.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] F. Mormann, R. G. Andrzejak, T. Kreuz, C. Rieke, P. David, C. E. Elger and K. Lehnertz, "Automated detection of a preseizure state based on a decrease in synchronization in intracranial electroencephalogram recordings from epilepsy

- prediction using intracranial and scalp electroencephalogram," *Neural Networks*, 2018.
- [58] v. d. Maaten and G. Hinton, "Visualizing data using t-SNE," *Journal of machine learning research*, vol. 9, pp. 2579-2605, 2008.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] H. Khan, L. Marcuse, M. Fields, K. Swann and B. Yener, "Focal onset seizure prediction using convolutional networks," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2018.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [45] Osorio and Y.-C. Lai, "A phase-synchronization and random-matrix based approach to multichannel time-series analysis with application to epilepsy," *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 21, p. 033108, 2011.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] Coito, C. M. Michel, P. Mierlo, S. Vulli  moz 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.
- [50] 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.
- [51] H. Shueb, "Application of machine learning to epileptic seizure onset detection and treatment," 2009.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] Geweke, "Measurement of linear dependence and feedback between multiple time series," *Journal of the American statistical association*, vol. 77, pp. 304-313, 1982.
- [56] D. Chicharro, "On the spectral formulation of Granger causality," *Biological cybernetics*, vol. 105, pp. 331-347, 2011.
- [57] N. D. Truong, A. D. Nguyen, L. Kuhlmann, M. R. Bonyadi, J. Yang and O. Kavehei, "Convolutional neural networks for seizure