



کاربرد بیومارکرهای الکتروفیزیولوژیک مبتنی بر EEG و الگوریتم‌های محاسباتی در مدیریت صرع

نگین شفیعی زاده^{۱*}، فائزه حیدری^۲، هاجر دانش^۱

^۱ گروه برق و مهندسی پزشکی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه شهید اشرفی اصفهانی، اصفهان، ایران

^۲ انجمن علمی دانشجویی، گروه برق و مهندسی پزشکی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه شهید اشرفی اصفهانی، اصفهان، ایران

*نویسنده مسئول: هاجر دانش

چکیده

صرع یکی از شایع‌ترین اختلالات مزمن دستگاه عصبی است که تشخیص به‌موقع آن در انتخاب درمان مناسب اهمیت دارد. الکتروانسفالوگرافی (EEG) رایج‌ترین روش غیرتهاجمی ثبت فعالیت الکتریکی مغز و یکی از ابزارهای اصلی ارزیابی بیماران مبتلا به صرع است. با این حال، طبیعی بودن EEG در برخی بیماران و نبود تخلیه‌های صرعی بین‌حمله‌ای (IEDs) تشخیص را با محدودیت‌هایی مواجه می‌کند. این مطالعه با هدف مرور کاربردهای EEG در تشخیص و مدیریت صرع و بررسی پیشرفت‌های تحلیل سیگنال، مقالات منتشرشده طی سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۲۶ را بررسی کرده است. در این مرور، مبانی نوروفیزیولوژیک صرع، نشانگرهای الکتروفیزیولوژیک، روش‌های پردازش سیگنال، و کاربرد الگوریتم‌های یادگیری ماشین و یادگیری عمیق در تشخیص خودکار تشنج و پایش درمان مرور شد. نتایج نشان می‌دهد ترکیب تحلیل کمی EEG با روش‌های پیشرفته پردازش سیگنال و هوش مصنوعی می‌تواند دقت تشخیص، افتراق انواع تشنج و ارزیابی پاسخ درمان را بهبود بخشد؛ هرچند اعتبارسنجی این روش‌ها در مطالعات استاندارد و جمعیت‌های بزرگ‌تر برای کاربرد گسترده بالینی ضروری است.

واژه‌های کلیدی: صرع، الکتروانسفالوگرافی (EEG)، بیومارکرهای الکتروفیزیولوژیک، پردازش سیگنال، هوش مصنوعی، یادگیری ماشین، یادگیری عمیق.

۱. مقدمه

صرع با شیوع جهانی بیش از ۵۰ میلیون نفر، یکی از شایع‌ترین اختلالات نورولوژیک است که با فعالیتهای الکتریکی غیرطبیعی نورون‌ها مشخص می‌شود. مدیریت این بیماری، به‌ویژه در موارد مقاوم به درمان (DRE^۱)، مستلزم تشخیص دقیق برای تعیین استراتژی‌های درمانی مناسب است [۱]. تأخیر در تشخیص یا مدیریت نادرست، پیامدهای جدی بر کارکردهای شناختی و سلامت روانی بیماران دارد [۲]. بسیاری از بیمارانی که در ابتدا مبتلا به صرع تشخیص داده می‌شوند، مبتلا به آن نیستند. با این حال، برخی مطالعات نشان می‌دهد که تقریباً ۳۰٪ از افرادی که به مراکز جامع صرع برای صرع مقاوم مراجعه می‌کنند، رویدادهای غیرصرعی را تجربه می‌کنند. این رویدادها شامل رویدادهای روان‌زاد، سنکوپ، اختلالات خواب، اختلالات حرکتی و میگرن است [۳]. الکتروانسفالوگرافی (EEG^۲) ابزار اصلی برای پایش فعالیتهای الکتریکی مغز و مدیریت صرع است. با این حال، تحلیل دستی سیگنال‌های EEG به دلیل حجم بالای داده‌ها و پیچیدگی ساختاری، فرآیندی زمان‌بر است و دقت آن به تجربه متخصص بستگی دارد. این وابستگی، محدودیت‌هایی را در سرعت و یکپارچگی تشخیص ایجاد می‌کند [۴]. استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین و شبکه‌های عصبی، امکان استخراج خودکار الگوهای پیچیده از سیگنال‌های EEG را فراهم کرده است که می‌تواند دقت تشخیص را بهبود بخشد [۲]. این مطالعه به بررسی کاربرد سیگنال‌های EEG در مدیریت صرع می‌پردازد. تمرکز اصلی بر ارزیابی بیومارکرهای الکتروفیزیولوژیک شامل تخلیه‌های بین‌حمله‌ای^۳ (IEDs)، نوسانات فرکانس بالا (HFOs)^۴ و کوپلینگ فاز-دامنه^۵ (PAC) است. همچنین، فرآیندهای پردازش سیگنال (پیش‌پردازش، استخراج ویژگی و طبقه‌بندی) و نقش مدل‌های یادگیری عمیق در پیش‌بینی حملات بررسی می‌شوند. در ادامه، کاربرد EEG در ارزیابی اثربخشی دارویی، هدایت مداخلات جراحی و بهینه‌سازی پروتکل‌های تحریک عصبی مورد بحث قرار می‌گیرد. در نهایت، با بررسی چالش‌های موجود، محدودیت‌های توسعه سامانه‌های هوشمند مبتنی بر EEG در مدیریت بالینی صرع تبیین می‌شود.

۲. استراتژی جستجو و معیارهای انتخاب مقالات

در این مطالعه مروری، جستجو در پایگاه‌های داده معتبر شامل PubMed، Scopus و IEEE Xplore انجام شد. به‌منظور بازیابی جامع مطالعات مرتبط، از ترکیبی از کلیدواژه‌های استاندارد در حوزه الکتروانسفالوگرافی و صرع استفاده گردید؛ به‌طوری‌که عبارت جستجو شامل ("EEG" یا "Electroencephalography") و ("Epilepsy" یا "Seizure") و ("Biomarkers" یا "Signal Processing" یا "Machine Learning" یا "Deep Learning") بود. بازه زمانی جستجو از سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۲۶ در نظر گرفته شد تا مطالعات به‌روز و دارای ارتباط بالینی مناسب پوشش داده شوند. معیارهای ورود شامل مقالات اصلی و مروری متمرکز بر پردازش سیگنال EEG، شناسایی بیومارکرهای الکتروفیزیولوژیک نوین، و کاربرد روش‌های محاسباتی از جمله یادگیری ماشین و یادگیری عمیق در تشخیص یا پیش‌بینی تشنج بودند. در مقابل، مقالات همایشی (Conference Papers)، مطالعات غیرانگلیسی‌زبان، و پژوهش‌هایی که فاقد ارزیابی بالینی یا اعتبارسنجی مناسب داده‌های EEG بودند، از فرآیند انتخاب حذف شدند.

¹ Drug Resistant Epilepsy

² Electroencephalogram

³ Interictal Epileptiform Discharges

⁴ High-Frequency Oscillation

⁵ Phase-Amplitude Coupling

۳. مبانی نوروفیزیولوژیک صرع

در طبقه‌بندی نوین ارائه شده توسط ILAE در سال ۲۰۱۷، تشنجه‌ها بر مبنای یک رویکرد سیستماتیک و مبتنی بر ویژگی‌های بالینی، ابتدا بر اساس محل شروع فعالیت اپی‌لپتیک و سپس بر اساس سطح آگاهی و نوع تظاهر بالینی دسته‌بندی می‌شوند. این چارچوب با هدف بهبود دقت تشخیصی و ایجاد زبان مشترک، انواع تشنج را به صورت زیر تعریف می‌کند: تشنج با شروع کانونی (Focal onset seizure): این نوع تشنج ناشی از آغاز فعالیت اپی‌لپتیک در شبکه‌های محدود به یک نیمکره مغز است. این تشنجه‌ها بر اساس وضعیت آگاهی به دو دسته با حفظ آگاهی و با اختلال آگاهی تقسیم می‌شوند و از نظر تظاهر بالینی می‌توانند به صورت حرکتی (نظیر کلونیک، تونیک، میوکلونیک) یا غیر حرکتی (شامل حسی، شناختی، هیجانی یا اتونومیک) بروز یابند. تشنج ژنرالیزه (Generalized onset seizure): در این دسته، فعالیت اپی‌لپتیک از ابتدا شبکه‌های دوطرفه و گسترده مغزی را درگیر می‌کند. این تشنجه‌ها به دو گروه اصلی حرکتی (مانند تونیک-کلونیک، میوکلونیک، آتونیک، تونیک) و غیر حرکتی (absence) تقسیم می‌شوند که معمولاً با اختلال گذرای سطح هوشیاری همراه هستند. تشنج با شروع نامشخص (Unknown onset seizure): در شرایطی که اطلاعات کافی برای تعیین محل شروع تشنج در دسترس نباشد، تشنج در این گروه طبقه‌بندی می‌شود. این دسته‌بندی ماهیت موقتی داشته و با تکمیل داده‌های بالینی یا پاراکلینیکی، امکان باز طبقه‌بندی آن وجود دارد. تشنج کانونی با انتشار دوطرفه (Focal to bilateral tonic-clonic seizure): این نوع تشنج با شروع کانونی در یک نیمکره آغاز شده و در ادامه با انتشار فعالیت اپی‌لپتیک به شبکه‌های دوطرفه مغز، به تظاهر تونیک-کلونیک دوطرفه تبدیل می‌شود. این الگو نشان‌دهنده گسترش فعالیت غیرطبیعی از یک کانون موضعی به کل مغز است [۵]. تشنج زمانی رخ می‌دهد که شلیک نورونی همزمان غیرطبیعی در یک بخش خاص از مغز یا در سراسر مغز وجود داشته باشد. این شبکه‌های غیرطبیعی می‌توانند ناشی از اختلالات ساختاری، عفونی یا متابولیک باشند [۶]. وقوع جداگانه تشنج در یک فرد لزوماً به معنای ابتلای او به صرع نیست، زیرا تشنج می‌تواند تحریک شده باشد، اما تکرار نشود. اصطلاح "فرآیند صرع‌زایی" (Epileptogenic) به مجموعه تغییرات ساختاری، مولکولی و التهابی در مغز اشاره دارد که منجر به افزایش تحریک‌پذیری نورونی و تمایل طولانی‌مدت به تشنجه‌های خودبه‌خودی مکرر می‌شود [۷]. با توجه به ماهیت الکتروفیزیولوژیک حملات صرعی، استفاده از ابزارهایی مانند الکتروانسفالوگرافی برای ثبت و تحلیل فعالیت‌های مغزی، نقش محوری در تشخیص این بیماری دارد. در ادامه، به بررسی تولید و نقش EEG در شناسایی الگوهای صرعی و کاربردهای آن در درمان پرداخته خواهد شد [۲].

۴. سیگنال EEG

۱.۴ تولید سیگنال EEG

EEG تغییرات زمانی میدان الکتریکی مغز را ثبت می‌کند. این میدان از مجموع جریان‌های برون سلولی ناشی از پتانسیل‌های پس‌سیناپسی نورون‌ها به وجود می‌آید. سیگنال EEG در واقع حاصل جمع جبری پتانسیل‌های پس‌سیناپسی نورون‌های هر می قشر مغز است. برای ثبت این سیگنال در سطح پوست سر، این پتانسیل‌ها باید هم‌زمان و هم‌جهت باشند و از طریق پدیده‌ی هدایت حجمی (Volume Conduction) از بافت‌هایی با مقاومت الکتریکی متفاوت (شامل مایع مغزی-نخاعی، جمجمه و پوست) عبور کنند. جمجمه به دلیل مقاومت بالا، باعث پخش فضایی (Spatial smearing) و کاهش دامنه سیگنال می‌شود [۸]. این سیگنال به طور مستقیم با پتانسیل عمل مرتبط نیست، بلکه بازتاب‌دهنده فعالیت سیناپسی تجمعی است که توسط انتقال‌دهنده‌های عصبی برانگیخته می‌شوند [۹].

۲.۴ نقش EEG در تشخیص صرع

در فرآیند تشخیص صرع، سیگنال EEG به عنوان یکی از منابع اصلی برای بررسی فعالیت الکتریکی مغز مورد استفاده قرار می گیرد. در روش های متداول، این سیگنال عمدتاً از طریق تفسیر بصری الگوهای الکتروفیزیولوژیک توسط متخصص ارزیابی می شود، اما این ارزیابی بر پایه شناسایی تغییرات گذرای ناشی از دیپولاریزاسیون های همزمان نورونی در شبکه های قشری است که به صورت الگوهای مشخص در EEG ظاهر می شوند. بر این اساس، EEG بازتابی از دینامیک شبکه های عصبی و ابزاری برای شناسایی ناپایداری های عملکردی در سیستم های تحریکی-مهارتی مغز محسوب می شود. وجود الگوهای تخلیه ای مشخص، به ویژه در زمینه بالینی مناسب، نشان دهنده افزایش همزمانی نورونی و تمایل شبکه به فعالیت های غیرطبیعی بوده و از ارزش تشخیصی بالایی برخوردار است [10]. حساسیت EEG به شدت وابسته به شرایط ثبت و ویژگی های زمانی-فضایی فعالیت های نورونی است. بسیاری از فعالیت های مرتبط با صرع ممکن است به دلیل محدودیت تفکیک مکانی الکترودهای سطحی یا ماهیت عمقی کانون های درگیر، در ثبت های روتین قابل مشاهده نباشند. علاوه بر این، تغییرپذیری دینامیک شبکه های عصبی باعث می شود که الگوهای غیرطبیعی به صورت متناوب ظاهر شوند، که این موضوع احتمال ثبت آن ها را کاهش می دهد. در نتیجه، عدم مشاهده الگوهای مشخص در EEG، به ویژه در ثبت های کوتاه مدت، نمی تواند به عنوان معیار ردکننده برای تشخیص صرع در نظر گرفته شود. این محدودیت ها ضرورت استفاده از ثبت های طولانی مدت و تفسیر نتایج در بستر بالینی را برجسته می سازد [۱۱]. در کنار نقش تشخیصی، EEG ابزار مهمی برای تحلیل سازمان فضایی-زمانی فعالیت های غیرطبیعی مغز نیز محسوب می شود. پیشرفت در روش های مدل سازی معکوس و لوکالیزاسیون منبع، امکان برآورد منشأ قشری سیگنال های ثبت شده را فراهم کرده است. این روش ها با استفاده از مدل های هدایت حجمی و داده های چندکاناله، قادرند توزیع فضایی فعالیت های همزمان نورونی را بازسازی کنند. چنین تحلیل هایی به ویژه در تعیین ناحیه مولد تشنج و بررسی گسترش فعالیت در شبکه های مغزی اهمیت دارند [۱۲]. بر این اساس، EEG در تشخیص صرع از یک ابزار صرفاً مبتنی بر مشاهده الگوها به یک ابزار تحلیلی برای بررسی دینامیک شبکه های عصبی تبدیل شده است. ادغام تفسیر الکتروفیزیولوژیک با روش های کمی و مدل محور، امکان درک دقیق تر مکانیسم های زمینه ای صرع را فراهم می کند. با این حال، بهره برداری مؤثر از این قابلیت ها مستلزم تفسیر چندلایه داده ها و ترکیب آن ها با شواهد بالینی و سایر روش های تصویربرداری عصبی است.

۳.۴ نشانگرهای EEG در صرع

شناسایی نشانگرهای الکتروفیزیولوژیک در سیگنال الکتروانسفالوگرافی یکی از ابزار های اصلی در تشخیص، طبقه بندی و پایش بیماران مبتلا به صرع محسوب می شود. این نشانگرها بیانگر از تغییرات پاتولوژیک در فعالیت نورونی، افزایش تحریک پذیری قشری و اختلال در سازمان یافتگی شبکه های عصبی هستند. در میان نشانگرهای EEG، تخلیه های بین حمله ای (IEDs) از شناخته شده ترین و پرکاربردترین الگوها به شمار می روند. این تخلیه ها به صورت امواج نوک تیز یا کمپلکس های کند-نوک تیز ظاهر شده و نشان دهنده تخلیه همزمان و غیرطبیعی جمعیتی از نورون ها هستند. حضور IEDها به طور قابل توجهی احتمال وجود یک کانون صرعی را افزایش می دهد، اگرچه عدم مشاهده آن ها لزوماً ردکننده صرع نیست [۱۳]. علاوه بر این، نوسانات فرکانس بالا (HFOs) شامل ریپل ها (۸۰-۲۵۰ هرتز) و فست ریپل ها (بیش از ۲۵۰ هرتز)، به عنوان نشانگرهای حساس تری برای شناسایی بافت صرعی شناخته شده اند. این فعالیت ها معمولاً در نواحی اپی لپتوژنیک مشاهده شده و با افزایش تحریک پذیری شبکه های عصبی و بروز حملات صرعی ارتباط دارند [۱۴]. یکی دیگر از نشانگرهای پیشرفته، کوپلینگ فاز-دامنه (PAC) است که بیانگر تعامل بین نوسانات آهسته و سریع مغزی است. تغییر در الگوی PAC می تواند نشان دهنده اختلال در هماهنگی زمانی بین اجزای مختلف شبکه عصبی باشد و در پیش بینی شروع حملات صرعی نیز کاربرد داشته باشد [15]. از منظر تحلیل های شبکه ای، بررسی اتصال پذیری عملکردی (Functional Connectivity) و ساختار شبکه های مغزی نشان داده است که صرع تنها یک اختلال کانونی نیست، بلکه یک بیماری شبکه ای محسوب می شود. تغییر در شاخص هایی مانند همزمانی، انسجام (coherence) و معیارهای نظریه

گراف نیز بیانگر اختلال در ارتباطات عملکردی شبکه‌های مغزی هستند [16]. علاوه بر موارد فوق، تغییرات طیفی در باندهای فرکانسی مختلف (دلتا، تتا، آلفا و گاما) نیز به‌عنوان نشانگرهای مکمل مطرح هستند. برای مثال، افزایش توان در باندهای فرکانسی خاص یا کاهش سازمان‌یافتگی ریتم‌های طبیعی مغز می‌تواند بیانگر اختلال عملکرد شبکه‌های عصبی باشد [13]. در کنار نشانگرهای الکتروفیزیولوژیک، مطالعات نورون‌تیک نشان داده‌اند که برخی تغییرات ژنتیکی می‌توانند بر الگوهای EEG تأثیر بگذارند. جهش در ژن‌های مرتبط با کانال‌های یونی، گیرنده‌های سیناپسی و تنظیم‌کننده‌های رشد نورونی، می‌تواند منجر به تغییر در تحریک‌پذیری نورون‌ها و در نتیجه بروز الگوهای غیرطبیعی در EEG شود. این ارتباط میان نشانگرهای ژنتیکی و EEG، زمینه‌ای جدیدی در پزشکی شخصی‌سازی شده صرع ایجاد کرده است [۱۷].

۴.۴ کاربرد EEG در افتراق صرع

در روند ارزیابی تشخیصی صرع، EEG تنها به تأیید فعالیت‌های غیر طبیعی مغز محدود نمی‌شود، بلکه نقش مهمی در افتراق تشنج‌های صرعی از رویدادهای غیرصرعی ایفا می‌کند. این کاربرد به‌ویژه در شرایطی اهمیت می‌یابد که تظاهرات بالینی فاقد ویژگی‌های کلاسیک بوده یا با طیفی از اختلالات پاروکسیسمال غیرصرعی، همپوشانی داشته باشد. در چنین مواردی، وجود همبستگی زمانی میان تغییرات الکتروفیزیولوژیک مغز و تظاهرات بالینی ثبت‌شده، به‌عنوان یکی از معیارهای اصلی در تأیید ماهیت صرعی حمله در نظر گرفته می‌شود. به‌طور مشخص، ثبت تخلیه‌های صرعی (Epileptiform discharges) همزمان با بروز علائم بالینی، ارزش تشخیصی بالایی داشته و می‌تواند تمایز قابل اعتمادی میان تشنج واقعی و رویدادهای تقلیدی ایجاد نماید. با وجود ارزش تشخیصی EEG، محدودیت‌هایی مانند حساسیت پایین در ثبت‌های کوتاه‌مدت استاندارد و امکان مشاهده یافته‌های الکتروفیزیولوژیک غیراختصاصی، تفسیر مستقل این آزمون را با محدودیت مواجه می‌کند؛ از این رو، یافته‌های این سیگنال باید همواره در کنار شرح حال، معاینه بالینی و سایر یافته‌های پاراکلینیکی ارزیابی شوند. در مقابل، در رویدادهای غیرصرعی، به‌ویژه حملات غیرصرعی روان‌زاد (PNES⁶)، علیرغم بروز حرکات یا تغییرات رفتاری شبه‌تشنجی، معمولاً هیچ‌گونه تغییر همزمان در الگوهای غیر طبیعی مغز در EEG مشاهده نمی‌شود [۱۲]. پایش طولانی‌مدت ویدئو EEG به‌عنوان ابزار مرجع، امکان تحلیل هم‌زمان Semiology و فعالیت الکتریکی مغز را فراهم کرده و در افتراق نهایی میان صرع و سایر اختلالات پاروکسیسمال، از جمله اختلالات مرتبط با خواب یا پدیده‌های حرکتی خوش‌خیم، نقش تعیین‌کننده‌ای دارد. بنابراین، کاربرد این سیگنال در این حوزه نه به‌صورت مستقل، بلکه در کنار داده‌های بالینی، به‌عنوان بخشی از یک رویکرد یکپارچه تشخیصی معنا پیدا می‌کند [۱۸].

۵. مراحل تحلیل و پردازش سیگنال EEG در تشخیص صرع

سیگنال‌های EEG مستعد ایجاد نویز خطوط برق (۵۰ یا ۶۰ هرتز)، حرکت الکتروود و لرزش عضلات هستند [۱۹]. وجود این نویزها می‌تواند تشخیص تشنج‌های صرعی با استفاده از سیگنال‌های EEG را با چالش مواجه کند. بدین منظور مطالعات متعددی برای تشخیص و پیش‌بینی تشنج‌های صرعی بر اساس روش‌های EEG و سایر تکنیک‌ها همراه با تکنیک‌های هوش مصنوعی در حال انجام است [۲۰]. در روش‌های مبتنی بر یادگیری ماشین، ویژگی‌های مورد نیاز برای طبقه‌بندی پس از مرحله پیش‌پردازش و به‌صورت دستی استخراج و انتخاب می‌شوند. این فرایند اگرچه موجب کاهش ابعاد داده و هزینه محاسباتی می‌شود، اما ممکن است بخشی از اطلاعات موجود در سیگنال را حذف کند. در مقابل، در روش‌های یادگیری عمیق، ویژگی‌ها به‌صورت خودکار از سیگنال خام EEG استخراج می‌شوند و در بسیاری از مطالعات، این رویکرد عملکرد بهتری نسبت به روش‌های مبتنی بر ویژگی‌های دستی در طبقه‌بندی سیگنال‌های EEG نشان داده

⁶ Psychogenic Non-Epileptic Seizures

است [21]. علاوه بر این، در یادگیری انتقالی، از شبکه‌های از پیش آموزش‌دیده برای استخراج ویژگی یا مقداردهی اولیه مدل استفاده می‌شود که می‌تواند عملکرد طبقه‌بندی را، به‌ویژه در مجموعه‌داده‌های محدود، بهبود بخشد [22]. برای نمایش جریان کلی تحلیل سیگنال EEG در سامانه‌های تشخیص خودکار صرع، شکل ۱ چارچوب متداول پردازش داده را نمایش می‌دهد. این چارچوب از چهار مؤلفه اصلی شامل دریافت سیگنال، استخراج ویژگی، طبقه‌بندی و ارزیابی عملکرد تشکیل شده است. در گام نخست، سیگنال‌های EEG از طریق الکترودهای قرارگرفته بر سطح پوست سر ثبت می‌شوند و داده‌های چندکاناله حاصل، به عنوان ورودی سامانه تحلیل استفاده میشوند. با توجه به حساسیت سیگنال EEG نسبت به نویزهای فیزیولوژیک و محیطی، پیش از استخراج ویژگی‌ها معمولاً عملیات پیش‌پردازش شامل حذف آرتیفکت‌ها، فیلترگذاری و نرمال‌سازی بر روی داده‌ها اعمال می‌شود تا کیفیت سیگنال برای تحلیل‌های بعدی افزایش یابد. در ادامه، ویژگی‌های مؤثر از حوزه‌های زمانی، فرکانسی، زمان-فرکانس و غیرخطی استخراج می‌شوند. این ویژگی‌ها، از جمله توان باندهای فرکانسی، نرخ تخلیه‌های بین‌حمله‌ای، شاخص‌های آماری، معیارهای آنتروپی و ابعاد فراکتالی، بازنمایی فشرده‌ای از خصوصیات الکتروفیزیولوژیک سیگنال فراهم کرده و مبنای تفکیک الگوهای طبیعی و پاتولوژیک را تشکیل می‌دهند. ویژگی‌های استخراج‌شده یا نمایش‌های آموخته‌شده سپس به طبقه‌بند منتقل می‌شوند تا وضعیت سیگنال از نظر وجود یا عدم وجود فعالیت صرعی تعیین شود. بسته به رویکرد مورد استفاده، این مرحله می‌تواند بر پایه الگوریتم‌های یادگیری ماشین یا معماری‌های یادگیری عمیق انجام گیرد. در نهایت، عملکرد سامانه با استفاده از شاخص‌هایی نظیر Accuracy، Sensitivity، Specificity، Precision، F1-score و Area Under the ROC Curve (AUC) ارزیابی می‌شود تا قابلیت مدل در تشخیص و پیش‌بینی رویدادهای صرعی مورد سنجش قرار گیرد [23]. در مطالعه مروری پیشین، معماری‌های مختلف یادگیری عمیق شامل CNN⁷، 3D-CNN⁸، DAG-CNN⁹، U-Net¹⁰، m-CNN¹¹، FCNet¹² و DNN¹³ از منظر ساختار شبکه، روش‌های پیش‌پردازش، راهبردهای استخراج ویژگی و عملکرد تشخیصی در تشخیص صرع مبتنی بر تصاویر MRI به‌صورت دقیق تحلیل و مقایسه شدند [24].

⁷ Convolutional Neural Network

⁸ Three-Dimensional Convolutional Neural Network

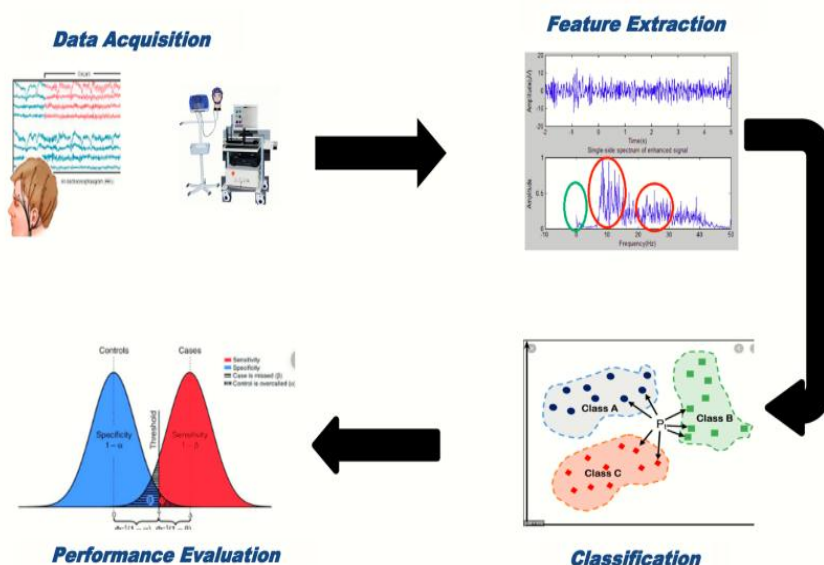
⁹ Directed Acyclic Graph Convolutional Neural Network

¹⁰ U- Convolutional Neural Network

¹¹ Multi-scale Convolutional Neural Network

¹² Fully Connected Network

¹³ Deep Neural Network



شکل ۱: نمودار شماتیک تحلیل سیگنال EEG [23]

۶. EEG در درمان صرع

۱.۶ پایش اثربخشی درمان دارویی

درمان دارویی نخستین خط مقابله با حملات صرعی در بیماران تازه تشخیص داده شده است. با این حال، پاسخ به دارو در میان بیماران بسیار متغیر است. کاهش یا حذف IEDs در EEG پس از مصرف دارو می‌تواند نشانه‌ای از کنترل مؤثر بیماری باشد. در مقابل، تداوم یا شدت بالای این تخلیه‌ها ممکن است نشان‌دهنده مقاومت دارویی یا نیاز به تنظیم دوز باشد. یافته‌های غیرطبیعی در EEG، از جمله الگوهای ژنرالیزه یا چندکانونی، می‌توانند با پاسخ ضعیف‌تر به درمان و احتمال بالاتر مقاومت به درمان مرتبط باشند. علاوه بر این، EEG می‌تواند در انتخاب نوع داروی ضدصرع نیز مؤثر باشد. ترکیب یافته‌های الکتروانسفالوگرافی با ارزیابی بالینی و تصویربرداری مغزی می‌تواند به تصمیم‌گیری درمانی دقیق‌تر منجر شود [۲۵].

۲.۶ درمان صرع بر پایه تحلیل سیگنال EEG

در تحلیل کمی سیگنال EEG، داده‌ی خام الکتروفیزیولوژیک به مجموعه‌ای از ویژگی‌های قابل اندازه‌گیری تبدیل می‌شود که هر کدام بخشی از رفتار دینامیکی شبکه‌های عصبی را توصیف می‌کنند. این ویژگی‌ها می‌توانند در حوزه‌های مختلفی استخراج شوند؛ از جمله ویژگی‌های طیفی مانند چگالی توان در باندهای فرکانسی مختلف (δ ، θ ، α ، β ، γ)، ویژگی‌های زمانی نظیر دامنه و انرژی، و همچنین شاخص‌های غیرخطی مانند آنتروپی و معیارهای پیچیدگی که برای توصیف ماهیت غیرایستای سیگنال به کار می‌روند. در این سطح از تحلیل، تمرکز دیگر صرفاً بر شکل موج سیگنال نیست، بلکه هدف، بازنمایی سیگنال در فضایی است که امکان تفکیک الگوهای پاتولوژیک را فراهم کند. به عنوان مثال، تخلیه‌های صرعی و spikeها در قالب تغییرات مشخص در برخی ویژگی‌ها ظاهر می‌شوند و می‌توان آن‌ها را از فعالیت طبیعی مغز متمایز کرد. این موضوع به‌ویژه زمانی اهمیت پیدا می‌کند که وابستگی‌های پیچیده زمانی-فرکانسی و رفتارهای غیرخطی در سیگنال وجود داشته باشد [۲۶]. در روش‌های مبتنی بر یادگیری عمیق، استفاده همزمان از چند نوع ویژگی و ادغام آن‌ها (feature fusion) باعث می‌شود اطلاعات مکمل از جنبه‌های مختلف سیگنال در اختیار مدل قرار گیرد. این روند دقت شناسایی

الگوهای صرعی را افزایش می‌دهد، زیرا مدل تنها به یک نوع توصیف از سیگنال محدود نمی‌شود و می‌تواند ساختارهای پنهان‌تری را نیز یاد بگیرد. بخشی از این ویژگی‌ها، به‌ویژه آن‌هایی که در بازه‌های پیش‌حمله و بین‌حمله‌ای تغییر می‌کنند، می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی فعالیت غیرطبیعی مغز در نظر گرفته شوند. این نشانگرها بازتابی از تغییرات تدریجی در هم‌زمانی و پایداری شبکه‌های نورونی هستند و به همین دلیل در مطالعات مربوط به پیش‌بینی حملات صرعی اهمیت ویژه‌ای دارند. در نتیجه، تحلیل کمی EEG علاوه بر توصیف وضعیت لحظه‌ای سیگنال، امکان بررسی روندهای زمانی و استخراج الگوهای قابل پیش‌بینی را نیز فراهم می‌کند [۲۷]. این اطلاعات کمی در معماری‌های پیشرفته نورومدولاسیون، به‌ویژه در سامانه‌های تحریک عصبی حلقه‌بسته (CLNS¹⁴) به‌عنوان یکی از اجزای اصلی در حلقه تصمیم‌گیری به‌کار گرفته می‌شوند. در این چارچوب، سیستم به‌صورت یک حلقه کنترل فیدبکی مدل‌سازی می‌شود که در آن سیگنال EEG به‌عنوان خروجی سیستم عصبی مرکزی در نظر گرفته شده و پس از استخراج ویژگی، به یک واحد تخمین حالت (state estimator) و سپس به یک الگوریتم تصمیم‌گیر تطبیقی وارد می‌شود. این الگوریتم با بهره‌گیری از نشانگرهای زیستی استخراج‌شده، وضعیت دینامیکی شبکه‌های نورونی را در فضای حالت مدل‌سازی کرده و بر اساس آن، زمان، شدت و الگوی تحریک الکتریکی را تنظیم می‌کند [۲۸]. در سیستم تحریک پاسخ‌گو (RNS¹⁵)، این فرآیند به‌صورت بلادرنگ پیاده‌سازی می‌شود، به‌گونه‌ای که الگوهای غیرطبیعی مانند افزایش هم‌زمانی نورونی (Hypersynchronization) یا ظهور فعالیت‌های پاروکسیسمال به‌عنوان نشانگرهای شروع ناپایداری شبکه تشخیص داده شده و به‌عنوان سیگنال کنترلی برای فعال‌سازی تحریک مورد استفاده قرار می‌گیرند. هدف از این مداخله، اعمال یک اغتشاش کنترل‌شده (controlled perturbation) به شبکه عصبی است تا از گذار سیستم به فاز ictal جلوگیری شود یا آن را به حالت پایدار بازگرداند. این رویکرد بر مبنای اصول کنترل غیرخطی سیستم‌های دینامیکی و مدولاسیون فعالیت سیناپسی عمل می‌کند [۲۹]. علاوه بر این، در رویکردهای پیشرفته‌تر نظیر تحریک تطبیقی (ANS¹⁶)، پارامترهای تحریک نه‌تنها وابسته به تشخیص رخداد هستند، بلکه به‌صورت پیوسته و بر اساس تغییرات زمانی ویژگی‌های EEG تنظیم می‌شوند. این موضوع امکان انطباق سیستم با تغییرپذیری درون‌فردی و بین‌فردی سیگنال EEG را فراهم می‌کند [۳۰]. همچنین، در چارچوب تحریک مبتنی بر بازخورد (FCS¹⁷)، از راهبردهای کنترلی مانند کنترل آستانه‌ای، کنترل پیش‌بین و یا سیاست‌های یادگیری‌محور برای بهینه‌سازی پاسخ درمانی استفاده می‌شود [۲۸]. در مقابل، در سامانه‌های حلقه‌باز (OLS¹⁸)، فقدان بازخورد از وضعیت لحظه‌ای مغز باعث می‌شود تحریک بدون در نظر گرفتن دینامیک واقعی شبکه‌های نورونی اعمال شود، که این امر می‌تواند منجر به ناکارآمدی در مهار فعالیت‌های صرعی یا حتی القای پاسخ‌های غیرمفید گردد. در حالی که در سامانه‌های حلقه‌بسته، تحریک به‌صورت وابسته به حالت (state-dependent) و رخدادمحور (event-driven) اعمال شده و اغلب به نشانگرهای شروع حمله (seizure onset biomarkers) متکی است، که این امر دقت زمانی و اختصاصی بودن مداخله را به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. در مجموع، در این چارچوب، تحلیل کمی EEG نه‌تنها نقش ابزار پایش را ایفا می‌کند، بلکه به‌عنوان هسته محاسباتی در حلقه کنترل نورومدولاسیون عمل کرده و از طریق اتصال مستقیم به الگوریتم‌های تصمیم‌گیری، امکان تنظیم بهینه و فردمحور تحریک عصبی را فراهم می‌سازد؛ امری که در نهایت به بهبود پایداری شبکه‌های عصبی و کنترل مؤثرتر حملات صرعی منجر می‌شود [۲۷].

¹⁴ Closed-loop neurostimulation systems

¹⁵ Responsive Neurostimulation

¹⁶ Adaptive neurostimulation

¹⁷ Feedback-controlled stimulation

¹⁸ Open-loop stimulation

۷. چالش‌ها و محدودیت‌ها در استفاده از EEG

با وجود کاربرد گسترده EEG در تشخیص و مدیریت صرع، این روش همچنان با چالش‌های قابل توجهی روبه‌روست که می‌تواند دقت و اثربخشی آن را محدود کند. ناهمگونی داده‌های میان‌فردی (Inter-subject Variability): تفاوت‌های فیزیولوژیک معنادار بین بیماران، تعمیم‌پذیری مدل‌ها را محدود می‌کند. مدل‌های «بین‌فردی» (Inter-subject) در مواجهه با داده‌های جدید دچار افت عملکرد می‌شوند، در حالی که مدل‌های «درون‌فردی» (Intra-subject) نیز به دلیل نیاز به حجم بالای داده‌های اختصاصی، مقیاس‌پذیری محدودی در محیط درمان دارند. ابهام در تفسیرپذیری (Black-box Nature): ماهیت «جعبه‌سیاه» مدل‌های یادگیری عمیق (نظیر CNN و ترنسفورمرها)، پذیرش بالینی آن‌ها را محدود کرده است. برای اعتبارسنجی تشخیص‌های خودکار، متخصصان مغز و اعصاب به شفافیت در مبانی تصمیم‌گیری مدل نیاز دارند که این امر در مدل‌های پیچیده فعلی هنوز حل نشده باقی مانده است [۳۱]. تداخلات نویز و آرتیفکت‌های سیگنال: کیفیت پایین داده‌های EEG به دلیل حضور نویزهای محیطی و آرتیفکت‌های فیزیولوژیک (مانند EMG^{19} و EOG^{20})، دقت استخراج ویژگی‌ها را کاهش داده و نرخ مثبت/منفی کاذب را در شناسایی رویدادهای تشنجی افزایش می‌دهد. عدم توازن توزیعی در داده‌های تشنجی (Class Imbalance): کمیاب بودن نمونه‌های فاز تشنجی (Ictal) در مقایسه با وضعیت پایه (Inter-ictal)، مدل را به نفع کلاس غالب سوق می‌دهد که منجر به کاهش حساسیت سیستم در شناسایی دوره‌های بحرانی می‌شود. عدم یکپارچگی در رویکردهای سنجش: تنوع در نرخ نمونه‌برداری، تجهیزات ثبت و پروتکل‌های پیش‌پردازش، مقایسه‌پذیری نتایج میان مطالعات مختلف را محدود کرده و ارزیابی واقع‌بینانه از پیشرفت عملکرد مدل‌ها را در جامعه پژوهشی دشوار می‌سازد. پیچیدگی استخراج ویژگی‌های زمان-فرکانس: با توجه به ماهیت غیرایستای (Non-stationary) سیگنال EEG، انتخاب بهینه پارامترهای تبدیل (مانند Wavelet یا STFT) به گلوگاهی در حفظ پایداری مدل تبدیل شده است. شکاف میان محیط آزمایشگاه و بالین: اتکای بخش عمده‌ای از پژوهش‌ها بر دیتاست‌های کنترل‌شده، مانع از بازنمایی شرایط واقعی محیط‌های مراقبت ویژه یا زندگی روزمره می‌شود؛ امری که علت اصلی افت عملکرد مدل‌ها هنگام انتقال از محیط‌های شبیه‌سازی شده به کاربرد بالینی است [۳۲].

۸. نتیجه‌گیری

الکتروانسفالوگرافی (EEG) همچنان مبنای ارزیابی الکتروفیزیولوژیک صرع است، اما نقش آن در مدیریت این بیماری از ثبت فعالیت الکتریکی مغز فراتر رفته و به تحلیل سازمان‌یافتگی و پویایی شبکه‌های عصبی گسترش یافته است. براین اساس بیومارکرهایی مانند تخلیه‌های بین‌حمله‌ای، نوسانات فرکانس بالا، کوپلینگ فاز-دامنه و شاخص‌های اتصال‌پذیری عملکردی، هر یک بخشی از تغییرات عملکردی شبکه‌های نورونی را بازتاب می‌دهند؛ از این رو، ارزش بالینی آن‌ها در تفسیر تلفیقی این اطلاعات و نه در اتکا به یک نشانگر منفرد، معنا پیدا می‌کند. تحلیل کمی سیگنال EEG نیز نشان می‌دهد که دقت تشخیص و پیش‌بینی تشنج، حاصل تعامل میان کیفیت ثبت سیگنال، انتخاب راهبرد مناسب برای استخراج ویژگی و به‌کارگیری مدل‌های محاسباتی است. در نتیجه، برتری یک روش یادگیری ماشین یا یادگیری عمیق را نمی‌توان مستقل از کیفیت داده‌های ورودی، ویژگی‌های استخراج‌شده و شرایط ثبت EEG ارزیابی کرد. به همین دلیل، استانداردسازی فرآیند ثبت و پردازش سیگنال، پیش‌شرط توسعه سامانه‌های قابل اعتماد در محیط بالینی محسوب می‌شود. در حوزه درمان، تحلیل کمی EEG جایگاه خود را از یک ابزار پایش به یکی از اجزای تصمیم‌گیری در سامانه‌های تحریک عصبی حلقه‌بسته ارتقا داده است. کارایی این سامانه‌ها به توانایی استخراج برخط و تفسیر صحیح تغییرات الکتروفیزیولوژیک وابسته است؛

¹⁹ Electromyography

²⁰ Electrooculography

بنابراین، قابلیت اعتماد بیومارکرهای EEG و پایداری الگوریتم‌های تحلیل سیگنال، مستقیماً بر اثربخشی مداخلات مبتنی بر نورومودولاسیون تأثیر می‌گذارد. در نهایت، یافته‌های این مرور بیانگر آن است که توسعه کاربردهای EEG در مدیریت صرع، بیش از معرفی بیومارکرهای جدید یا استفاده از الگوریتم‌های پیچیده، به ایجاد چارچوبی یکپارچه برای ثبت، تحلیل و تفسیر سیگنال وابسته است؛ چارچوبی که در آن داده‌های الکتروفیزیولوژیک، یافته‌های بالینی و روش‌های محاسباتی به صورت مکمل در کنار یکدیگر به کار گرفته شوند تا دقت تشخیص، انتخاب درمان و پایش بیماران به شکلی قابل اعتماد بهبود یابد.

۹. منابع و مراجع

1. Xu, Y., et al. *An end-to-end deep learning approach for epileptic seizure prediction*. in *2020 2nd IEEE International Conference on Artificial Intelligence Circuits and Systems (AICAS)*. 2020. IEEE.
2. Milligan, T.A., *Epilepsy: a clinical overview*. The American Journal of Medicine, 2021. 134(7): p. 840-847.
3. Stefan, H. and R. Hopfengärtner, *Epilepsy monitoring for therapy: challenges and perspectives*. Clinical neurophysiology, 2009. 120(4): p. 653-658.
4. Chandani, M. and A. Kumar, *EEG signal processing for epileptic seizure prediction by using MLPNN and SVM classifiers*. American Journal of Information Science and Technology, 2018. 2(2): p. 36-41.
5. Fisher, R.S., et al., *Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types*. Epilepsia, 2017. 58(4): p. 531-542.
6. Aaberg, K.M., et al., *Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: the international league against epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort*. Epilepsia, 2017. 58(11): p. 1880-1891.
7. Scharfman, H.E., *The neurobiology of epilepsy*. Current neurology and neuroscience reports, 2007. 7(4): p. 348-354.
8. Kalogeropoulos, C., K. Theofilatos, and S. Mavroudi, *From Neurons to Networks: A Holistic Review of Electroencephalography (EEG) from Neurophysiological Foundations to AI Techniques*. Signals, 2026. 7(1): p. 17.
9. Jackson, A.F. and D.J. Bolger, *The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: A review for the rest of us*. Psychophysiology, 2014. 51(11): p. 1061-1071.
10. Kural, M.A., et al., *Criteria for defining interictal epileptiform discharges in EEG: a clinical validation study*. Neurology, 2020. 94(20): p. e2139-e2147.
11. Tait, L., et al., *Estimating the likelihood of epilepsy from clinically noncontributory electroencephalograms using computational analysis: A retrospective, multisite case-control study*. Epilepsia, 2024. 65(8): p. 2459-2469.
12. Brodbeck, V., et al., *Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients*. Brain, 2011. 134(10): p. 2887-2897.
13. Pitkänen, A., et al., *Epilepsy biomarkers—toward etiology and pathology specificity*. Neurobiology of disease, 2019. 123: p. 42-58.
14. Zijlmans, M., et al., *High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy*. Annals of neurology, 2012. 71(2): p. 169-178.
15. Edakawa, K., et al., *Detection of epileptic seizures using phase-amplitude coupling in intracranial electroencephalography*. Scientific reports, 2016. 6(1): p. 25422.
16. Lagarde, S., et al., *Interictal stereotactic-EEG functional connectivity in refractory focal epilepsies*. Brain, 2018. 141(10): p. 2966-2980.
17. Sidhu, R.K., K. Maparu, and K.R. Aran, *Neurogenetic biomarkers in epilepsy: A comprehensive narrative review of progression and therapeutic approaches*. Mutation Research-Reviews in Mutation Research, 2025. 796: p. 108556.

18. Leibetseder, A., et al., *How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations*. Epileptic Disorders, 2020. 22(6): p. 716-738.
19. Sheoran, M., S. Kumar, and S. Chawla, *Methods of denoising of electroencephalogram signal: A review*. International Journal of Biomedical Engineering and Technology, 2015. 18(4): p. 385-395.
20. Romaine, J.B., et al., *Eeg—single-channel envelope synchronisation and classification for seizure detection and prediction*. Brain Sciences, 2021. 11(4): p. 516.
21. Lawhern, V.J., et al., *EEGNet: a compact convolutional neural network for EEG-based brain–computer interfaces*. Journal of neural engineering, 2018. 15(5): p. 056013.
22. Raghu, S., et al., *EEG based multi-class seizure type classification using convolutional neural network and transfer learning*. Neural Networks, 2020. 124: p. 202-212.
23. Supriya, S., et al., *Automated epilepsy detection techniques from electroencephalogram signals: a review study*. Health information science and systems, 2020. 8(1): p. 33.
24. بررسی روشهای یادگیری عمیق جهت تشخیص صرع در تصاویر نشریه علمی-تخصصی *MRI*، دانش، ه. (16): p. 16. دستاوردهای نوین در برق، کامپیوتر و فناوری، ۲۰۲۵، ۵.
25. Janmohamed, M., et al., *Treatment outcomes of newly diagnosed epilepsy: a systematic review and meta-analysis*. CNS drugs, 2023. 37(1): p. 13-30.
26. Chen, W., et al., *An automated detection of epileptic seizures EEG using CNN classifier based on feature fusion with high accuracy*. BMC Medical informatics and Decision making, 2023. 23(1): p. 96.
27. Pinto, A.P. and S. Dattathreya. *A Comprehensive Review of EEG Signals Based on Epileptic Seizure Detection*. in *International Conference on Advanced Informatics for Computing Research*. 2023. Springer.
28. Liang, Z., et al., *Online learning koopman operator for closed-loop electrical neurostimulation in epilepsy*. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 2022. 27(1): p. 492-503.
29. Sun, F.T. and M.J. Morrell, *The RNS System: responsive cortical stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy*. Expert review of medical devices, 2014. 11(6): p. 563-572.
30. Acharya, G., K.A. Davis, and E. Nozari, *Predictive modeling of evoked intracranial EEG response to medial temporal lobe stimulation in patients with epilepsy*. Communications Biology, 2024. 7(1): p. 1210.
31. Gabeff, V., et al., *Interpreting deep learning models for epileptic seizure detection on EEG signals*. Artificial intelligence in medicine, 2021. 117: p. 102084.
32. Romero Milà, B., et al., *EEG biomarkers for the diagnosis and treatment of infantile spasms*. Frontiers in Neurology, 2022. 13: p. 960454.

Application of EEG-based electrophysiological biomarkers and computational algorithms in epilepsy management

Negin Shafizadeh^{1,2}, Faezeh Heidari^{1,2}, Hajar Danesh^{1,*}

¹Department of Electrical and Biomedical Engineering, Faculty of Engineering and Technology
Shahid Ashrafi Esfahani University, Isfahan, Iran

²Student Scientific Association, Department of Electrical and Biomedical Engineering, Faculty of
Engineering and Technology Shahid Ashrafi Esfahani University, Isfahan, Iran

* Corresponding authors: Hajar Danesh

Abstract:

Epilepsy is one of the most common chronic disorders of the nervous system, and its timely diagnosis is important for choosing the right treatment. Electroencephalography (EEG) is the most common non-invasive method of recording the electrical activity of the brain and is one of the main tools for evaluating patients with epilepsy. However, the normality of EEG in some patients and the absence of interictal epileptic discharges (IEDs) pose some limitations to the diagnosis. This study aimed to review the applications of EEG in the diagnosis and management of epilepsy and to review the advances in signal analysis, and examined articles published between 2007 and 2026. In this review, the neurophysiological foundations of epilepsy, electrophysiological markers, signal processing methods, and the application of machine learning and deep learning algorithms in automatic seizure diagnosis and treatment monitoring were reviewed. The results show that combining quantitative EEG analysis with advanced signal processing and artificial intelligence methods can improve the accuracy of diagnosis, differentiation of seizure types, and assessment of treatment response; However, validation of these methods in standardized studies and larger populations is essential for widespread clinical application.

Keywords: Epilepsy, electroencephalography (EEG), electrophysiological biomarkers, signal processing, artificial intelligence, machine learning, deep learning