

Advanced Characterization of Effective Connectivity in Temporal Lobe Epilepsy: A Granger Causality Approach Leveraging EEG Phase-Space Dynamics

Saleh Lashkari¹, Soroosh Pedram², Mohammad Ravari², Emad Omouri Sarabi², Seyyed Ali Zendehbad³, Elias Mazrooei Rad^{4*}

¹Health Technology Research Center, Imam Reza International University, Mashhad, Iran

²Department of Biomedical Engineering, Islamic Azad University of Mashhad, Mashhad, Iran

³Faculty of Engineering and Technology, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

⁴Department of Biomedical Engineering, Khavaran Institute of Higher Education, Mashhad, Iran

Article Info:

Received: 6 Aug 2025

Revised: 14 Oct 2025

Accepted: 17 Nov 2025

ABSTRACT

Introduction: Temporal Lobe Epilepsy, especially when resistant to drugs, severely restricts individuals affected with the disease. The seizures can manifest as focal aware, focal impaired-awareness, secondarily generalized, or mixed. This variability allows for the estimation of effective connectivity within EEG signals, hence showing the activity patterns of brain regions. Mapping EEG signals into phase space provides meaningful information about brain dynamics and behavior. Thus, the present study aimed at quantifying effective connectivity in EEG signals by phase-space vector analysis and Poincaré sectioning. **Materials and Methods:** EEG signals from patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy were recorded in both pre-ictal and ictal states. Time delay was estimated with the Average Mutual Information (AMI) method, and phase-space reconstruction was carried out in two and three dimensions. A Poincaré section was then applied in 2-D phase space. The P8–O2 derivation was selected as the reference channel and its effective connectivity with five temporal channels (T7–FT9, T8–P8, F8–T8, T7–P7, and F7–T7) was investigated using Granger Causality (GC) indices computed through four different analytical approaches: frequency-domain GC, 2-D phase-space GC, 3-D phase-space GC, and Poincaré-section GC. **Results:** The GC index significantly increased from pre-ictal to ictal states, as expected from previous studies. Comparison of frequency-domain results with the new phase-space methods showed that the phase-space-based analyses provided more accurate estimation of GC increments. Among the methods compared, the 3-D phase-space approach had the largest increase in mean GC and showed the best performance. The T8–P8 channel pair seemed to bear the most salient changes between the two states and thus might represent the core biomarker site for seizure onset. **Conclusion:** Nonlinear methodologies of analysis, especially the combination of phase-space reconstruction and GC, represent a very powerful approach to effective connectivity study in EEG signals. These techniques can grasp complex dynamic couplings and directional information flows between different brain regions with good precisions of localizing epileptogenic networks. The proposed nonlinear methods present greater sensitivity and specificity in identifying mesial temporal lobe epilepsy and other seizure disorders compared to standard linear methods.

Keywords:

1. Nervous System Diseases
2. Seizures
3. Methods

*Corresponding Author: Elias Mazrooei Rad

Email: elias_mazrooei@yahoo.com



توصیف پیشرفته اتصال مؤثر در صرع لوب گیجگاهی: رویکرد علیت گرنجر با استفاده از دینامیک فضای فاز الکتروانسفالوگرام

صالح لشکری^۱، سروش پدرام^۲، محمد راوری^۳، عماد اموری سرابی^۴، سید علی زنده‌باد^۲، الیاس مزروعی راد^{*۴}

^۱مرکز تحقیقات فناوری‌های زیستی و سلامت، دانشگاه بین‌المللی امام رضا علیه السلام، مشهد، ایران

^۲گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مشهد، ایران

^۳دانشکده فناوری و مهندسی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

^۴گروه مهندسی پزشکی، موسسه آموزش عالی خاوران، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۶ آبان ۱۴۰۴

اصلاحیه: ۲۲ مهر ۱۴۰۴

دریافت: ۱۵ مرداد ۱۴۰۴

چکیده

مقدمه: صرع لوب گیجگاهی، به‌ویژه زمانی که نسبت به دارو مقاوم باشد، به‌طور شدیدی افرادی را که به این بیماری مبتلا هستند محدود می‌کند. حملات می‌توانند به‌صورت کانونی آگاه، کانونی با اختلال آگاهی، ثانویه سراسری، یا ترکیبی بروز کنند. این تنوع، امکان برآورد اتصال مؤثر درون سیگنال‌های EEG را فراهم می‌کند و از این‌رو، الگوهای فعالیت نواحی مغزی را نشان می‌دهد. نگاشت سیگنال‌های EEG به فضای فاز، اطلاعات معنی‌داری درباره دینامیک و رفتار مغز فراهم می‌آورد. از این‌رو، مطالعه حاضر با هدف کمی‌سازی اتصال مؤثر در سیگنال‌های EEG از طریق تحلیل بردارهای فضای فاز و قطع پوانکاره انجام شد. **مواد و روش‌ها:** سیگنال‌های EEG از بیماران دارای صرع لوب گیجگاهی می‌یال مقاوم به دارو، در دو وضعیت قبل حمله و حین حمله ثبت شدند. تأخیر زمانی با روش میانگین اطلاعات متقابل (AMI) برآورد شد و بازسازی فضای فاز در دو و سه بعد انجام گرفت. سپس، یک قطع پوانکاره در فضای فاز دوبعدی و سه بعدی اعمال شد. کانال P8-O2 به‌عنوان کانال مرجع انتخاب شد و اتصال مؤثر آن با پنج کانال گیجگاهی (F7-T7 و T7-P7، F8-T8، T8-P8، T7-FT9) با استفاده از شاخص‌های علیت گرنجر (GC) که از طریق چهار رویکرد تحلیلی متفاوت محاسبه شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت: علیت گرنجر حوزه فرکانس، علیت گرنجر فضای فاز دوبعدی، علیت گرنجر فضای فاز سه‌بعدی و علیت گرنجر قطع پوانکاره. **یافته‌ها:** شاخص علیت از حالت قبل حمله به حالت حین حمله به‌طور معنی‌داری افزایش یافت، همان‌گونه که در مطالعات پیشین انتظار می‌رفت. مقایسه نتایج حوزه فرکانس با روش‌های جدید فضای فاز نشان داد که تحلیل‌های مبتنی بر فضای فاز، برآورد دقیق‌تری از افزایش‌های علیت گرنجر ارائه می‌دهند. در میان روش‌های مقایسه‌شده، رویکرد فضای فاز سه‌بعدی بیشترین افزایش در میانگین علیت گرنجر را داشت و بهترین عملکرد را نشان داد. جفت کانال T8-P8 به‌نظر می‌رسید که بارزترین تغییرات را بین دو حالت حمله و پیش‌حمله نشان می‌دهد و بنابراین ممکن است محل اصلی بیومارکر برای شروع حمله باشد. **نتیجه‌گیری:** روش‌های تحلیل غیرخطی، به‌ویژه ترکیب بازسازی فضای فاز و علیت گرنجر، رویکردی بسیار قدرتمند برای مطالعه اتصال مؤثر در سیگنال‌های EEG به‌شمار می‌روند. این تکنیک‌ها می‌توانند جفت‌شدگی‌های دینامیکی پیچیده و جریان‌های اطلاعاتی جهت‌دار را میان نواحی مختلف مغز ثبت کنند و دقت بالایی در محلی‌سازی شبکه‌های مولد صرع فراهم آورند. روش‌های غیرخطی پیشنهادی حساسیت و ویژگی بالاتری در شناسایی صرع لوب گیجگاهی می‌یال و سایر اختلالات تشنجی، در مقایسه با روش‌های خطی استاندارد ارائه می‌دهند.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- بیماری‌های سیستم عصبی
- ۲- تشنج
- ۳- روش‌ها

*نویسنده مسئول: الیاس مزروعی راد

پست الکترونیک: elias_mazrooei@yahoo.com

مقدمه

صرع یکی از شایع‌ترین و مهم‌ترین اختلالات نورولوژیک است که با وقوع خودبه‌خودی و مکرر تشنجه‌ها مشخص می‌شود و حدود ۱۰ تا ۴۰ درصد از جمعیت جهان را درگیر می‌سازد (۱). طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت، بیش از ۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان به این اختلال مبتلا هستند و حدود ۸۰ درصد از موارد در کشورهای با درآمد پایین و متوسط مشاهده می‌شود (۲). در میان انواع صرع، صرع لوب گیجگاهی^۱ (TLE) حدود ۶۰ درصد از صرع‌های کانونی را تشکیل می‌دهد و یکی از شایع‌ترین و مقاوم‌ترین انواع صرع به درمان دارویی محسوب می‌شود (۳). در طول تشنج، تخلیه‌های الکتریکی غیرطبیعی و هم‌زمان در گروهی از نورون‌ها رخ می‌دهد که می‌تواند منجر به علائمی نظیر خیره شدن، سفتی عضلانی (فاز تونیک^۲)، انقباض‌های عضلانی متناوب (فاز کلونیک^۳) و از دست دادن هوشیاری شود (۴). ماهیت غیرقابل پیش‌بینی تشنجه‌ها بر جنبه‌های مختلف زندگی بیماران تأثیر منفی دارد؛ از این‌رو، پیش‌بینی زودهنگام تشنجه‌ها می‌تواند به هشدار به‌موقع بیماران و بهبود کیفیت زندگی آنان کمک کند (۵). هدف از پیش‌بینی تشنج، شناسایی زودهنگام وقوع حملات صرعی پیش از بروز علائم بالینی است تا امکان مداخله یا هشدار به بیمار فراهم شود. در بیمارانی که به درمان دارویی پاسخ کافی نمی‌دهند، یکی از مؤثرترین گزینه‌های درمانی، جراحی برداشت کانون صرع^۴ است (۶-۸). پیش‌بینی موفق حملات صرعی، نیازمند شناسایی دقیق محل آغاز تشنج یا همان کانون صرع است؛ از این‌رو، محلی‌سازی دقیق این ناحیه از اهمیت بالینی بالایی برخوردار است (۹). هدف از محلی‌سازی کانون صرع، فراهم کردن اطلاعات دقیق درباره‌ی محل و گستره فعالیت‌های صرع‌زا برای صرع‌شناسان^۵ است تا تصمیم‌گیری بالینی در زمینه‌ی جراحی یا تنظیم درمان دارویی تسهیل شود (۱۰، ۱۱). الکتروانسفالوگرافی^۶ (EEG) یکی از ابزارهای اصلی تشخیص و پیگیری درمان بیماران مبتلا به صرع است (۱۲). EEG میدان‌های الکتریکی تولیدشده توسط نورون‌های قشری را با وضوح زمانی بسیار بالا (در حد یک میلی‌ثانیه) ثبت می‌کند (۱۳). این سیگنال‌ها در تحلیل‌های بالینی برای طبقه‌بندی نوع تشنج و تعیین محل کانون صرع به کار می‌روند. با توجه به اینکه نواحی مختلف مغز از طریق

شبکه‌های عصبی به‌طور گسترده به یکدیگر متصل هستند، ممکن است حتی نواحی دور از محل اولیه نیز در حین تشنج درگیر شوند (۱۴). این موضوع سبب می‌شود محلی‌سازی دقیق کانون صرع بر اساس EEG حین حمله^۷ به یک چالش جدی تبدیل شود (۱۵). بررسی الگوی فضایی انتشار تشنج در قشر مغز اطلاعات ارزشمندی در مورد مسیرهای فعال‌شده در طول حمله فراهم می‌کند. تحلیل ارتباطات مؤثر^۸ (EC) می‌تواند نه‌تنها محل آغاز حمله را مشخص کند، بلکه الگوی گسترش امواج صرعی را نیز آشکار سازد. این تحلیل‌ها در بهینه‌سازی و هدفمندسازی درمان دارویی نیز نقش مؤثری دارند (۱۶). افزون بر این، با استخراج الگوهای تکرارشونده حملات در حین درمان می‌توان شاخص‌هایی برای ارزیابی اثربخشی درمان به دست آورد. تعاملات عصبی را می‌توان در سطوح مختلف مغز، از ارتباطات محلی بین نواحی قشری تا شبکه‌های گسترده‌ی بین‌نیمکره‌ای، مورد بررسی قرار داد (۱۷، ۱۸). مفهوم اتصال مغزی را می‌توان به سه دسته‌ی اصلی تقسیم کرد: (۱) اتصال آناتومیک یا ساختاری^۹ که به شبکه فیزیکی از مسیرهای عصبی اشاره دارد که نواحی مختلف مغز را به یکدیگر متصل می‌کند؛ (۲) اتصال عملکردی^{۱۰} که میزان همبستگی زمانی بین فعالیت‌های الکتریکی نواحی مختلف مغز را توصیف می‌کند و بر اساس وابستگی‌های آماری میان سیگنال‌های عصبی تعریف می‌شود؛ و (۳) اتصال مؤثر که جهت و شدت تأثیر یک ناحیه از مغز بر ناحیه‌ی دیگر را مشخص می‌کند و در واقع نشان‌دهنده جریان علی اطلاعات در شبکه‌های مغزی است (۱۹، ۲۰). گروه بزرگی از معیارهای ارتباط مؤثر بر اساس مفهوم علیت گرنجر است که در ابتدا برای فرآیندهای دو متغیره و تعریف شده است: گرنجر باعث می‌شود اگر دانش گذشته باشد (۲۱). هر دو واریانس خطای پیش‌بینی را در مقایسه با دانش گذشته به تنهایی کاهش می‌دهد (۲۲). با وجود مطالعات فراوان در زمینه تحلیل اتصال مؤثر مغزی در بیماران صرعی، اغلب پژوهش‌ها تنها به تحلیل در حوزه زمان، فرکانس یا زمان-فرکانس محدود شده‌اند و ویژگی‌های غیرخطی سیستم مغزی نادیده گرفته شده است (۲۳). در مقابل، تئوری سیستم‌های دینامیکی غیرخطی و پیچیده رویکردی قدرتمند برای مدل‌سازی رفتار مغز به‌عنوان یک سیستم پویا و چندبعدی فراهم

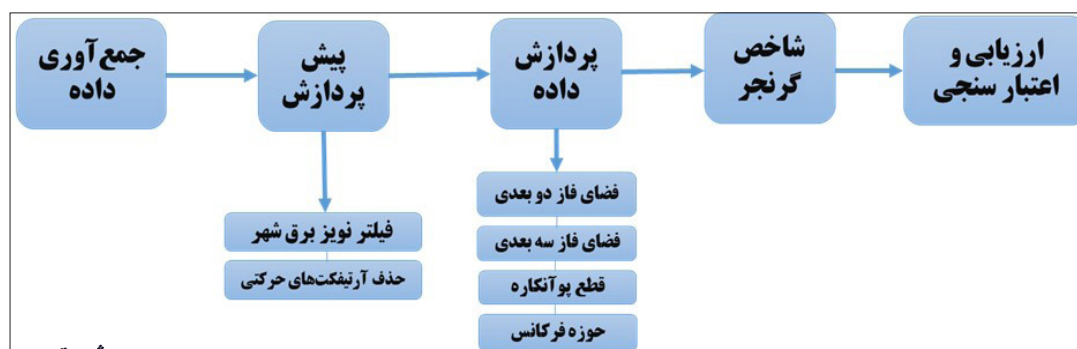
^۱ Temporal Lobe Epilepsy^۲ Tonic^۳ Clonic^۴ Epileptogenic Zone^۵ Epileptologists^۶ Electroencephalography^۷ Ictal^۸ Effective Connectivity^۹ Anatomical/Structural Connectivity^{۱۰} Functional Connectivity

از سیگنال‌های EEG، که دید عمیق‌تری نسبت به تحلیل‌های متداول در حوزه‌ی فرکانس فراهم می‌کند. استفاده از مقطع پوانکاره به‌منظور کاهش پیچیدگی دینامیکی و شناسایی نواحی جذب سیستم، که منجر به ساده‌سازی تحلیل سیگنال‌های EEG و افزایش دقت تفکیک‌پذیری حالات مغزی شده است. به کارگیری شاخص علیت گرنجر^{۱۷} برای کمی‌سازی ارتباطات مؤثر میان کانال‌های EEG و شناسایی نواحی کانونی مغز، که می‌تواند در طراحی راهبردهای درمانی هدفمند و دقیق‌تر برای بیماران مبتلا به صرع مؤثر واقع شود بنابراین هدف از این پژوهش انجام یک ارزیابی سیستماتیک و مقایسه‌ای میان چهار رویکرد تحلیلی شامل حوزه فرکانس، فضای فاز دوبعدی، فضای فاز سه‌بعدی و تحلیل مقطع پوانکاره، با هدف شناسایی و مقایسه الگوهای دینامیکی مغز در حالت‌های قبل حمله و حین حمله در بیماران مبتلا به صرع لوب تمپورال است.

مواد و روش‌ها

برای این منظور، از سیگنال‌های EEG بیماران مبتلا به صرع لوب گیجگاهی مقاوم به دارو استفاده شد که طی مانیتورینگ طولانی‌مدت EEG ثبت گردیده بودند. در گام نخست، سیگنال‌های EEG انتخاب‌شده با استفاده از روش‌های فضای فاز دوبعدی و سه‌بعدی بازسازی شدند. سپس به‌منظور کاهش پیچیدگی دینامیکی و شناسایی نواحی جذب سیستم، قطع پوانکاره در فضای فاز دوبعدی اعمال گردید در مرحله بعد، شاخص علیت گرنجر برای خروجی‌های حاصل از هر یک از حوزه‌های مذکور محاسبه شد تا ارتباطات مؤثر میان نواحی مغزی مورد ارزیابی قرار گیرد. به‌منظور اعتبارسنجی نتایج روش‌های غیرخطی پیشنهادی، تحلیل حوزه فرکانس نیز به‌عنوان روش مرجع مورد استفاده قرار گرفت.

می‌کند که می‌تواند ساختارهای زمانی و فضایی پیچیده را بهتر بازنمایی کند (۲۴). بر اساس تئوری تیکنز^{۱۱}، رفتار دینامیکی یک سیستم پیچیده را می‌توان تنها از طریق بردار مشاهدات خروجی آن، برای مثال داده‌های یک کانال EEG، بازسازی کرد (۲۵). پیشرفت در روش‌های تحلیل غیرخطی سری‌های زمانی این امکان را فراهم کرده است که دینامیک پنهان سیستم‌های زیستی و ناشناخته از داده‌های تجربی استخراج شود (۲۶). در این راستا، رویکردهای گوناگون غیرخطی توسعه یافته‌اند و شاخص‌هایی نظیر بعد همبستگی^{۱۲}، آنتروپی^{۱۳} و نمای لیاپانوف^{۱۴} برای ارزیابی درجه آزادی، میزان آشوبناکی و سطح نظم یا بی‌نظمی سیستم به‌کار گرفته شده‌اند (۲۷). افزون‌براین، شاخص‌هایی برای تمایز بین دینامیک‌های تصادفی و قطعی و نیز برای برآورد میزان غیرایستایی سیستم معرفی شده‌اند (۲۸). همچنین مفاهیمی همچون شباهت سیگنال‌ها، هم‌زمانی فاز^{۱۵} و همبستگی غیرخطی امکان تخمین تعاملات بین دینامیک دو سیگنال عصبی را فراهم ساخته‌اند (۳۰). (۲۹). با این حال، تحلیل ارتباطات مؤثر در فضای فاز و بررسی مقاطع پوانکاره^{۱۶} تاکنون کمتر مورد توجه قرار گرفته است (۳۱). بر این اساس، هدف از پژوهش حاضر ارائه یک رویکرد نوین مبتنی بر تحلیل غیرخطی برای مطالعه سیگنال‌های EEG بیماران مبتلا به صرع لوب گیجگاهی است. در این مطالعه، بازسازی فضای فاز، مقطع پوانکاره و شاخص علیت گرنجر به‌صورت ترکیبی به‌کار گرفته شده‌اند تا تغییرات دینامیکی مغز از حالت قبل حمله به حالت حین حمله مورد بررسی قرار گیرد. در این چارچوب، سیگنال‌های EEG با استفاده از روش‌های دقیق بازسازی فضای فاز و الگوهای مؤثر انتقال اطلاعات در مغز استخراج گردیده‌اند. مشارکت‌های کلیدی این پژوهش عبارتند از معرفی و به‌کارگیری بازسازی فضای فاز دوبعدی و سه‌بعدی برای استخراج ویژگی‌های دینامیکی مغز



نمودار ۱- بلوک دیاگرام کلی روش پیشنهادی.

^{۱۱} Takens' Theorem

^{۱۲} Correlation Dimension

^{۱۳} Entropy

^{۱۴} Lyapunov Exponent

^{۱۵} Phase Synchronization

^{۱۶} Poincaré Sections

^{۱۷} Granger Causality Index

داده‌های تحقیق

در این پژوهش از پایگاه داده‌ی CHB-MIT موجود در PhysioNet استفاده شد، که شامل داده‌های بیماران مبتلا به صرع لوب گیجگاهی مقاوم به درمان دارویی است. این بیماران در بیمارستان کودکان بوستون تحت مانیتورینگ طولانی‌مدت EEG قرار گرفته‌اند (۳۲). دوره‌های تشنجی در این پایگاه داده به صورت مشاوره‌ای توسط متخصصان بالینی برچسب‌گذاری شده‌اند. طی دوره ثبت، برای ارزیابی نوع حمله و تصمیم‌گیری در مورد درمان جراحی، داروهای ضد تشنج بیماران قطع گردیده است. داده‌ها مربوط به ۲۴ بیمار (۵ مرد در محدوده سنی ۳ تا ۲۲ سال و ۱۹ زن در محدوده سنی ۱/۵ تا ۱۹ سال) بوده و با نرخ نمونه‌برداری ۲۵۶ هرتز و دقت تفکیک ۱۶ بیت جمع‌آوری شده‌اند. اغلب ثبت‌ها شامل ۲۳ کانال EEG هستند و در برخی موارد ۲۴ یا ۲۶ کانال مطابق با سیستم بین‌المللی ۱۰-۲۰ به کار رفته است. در مجموع ۲۰۹ ثبت EEG خام در این پایگاه موجود است که هیچ‌گونه فیلترگذاری یا حذف نویز اولیه بر روی آن‌ها انجام نشده است (۳۳).

انتخاب کانال

به منظور تحلیل ارتباطات مؤثر در نواحی مختلف مغز، تعدادی از کانال‌های EEG مرتبط با لوب گیجگاهی انتخاب شدند تا تغییرات شاخص علیت گرنجر میان آن‌ها ارزیابی شود. از آنجا که هدف این پژوهش بررسی تعاملات جهت‌دار میان کانال‌ها است، کانال P8-O2 به عنوان کانال مرجع در نظر گرفته شد تا ارتباطات سایر نواحی نسبت به آن سنجیده شوند. در این مطالعه، ارتباطات مؤثر بین کانال مرجع P8-O2 و کانال‌های T7-FT9، T8-P8، F8-T8، T7-P7، F7-T7 تخمین زده شد. انتخاب این کانال‌ها با هدف تمرکز بر فعالیت‌های ناحیه گیجگاهی و ارزیابی تفاوت‌های جانبی (چپ و راست) در الگوهای انتشار صرع انجام گرفت.

فضای فاز

یکی از مهم‌ترین ابزارها برای تحلیل دینامیک سری‌های زمانی، به‌ویژه سیگنال‌های فیزیولوژیک که بازتاب رفتار سیستم‌های غیرخطی هستند، بازسازی در فضای فاز^{۱۸} است. این روش امکان بررسی ویژگی‌های رفتاری داده‌ها را از نظر پریودیک، شبه‌پریودیک، غیرپریودیک یا آشوب‌گونه بودن فراهم می‌کند. در

مطالعات مربوط به سامانه‌های زیستی، به‌ویژه در مواردی مانند EEG که معادلات حاکم بر سیستم ناشناخته‌اند و تنها مجموعه‌ای از مشاهدات تجربی در دسترس است، درک رفتار سیستم از طریق تحلیل ساختار داده‌ها در فضای فاز امکان‌پذیر می‌شود (۳۴). بر اساس تئوری تیکنز اگر یک سری زمانی، جزئی از یک بستر جذب با بعد باشد، خواص توپولوژیک بستر جذب با خواص توپولوژیک بستر جذب بازسازی شده که با بردارهای بازسازی فضای فاز بعدی تصویر می‌گیرند، یکسان خواهد بود (به شرط اینکه باشد). اگر سری زمانی برای داده شده باشد، بردارهای تأخیر زمانی فاز به صورت رابطه (۱) تشکیل می‌شوند (۳۵).

$$X(i) = [x(i), x(i+\tau), x(i+2\tau), \dots, x(i+(m-1)\tau)] \quad i = 1, 2, \dots, N - (m-1)\tau \quad (1)$$

که تأخیر زمانی و بعد فضا سازی است روش‌های مختلفی برای تعیین مقدار بهینه تأخیر زمانی وجود دارد. در روش اول جایی که تابع خودهمبستگی^{۱۹} برابر صفر شده است را به عنوان میزان مناسب برای تأخیر زمانی در نظر می‌گیرند. در محاسبه تابع خودهمبستگی به دلیل اینکه فقط دامنه سیگنال در لحظات مختلف دارای اهمیت است (رابطه ۲)، تنها میزان وابستگی خطی بین نقاط بدست می‌آید و برای سیگنال EEG که دارای ذات غیرخطی است روش مناسبی نیست (۳۶).

$$R_{xx} = \sum_n X_n \overline{X_{n-1}} \quad (2)$$

میانگین اطلاعات متقابل نشان دهنده میزان اطلاعات قابل پیشگویی درباره یک نقطه از سری زمانی است و از رابطه ۳ بدست می‌آید.

$$M(\tau) = - \sum_{i,j} P_{ij} \ln \frac{P_{ij}(\tau)}{P_i P_j} \quad (3)$$

احتمال یافتن یک مقدار در سری زمانی در مکان i ام است. احتمال مشترک است که یک مشاهده در فاصله i ام و مشاهده بعدی در زمان بعد، در مکان j ام می‌باشد. کمترین مقدار تابع بر حسب، در بهینه اتفاق می‌افتد. در روش میانگین اطلاعات متقابل نیز به نوعی میزان همبستگی محاسبه می‌شود با این تفاوت که در این روش همبستگی‌های غیرخطی نیز محاسبه می‌شوند. لذا این روش برای سیگنال الکتروانسفالوگرام که دارای ماهیت غیرخطی است، روش مناسب‌تری محسوب می‌شود (۳۷). در این تحقیق از روش میانگین اطلاعات متقابل برای محاسبه تأخیر زمانی بهره برده شده است.

¹⁸ Phase Space Reconstruction

¹⁹ Auto-Correlation

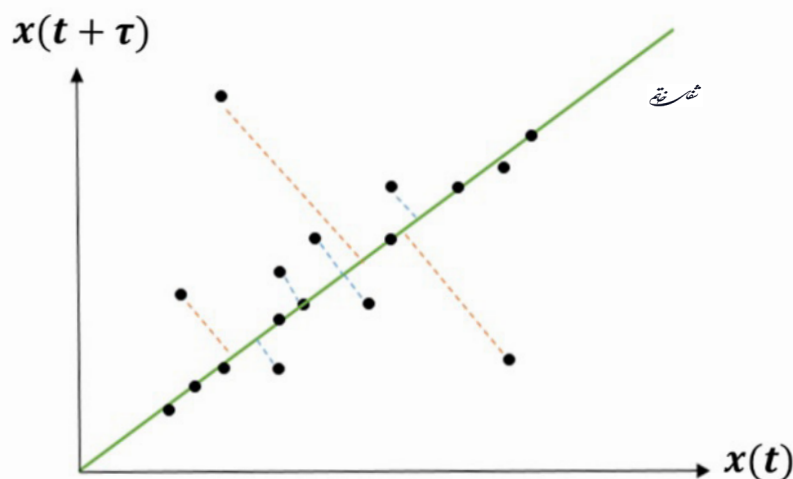
مناسبتی را از پیچیدگی سیستم‌های دینامیکی به دست آورد (۴۰). هدف اصلی قطع پوانکاره فراهم آوردن یک دید متفاوت از دینامیک سیستم و در صورت امکان شناسایی بستر جذب است. از دید پوانکاره یک راه خاص ارائه دینامیک اصلی سیستم به صورت هندسی است. نقاط قطع تراکتوری یا صفحه پوانکاره تقریباً دارای اطلاعات اصلی و کامل در مورد دینامیک سیستم است. در واقع نقاط قطع می‌توانند مشخصه‌های نوعی دینامیک‌های سیستم آشوب گونه را در نمایش هندسی نشان بدهند. پیچیدگی نمایش فضای فاز بعدی توسط قطع پوانکاره به بعد کاهش می‌یابد. در این پژوهش قطع پوانکاره برای فضای فاز دو بعدی استفاده شده است. در فضای فاز دو بعدی قطع پوانکاره به صورت یک خط است که با رابطه مشخص می‌شود برای تعیین مختصات محل قرار دادن آن باید: الف) شیب و عرض از مبدا مشخص باشد. ب) مختصات دو نقطه از فضای فاز مشخص باشد که خط مربوط به قطع پوانکاره از آن عبور نماید. برای انتخاب قطع مناسب در این پژوهش از خط نیمساز میان دو بردار فضای فاز دو بعدی استفاده شده است. پس از رسم این خط میان نقاطی که در صفحه فاز دو بعدی وجود دارند مقداری به‌عنوان در نظر گرفته می‌شود و نقاطی که فاصله‌ای کمتر از تا خط نیمساز داشته باشند انتخاب خواهند شد. این نقاط باید از نظر تعداد میزان قابل قبولی داشته باشند تا بتوان در مورد معنی‌دار بودن اطلاعات حاصل از قطع اطمینان حاصل کرد. در تصویر ۲ نحوه استفاده از نیمساز به‌عنوان قطع مناسب نمایش داده شده است.

تشکیل بردارهای فضای فاز

با توجه به هدف پژوهش که بازسازی فضای فاز در دو حالت دوبعدی و سه‌بعدی است، از روش‌های خودکار تعیین بعد بهینه بازسازی صرف نظر شد و به‌صورت تجربی، ابعاد ۲ و ۳ به‌عنوان سطوح مقایسه انتخاب شدند. در نتیجه، برای هر سیگنال EEG دو بازسازی جداگانه در فضای فاز ایجاد گردید. در هر یک از این بازسازی‌ها، داده‌ها به‌صورت بردارهای زمانی بازسازی شدند تا دینامیک سیگنال در فضای حالت آشکار شود. سپس، شاخص علیت گرنجر بر اساس همین بردارهای بازسازی‌شده محاسبه گردید. در بازسازی دوبعدی، شاخص گرنجر برای هر جفت کانال متناظر و در بازسازی سه‌بعدی برای ترکیب سه‌گانه‌ی کانال‌ها برآورد شد. بدین ترتیب، دو رویکرد بازسازی دو بعدی و سه بعدی به‌عنوان پایه محاسبه ارتباطات مؤثر مغزی مورد استفاده قرار گرفتند تا تأثیر بعد بازسازی بر دقت شاخص گرنجر ارزیابی شود (۳۸). این بردارها برای تخمین شاخص گرنجر دارای دو ویژگی اصلی هستند. اول سری‌های عددی هستند که حاصل از فضای فاز بوده و دارای اطلاعات دینامیکی و رفتاری سیگنال هستند و دوم اینکه برای هر کانال دو (و در حالت سه بعدی سه) سری عددی برای محاسبات در اختیار است (۳۹).

قطع پوانکاره

پوانکار^{۲۰} محدودیت‌های روش‌های صرفاً تحلیلی و دینامیک و قابل استفاده بودن آن‌ها در موارد خاص و ویژه را نشان داد و برای رفع این مشکل روش‌های هندسی را ارائه کرد که بر طبق آن‌ها می‌توان درک



نمودار ۲- نمودار روش استفاده از قطع نیمساز با روش فاصله سنجی.

²⁰ Poincare

هستند و تخمینی از خطا است. ضریبی است که اتصال بین و رانشان می‌دهد. برای به دست آوردن ضریب ابتدا باید از رابطه زیر استفاده کرد.

$$r_{xy} = \frac{\frac{1}{T} \sum_{t=1}^T [x(t) - \bar{x}] \cdot [y(t) - \bar{y}]}{s_x s_y} \quad (6)$$

ارتباط عملکردی و رانشان می‌دهد. و میانگین دو متغیر هستند و به صورت انحراف معیار معرفی می‌شوند. سپس برای به دست آوردن ضریب از رابطه زیر استفاده می‌شود.

$$\beta = \frac{s_y}{s_x} r_{xy} \quad (7)$$

یافته‌ها

یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهند که به‌کارگیری روش‌های غیرخطی مانند شاخص علیت گرنجر و تحلیل فضای فاز نقش مؤثری در شناسایی تغییرات دینامیکی سیگنال EEG در مراحل مختلف صرع دارد. در تحلیل حوزه فرکانس، مقادیر شاخص گرنجر بین حالت پیش‌تشنجی و حین تشنج تفاوت معنی‌داری نشان دادند. جدول ۱ میانگین تغییرات شاخص گرنجر را برای هر کانال نشان می‌دهد که در میان آن‌ها، کانال T8-P8 بیشترین تغییرات را داشته است. همچنین، در بازسازی‌های فضای فاز دوبعدی (جدول ۲) و سه‌بعدی (جدول ۳) تغییرات دینامیکی با وضوح و دقت بالاتری مشاهده شدند. در میان این دو رویکرد، فضای فاز سه‌بعدی بالاترین میانگین تغییرات و بیشترین قدرت تفکیک را ارائه داد.

همان‌طور که در تصویر مشاهده می‌شود، پس از بازسازی سیگنال در فضای فاز دوبعدی، نقاط حاصل در یک صفحه‌ی مختصات قرار می‌گیرند. در این فضا، خط نیم‌ساز (قطر اصلی) رسم شده و فاصله هر نقطه از آن محاسبه می‌شود. نقاطی که فاصله‌ی آن‌ها از خط نیم‌ساز کمتر از آستانه‌ی مشخص شده () باشد، به‌عنوان مجموعه معتبر انتخاب می‌شوند، در حالی که نقاط با فاصله بیش از حذف می‌گردند. نقاط منتخب به‌دلیل رفتار منظم‌تر و پایداری دینامیکی بالاتر، به‌صورت سری عددی جدید مورد استفاده قرار گرفته و برای محاسبه شاخص گرنجر در فضای فاز دوبعدی به‌کار گرفته شدند.

شاخص گرنجر

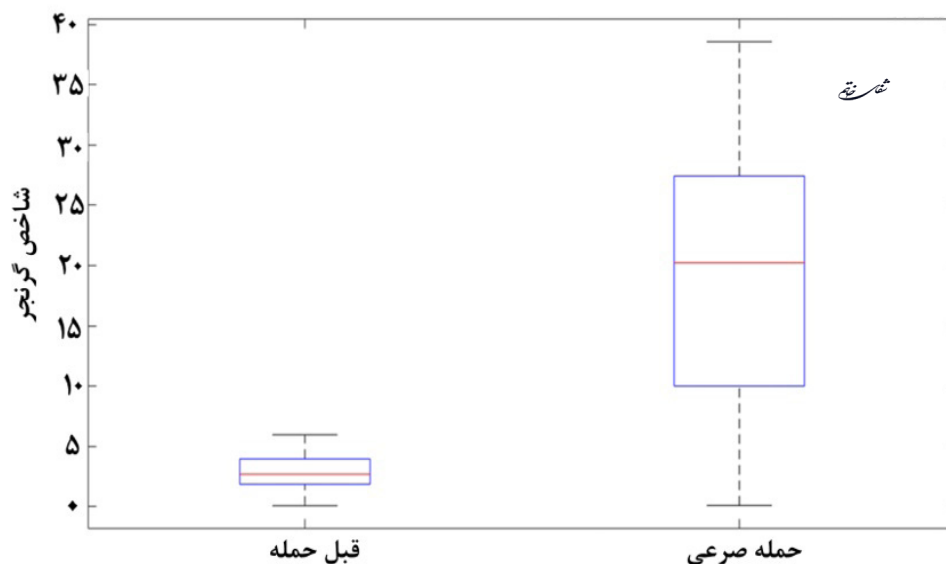
شاخص گرنجر^{۲۱} یک روش برای به دست آوردن علیت میان دو متغیر در یک سری زمانی یا عددی است. اصل علیت گرنجر بیان می‌کند که اگر قسمتی از سری زمانی حاوی اطلاعاتی در گذشته باشد که در پیش‌بینی سری کمک کند، در این صورت می‌توان گفت که علت است (۴۱). اگر و دو سری عددی در نظر گرفته شوند علیت میان این دو سری از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$F_{x_1 \rightarrow x_2} = \ln \left(\frac{\text{var}(x_1(t)|x_1(0))}{\text{var}(x_1(t)|x_1(0), x_2(0))} \right) \quad (4)$$

برای توصیف ارتباطات میان مناطق مغز از یک روش رگرسیون استفاده می‌شود که به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$y(t) = x(t)\beta(t) + u(t) \quad (5)$$

در رابطه بالا و به ترتیب متغیرهای ریشه و هدف



نمودار ۳- نمودار جعبه‌ای شاخص گرنجر کانال T8-P8 حالت قبل حمله و حمله صرعی مبتنی بر حوزه فرکانس.

²¹ Granger Causality

جدول ۱- میانگین تغییرات حالت قبل حمله و حمله صرعی شاخص گرینجر مبتنی بر حوزه فرکانس.

کانال	قبل حمله	حمله صرعی	میانگین تغییرات
F7-T7	$2/39 \pm 2/78$	$11/34 \pm 9/53$	8/55
T7-P7	$2/81 \pm 2/13$	$14/55 \pm 10/46$	11/74
F8-T8	$3 \pm 2/12$	$12/38 \pm 9/33$	9/38
T8-P8	$2/97 \pm 1/56$	$19/61 \pm 12/51$	16/03
T7-FT9	$2/65 \pm 1/97$	$14/08 \pm 10/39$	11/42

جدول ۲- میانگین تغییرات شاخص گرینجر مبتنی بر فضای فاز دوبعدی بین حالت قبل حمله و حین حمله.

کانال	قبل حمله	حمله صرعی	میانگین تغییرات
F7-T7	$2/26 \pm 2/69$	$12/17 \pm 9/08$	9/74
T7-P7	$3/05 \pm 2/29$	$15/06 \pm 9/65$	11/95
F8-T8	$2/93 \pm 2/27$	$14/55 \pm 8/53$	11/61
T8-P8	$3/04 \pm 2/11$	$19/90 \pm 11/46$	16/85
T7-FT9	$2/79 \pm 2/15$	$14/14 \pm 9/55$	11/35

جدول ۳- میانگین تغییرات شاخص گرینجر مبتنی بر فضای فاز سه بعدی بین حالت های قبل حمله و حین حمله.

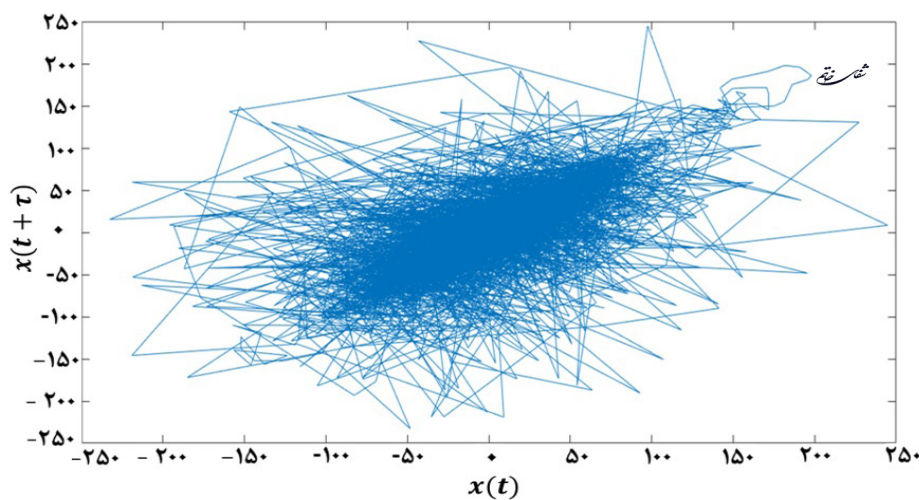
کانال	قبل حمله	حمله صرعی	میانگین تغییرات
F7-T7	$2/40 \pm 2/13$	$12/15 \pm 9/13$	9/75
T7-P7	$2/41 \pm 1/96$	$14/78 \pm 9/90$	12/36
F8-T8	$2/82 \pm 2/28$	$13/59 \pm 9/51$	10/76
T8-P8	$3/37 \pm 2/43$	$24/23 \pm 14/63$	20/06
T7-FT9	$3/11 \pm 2/66$	$14/84 \pm 10/86$	11/72

استفاده از روش قطع پوانکاره در فضای فاز دوبعدی، که در نمودار ۷ به تصویر کشیده شده است، منجر به کاهش پیچیدگی تحلیل دینامیک سیگنال‌ها و افزایش دقت شناسایی تغییرات دینامیک شده است. به‌طور خاص، جدول ۶ نشان می‌دهد که نرخ افزایش شاخص گرنجر در فضای فاز سه‌بعدی به ۹۲/۰۱ درصد رسیده

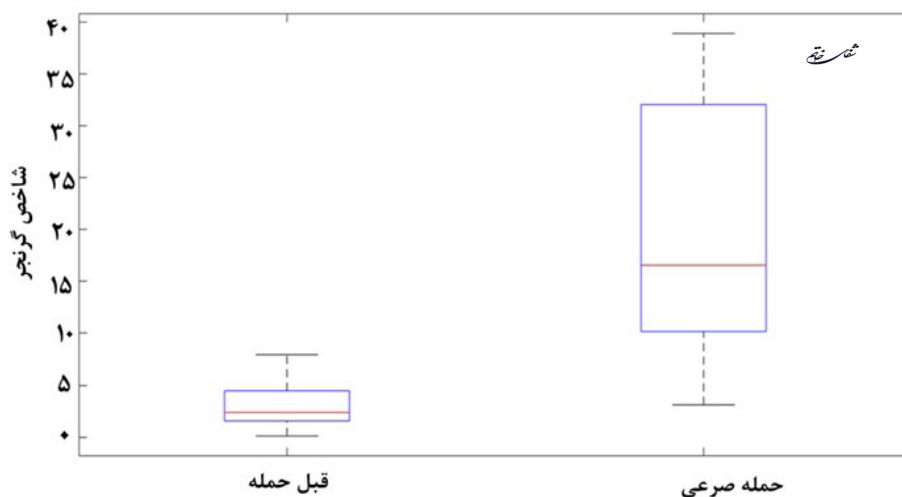
جدول ۴ و تصویرهای ۳ تا ۶ تفاوت معنی‌دار بین دو حالت قبل از حمله و حین حمله صرعی را در چهار رویکرد مختلف نشان می‌دهند. نتایج نشان داد که شاخص گرنجر در فضای فاز دو و سه‌بعدی و همچنین با استفاده از قطع پوانکاره، نسبت به حوزه فرکانس دقت و تفکیک‌پذیری بهتری دارد.

جدول ۴- مقادیر P آزمون T در تفکیک دو حالت حمله و قبل از حمله در چهار رویکرد.

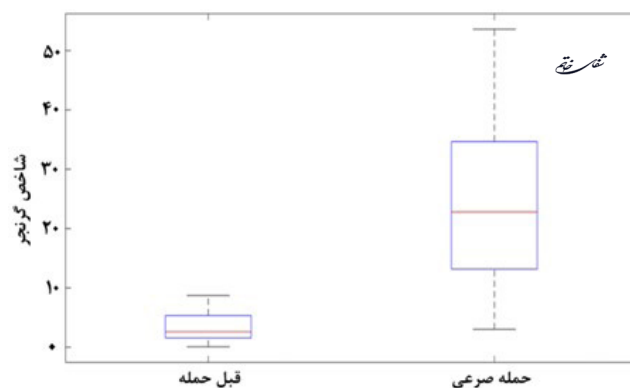
کانال	حوزه فرکانس	فضای فاز دو بعدی	فضای فاز سه بعدی	قطع پوانکاره
F7-T7	۰/۰۴۸۶	۰/۰۲۴۵	۰/۰۲۸۵	۰/۰۰۵۱
T7-P7	۰/۰۳۲۱	۰/۰۲۹۷	۰/۰۰۹۴	۰/۰۰۶۲
F8-T8	۰/۰۲۶۱	۰/۰۱۰۳	۰/۰۰۲۲	۰/۰۰۰۲
T8-P8	۰/۰۰۷۲	۰/۰۰۲۳	۰/۰۰۲۵	۰/۰۰۰۳
T7-FT9	۰/۱۷۲	۰/۰۰۴۲	۰/۰۰۵۸	۰/۰۰۰۶



نمودار ۴- نمودار نمایش فضای دو بعدی سیگنال EEG حین حمله صرعی.



نمودار ۵- نمودار جعبه‌ای شاخص گرنجر کانال PA-TA حالت قبل حمله و حمله صرعی مبتنی بر فضای فاز دو بعدی.



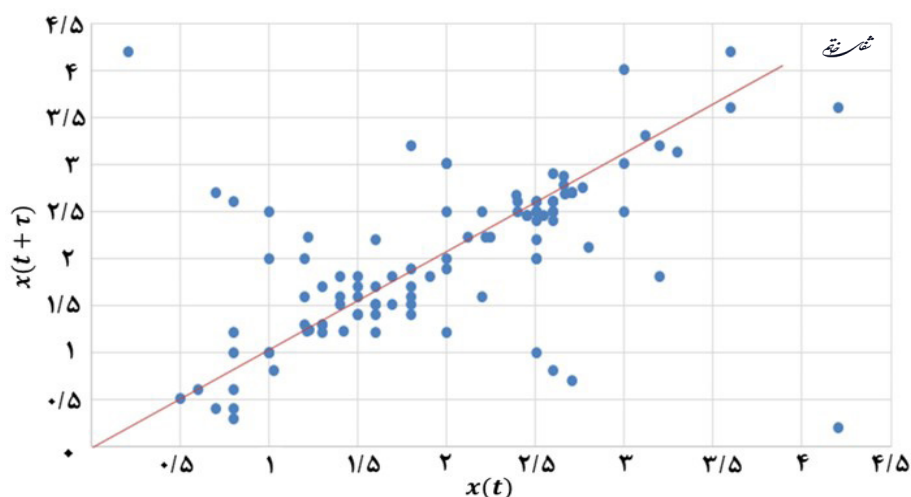
نمودار ۶- نمودار جعبه‌ای شاخص گرینجر کانال PA-T8 حالت قبل و حمله صرعی مبتنی بر فضای فاز سه بعدی.

قطع پوانکاره می‌تواند به‌طور مؤثری تغییرات دینامیک مغزی در گذر از حالت قبل از حمله به حمله صرعی را شناسایی کند (۴۲). به‌طور کلی، یافته‌ها تأکید می‌کنند که روش‌های غیرخطی، به‌ویژه بازسازی سیگنال در فضای فاز و استفاده از شاخص گرینجر، ابزارهای بسیار مؤثری

که بالاترین مقدار در میان رویکردهای مورد بررسی است.

بحث و نتیجه‌گیری

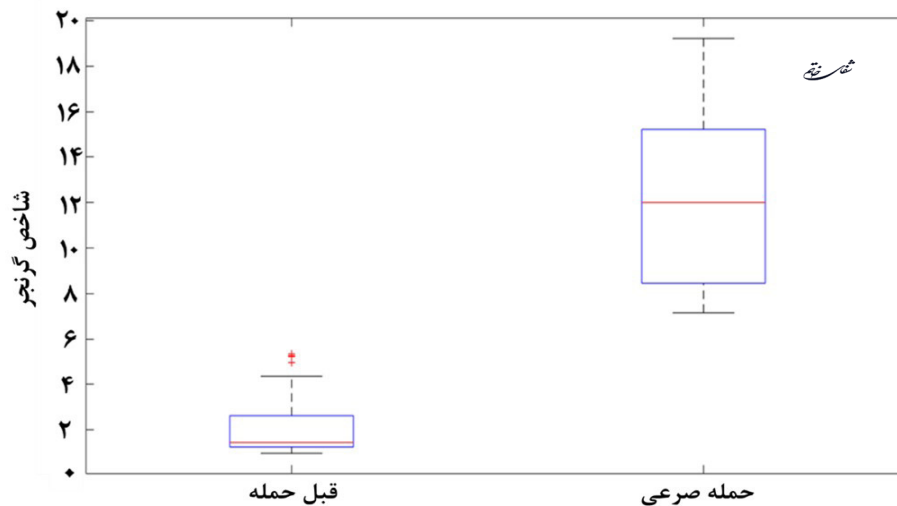
نتایج این مطالعه حاکی از آن است که استفاده از روش‌های غیرخطی مانند بازسازی فضای فاز و تحلیل



نمودار ۷- نمودار نحوه استفاده از قطع نیمساز در روش قطع پوانکاره.

جدول ۵- میانگین تغییرات بین حالت قبل حمله و حمله صرعی شاخص گرینجر مبتنی بر قطع پوانکاره.

کانال	قبل حمله	حمله صرعی	میانگین تغییرات
F7-T7	$1/17 \pm 0/86$	$6/68 \pm 2/64$	۷/۵۰
T7-P7	$1/70 \pm 1/07$	$9/34 \pm 3/12$	۸/۰۲
F8-T8	$1/51 \pm 1/22$	$9/54 \pm 2/32$	۷/۶۴
T8-P8	$2/20 \pm 1/47$	$12/28 \pm 3/82$	۱۰/۰۷
T7-FT9	$1/59 \pm 1/18$	$9/02 \pm 3/10$	۷/۴۲



نمودار ۸- نمودار جعبه‌ای برای شاخص گرنجر کانال PA-T8 حالت قبل حمله و حمله صرعی مبتنی بر قطع پوانکاره.

جدول ۶- نرخ افزایش شاخص گرنجر از حالت قبل از حمله به حمله صرعی.

روش	نرخ افزایش (درصد)
حوزه فرکانس	۸۶/۶
فضای فاز دو بعدی	۸۹/۷
فضای فاز سه بعدی	۹۲/۰۱
قطع پوانکاره	۸۶/۵

سیستم را آشکار سازد (۲۷). در این میان، شاخص گرنجر به عنوان ابزاری حساس در بررسی ارتباطات مؤثر مغزی نشان داد که کانال T8-P8 بیشترین تغییرات را در بین کانال‌های مورد بررسی تجربه کرده است. این یافته با نتایج معماریان و همکاران و سان^{۲۳} و همکاران مطابقت دارد که نقش این ناحیه را به عنوان کانون انتشار تشنج گزارش کرده‌اند (۸، ۶). در عین حال، تفاوت جزئی با برخی پژوهش‌ها مانند حجازی و همکاران (۷) ممکن است ناشی از تفاوت در نوع داده‌ها، نرخ نمونه‌برداری، روش پیش‌پردازش سیگنال یا ساختار تشنج (گیجگاهی در مقابل پیشانی) باشد. مقایسه میان حوزه فرکانس، فضای فاز دوبعدی، فضای فاز سه‌بعدی و روش قطع پوانکاره، برتری روش‌های غیرخطی را در تحلیل دینامیک سیگنال‌های مغزی نشان داد. جدول‌های ۱ تا ۳ به وضوح مشخص کردند که فضای فاز سه‌بعدی، به دلیل ارائه بازنمایی جامع‌تر

برای تحلیل دینامیک مغزی در شرایط صرع هستند. این روش‌ها اطلاعات جامع‌تری نسبت به روش‌های مرسوم ارائه می‌دهند و پتانسیل بالایی در پیش‌بینی و مدیریت حملات صرعی دارند. در مقایسه با مطالعات پیشین، نتایج این پژوهش هم‌راستا با یافته‌های بهبهانی و همکاران و ذبیحی و همکاران است که آن‌ها نیز افزایش شاخص گرنجر را به عنوان نشانگر تقویت اتصال مؤثر مغزی در طول تشنج گزارش کرده‌اند (۴۰، ۲۶). با این حال، میزان تفکیک بالاتر در این پژوهش را می‌توان ناشی از استفاده هم‌زمان از بازسازی فضای فاز سه‌بعدی و تحلیل قطع پوانکاره دانست که به نمایش دقیق‌تر دینامیک غیرخطی سیگنال EEG منجر شده است. مطالعاتی همچون وندرهیدن^{۲۲} و همکاران بیشتر بر تحلیل حوزه زمان یا فرکانس تمرکز داشتند، در حالی که پژوهش حاضر با بهره‌گیری از بازسازی فضای فاز سه‌بعدی توانست تغییرات غیرفرکانسی و آشوبی

²² Van der Heyden

²³ Sun

را به سایر بیماران یا شرایط بالینی تعمیم‌ناپذیر سازد. دوم، عدم استفاده از داده‌های چندوجهی که می‌تواند عملکرد روش‌های پیشنهادی را تحت شرایط مختلف به چالش بکشد. سوم، نویزهای موجود در داده‌ها که به دلیل حذف نشدن کامل آرتیفکت‌ها ممکن است بر دقت محاسبات تأثیر گذاشته باشد. برای گسترش این پژوهش، پیشنهاد می‌شود از پایگاه‌های داده متنوع‌تر و چندوجهی استفاده شود تا تعمیم‌پذیری نتایج افزایش یابد و ارزیابی روش‌های پیشنهادی بر روی داده‌های زمان واقعی صورت گیرد تا امکان استفاده از این رویکردها در کاربردهای کلینیکی بررسی شود. همچنین، ترکیب این روش‌ها با مدل‌های یادگیری عمیق و ترنسفورمرها می‌تواند دقت پیش‌بینی حملات صرعی را بهبود بخشد. علاوه بر این، تحلیل تأثیر انواع مختلف نویز بر عملکرد روش‌ها و توسعه تکنیک‌های مقاوم‌سازی در برابر نویز ضروری به نظر می‌رسد. در نهایت، کاربرد این روش‌ها در شناسایی سایر اختلالات عصبی مانند آلزایمر یا پارکینسون، که تغییرات دینامیکی مغزی در آن‌ها نقش کلیدی دارد، می‌تواند زمینه‌های جدیدی برای پژوهش فراهم کند (۴۵، ۴۴). در نهایت، یافته‌های این پژوهش تأیید می‌کنند که روش‌های غیرخطی، به‌ویژه بازسازی سیگنال در فضای فاز سه‌بعدی و تحلیل قطع پوانکاره، نه تنها ابزارهای پژوهشی قوی برای درک دینامیک مغزی هستند، بلکه پتانسیل تبدیل شدن به ابزارهای تشخیصی و پیش‌بینی دقیق در زمینه‌های بالینی را نیز دارند. این نتایج می‌توانند به بهبود مدیریت و درمان صرع، افزایش کیفیت زندگی بیماران و کاهش هزینه‌های درمان کمک کنند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی پژوهشگرانی که در تهیه و جمع‌آوری داده‌ها مشارکت داشتند و همچنین از بیمارستان کودکان بوستون برای ارائه پایگاه داده فیزیوت، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود. همچنین، از دانشگاه بین‌المللی امام رضا (ع) و دانشگاه آزاد اسلامی مشهد برای حمایت‌های علمی از این پژوهش سپاسگزاریم. در نهایت از جمنای^{۲۵} شرکت گوگل برای کمک به اصلاح گرامری چکیده انگلیسی تشکر می‌کنیم.

از رفتار دینامیکی مغز، بالاترین میانگین تغییرات و دقت تفکیک شاخص گرنجر را دارد. نرخ افزایش ۹۲/۰۱ درصد شاخص گرنجر در فضای فاز سه‌بعدی (جدول ۶) نه تنها نشان‌دهنده توانایی بالای این رویکرد در تفکیک وضعیت‌های قبل از حمله و حمله صرعی است، بلکه امکان پیش‌بینی دقیق‌تر حملات را نیز فراهم می‌آورد. روش قطع پوانکاره، که در این پژوهش برای کاهش پیچیدگی نمایش دینامیک به کار گرفته شد، به‌طور موفقیت‌آمیزی شناسایی بستر جذب را تسهیل کرد. تحلیل‌های مرتبط با این روش (تصویرهای ۷ و ۸) نشان داد که ترکیب قطع پوانکاره با فضای فاز، ضمن ساده‌سازی هندسه سیستم‌های دینامیکی، اطلاعات غنی‌تری را درباره الگوهای انتشار صرع فراهم می‌آورد. این اطلاعات می‌تواند به درک بهتر دینامیک مغزی در مراحل مختلف بیماری و طراحی درمان‌های دارویی یا تحریک عصبی هوشمند کمک کند. از دیدگاه کاربردی، یافته‌های این پژوهش پتانسیل بالینی استفاده از شاخص گرنجر و روش‌های غیرخطی را در ارزیابی اثربخشی درمان‌ها و دنبال کردن تغییرات مغزی در طول زمان نشان می‌دهد. برای مثال، تغییرات شاخص گرنجر می‌توانند به‌عنوان یک نشانگر کمی برای تعیین موفقیت درمان‌های دارویی یا جراحی مورد استفاده قرار گیرند. این موضوع با نتایج شین^{۲۴} و همکاران نیز هم‌راستا است که از شاخص‌های اتصال مغزی برای ارزیابی پاسخ درمانی بیماران صرعی بهره گرفتند (۴۳).

به‌منظور تحلیل علل تفاوت میان نتایج این پژوهش و مطالعات مشابه، می‌توان به سه عامل کلیدی اشاره کرد: نخست، استفاده از بازسازی سه‌بعدی فضای فاز که موجب استخراج ویژگی‌های عمیق‌تر دینامیکی شده است. دوم، عدم حذف کامل نویز از داده‌ها که سبب حفظ مؤلفه‌های آشوبی طبیعی و واقعی‌تر شدن رفتار سیستم شده است. سوم، استفاده از شاخص گرنجر در داده‌های غیرایستا که تغییرات لحظه‌ای دینامیک شبکه را بهتر بازتاب داده است. البته باید خاطر نشان کرد که این پژوهش دارای چند محدودیت است که در تفسیر و تعمیم نتایج باید مورد توجه قرار گیرد. نخست، داده‌های مورد استفاده از یک پایگاه داده خاص استخراج شده‌اند که ممکن است نتایج به‌دست‌آمده

²⁴ Shin

²⁵ Gemini

1. Cai Z, Huang P, Zhou R, Xu C, Wang C. Psychosis of epilepsy: an update on clinical classification and pathophysiological mechanisms. *Biomolecules*. 2025; 15(1): 56.
2. Hope OA, Harris KM. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. *British medical journal (BMJ)*. 2023; 382: e073335.
3. Reiss Y, Bauer S, David B, Devraj K, Fidan E, Hattingen E, et al. The neurovasculature as a target in temporal lobe epilepsy. *Brain Pathology*. 2023; 33(2): e13147.
4. Rabinovitch A, Avolio JJ, Cook MJ, et al. Ephaptic conduction in tonic-clonic seizures. *Frontiers in Neurology*. 2024; 15: 1477174.
5. Giovagnoli AR, Avanzini G. Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2000; 101(5): 295-300.
6. Memarian N, Kim S, Dewar S, Engel J Jr, Staba RJ. Multimodal data and machine learning for surgery outcome prediction in complicated cases of mesial temporal lobe epilepsy. *Computers in biology and medicine*. 2015; 64: 67-78.
7. Hejazi M, Motie Nasrabadi A. Prediction of epilepsy seizure from multi-channel electroencephalogram by effective connectivity analysis using Granger causality and directed transfer function methods. *Cognitive neurodynamics*. 2019; 13(5): 461-73.
8. Sun L, Chen F, En Z, Zhang H, Zhu J, Li Y, et al. High-performance prediction of epilepsy surgical outcomes based on the genetic neural networks and hybrid iEEG marker. *Scientific Reports*. 2024; 14: 6198.
9. Mohammadkhani Ghiasvand N, Ghaderi F. Epileptic seizure prediction from spectral, temporal, and spatial features of EEG signals using deep learning algorithms. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2020; 9(1): 110-9.
10. Mohammadpoor M, Alizadeh A. Using support vector machines as an intelligent algorithm for detecting seizures from EEG signals. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2021; 9(2): 1-9.
11. Rezvani M. O15: Lateralizing and localizing findings in focal epilepsies. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2018; 6(S2): 15-15.
12. Dutta AK, Raparathi M, Alsaadi M, Bhatt MW, Dodda SB, Sandhu M, et al. Deep learning-based multi-head self-attention model for human epilepsy identification from EEG signal for biomedical traits. *Multimedia Tools and Applications*. 2024; 82(27): 42021-51.
13. Samifar F, Samifar S. Decrypting epilepsy: the deciphering role of electroencephalography. *Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2024; 12(S1): 9-9.
14. Fang C, Li X, Na M, Jiang W, He Y, Wei A, et al. Epilepsy lesion localization method based on brain function network. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2024; 18: 1431153.
15. Lashkari S, Azarnoosh M. Optimal feature space selection in detecting epileptic seizure based on recurrent quantification analysis and genetic algorithm. *Smart methods in the electrical industry*. 2016; 7(26): 35-44.
16. Kobayashi K, Li LM, Cervenka MC, Pexman JHW, et al. Effective connectivity relates seizure outcome to electrode network propagation patterns. *Brain communications*. 2024; 6(1): fcad087.
17. Lashkari S, Sheikhan A, Golpayegani SMR, Moghimi A, Kobravi HR. Topological feature extraction of nonlinear signals and trajectories and its application in EEG signal classification. *Turkish Journal of Electrical Engineering and Computer Sciences*. 2018; 26(3): 1329-40.
18. Khaleghi N, Hashemi S, Peivandi M, Ardabili SZ, Behjati M, Sheykhi S, et al. EEG-based functional connectivity analysis of brain abnormalities: a review study. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2024; 45: 101476.
19. Konvalinka I, Roepstorff A. The two-brain approach: how can mutually interacting brains teach us something about social interaction? *Frontiers in human neuroscience*. 2012; 6: 215.
20. Varsehi H, Firoozabadi SMP. An EEG channel selection method for motor imagery-based brain-computer interface and neurofeedback using Granger causality. *Neural Networks*. 2021; 133: 193-206.
21. Ding M, Chen Y, Bressler SL. Granger causality: basic theory and application to neuroscience. *Handbook of Time Series Analysis*. 2006: 437-60.
22. Bastos AM, Schoffelen JM. A tutorial review of functional connectivity analysis methods including Granger causality. *Frontiers in systems neuroscience*. 2016; 9: 175.

23. Handa P, Gupta E, Muskan S, Goel N. A review on software and hardware developments in automatic epilepsy diagnosis using EEG datasets. *Expert Systems*. 2023; 40(9): e13374.
24. Zhou X, Ling BW-K, Zhou Y, Law NF. Phase space reconstruction, geometric filtering-based Fisher discriminant analysis and minimum distance to the Riemannian means algorithm for epileptic seizure classification. *Expert Systems and application*. 2023; 219: 119613.
25. Nazarimehr F, Jafari S, Hashemi Golpayegani SMR, Sprott JC. Can Lyapunov exponent predict critical transitions in biological systems? *Nonlinear Dynamics*. 2017; 88(2): 1493-500.
26. Behbahani S, Jafarnia Dabanloo N, Nasrabadi AM, Dourado A. Epileptic seizure prediction based on features extracted from lagged Poincaré plots. *International Journal of Neuroscience*. 2024; 134(4): 381-97.
27. vanderHeyden MJ, Velis DN, Hoekstra BP, Pijn JP, van Emde Boas W, van Veelen CW, et al. Non-linear analysis of intracranial human EEG in temporal lobe epilepsy. *Clinical neurophysiology*. 1999; 110(10): 1726-40.
28. Aghtar M, Cheraghzadeh M, Doroudi A, Nasrabadi AM. A Lyapunov spectrum-based hybrid static and dynamic approach for contingency ranking. *IET Generation, Transmission & Distribution*. 2023; 17(16): 3706-17.
29. Pereda E, Quiroga RQ, Bhattacharya J. Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Progress in neurobiology*. 2005; 77(1-2): 1-37.
30. Lashkari S, Khalilzadeh MA, Hashemi Golpayegani SMR. Determination of the degree of three-dimensional Poincaré section in epileptic seizure detection by EEG. *Iranian Journal of Biomedical Engineering*. 2015; 9(1): 59-69.
31. Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*. 2000; 101(23): e215-20.
32. Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*. 2000; 101(23): e215-20.
33. Lashkari S, Moghimi A, Kobravi H, Younesi M. A novel spike-wave discharges detection framework based on the morphological characteristics of brain electrical activity phase space in WAG/Rij. *International Clinical Neuroscience Journal*. 2021; 8(3): 127-35.
34. Lashkari S, Khalilzadeh M, Zendehbad A, Hashemi Gogpayegani MR, Gorji A. Nonlinear features-based evaluation of EEG signal for epileptic seizures detection in human temporal lobe epilepsy. *Future Research on AI and IoT*. 2025; 1(1): 28-36.
35. Lashkari S, Hashemi Golpayegani SM, Khalilzadeh MA. Determination of the degree of three-dimensional Poincaré section in epileptic seizure detection by EEG. *Iranian Journal of Biomedical Engineering*. 2015; 9(1): 59-69.
36. Al Fahoum A. Early detection of neurological abnormalities using a combined phase space reconstruction and deep learning approach. *Intelligence-Based Medicine*. 2023; 8: 100123.
37. Xu X, Drougard N, Roy RN. Topological data analysis as a new tool for EEG processing. *Frontiers in Neuroscience*. 2021; 15: 761703.
38. Ahmad I, Wang X, Zhu M, Wang C, Pi Y, Khan JA, et al. EEG-based epileptic seizure detection via machine/deep learning approaches: a systematic review. *Computational Intelligence and Neuroscience*. 2022; 2022: 6486570.
39. Gao Y, Wang X, Potter T, Zhang J, Zhang Y. Single-trial EEG emotion recognition using Granger causality/transfer entropy analysis. *Journal of Neuroscience Methods*. 2020; 346: 108904.
40. Zabihi M, Kiranyaz S, Rad AB, Katsaggelos AK, Gabbouj M, Ince T. Analysis of high-dimensional phase space via Poincaré section for patient-specific seizure detection. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2015; 24(3): 386-98.
41. Siggiridou E, Kugiumtzis D. Evaluation of Granger causality measures for constructing directed networks from multivariate time series. *Entropy (Basel)*. 2019; 21(11): 1080.
42. Asadolzadeh Shamakhal F, Moghimi A, Kabiri HR, Salehi Fadardi J. Effect of tDCS stimulation on linear and nonlinear features of EEG signal in patients with contamination obsessive-compulsive disorder. *The Neuroscience Journal of Shafaye Khatam*. 2023; 12(1): 22-33.

43. Shin Y, Hwang S, Lee SB, Son H, Chu K, Jung KY, et al. Using spectral and temporal filters with EEG signal to predict the temporal lobe epilepsy outcome after antiseizure medication via machine learning. *Scientific Reports*. 2023; 13(1): 22532.
44. Mazrooei Rad E, Pazhoumand H, Salmani Bajestani S. Separation of healthy individuals and patients with Alzheimer's disease using the effective communication of brain signals. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2022; 11(1): 1-12.
45. Mazrooei E, Azarnoosh M, Ghoshuni M, Khalilzadeh M. Comparison of the function of the Elman neural network and the deep neural network for the diagnosis of mild Alzheimer's disease. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2021; 10(1): 1-11.