

پیش‌بینی حملات صرع با استفاده از پردازش سیگنال تغییرات نرخ ضربان قلب

مرتضی پودینه^۱، دانشجوی کارشناسی ارشد؛ مریم محبی^۲، استادیار؛ کوروش قره‌گوزلی^۳، استاد

۱- دانشکده مهندسی برق - دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی - تهران - ایران - morteza.poudineh91@gmail.com

۲- دانشکده مهندسی برق - دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی - تهران - ایران - m.mohebbi@kntu.ac.ir

۳ - گروه مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران - gharagozli@yahoo.com

چکیده: صرع یک ناهنجاری عصبی است که به دلیل طبیعت نامعلوم و ناگهانی آن باعث ناراحتی و رنج جدی در بیمار می‌شود. در این مطالعه یک روش جدید برای پیش‌بینی صرع از طریق آنالیز تغییرات ضربان قلب (HRV) پیشنهاد می‌شود. از آنجایی که افزایش فعالیت عصبی نورون‌ها در دوره preictal بیماری صرع بر روی سیستم عصبی ارادی تاثیر می‌گذارد و سیستم عصبی ارادی نیز بر روی ضربان قلب تاثیر می‌گذارد می‌توان نتیجه گرفت که تشنج از طریق مانیتور کردن HRV قابل پیش‌بینی است. در روش پیشنهادی ۱۲ ویژگی از سیگنال HRV در حوزه‌های زمان، فرکانس، زمان-فرکانس و غیر خطی برای پیش‌بینی تشنج صرعی استخراج شده است. برای تشخیص ناهنجاری از الگوریتم کنترل فرآیند آماری چند متغیره (MSPC) استفاده شده است. الگوریتم ارائه شده بر روی پایگاه داده بومی متشکل از ۱۷ بیمار ارزیابی شده است و نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که روش پیشنهادی قادر است با دقت ۸۸/۲٪ حملات صرع را پیش‌بینی کند. از نظر عملی با توجه به سهولت اخذ سیگنال HRV، الگوریتم پیشنهادی نسبت به الگوریتم‌هایی که با استفاده از پردازش سیگنال‌های مغزی (EEG) به پیش‌بینی صرع می‌پردازند، امیدوارکننده تر است.

واژه‌های کلیدی: تغییرات ضربان قلب، پیش‌بینی، صرع، کنترل فرآیند چند متغیره.

Epileptic Seizure Prediction Using Heart Rate Variability Signal analysis

M. Poudineh¹, Msc Student; M. Mohebbi², Assistant Professor; K. Gharagozli³, Professor

1- Department of Biomedical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran, Email: morteza.poudineh91@gmail.com

2- Department of Biomedical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran, Email: m.mohebbi@kntu.ac.ir

3- Neuroscience Group, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Email: gharagozli@yahoo.com

Abstract: Epilepsy is a neural disorder with unknown nature and epileptic patients suffer from the consequences of unexpected seizures. In this paper, we proposed a new method to predict epileptic seizures using heart rate variability (HRV) signal analysis. During preictal period of epilepsy, increasing in nervous activities of neurons affects the autonomic nervous system that disturbs heart rates. Therefore, epileptic seizures can be predicted through HRV monitoring. In our method, we extracted 12 features of HRV signal from different domains: time, frequency, time-frequency and non-linear domain. We used Multivariate Statistical Process Control (MSPC) algorithm for anomaly detection which is able to detect anomalies that cannot be detected by monitoring each variable independently. This algorithm has been applied to the clinical data collected from 17 patients. The obtained results demonstrated that the proposed method can predict seizure onset with an accuracy of 88.2%. The proposed HRV-based seizure prediction algorithm is more promising than the conventional EEG-based methods from the viewpoint of practical use.

Keywords: Heart rate variability, prediction, epilepsy, multivariate statistical process control.

تاریخ ارسال مقاله: ۱۳۹۶/۰۷/۰۵

تاریخ اصلاح مقاله: ۱۳۹۷/۰۳/۰۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۳/۲۳

نام نویسنده مسئول: مریم محبی

نشانی نویسنده مسئول: ایران - تهران - دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی - دانشکده مهندسی برق.

۱- مقدمه

صرع یکی از بیماری‌های رایج است که در هر سال از بین ۱۰۰ هزار نفر، ۶۸/۸ نفر به آن دچار می‌شوند [۱]. سن شروع این بیماری نیز از اهمیت خاصی برخوردار است. بروز صرع قبل از ۶ ماهگی حاکی از ضایعات شدید مغزی می‌باشد. امروزه بیماری صرع را به دلایلی از جمله روابط اجتماعی، تحصیلی، ازدواج، فعالیت‌های شغلی و... در زمره بیماری‌های اجتماعی به شمار می‌آورند. با وجود معرفی داروهای ضد صرع در سال‌های اخیر، یک سوم بیماران که از صرع رنج می‌برند، همچنان دارای حملات صرعی هستند. هر چند زمانی که این تشنج‌ها به خوبی کنترل شوند، بازهم کیفیت زندگی به صورت قابل ملاحظه‌ای به علت اضطراب‌های ناشی از طبیعت غیرقابل پیش‌بینی تشنج‌ها و عواقب آن، پایین می‌آید [۲].

پس از آن که علت تشنج، صرع تشخیص داده شد، مرحله بعدی تشخیص و پیش‌بینی شروع تشنج می‌باشد. شروع تشنج‌های صرعی می‌تواند با تشخیص سیگنال‌های قبل از اولین حمله (preictal)، پیش‌بینی شود. تاکنون روش‌های مختلفی برای پیش‌بینی صرع از طریق سیگنال الکتروانسفالوگرام (EEG) ارائه شده است. در مقاله [۳] با استفاده از هیستوگرام فواصل عبور از صفر سیگنال EEG و بر اساس مدل مخلوط گوسی (GMM)، حساسیت ۸۸٪ برای پیش‌بینی حملات صرعی بر روی پایگاه داده ای متشکل از ۲۰ بیمار به دست آمده و توانسته است به طور میانگین ۲۲/۵ دقیقه قبل حملات را پیش‌گویی کند. در مقاله [۴] الگوریتمی بر اساس آنالیز خود بازگشتی (AR) و دسته بندی کننده ماشین بردار پشتیبان (SVM) برای جداسازی اپیزودهای preictal و interictal (فاصله زمانی بین دو حمله پی در پی) ارائه شده و توانسته است بر روی پایگاه داده Freiburg به حساسیت ۱۰۰٪ دست یابد. در پژوهش دیگری با استفاده از تغییرات ویژگی‌های عمومی و محلی سیگنال EEG که شامل همبستگی فاز بین کانال‌های مختلف و همچنین نوسانات و مشتق سیگنال است، به پیش‌بینی حملات صرعی پرداخته است. این الگوریتم نیز بر روی پایگاه داده Freiburg حساسیت ۹۵/۴٪ را ارائه کرده است [۵]. در الگوریتم دیگری نیز با استفاده از تبدیل والش-هاماردر و آنالیز طیفی مرتبه بالا به تشخیص اپیزودهای preictal پرداخته شده و دقت ۹۱/۹۵٪ به دست آمده است [۶]. همچنین در الگوریتم ارائه شده در مقاله [۷] با استفاده از رویکرد یادگیری تطبیقی حساسیت ۷۳٪ و خصوصیت ۶۷٪ در پیش‌بینی حملات صرعی به دست آمده است. در این‌گونه سیستم‌های پیش‌بینی، یک طبقه‌بندی کننده خودکار و بلادرنگ می‌بایستی اپیزودهای preictal و interictal از سیگنال EEG را از یکدیگر متمایز کند. سیگنال EEG ضبط شده، ورودی این سیستم اتوماتیک بوده و خروجی آن طبقه‌بندی براساس این است که سیگنال EEG به کدام مرحله preictal و interictal صرعی تعلق دارد. اما در ثبت سیگنال EEG بیمار با محدودیت‌هایی مواجه است. از آنجایی که برای پیش‌بینی صرع نیاز به ثبت‌های طولانی مدت از بیمار داریم و ثبت سیگنال EEG برای طولانی مدت دشوار است و موجب ناراحتی بیمار می‌شود، نیاز به پیش‌بینی حملات صرع با استفاده از

سیگنال‌هایی که برای بیمار مزاحمت کمتری داشته باشد، اهمیت بسیاری پیدا می‌کند. در میان سیگنال‌های حیاتی، ثبت سیگنال الکتروکاردیوگرام (ECG) نسبت به ثبت EEG راحت‌تر است. از آنجایی که تشنج‌های صرعی بر فعالیت سیستم عصبی ارادی تأثیر دارند [۸، ۹]، در نتیجه هم بر اعصاب سمپاتیک و هم پاراسمپاتیک اثر می‌گذارد. این شبکه ارادی مرکزی عملکرد قلب را کنترل می‌کند. در بیماران که مبتلا به تشنج هستند، فرض می‌شود که تخلیه‌های صرعی در شبکه ارادی مرکزی منتشر شده و در نتیجه باعث اختلال در عملکرد قلب می‌شود. محققان این عملکرد سیستم عصبی ارادی مرکزی را مسئول نشانه‌های مشاهده شده در دوره‌ی preictal بیماران صرعی می‌دانند.

حملات صرع معمولاً باعث تغییر عملکردهای ارادی ضربان قلب می‌شوند. افزایش ضربان قلب می‌تواند قبل، همزمان یا بعد از تشنج رخ دهد و کاهش ضربان قلب بسیار کمتر در تشنج با منشأهای مختلف دیده می‌شود. ناهنجاری‌های هدایتی در طول تشنج در صرع مقاوم، به نظر رایج می‌آید [۱۰].

در سال‌های اخیر، آنالیز تغییرات ضربان قلب (HRV)، اهمیت زیادی را به عنوان یک تکنیک برای بررسی سیستم عصبی ارادی کسب کرده است. در مقاله [۱۱] با استفاده از بردار پشتیبان تغییرات ضربان قلب را مورد تجزیه و تحلیل قرار داده و با بررسی بر روی ۵ بیمار، ۳ دقیقه قبل از وقوع تشنج، صرع را پیش‌بینی کرده است، در مقاله [۱۲] از سیگنال ECG، سیگنال HRV استخراج و به روش‌های آنالیز حوزه فرکانس، آنالیز حوزه زمان و آنالیز غیر خطی منحنی Poincare مورد تجزیه و تحلیل قرار داده و با حساسیت ۶۱٪ در ۵ دقیقه قبل از شروع تشنج شاهد تغییراتی در سیگنال بوده است. در مقاله [۱۳] با استفاده از نقطه فرآیند مدل‌های غیرخطی دینامیک ضربان قلب با دقت ۷۳/۹۱٪ تشنج را پیش‌بینی کرده است. در مقاله [۱۴] با تجزیه و تحلیل فرکانسی و زمانی با حساسیت ۹۱٪ تشنج‌های صرعی را پیش‌بینی و در مقاله [۱۵] بر اساس آنالیزهای متغیر با زمان، فرکانس انتخابی، خطی و غیرخطی به حساسیت ۸۰-۷۵٪ دست پیدا کرده‌اند.

هدف از این مقاله، معرفی یک روش برای پیش‌بینی صرع از طریق آنالیز HRV است که شامل دو مرحله می‌باشد:

در مرحله اول ویژگی‌های مختلف سیگنال HRV از بیماران مبتلا به صرع استخراج می‌شود. این ویژگی‌ها شامل ویژگی‌های زمانی، فرکانسی، زمان-فرکانس و غیرخطی است. در مرحله دوم، صرع با نشان دادن ناهنجاری‌هایی که ورودی آن ویژگی‌های HRV استخراج شده است، پیش‌بینی می‌شود. در این مرحله از روش کنترل فرآیند آماری چند متغیره (MSPC) که یک روش شناخته شده برای تشخیص ناهنجاری‌ها است، برای پیش‌بینی صرع استفاده می‌کنیم.

در ادامه در بخش دوم این مقاله آنالیز HRV در چهار حوزه زمان، فرکانس، زمان-فرکانس و غیرخطی معرفی می‌شود. سپس در بخش سوم به معرفی روش کنترل چند متغیره و پیش‌بینی صرع می‌پردازیم. در بخش چهارم به الگوریتم پیشنهادی و بررسی نتایج بر روی

می شود $NN50$ می باشد که برابر با تعداد فواصل مجاور هم در هر قطعه از سیگنال که اختلافشان بیشتر از ۵۰ میلی ثانیه است، می باشد.

۲-۲- ویژگی‌های حوزه فرکانس

روش‌های مبتنی بر استخراج ویژگی در حوزه زمان از لحاظ محاسباتی خیلی ساده بوده ولی قادر به تشخیص برهم کنش بین سیستم‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک نمی باشند. مطالعات قبلی نشان داده است که طیف توان سیگنال HRV را می توان به سه باند فرکانسی تقسیم کرد: $VLF (0-0.04 \text{ Hz})$ ، $LF (0.04-0.15 \text{ Hz})$ و $HF (0.15-0.4 \text{ Hz})$. انرژی باند LF مربوط به جزء سمپاتیک سیگنال و انرژی باند HF مربوط به جزء پاراسمپاتیک سیگنال می باشد. توان سیگنال در این باندها با محاسبه سطح زیر منحنی بدست می آید و نسبت بین این دو توان نشاندهنده تعادل سمپاتیک-پاراسمپاتیک در سیگنال می‌باشد. اندازه توان در باندهای LF و HF و نسبت LF/HF مشخصه های خوبی برای تشخیص تغییرات در رفتار سیستم عصبی می باشند [۲۰].

در الگوریتم پیشنهادی در این مقاله ویژگی‌های حوزه فرکانس زیر از چگالی طیف توان (PSD) سیگنال HRV بدست می‌آیند:

$$(1) \text{ توان فرکانس پایین (LF)}$$

$$(2) \text{ توان فرکانس بالا (HF)}$$

$$(3) \text{ نسبت LF به HF (LF/HF)}$$

از آنجا که HRV بین بیماران مختلف تغییرات زیادی دارد، برای مقابله با آن در پارامترهای حوزه فرکانس به جای استفاده از مقادیر LF و HF از مقادیر نرمالیزه شده آن‌ها استفاده می‌کنیم.

$$LFnu = \frac{LF}{TP} \quad (3)$$

$$HFnu = \frac{HF}{TP} \quad (4)$$

که در آن TP نشان دهنده توان کل سیگنال در بازه مورد نظر می‌باشد.

۲-۳- ویژگی‌های زمان - فرکانس

برای محاسبه ویژگی‌های حوزه زمان-فرکانس تابع موجک مادر در زمان شیفت داده شده و در سیگنال HRV ضرب می‌شود که در این الگوریتم از موجک سیمپلت مرتبه ۴ استفاده شده است. برای محاسبه ضرایب فرکانس پایین و بالای آن، موجک تا سطح ۱۱ ادامه یافته و ضرایب آن محاسبه می‌شود.

(۱) WaveCoefLow: ضرایب موجک فرکانس پایین را در فاصله (۰/۱۵-۰/۰۴) محاسبه می‌کند که انرژی سیگنال در فرکانس پایین را نشان می‌دهد.

(۲) WaveCoefHigh: ضرایب موجک فرکانس بالا را در فاصله (۰/۴-۰/۱۵) محاسبه می‌کند که انرژی سیگنال در فرکانس‌های بالا را نشان می‌دهد.

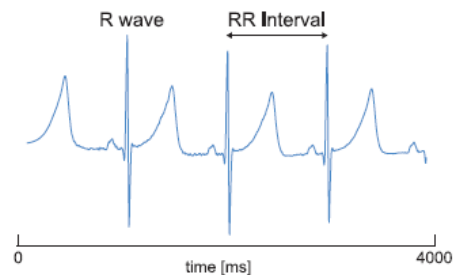
(۳) WaveCoefLow / WaveCoefHigh: نسبت ضرایب موجک فرکانس پایین به ضرایب موجک فرکانس بالا را نشان می‌دهد.

پایگاه داده جمع آوری شده می پردازیم و در نهایت در بخش پنجم جمع بندی را ارائه خواهیم کرد.

۲- آنالیز HRV

همانگونه که در شکل (۱) مشاهده می‌شود یک سیکل ECG شامل موج‌های T, QRS, P است که به فاصله بین دو پیک R فاصله RR می گویند و به نوسان‌های فواصل RR در ECG تغییرات نرخ ضربان قلب (HRV) می‌گویند که ویژگی‌های این سیگنال نشان دهنده‌ی فعالیت سیستم عصبی ارادی است.

از آنجایی که HRV فعالیت سیستم عصبی را نشان می‌دهد، از آنالیز آن برای نشان دادن استرس، خواب‌آلودگی و بیماری‌های قلبی استفاده می‌شود [۱۶-۱۹]. ویژگی‌های سیگنال HRV که در این مقاله برای پیش‌بینی صرع استفاده شده است از حوزه های مختلف زمان، فرکانس، زمان-فرکانس و غیرخطی استخراج شده اند و در ادامه به توصیف آنها می پردازیم.



شکل (۱) نمونه‌ای از یک سیگنال ECG و فاصله RR [۱۴].

۲-۱- ویژگی‌های حوزه زمان

ساده ترین روشهای آنالیز و ارزیابی نرخ ضربان قلب، اندازه گیری های حوزه زمان می باشند. در الگوریتم پیشنهادی پارامترهای حوزه زمان زیر از فاصله RR محاسبه می‌شود:

(۱) میانگین فواصل RR موجود در هر قطعه از سیگنال (Mean)

(۲) انحراف معیار فواصل RR (SDNN) بصورت زیر تعریف می‌شود:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^N (RR_j - \overline{RR})^2} \quad (1)$$

که در آن RR_j مقدار زامین فاصله RR و N تعداد کل فواصل RR و \overline{RR} میانگین فواصل RR را نشان می‌دهد.

(۳) جذر میانگین مربعات اختلافات فواصل RR متوالی (RMSSD) که بصورت زیر بیان می‌شود:

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^{N-1} (RR_{j+1} - RR_j)^2} \quad (2)$$

(۴) واریانس فواصل RR (Variance) که توان کل سیگنال را نشان می‌دهد.

(۵) پارامتر دیگری که از اختلافات فواصل RR متوالی محاسبه

۲-۴- تحلیل نوسان دترند شده (DFA)

از آنجا که سیستم قلبی - عروقی خیلی پیچیده تر از یک سیستم خطی عمل کرده و رفتار غیر ایستا از خود نشان می‌دهد، علاوه بر ویژگی‌های زمان-فرکانس، تحلیل غیرخطی که نشان دهنده خصوصیات دینامیکی آشوب‌ناک در سیگنال HRV است را نیز بررسی می‌کنیم.

از تحلیل DFA برای کمی کردن خصوصیات فرکتال سیگنال فواصل RR کوتاه مدت استفاده می‌شود [۲۱-۲۲]. برای محاسبه DFA در ابتدا، از سری‌های زمانی فواصل RR طبق رابطه (۵) انتگرال (سیگما) گرفته می‌شود:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (RR(i) - RRave) \quad (5)$$

که در آن $y(k)$ ، k امین مقدار سیگما گرفته شده است [۲۲]. $RR(i)$ ، i امین فاصله RR است و $RRave$ میانگین فواصل RR روی کل سری است. سپس سری زمانی سیگما گرفته شده به پنجره‌هایی به طول مساوی n تقسیم می‌شود، در هر پنجره با طول n ، یک خط با حداقل مربع خطا روی دیتا RR منطبق می‌شود که ترند را در آن پنجره نشان می‌دهد. اگر این تکه خط‌های راست را با $y_n(k)$ نشان دهیم، طبق رابطه (۶) با کم کردن آن از سری زمانی سیگما گرفته شده در هر پنجره یک سری زمانی ترند شده بدست می‌آید:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (6)$$

از فاکتور $F(n)$ به عنوان یک ویژگی استفاده می‌شود [۲۲]. در این الگوریتم مقدار n برابر با ۵۰ در نظر گرفته شده است.

۳- کنترل فرآیند چند متغیره

پس از آنکه ویژگی‌های حوزه‌های مختلف از سیگنال HRV، استخراج شد، به منظور تحلیل و مونیتورینگ این ویژگی‌ها و استخراج حالت‌های ناهنجار قبل از وقوع حملات صرعی، از کنترل فرآیند چند متغیره استفاده می‌شود. همانطور که قبلاً عنوان شد، زمانی که تشنج رخ می‌دهد سیگنال HRV و ویژگی‌های استخراج شده یک حالت ناهنجار و خارج از کنترل از خود نشان می‌دهند ما به وسیله کنترل فرآیند چند متغیره سعی در شناسایی این ناهنجاری‌ها قبل از وقوع تشنج یا همان حالت preictal داریم. در حقیقت الگوریتم MSPC یک تکنیک مناسب برای مانیتور کردن فرآیندهای چند متغیره است که در آن تغییرات در همبستگی میان ویژگی‌های استخراج شده با استفاده از آنالیز مولفه اصلی (PCA) مدل می‌شود. در بسیاری از موارد که تحلیل هر کدام از ویژگی‌ها به تنهایی نمی‌تواند رفتار خارج از نرمال سیستم را آشکار سازد، الگوریتم MSPC قادر است ناهنجاری‌های به‌وجود آمده را تشخیص دهد و برای پیدا کردن چنین تغییراتی دو شاخص آماری T^2 و Q ، به صورت همزمان مانیتور می‌شوند [۱۴]. در ادامه این بخش الگوریتم MSPC استفاده شده برای بررسی تغییرات سیگنال HRV قبل از وقوع حمله را به اختصار بیان می‌کنیم:

فرض کنید $x_n = \{x_{n,1}, x_{n,2}, \dots, x_{n,M}\}^T$ بردار ویژگی استخراج شده از سیگنال HRV باشد که در آن $x_{n,m}$ ، n -امین نمونه از m -امین ویژگی HRV می‌باشد. همچنین $X \in R^{N \times M}$ ماتریس است که n امین ردیف آن برابر با x_n^T است. ماتریس $X \in R^{N \times M}$ ماتریس داده نرمال می‌باشد که در آن i -امین ردیف با i -امین نمونه $X_i \in R^N$ برابر است.

برای بدست آوردن دو عامل کنترلی Q و T^2 ، ماتریس X با روش تجزیه مقادیر منفرد (SVD)، به بردارهای U, Σ, V تجزیه می‌شود که در آن ماتریس‌های U و V ماتریس‌هایی متعامد هستند. ستون‌های ماتریس U بردارهای ویژه یک متعامد ماتریس XX^T و ستون‌های ماتریس V بردارهای ویژه یک متعامد ماتریس $X^T X$ می‌باشند و Σ یک ماتریس قطری است که عناصر روی قطر آن مقادیر منفرد غیر صفر ماتریس XX^T یا $X^T X$ می‌باشند.

ماتریس X به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$X = U \Sigma V^T = [U_R \ U_0] \begin{bmatrix} \Sigma_R & 0 \\ 0 & \Sigma_0 \end{bmatrix} [V_R \ V_0] \quad (5)$$

که U یک ماتریس تکین سمت چپ و V یک ماتریس تکین سمت راست می‌باشد. با استفاده از آنالیز مولفه‌های اصلی (PCA) و با در نظر گرفتن مقادیر منفرد صفر ماتریس X ، مولفه‌هایی از مجموعه داده را که بیشترین تاثیر در واریانس را دارند حفظ می‌کنیم. در PCA ماتریس بارگذاری $V_R \in R^{M \times R}$ به عنوان ماتریس تکین سمت راست X بدست می‌آید. فضای ستون V_R یک زیر فضا است که توسط مولفه‌های اصلی انتخاب شده و همبستگی بین مقادیر را نشان می‌دهد. در اینجا N و M به ترتیب تعداد نمونه‌ها و تعداد ویژگی‌ها را نشان می‌دهد و R تعداد مولفه‌های اصلی در مدل PCA را نشان می‌دهد.

ماتریس T_R تصویر ماتریس X بر روی این زیر فضاها است که به صورت زیر بدست می‌آید:

$$T_R = X V_R \quad (7)$$

ماتریس X می‌تواند به صورت زیر بازسازی یا تخمین زده شود:

$$\hat{X} = T_R V_R^T = X V_R V_R^T \quad (8)$$

با فشرده سازی اطلاعاتی، مقداری اطلاعات از دست می‌رود که خطا به صورت زیر بدست می‌آید:

$$E = X - \hat{X} = X(I - V_R V_R^T) \quad (9)$$

با استفاده از خطا، Q آماری (یکی از عوامل کنترلی) به صورت زیر تعریف می‌شود [۱۴]:

$$Q = \sum_{m=1}^M (x_m - \hat{x}_m)^2 = x^T (I - V_R V_R^T) x \quad (10)$$

فاصله مربعی بین نمونه و زیر فضایی که توسط مولفه‌های اصلی به وجود آمده است را نشان می‌دهد.

دادن ناهنجاری می‌شوند تشخیص بدهد و از طرف دیگر اگر بسیار بزرگ باشد داده‌های نویزی را هم مورد مطالعه قرار می‌دهد و باعث می‌شود که دقت پیش‌بینی پایین بیاید. از این رو باید در انتخاب R دقت بسیاری داشت، ما مقدار R را با درصد اطمینان ۹۵ درصد طبق رابطه زیر محاسبه می‌کنیم:

$$C_r = \frac{\sigma_{t_r}^2}{\sum_{m=1}^M \sigma_{t_m}^2} \quad (12)$$

که در آن C_r نرخ داده‌ایی که توسط Γ امین مولفه اصلی از داده اولیه بدست آمده است را نشان می‌دهد. تابع نسبت تجمعی تا Γ امین مولفه اصلی به صورت زیر محاسبه می‌شود

$$P_r = \sum_{m=1}^r C_r = \frac{\sum_{m=1}^r \sigma_{t_m}^2}{\sum_{m=1}^M \sigma_{t_m}^2} \quad (13)$$

در این مقاله مقدار $R=10$ بدست آمده است.

در شکل‌های (۲) تا (۵) ویژگی‌های HRV استخراج شده از دوره Preictal بیمار شماره ۱۲ و در شکل‌های (۶) تا (۹) ویژگی‌های استخراج شده از همان بیمار در دوره Interictal را مشاهده می‌کنیم. دقت کنید که محور افقی بر اساس نمونه است که این نمونه‌ها بیانگر شماره HRV استخراج شده از سیگنال ECG می‌باشد. همان گونه که

جدول ۱) مشخصه‌های بیماران در پایگاه داده جمع‌آوری شده

| نوع صرع | طول ثابت interictal(min) | سن | جنسیت | بیمار |
|------------|--------------------------------|----|-------|-------|
| جزیی | ۱۳۵ | ۳۵ | مرد | ۱ |
| جزیی | ۳۵ | ۲۷ | مرد | ۲ |
| جزیی | ۳۰ | ۲۰ | مرد | ۳ |
| کلی | ۷۸ | ۲۶ | مرد | ۴ |
| جزیی | ۴۳ | ۲۵ | زن | ۵ |
| جزیی | ۹۵ | ۲۳ | مرد | ۶ |
| جزیی | ۴۵ | ۲۲ | مرد | ۷ |
| جزیی | ۳۰ | ۹ | مرد | ۸ |
| جزیی | ۴۳ | ۴۷ | مرد | ۹ |
| کلی | ۱۰۲ | ۳۰ | زن | ۱۰ |
| جزیی | ۸۶ | ۳۵ | مرد | ۱۱ |
| جزیی | ۳۲ | ۱۶ | مرد | ۱۲ |
| کلی | ۲۷ | ۱۹ | زن | ۱۳ |
| جزیی | ۲۸ | ۴۱ | مرد | ۱۴ |
| جزیی | ۲۳ | ۱۴ | مرد | ۱۵ |
| کلی | ۴۷ | ۱۵ | زن | ۱۶ |
| جزیی | ۹۲ | ۳۳ | زن | ۱۷ |

علاوه بر Q برای نشان دادن ناهنجاری‌ها در زیر فضای ایجاد شده توسط مولفه‌های اصلی از T^2 Hoteling's استفاده می‌شود که به صورت زیر تعریف می‌شود [۱۴]:

$$T^2 = \sum_{r=1}^R \frac{t_r^2}{\sigma_{t_r}^2} = x^T V_R \Sigma_R^{-2} V_R^T x \quad (11)$$

که σ_{t_r} انحراف معیار Γ امین t_r را نشان می‌دهد. T^2 فاصله ماهالانویس از مبدا در زیر فضایی که توسط مولفه‌های اصلی ایجاد شده است را نشان می‌دهد. الگوریتم کنترل فرآیند چند متغیره وقتی که هر کدام از مولفه‌های آماری T^2 و Q بیشتر از مقدار از پیش تعیین شده کنترلی بشوند یک ناهنجاری را تشخیص می‌دهند.

در روش پیشنهادی، برای پیش‌بینی حملات صرع ۱۵ دقیقه قبل از تشنج را به عنوان preictal در نظر گرفته و ویژگی‌های HRV را در دو حالت preictal و interictal استخراج می‌کنیم. سپس با اعمال الگوریتم ذکر شده، ناهنجاری را تشخیص می‌دهیم.

۴- روش پیشنهادی

۴-۱- پایگاه داده مورد استفاده

داده‌های مورد استفاده در این مقاله از بخش Monitoring Video بیمارستان لقمان تهران تهیه شده است که شامل ثبت ۲ ساعته ۶۴ کاناله سیگنالهای حیاتی بیماران است و یکی از کانال‌های آن مربوط به لید ۲ سیگنال ECG می‌باشد. در این پایگاه داده جمع‌آوری شده، صرع و زمان رخ دادن آن توسط تیم پزشکی مشخص شده است. در جدول ۱ بیماران و نوع صرع آن‌ها ارائه شده است. این پایگاه داده شامل ۵۱ اپیزود Interictal به طول ۱۴/۶۵ ساعت و ۲۶ اپیزود Preictal است. در روش پیشنهادی برای پیش‌بینی حملات صرع ۱۵ دقیقه قبل از تشنج را به عنوان Preictal در نظر گرفته و ویژگی‌های HRV را در دو حالت preictal و interictal بدست آورده‌ایم.

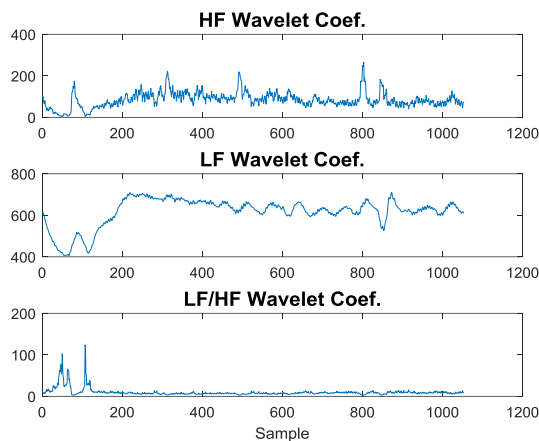
۴-۲- الگوریتم پیش‌بینی صرع و نتایج بدست آمده

برای پیش‌بینی حملات صرع ابتدا با استفاده از الگوریتم Pan_Tompkin موج R استخراج شده و از کنار هم قرار دادن فواصل RR سیگنال HRV استخراج می‌شود. سپس ۱۲-ویژگی مختلف زمانی، فرکانسی، زمان-فرکانس و غیرخطی استخراج می‌شود و این ویژگی‌ها به صورتی نرمالیزه می‌شوند که میانگین آن‌ها صفر و انحراف از معیار آن‌ها یک باشد و در نهایت توسط الگوریتم MSPC، ناهنجاری‌های مربوط به تشنج آشکار می‌شود.

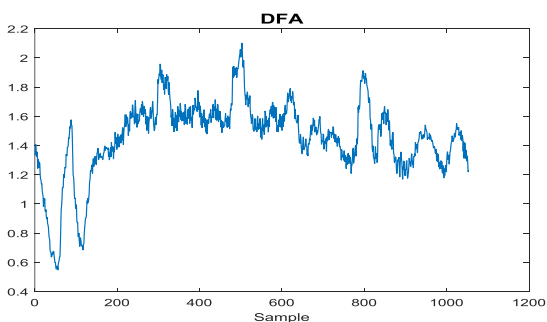
تعداد مولفه‌های اصلی R را، باید با دقت انتخاب کرد. وقتی که R کوچک باشد، مدل PCA نمی‌تواند داده‌های مهمی را که باعث تشخیص

به تشخیص ناهنجاری نبوده و عامل کنترلی Q نسبت به عامل T^2 عامل قوی‌تری است در شکل (۱۱) مشاهده می‌کنیم که عامل کنترلی T^2 نتوانسته در یکی از اپیزودهای Preictal ناهنجاری را تشخیص بدهد. در شکل (۱۲) این دو عامل کنترلی برای دوره Interictal، نشان داده شده است و همانطور که انتظار می‌رود هیچ ناهنجاری در این دوره تشخیص داده نشده است.

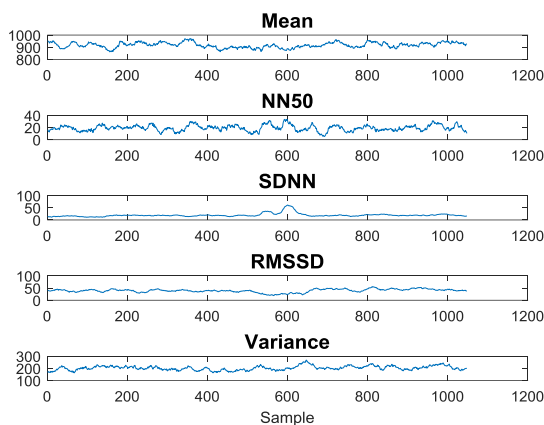
الگوریتم ارائه شده برای پیش‌بینی صرع، بر روی پایگاه داده‌ای



شکل ۴) ویژگی‌های تبدیل موجک استخراج شده از HRV در دوره Preictal بیمار ۱۲



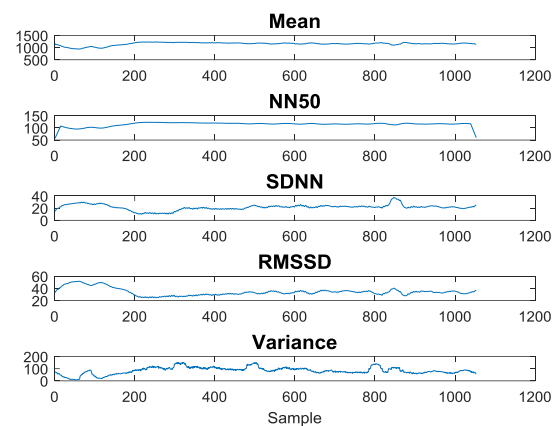
شکل ۵) ویژگی DFA استخراج شده از HRV در دوره Preictal بیمار ۱۲



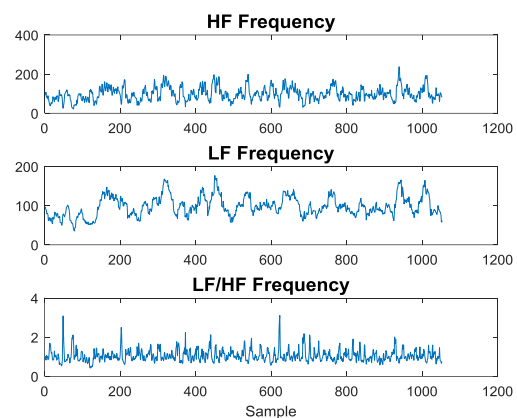
شکل ۶) ویژگی‌های زمانی استخراج شده از HRV در دوره Interictal بیمار ۱۲

در این شکل‌ها مشاهده می‌کنیم تغییرات ویژگی‌های استخراج شده از سیگنال HRV در حالت preictal نسبت به حالت interictal با یکدیگر متفاوت هستند. نکته مهم اینجاست که پیش‌بینی حملات صرع تنها با مونیتور کردن یکی از ویژگی‌های استخراج شده امکان‌پذیر نمی‌باشد و برای داشتن نتیجه قابل قبول می‌بایستی ارتباط بین ویژگی‌های استخراج شده را قبل از وقوع حمله مونیتور کرد.

برای تشخیص ناهنجاری در دوره preictal همان‌طور که گفته شد از دو عامل کنترلی استفاده کردیم و نتایج آن را در شکل (۱۰) مشاهده می‌کنیم. در این شکل، مقادیر T و Q دوره preictal را به ترتیب با دو آستانه‌ای T میانگین و Q میانگین که از دوره interictal بدست آورده‌ایم، مقایسه می‌کنیم و اگر به مدت ۱۵ ثانیه متوالی مقدار آن‌ها از حد آستانه بیشتر بود آن را به عنوان یک آلارم برای پیش‌بینی تشنج در نظر می‌گیریم. در شکل (۱۰) محدوده‌ای رنگ شده، بازه زمانی ۱۵ ثانیه‌ای قبل از آلارم را نشان می‌دهند. ما با کمک تشخیص ناهنجاری در دوره preictal قادر به پیش‌بینی کردن تشنج‌های صرع خواهیم بود. دو عامل کنترلی T^2 و Q را در اپیزودهای مختلف Preictal بررسی کردیم و متوجه شدیم که عامل کنترلی T^2 در برخی از اپیزودها قادر

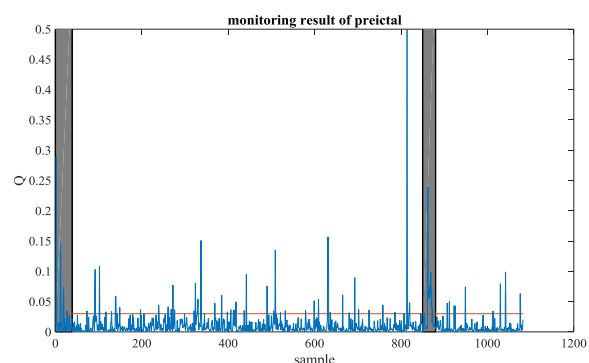
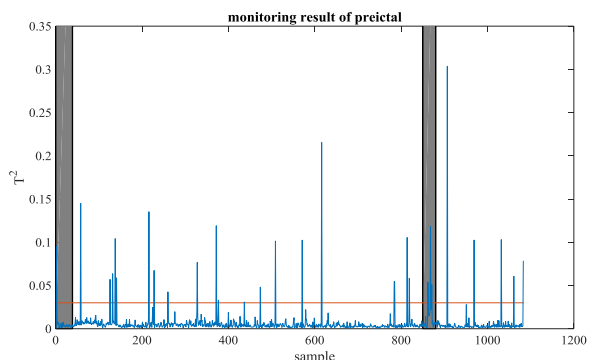


شکل ۲) ویژگی‌های زمانی استخراج شده از HRV در دوره Preictal بیمار ۱۲

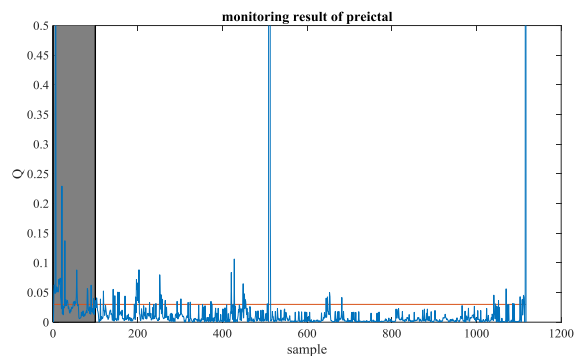
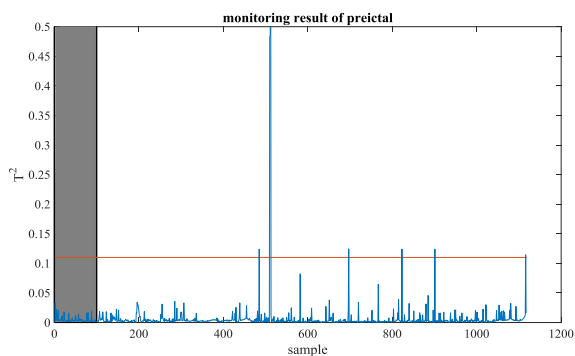


شکل ۳) ویژگی‌های فرکانسی استخراج شده از HRV در دوره Preictal بیمار ۱۲

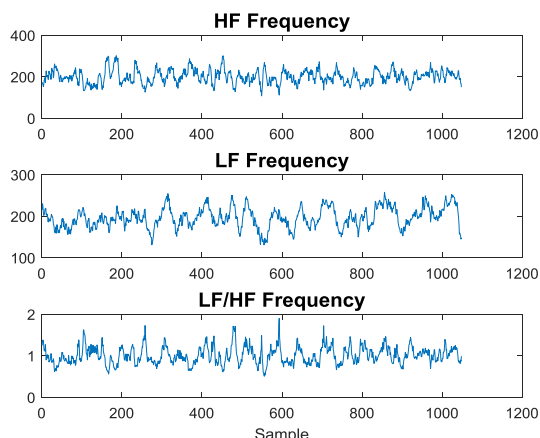
تشنج صرعی را قبل از وقوع آن پیش‌بینی بکنیم. عامل کنترلی Q با دقت ۸۸/۲ درصد و عامل کنترلی T^2 با دقت ۶۴/۷ درصد توانایی تشخیص ناهنجاری را داشته‌اند. این الگوریتم به طور میانگین ۷ دقیقه قبل از شروع تشنج توانایی پیش‌بینی صرع را داشته و مشاهده می‌کنیم که عامل کنترلی Q مولفه‌ای دقیق‌تر نسبت به عامل T^2 است.



شکل ۱۰) نمودار تشخیص ناهنجاری در دوره Preictal در بیمار ۱۲

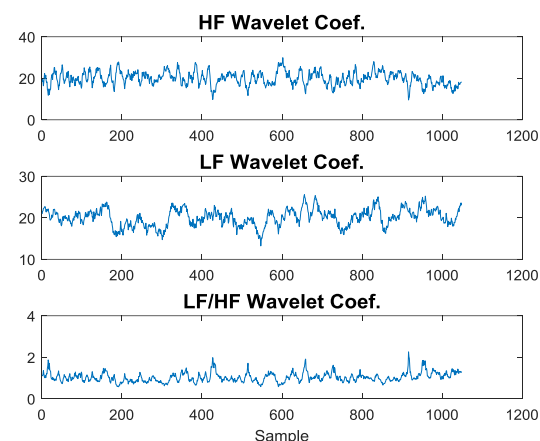


شکل ۱۱) نمودار تشخیص ناهنجاری در دوره Preictal در بیمار ۱



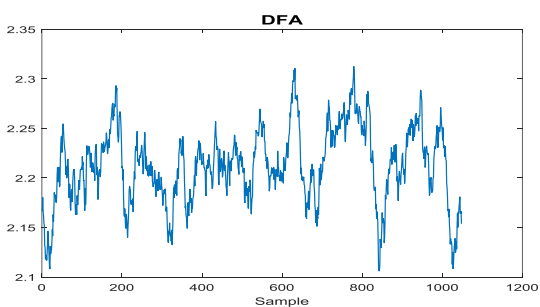
شکل ۷) ویژگی‌های فرکانسی استخراج شده از HRV در دوره

Interictal بیمار ۱۲



شکل ۸) ویژگی‌های تبدیل موجک استخراج شده از HRV در

دوره Interictal بیمار ۱۲



شکل ۹) ویژگی DFA استخراج شده از HRV در دوره Interictal بیمار

۱۲

متشکل از ۱۷ بیمار که در مجموع شامل ۸۷۹ دقیقه اپیزود Interictal و ۲۵۵ دقیقه اپیزود Preictal است ارزیابی شده است. طبق این الگوریتم ما توانستیم ناهنجاری‌ها در دوره preictal ۱۵ بیمار را درست تشخیص بدیم که این ناهنجاری‌ها در سیگنال نشان دهنده بروز تشنج در زمان‌های بعدی بوده است. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که روش پیشنهادی بر روی ۱۵ بیمار توانسته است به درستی ناهنجاری را تشخیص داد. ما با تشخیص این ناهنجاری‌ها در دوره preictal می‌توانیم

برخی هیچکدام از دو عامل نتوانسته‌اند ناهنجاری را در دوره preictal تشخیص بدهند. در پایگاه داده موجود برای برخی از بیماران بیشتر از یک ثبت در دسترس بوده که نتایج الگوریتم را به صورت جدا برای هر کدام آمده است.

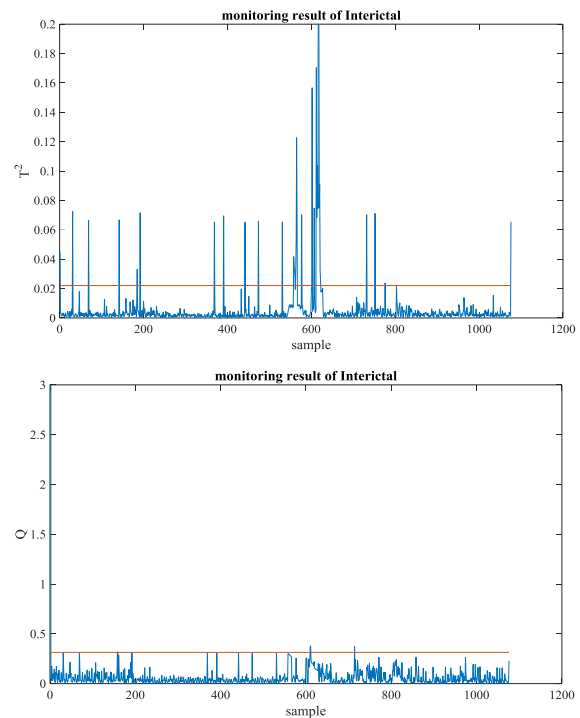
در مرجع [۱۱] ویژگی‌هایی از سیگنال HRV در حوزه زمان و فرکانس استخراج شده است و سپس با استفاده از ماشین بردار پشتیبان یک کلاسه (OCSVM) به آشکارسازی ناهنجاری قبل از وقوع صرع می‌پردازد. به منظور مقایسه روش پیشنهادی در این مقاله با الگوریتم ارائه شده در [۱۱]، این الگوریتم را بر روی پایگاه داده بومی جمع‌آوری شده پیاده‌سازی کردیم. نتایج به دست آمده نشان دادند که این روش قادر است تنها در ۱۲ بیمار و با میانگین زمانی ۵۳ ثانیه قبل از وقوع حمله، حملات صرعی را پیش‌بینی کند. برتری روش ارائه شده در این مقاله با مرجع [۱۱] را می‌توان در استخراج ویژگی‌های حوزه موجک و تحلیل DFA علاوه بر ویژگی‌های زمانی و فرکانسی و همچنین الگوریتم کنترل فرآیند چند متغیره دانست که قادرند ناهنجاری‌های به وجود آمده در سیگنال HRV را قبل از وقوع حمله صرعی شناسایی کنند.

در مرجع [۱۴] نیز الگوریتمی بر اساس ویژگی‌های حوزه زمان و فرکانس سیگنال HRV به همراه کنترل کننده MSPC برای پیش‌بینی حملات صرعی پیشنهاد شده است. نتایج به دست آمده از اعمال این الگوریتم بر روی پایگاه داده بومی جمع‌آوری نشان داد که این روش قادر است در ۱۳ بیمار از ۱۷ بیمار مورد مطالعه حملات صرعی را پیش‌بینی کند که نسبت به روش ارائه شده در این مقاله از دقت کمتری برخوردار است. همچنین از نقطه نظر مدت زمان پیش‌بینی نیز الگوریتم مرجع [۱۴] با میانگین زمانی ۷۵ ثانیه پیش‌بینی را انجام داده است که نسبت به روش ارائه شده در این مقاله مدت زمان کمتری است. بنابراین به نظر می‌رسد استفاده از ویژگی‌های حوزه موجک و همچنین تحلیل نوسانات دترند شده می‌تواند در بهبود کارایی الگوریتم‌های پیش‌بینی حملات صرع مفید واقع شوند.

در ادامه کار سعی خواهیم کرد با افزایش تعداد بیماران موجود در پایگاه داده و همچنین استخراج ویژگی‌های بهتر و موثرتر دقت الگوریتم را بهبود ببخشیم.

سیاس‌گذاری

از زحمات آقای مهندس نعمتی که در جمع‌آوری داده‌های مورد استفاده در این پژوهش کمک بسیاری کرده‌اند تشکر می‌کنیم.



شکل ۱۲) نمودار تشخیص ناهنجاری در دوره Interictal در بیمار ۱

۵- بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه یک روش جدید برای پیش‌بینی تشنج صرع از طریق آنالیز HRV پیشنهاد می‌کند که در آن ناهنجاری‌های موجود در ویژگی‌های HRV قبل از وقوع صرع توسط الگوریتم کنترل فرآیند چند متغیره شناسایی می‌شود. از آنجایی که ضربان قلب به راحتی توسط سنسورهای پزشکی قابل اندازه‌گیری است این روش پیشنهادی می‌تواند در زندگی روزمره مورد استفاده قرار گیرد و شرایط زندگی بیمار را بهبود بخشد و عوارض ناشی از صرع را کاهش دهد.

در این الگوریتم پیشنهادی، ویژگی‌های مختلف زمانی، فرکانسی، زمان فرکانسی و آشوب را از سیگنال HRV استخراج و مشاهده کردیم این ویژگی‌ها در حالت preictal به نسبت حالت interictal حالت نوسانی تری دارند.

با اعمال کردن الگوریتم MSPC بر روی ویژگی‌های بدست آمده توانستیم ناهنجاری را در دوره preictal تشخیص بدهیم و تشنج صرعی را پیش‌بینی کنیم. نتایج حاصل از اعمال این الگوریتم در حالت interictal نشان می‌دهد که هیچ ناهنجاری تشخیص داده نشده است و بیانگر آن است که سیگنال در حالت preictal نسبت به حالت interictal دارای ناهنجاری بیشتری است.

در جدول ۲ نتایج این الگوریتم را برای هر بیمار و همچنین زمانی که الگوریتم قادر به پیش‌بینی تشنج صرعی قبل از وقوع آن است را بر حسب دقیقه نشان داده‌ایم. همانطور که مشاهده می‌کنیم برای بعضی از بیماران عامل کنترلی Q نسبت به عامل T^2 قوی‌تر عمل کرده و در

[5] M. Z. Parvez, and M. Paul, "Seizure Prediction using Undulated Global and Local Features," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 64, no. 1, pp. 208–217, 2017.

[6] S. Sareen, S. K. Sood, and S. K. Gupta, "A Cloud-Based Seizure Alert System for Epileptic Patients That Uses Higher-Order Statistics," *Comput. Sci. Eng.*, vol. 18, no. 5, pp. 56–67, 2016.

[7] S. Wang, W. A. Chaovalitwongse, and S. Member, "Online Seizure Prediction Using an Adaptive Learning Approach," *IEEE Trans. Knowl. Data Eng.*, vol. 25, no. 12, pp. 2854–2866, 2013.

[8] K.S.Eggleston *et al.*, "Ictal tachycardia: The head-heart connection," *Seizure*, vol. 23, pp. 496–505, 2014.

[9] C. Sevencu and J. J. Struijk, "Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy," *Epilepsia*, vol. 51, pp. 725–737, 2010.

[10] D. H. Kerem and A.B. Geva, "Forecasting epilepsy from the heart rate signal," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 43, pp. 230-239, 2005.

[11] K. Fujiwara *et al.*, "Epileptic seizure monitoring by One-Class Support Vector Machine," *2014 Asia-Pacific Signal Inf. Process. Assoc. Annu. Summit Conf. APSIPA 2014*, pp. 5–8, 2014.

[12] S. Behbahani, N. J. Dabanloo, A. M. Nasrabadi, G. Attarodi, C. A. Teixeira, and A. Dourado, "Epileptic Seizure Behaviour from the Perspective of Heart Rate," *Computing in Cardiology*, vol. 39, pp. 117–120, 2012

[13] G. Valenza *et al.*, "Predicting Seizures in Untreated Temporal Lobe Epilepsy using Point-Process Nonlinear Models of Heartbeat Dynamics," *IEEE*, pp. 985–988, 2016.

[14] K. Fujiwara *et al.*, "Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 63, no. 6, pp. 1321–1332, 2016.

[15] K. Schiecke, M. Wacker, D. Piper, and F. Benninger, "Time-variant, Frequency-Selective, Linear and Non-linear Analyses of Heart Rate Variability in Children with Temporal Lobe Epilepsy," *Biomed. Eng. IEEE Trans. (Volume 61, Issue 6)*, vol. 61, no. 6, pp. 1798–1808, 2014.

[16] A. J. Camm *et al.*, "Guidelines heart rate variability—Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use," *Eur. Heart J.*, vol. 115, pp. 354–381, 1996.

[17] R. E. Kleiger *et al.*, "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction," *Amer. J. Cardiol.*, vol. 59, pp. 256–262, 1987.

[18] A. Malliani, "Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain," *Circulation*, vol. 84, pp. 482–492, 1991.

[19] E. Abe *et al.*, "Development of drowsiness detection method by integrating heart rate variability analysis and multivariate statistical process control," *SICE J. Control. Meas. Syst. Integr.*, vol. 9, no. 1, pp. 001–008, Jan. 2016.

[20] J. Carvalho, A. Rocha, I. Santos, C. Itiki, L. Junqueira, and F. Nascimento, "A tool for time-frequency analysis of heart rate variability," *23th IEEE EMBS Conference*, pp. 2574–2577, 2003.

[21] Huikuri, H.V., Makikallio, T.H., Peng, C.K., Goldberger, A.L., Hintze, U. and Moller, M. "Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction," *Circulation*, vol. 101, no.1, pp.47-53, 2000.

[22] Yeh, R., Shieh, J., Han2, Y., Wang, Y., Tseng, S., "Detrended Fluctuation Analyses of shortterm heart rate variability in surgical intensive care units", *Biomedical Engineering Applications, Basis & Communications*, Vol.18, No.2 April 2006.

جدول ۲) نتایج بدست آمده از الگوریتم پیشنهادی بر روی بیماران

| بیمار | Q | T ² | زمان پیش‌بینی قبل از وقوع تشنج (min) |
|-------|---|----------------|--------------------------------------|
| ۱ | ✓ | ✗ | ۱۴ |
| | ✓ | ✗ | ۷ |
| ۲ | ✗ | ✗ | -- |
| ۳ | ✓ | ✗ | ۱۲ |
| ۴ | ✓ | ✓ | ۸ |
| | ✓ | ✓ | ۲ |
| ۵ | ✗ | ✗ | -- |
| ۶ | ✓ | ✗ | ۱۳ |
| | ✓ | ✗ | ۶ |
| ۷ | ✓ | ✓ | ۱۴ |
| | ✓ | ✓ | ۷ |
| ۸ | ✓ | ✓ | ۲ |
| | ✓ | ✗ | ۴ |
| ۹ | ✓ | ✓ | ۱۴ |
| | ✓ | ✓ | ۶ |
| ۱۰ | ✓ | ✓ | ۱۲ |
| | ✓ | ✓ | ۵ |
| ۱۱ | ✓ | ✗ | ۱۴ |
| ۱۲ | ✓ | ✓ | ۴ |
| | ✓ | ✓ | ۱۴ |
| ۱۳ | ✓ | ✗ | ۸ |
| ۱۴ | ✓ | ✓ | ۱ |
| ۱۵ | ✓ | ✗ | ۳ |
| ۱۶ | ✓ | ✓ | ۳ |
| | ✓ | ✓ | ۵ |
| ۱۷ | ✓ | ✗ | ۱۲ |

مراجع

[1] J. Christensen, M. Vestergaard, M. G. Pedersen, C. B. Pedersen, J. Olsen, and P. Sidenius, "Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark," *Epilepsy Research*, vol. 76, pp. 60–65, 2007.

[2] P. A. K. Wan, "Early identification of refractory epilepsy," *N Engl J Med*, vol. 342, no. 5, pp. 314–319, 1997.

[3] A. S. Zandi, R. Tafreshi, M. Javidan, and G. A. Dumont, "Predicting epileptic seizures in scalp EEG based on a variational bayesian gaussian mixture model of zero-crossing intervals," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 60, no. 5, pp. 1401–1413, 2013.

[4] L. Chisci, A. Mavino, G. Perferi, M. Sciarone, C. Anile, and G. Colicchio, "Real-Time Epileptic Seizure Prediction Using AR Models and Support Vector Machines," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, no. 5, pp. 1124–1132, 2010.