

Original Article**Extracting brain behavior change in patients with migraine by quantitative analysis of electroencephalogram signal of patients compared to healthy people**Yashar Sarbaz^{1*} , Farnaz Garehdaghi¹, Saeed Meshgini²¹Modeling Biological System's Laboratory, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Electrical and Computer Engineering, University of Tabriz, Tabriz, Iran²Department of Biomedical Engineering, Faculty of Electrical and Computer Engineering, University of Tabriz, Tabriz, Iran**ARTICLE INFO****Article History:**

Received: 1 May 2023

Accepted: 10 Jul 2023

ePublished: 5 Feb 2024

Keywords:

- Electroencephalography (EEG)
- Entropy
- Migraine
- Wavelet

Abstract

Background. Migraine disease is the second most common cause of headaches. Despite the high prevalence, the exact etiology of migraine is yet unknown. In this study, to evaluate the behavior change of electroencephalography (EEG) signals in migraine patients, various features of the EEG signals of migraine patients and healthy controls (HCs) were extracted and compared.

Methods. This cross-sectional analytical study was conducted on 21 HCs and 18 migraine patients. Various features, such as fractal dimension (FD), approximate entropy (ApEn), and largest Lyapunov exponent (LLE), were calculated from the EEG signals of migraine patients and HCs. Then different frequency sub-bands of delta, theta, alpha, beta, and gamma were extracted using the wavelet transform, and the energy of these sub-bands was computed. By calculating the mean and variance of the features and applying statistical tests, the feature changes were compared between two groups, and channels with significant differences were identified.

Results. The mean of ApEn, FD and energy of all frequency sub-bands in most of the analyzed channels was higher in migraine patients than in HCs. The mean LLE was mostly lower in migraine patients than in healthy controls. According to the statistical tests, the energy of theta and delta frequency sub-bands with 36 and 35 channels was the feature with the highest number of channels, with a significant difference. In this study, P values less than 0.05 were considered statistically significant.

Conclusion. Migraine patients may have a less sophisticated brain dynamic system due to an increase in irregularity and randomness, as indicated by an increase in ApEn and a decrease in FD in their EEG signals compared to HCs. Anxiety, tension, and other intense sentiments and emotions, as well as the creation of new neural circuits in the brain, can all contribute to an overall increase in energy across all frequency sub-bands in migraine patients.

Practical Implications. Considering the EEG signal behavior as the response of a dynamic system, we can say that the brain function of migraine patients, even in the inter-ictal phase, leaves the definite chaotic state, which is a healthy brain behavior, and enters the random state.

How to cite this article: Sarbaz Y, Garehdaghi F, Meshgini S. Extracting brain behavior change in patients with migraine by quantitative analysis of electroencephalogram signal of patients compared to healthy people. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2024;46(1):48-60. doi: 10.34172/mj.2024.013. Persian.

*Corresponding author; Email: yashar.sarbaz@tabrizu.ac.ir

© 2024 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Extended Abstract

Background

Migraine disease (MD) is the second most common cause of headaches. Physiologically, different theories such as vascular theory, cortical spreading depression (CSD), migraine generating network (MGN), genetic theory, etc. have been stated for the cause of MD, but the exact cause of the disease is still unknown. In addition to headaches, MD also includes a wide range of symptoms such as vomiting, photophobia, osmophobia, and phonophobia. Brain signals or images are not a tool for MD diagnosis. MD diagnosis is only based on the patient's description of the disease and the doctor's decision. The studies of brain signals of MD patients report an increase in the number of spikes in the EEG signals of MD, an increase in the power of the theta frequency sub-band, an increase in the connections between neurons in the frontal region, and in general, differences in brain function due to MD.

Methods

This cross-sectional analytical study included 21 healthy controls (HCs) and 18 migraine patients. There were five males in each group. The age range of the subjects was 19 to 54. To investigate the EEG signals and better understand the cause of headaches, different features of the EEG signals were extracted and compared between HCs and migraine patients. For this purpose, EEG signals recorded by Carnegie Mellon University were used. In the first stage, the EEG signals were re-referenced, and after removing the DC offset, they were filtered by a 0.1 Hz high-pass filter. The electricity noise was also removed by a 60 Hz notch filter. Then, for each signal, the noise-free segments were chosen. To calculate the energy of different frequency sub-bands, including delta (0 to 3 Hz), theta (4 to 8 Hz), alpha (8 to 12 Hz), beta (13 to 30 Hz), and gamma (more than 30 Hz), first these sub-bands were extracted using the wavelet transform, then their energy was calculated.

On the other hand, the complex features as well as fractal dimension (FD), approximate entropy (ApEn), and largest lyapunov exponent (LLE) were calculated from the EEG signals of both migraine patients and HCs. The extracted features from both groups were compared using the T-test or Kruskal-

Wallis test, and the channels with significant differences ($P < 0.05$) were reported.

Results

According to the results, the amount of ApEn in migraine patients was higher than that of HC in 120 channels, and only in eight channels did these values exhibit different performance. Based on statistical tests, three channels had significant differences. If we consider EEG behavior as a response of a dynamic system, an increase in ApEn means an increase in random behavior, indicating that the neuronal behavior of the brain deviates from the precise behavior of HCs, and tends to random behavior. Based on the results, the majority of channels had a lower value of LLE, with a significant difference observed in six channels. It can be said that the larger LLE shows the complexity of the dynamic system. In general, the reduction of LLE means that a migraine patient's brain moves away from specific behaviors such as deterministic chaos toward more random behaviors. These results are complementary to the changes in ApEn behavior. In these results, FD increased in most of the channels. The higher FD value means that higher degrees are needed to model the system, leading to a weaker relationship between different parts of the signal. This can indicate the role of the frontal region in the path of pain process in migraine patients. The increase in energy in theta waves can be due to anxiety and stress, which is prevalent in migraine patients. Based on the results, significant differences in delta and theta frequency sub-bands mostly occur in the occipital channels. Although significant differences in beta and gamma frequency sub-bands mostly occur in the frontal channels, in alpha waves, an increase in energy can be seen in 127 channels, but none of these differences are significant in this sub-band. Beta and gamma waves usually indicate activities such as problem-solving and mental activities. Energy increase in these sub-bands can be expressed in the way that the brain activity of migraine patients is normally the same as the brain activity during solving problems. Individuals in good health can

readily assess environmental changes, while migraine sufferers find that doing so is like to solving a puzzle. In addition, the gamma frequency sub-band can correspond to dysfunction in pain-processing areas.

Conclusion

After observing the EEG behavior in general, it can be said that the mentioned differences are comprehensive, and some channels do not follow these changes. Furthermore, because significant

changes are seen in a smaller number of these channels, it is simply not possible to distinguish healthy people from migraine patients in a headache-free state. However, if we consider EEG behavior as the response of a dynamic system, it can be said that although migraine patients do not exhibit a distinguishable difference from healthy people, the functioning mechanism of their brains has changed. Migraine patients' brains leave the function that is close to deterministic chaos and move toward random behaviors.

استخراج نحوه تغییر رفتار مغز بیماران مبتلا به میگرن به وسیله تحلیل کمی سیگنال الکتروانسفالوگرام بیماران در مقایسه با افراد سالم

یاشار سرباز^{۱*} ID، فرناز قره‌داغی^۱، سعید مشگینی^۲

آزمایشگاه مدل‌سازی سیستم‌های بیولوژیکی، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده برق و کامپیوتر، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران^۱
^۲گروه مهندسی پزشکی، دانشکده برق و کامپیوتر، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۲/۱۱
پذیرش: ۱۴۰۲/۴/۱۹
انتشار برخط: ۱۴۰۲/۱۱/۱۶

کلیدواژه‌ها:

- الکتروانسفالوگرافی
- آنتروپی
- میگرن
- موجک

چکیده

زمینه. بیماری میگرن دومین علت شایع سردرد است که ۱۵ درصد از مردم دنیا بدان مبتلا هستند. با وجود شیوع بالا علت دقیق وقوع بیماری میگرن مشخص نیست. در این مطالعه به منظور بررسی تغییر رفتار سیگنال‌های الکتروانسفالوگرام (EEG) در بیماران مبتلا به میگرن، ویژگی‌های مختلفی از سیگنال‌های EEG دو گروه بیمار و سالم استخراج و مقایسه شده‌اند.

روش کار. مطالعه مقطعی حاضر با رویکرد توصیفی-تحلیلی روی ۲۱ فرد سالم و ۱۸ بیمار مبتلا به میگرن انجام شد. پس از پیش‌پردازش سیگنال‌های EEG، ویژگی‌های مختلفی از جمله بعد کسری (فرکتال)، آنتروپی تقریبی (approximate) و بزرگ‌ترین نمای لیاپانوف از سیگنال‌های بیماران مبتلا به میگرن و افراد سالم محاسبه شدند. همچنین با استفاده از تبدیل موجک زیرباندهای مختلف فرکانسی دلتا، تتا، آلفا، بتا و گاما استخراج شده و انرژی این زیرباندها محاسبه شدند. با محاسبه میانگین و واریانس ویژگی‌ها و آزمون‌های آماری، تغییرات ویژگی بین دو گروه بیمار و سالم مقایسه شدند و کانال‌های با تفاوت معنادار به دست آمدند.

یافته‌ها. میانگین ویژگی‌های آنتروپی تقریبی، بعد کسری و انرژی همه زیرباندهای فرکانسی در اغلب کانال‌ها از ۱۲۸ کانال مورد مطالعه در بیماران نسبت به افراد سالم بیشتر بود. همچنین میانگین ویژگی بزرگ‌ترین نمای لیاپانوف سیگنال‌های EEG بیماران مبتلا به میگرن در اکثر کانال‌ها نسبت به افراد سالم کمتر بود. با توجه به آزمون‌های آماری انرژی زیرباند فرکانسی تتا و دلتا با ۹۳ و ۹۴ کانال، ویژگی‌هایی با بیشترین تعداد کانال با تفاوت معنادار بودند. در این مطالعه مقادیر P کمتر از ۰/۰۵٪ از لحاظ آماری معنادار در نظر گرفته شد.

نتیجه‌گیری. افزایش آنتروپی تقریبی، بعد کسری و کاهش بزرگ‌ترین نمای لیاپانوف در سیگنال‌های EEG بیماران مبتلا به میگرن همگی می‌تواند نشان‌دهنده افزایش رفتارهای نامنظم و تصادفی و کاهش پیچیدگی سیستم دینامیکی مغز باشد. همچنین افزایش انرژی همه زیرباندهای فرکانسی در بیماران نشان‌دهنده بیشتر بودن فعالیت مغز بیماران مبتلا به میگرن است که می‌تواند به دلیل به وجود آمدن مداراتی در مغز بیماران، اضطراب، استرس، احساسات و هیجانات قوی در بیماران باشد.

پیامدهای عملی. با در نظر گرفتن رفتار EEG به عنوان پاسخ یک سیستم دینامیکی، می‌توان گفت که عملکرد مغز بیماران مبتلا به میگرن حتی در حالت بدون سردرد، از آشوب قطعی که رفتار مغز سالم است خارج شده و به سمت رفتارهای تصادفی می‌رود.

مقدمه

که ۱۵ درصد از افراد را در پربارترین سال‌های زندگی از سن ۲۲ تا ۵۵ سالگی درگیر می‌کند^۱. بیماری میگرن دارای ۵ مرحله قبل از سردرد، در برخی افراد اورا، سردرد، پس از سردرد و بین دو مرحله

سردرد یکی از شایع‌ترین دلایلی است که بیماران به دنبال درمان آن هستند. بیماری میگرن دومین علت شایع سردرد است

*نویسنده مسؤول؛ ایمیل: yashar.sarbaz@tabrizu.ac.ir

استراحت و حالت تحریک بینایی محاسبه شد و تفاوت این ویژگی در دو حالت مختلف به عنوان ورودی برای هدف طبقه‌بندی سیگنال‌های سالم و بیمار استفاده شد. در این مطالعه، نتیجه ۵۲ تا ۸۷ درصد در کانال‌های مختلف به دست آمد.^{۱۷} در مطالعه اصلان، پس از تجزیه سیگنال به ۹ زیرباند فرکانسی توسط روش ارائه شده در مطالعه، برای هر زیرباند از هر کانال هر فرد، ۲۰ ویژگی از جمله کمینه، بیشینه، میانگین، آنتروپی شنون محاسبه شد و دقت طبقه‌بندی ۸۹/۶ درصد به دست آمد.^{۲۰} همچنین گوکر با محاسبه تراکم طیف توان و استفاده از شبکه بازگشتی حافظه طولانی کوتاه مدت (LSTM) به دقت ۹۵/۹۹ درصد دست یافت.^{۲۱} بنابراین، مطابق با مطالعات صورت پذیرفته، به نظر می‌رسد که تشخیص بیماری میگردن از روی سیگنال‌های EEG بسیار مورد توجه بوده است. این امر می‌تواند روند تشخیص بیماری میگردن را بسیار بهبود بخشد. احتمالاً استخراج ویژگی‌های مختلف نظیر انرژی و تراکم طیف توان زیرباندهای فرکانسی مختلف و ویژگی‌های پیچیده از قبیل بعد کسری، آنتروپی تقریبی (approximate) و بزرگ‌ترین نمای لیاپانوف در سیگنال‌های در حالت استراحت و مقایسه این مقادیر در افراد سالم و بیمار می‌تواند اطلاعات مفیدی را در زمینه ارتباط سیگنال‌های EEG و بیماری میگردن در اختیار بگذارد. با این وجود، دقت تشخیص در مطالعات مختلف بسیار متنوع و بین ۵۲ تا ۸۹ درصد گزارش شده است. در این مطالعه سعی شد تا رفتار ویژگی‌های پیچیده کانال‌های EEG و انرژی زیرباندهای کانال‌های EEG به دقت مورد بررسی قرار گیرد تا شناخت بهتری از اثر بیماری میگردن بر روی تغییر رفتار EEG در حالت بیمار نسبت به حالت سالم حاصل شود.

روش کار

مطالعه حاضر یک پژوهش مقطعی است که با رویکرد توصیفی-تحلیلی بر روی ۲۱ فرد سالم و ۱۸ بیمار مبتلا به میگردن انجام شده است. ثبت این داده‌ها توسط چمن‌زار و همکاران^{۲۲} در دانشگاه کارنگی ملون پیتسبورگ در سال ۲۰۱۹ از افراد دانشگاه و منطقه پیتسبورگ که توسط انجمن بین‌المللی سردرد به عنوان بیمار مبتلا به میگردن شناخته شده بودند، انجام شد. همچنین افراد سالم نیز از مردم همان منطقه که اصلاً سردرد نداشته و یا به ندرت سردرد داشتند، انتخاب شدند.

به منظور بررسی سیگنال‌های EEG و درک بهتر دلیل سردرد، در این مطالعه از استخراج ویژگی‌های مختلف در سیگنال‌های EEG و مقایسه آنها در افراد سالم و بیمار استفاده شد. در این بخش سیگنال‌های مورد استفاده و روش‌های استخراج ویژگی به تفصیل ارائه شده است. مراحل مختلف انجام پژوهش در بلوک

سردرد یا همان ناحیه بدون سردرد است. اورا نوعی اختلال حواس است که در یک سوم بیماران مبتلا به میگردن، کمی قبل از حمله میگردن اتفاق می‌افتد. این اختلالات معمولاً شامل جرقه‌های نورانی یا زیگزاگی در جلوی چشم است. از نظر فیزیولوژیکی نظریه‌های متفاوتی از جمله: نظریه عروقی، سرکوب گسترده قشری (CSD)، شبکه مولد میگردن (MGN)، نظریه ژنتیکی و غیره برای علت وقوع میگردن بیان شده‌اند. با این حال، هنوز علت دقیق وقوع این بیماری مشخص نیست.^۲ این بیماری علاوه بر سردرد، طیف وسیعی از علائم مانند استفراغ، حالت تهوع، نور، بو و صداهراسی و... را نیز شامل می‌شود.^{۳،۲}

مطالعات مختلفی در سراسر دنیا در زمینه سردردهای میگردن انجام گرفته است. این مطالعات شامل علل وقوع و فیزیولوژی بیماری،^۳ ارائه روش‌های درمانی،^۴ ارائه مدل‌های حیوانی،^۵ ارائه مدل‌های ریاضی^۶ و مطالعه تصاویر مربوط به مغز این بیماران هستند.^۷ همچنین گروه دیگری از مطالعات روی بررسی سیگنال‌های الکتروانسفالوگرام (EEG) بیماران مبتلا به میگردن متمرکز شده‌اند. یکی از اولین مطالعات مربوط به دو و همکاران در سال ۱۹۶۸ است که یک "دیس ریتمی" پایدار را در همه مراحل سیگنال‌های EEG بیماران مبتلا به میگردن مشاهده کردند.^۸ در مطالعه گولا و همکاران نیز ریتم‌های غیر طبیعی در پاسخ به تحریکات بینایی دیده شد.^۹ کارنینی و همکارانش در مطالعه‌ای افزایش توان نسبی سیگنال‌های EEG در زیرباند تتا و کاهش آن در زیرباند آلفا را نشان دادند.^{۱۰} همچنین بیورک و همکاران بیان کردند، هنگامی که توان زیرباند دلتا در نواحی قدامی و توان زیرباندهای آلفا و تتا در نواحی خلفی افزایش می‌یابد، احتمال وقوع سردرد بیشتر می‌شود.^{۱۱} بلوتی و همکاران نیز افزایش تعداد اسپایک‌ها در سیگنال‌های EEG بیماران مبتلا به میگردن نسبت به افراد سالم را گزارش کردند.^{۱۲} ژنگ و همکاران در طی مطالعه‌ای به تفاوت‌های مشخص‌تر در زیرباندهای فرکانسی پایین‌تر مانند تتا و دلتا اشاره کردند.^{۱۳}

از سیگنال‌های EEG برای کاربردهای مختلفی از جمله تشخیص بیماری‌های مختلف^{۱۴} و یا تشخیص احساسات،^{۱۵} واسطه‌های مغز و رایانه^{۱۶} و غیره استفاده می‌شود. از آنجایی که معمولاً تشخیص بیماری میگردن فقط با توصیف بیمار از علائم و در نهایت تصمیم پزشک انجام می‌گیرد، بسیاری از مطالعات به تشخیص بیماری میگردن از روی سیگنال‌های EEG پرداخته‌اند. در این مطالعات که با استخراج ویژگی‌هایی از قبیل آنتروپی فازی، انرژی زیرباندهای فرکانسی مختلف و بعد کسری (فرکتال) انجام شده‌اند، نتایج طبقه‌بندی ۶۶ تا ۸۴ درصد به دست آمد.^{۱۷-۲۱} در مطالعه انجام شده توسط آکبن و همکاران، تراکم طیف توان در حالت

برق شهر توسط فیلتر میان‌گذر ۶۰ هرتز نیز حذف شد. سپس هر سیگنال بررسی شده و بخش‌های مشکوک به نویز از کل سیگنال حذف شدند. ابتدا برای محاسبه انرژی زیرباندهای فرکانسی مختلف در سیگنال‌های EEG، زیرباند دلتا (۰ تا ۳ هرتز)، زیرباند تتا (۴ تا ۸ هرتز)، زیرباند آلفا (۸ تا ۱۲ هرتز)، زیرباند بتا (۱۳ تا ۳۰) و زیرباند گاما (بیشتر از ۳۰ هرتز) توسط تبدیل موجک در هفت مرحله استخراج شدند.

توابعی که برای تجزیه یک سیگنال به مولفه‌های فرکانسی آن استفاده می‌شوند توابع موجک نام دارند. این توابع نمونه‌های انتقال یافته و مقیاس شده یک موجک مادر با طول متناهی و نوسانی شدیداً میرا هستند. تبدیل موجک نیز به معنای تجزیه یک تابع به صورت ترکیب خطی توابع موجک مناسب است. به طور کلی هر تبدیل موجک شامل دو مولفه مقیاس و انتقال است. رابطه توابع موجک به صورت زیر بیان می‌شود:

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{|a|}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (1)$$

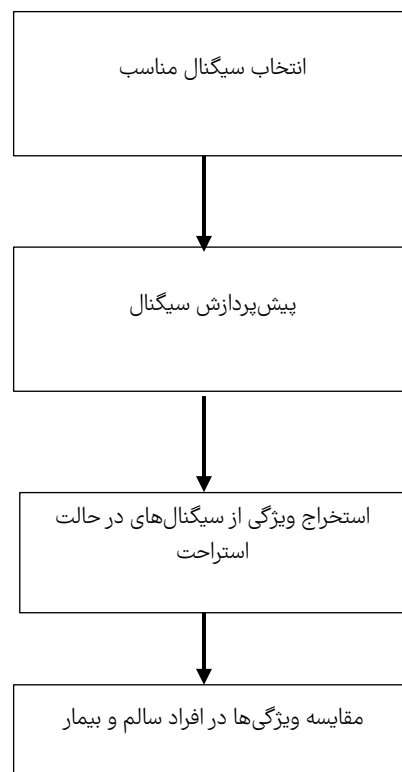
در این رابطه a مولفه مقیاس، b مولفه انتقال و t زمان است. a معادل اندازه فرکانس سیگنال و b نماد تاخیر موجک است. توابع موجک گسسته با جفت فیلترهای بالاگذر و پایین‌گذر تعریف می‌شوند که به عنوان فیلترهای آینه‌ای مربع شناخته می‌شوند. این فیلترها مولفه‌های فرکانس بالا و پایین سیگنال ورودی را جدا می‌کنند. با توجه به شکل ۲ در هر مرحله، دو فیلتر دیجیتال وجود دارد. نخستین فیلتر، فیلتر بالاگذر و دومین فیلتر، فیلتر پایین‌گذر است. در مرحله نخست، خروجی فیلتر بالاگذر ضرایب جزئیات D1 و خروجی فیلتر پایین‌گذر ضرایب تقریب A1 است. ضرایب A دوباره تجزیه می‌شوند و تا مرحله مدنظر این کار ادامه می‌یابد. انتخاب موجک مناسب و تعداد مراحل تجزیه سیگنال با توجه به تجربه صورت می‌گیرد. در این مطالعه از تبدیل موجک ۷ مرحله‌ای استفاده شد (شکل ۲).

به نظر می‌رسد محاسبه انرژی زیرباندهای مختلف فرکانسی جزو ساده‌ترین و مهم‌ترین روش‌های بررسی سیگنال‌های مختلف باشد. بدین منظور، ابتدا زیرباندهای مختلف فرکانسی هر یک از کانال‌ها توسط تبدیل موجک محاسبه شد و سپس انرژی این باندها توسط رابطه زیر به دست آمد:

$$E = \sum_{n=-\infty}^{\infty} x(n)^2 \quad (2)$$

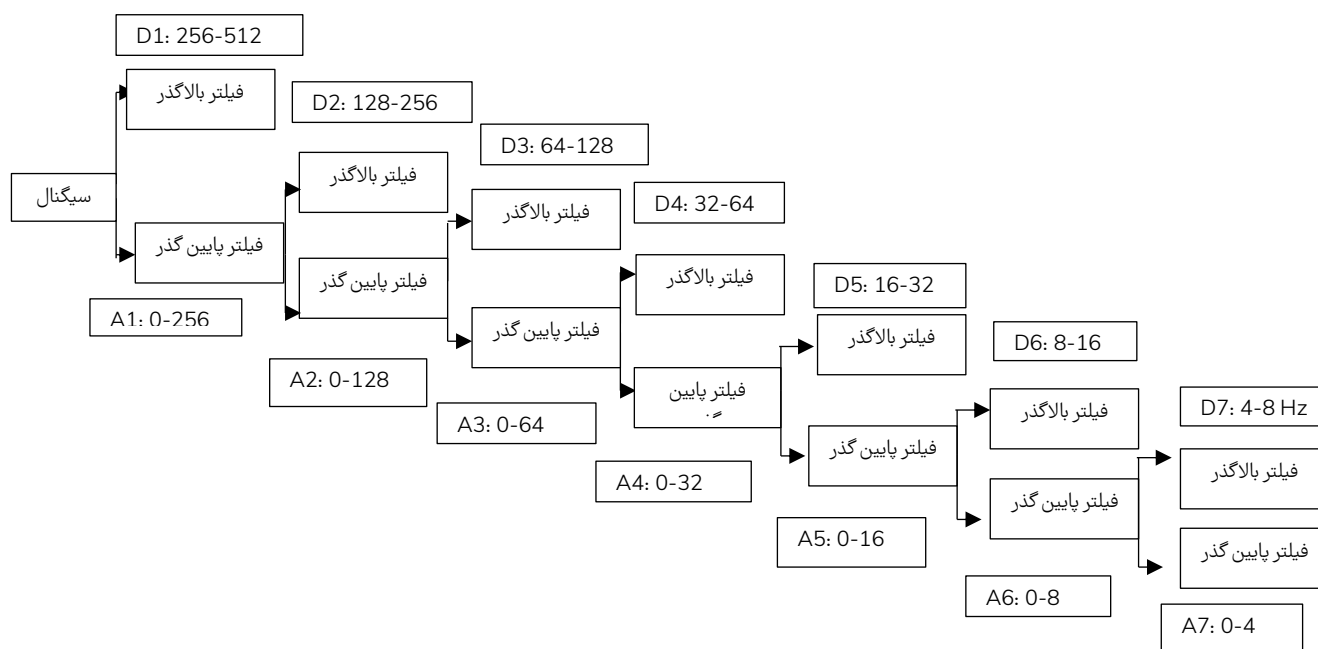
در این رابطه E انرژی سیگنال زمان گسسته $x(n)$ برای n نمونه است.

دیگرام شکل ۱ نشان داده شده است. اولین مرحله انجام پژوهش، انتخاب داده‌های مناسب است. با توجه به مرور متون انجام شده، به نظر می‌رسد که عملکرد مغز افراد سالم و بیمار متفاوت است. برای بررسی این تغییر رفتار به شکل کمی باید از سیگنال‌های مناسب استفاده کرد. برای این کار از سیگنال‌های EEG که به شکل عمومی در دسترس است و توسط دانشگاه کارنگی ملون ثبت شده‌اند، استفاده شد.^{۲۲}



شکل ۱. مراحل مختلف مطالعه

این داده‌ها به شکل ثبت‌های EEG ۱۲۸ کاناله در ۲۱ فرد سالم و ۱۸ بیمار مبتلا به میگرن در مرحله بدون سردرد با فرکانس نمونه‌برداری ۵۱۲ هرتز هستند. در هر گروه ۵ مرد وجود داشت و بقیه زن (در سنین ۱۹ تا ۵۴ سالگی) بودند. این ثبت‌ها توسط دستگاه بیوسمی (BioSemi ActiveTwo) و توسط کانال‌هایی که به شکل سفارشی طراحی شده بودند، در نواحی پس‌سری مرکزی، پیشانی، آهیانه‌ای انجام شده است. اطلاعات بیشتر در این زمینه در مطالعه انجام شده توسط هیق و همکاران موجود است.^{۲۳} دلیل قرار گرفتن الکترودها در این نواحی، پوشش بهتر مناطقی است که در مطالعات قبلی به عنوان نواحی درگیر در میگرن نام برده شده‌اند. در این مرحله، ابتدا سیگنال‌های EEG توسط کانال‌های ماستوئید سمت چپ و راست، دوباره رفرنس‌دهی شده و پس از حذف آفست DC با فیلتر بالاگذر ۰/۱ هرتز فیلتر شدند. نویز



شکل ۲. مراحل تجزیه سیگنال با استفاده از تبدیل موجک ۷ مرحله‌ای

برای محاسبه بعد کسری از روش محاسبه هیگوچی استفاده شد.^{۲۴} این روش برای محاسبه پیچیدگی در سیگنال‌های بیولوژیکی و مطالعات پزشکی یک روش مهم محسوب می‌شود.

برای محاسبه بعد کسری از روش محاسبه هیگوچی استفاده شد.^{۲۴} این روش برای محاسبه پیچیدگی در سیگنال‌های بیولوژیکی و مطالعات پزشکی یک روش مهم محسوب می‌شود. برای یک سیگنال X با طول N و مقدار بیشینه $k_{max} \geq 2$ بعد کسری به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$ApEn(e,r,N) = \frac{1}{(N-e+1)} \sum_{i=1}^{N-e+1} \log C_i^e(r) - \frac{1}{(N-e)} \sum_{i=1}^{N-e} \log_i^{e+1}(r) \quad (5)$$

که $C_i^e(r)$ انتگرال همبستگی برای طول نقاط e از داده‌های $x(n), n=1,2,\dots,N$ است و r هم میزان تفرانس است.

نمای لیاپانوف میزان واگرایی نمایی دو مسیر نزدیک در فضای فاز را به شکل کمی نمایش می‌دهد که می‌تواند مقداری مثبت یا منفی داشته باشد. این پارامتر در واقع می‌تواند معیاری از میزان پیچیدگی در یک سیستم دینامیکی باشد. روشی که در این مطالعه استفاده می‌شود، روش رزنتس‌تاین است.^{۲۶} این روش پس از ساختن فضای فاز میزان بزرگ‌ترین نمای لیاپانوف را با محاسبه فاصله اقلیدسی میان دو نقطه نزدیک به هم در فضای فاز محاسبه می‌کند. نحوه محاسبه این مقدار در فرمول زیر نشان داده شده است:

$$\lambda = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \ln \frac{|\partial x(X_0, t)|}{|\partial X_0|} \quad (6)$$

در این فرمول، $\partial x(X_0, t)$ میزان فاصله دو مسیر را پس از زمان t نشان می‌دهد و ∂X_0 میزان فاصله اولیه است و پس از محاسبه این مقادیر λ ، بزرگ‌ترین آن‌ها به عنوان بزرگ‌ترین نمای لیاپانوف انتخاب می‌شود. در این مطالعه، ابتدا از آزمون آماری کولموگروف-اسمیرنوف برای بررسی نرمال بودن داده‌ها استفاده شد. در مواردی که توزیع

$$L_m(k) = \frac{N-1}{\left[\frac{N-m}{k}\right] k^2} \sum_{i=1}^{\left[\frac{N-m}{k}\right]} |X_N(m+ik) - X_N(m+(i-1)k)|$$

در این رابطه $L_m(k)$ مقدار فاصله است که برای $k \in \{1, \dots, k_{max}\}$ و $m \in \{1, \dots, k\}$ محاسبه می‌شود و طول $L(k)$ هم با استفاده از میانگین‌گیری با فرمول زیر به دست می‌آید:

$$L(k) = \frac{1}{k} \sum_{m=1}^k L_m(k) \quad (4)$$

شیب نمودار لگاریتم به $\frac{1}{k}$ لگاریتم $L(k)$ میزان بعد کسری هیگوچی را نشان می‌دهد.

آنتروپی در واقع یک معیار از میزان نظم داده‌ها است. هرچه نظم داده‌ها بیشتر باشد میزان آنتروپی تقریبی به دست آمده کمتر و هرچه نظم داده‌ها کمتر باشد، این مقدار بیشتر است. این روش توسط پینکوس معرفی شده است.^{۲۵} اگر داده‌ها را به شکل

همچنین در ۶ کانال نشان داده شده در شکل ۳.پ با توجه به آزمون آماری این تفاوت‌ها معنادار هستند.

در محاسبه انرژی زیرباندهای فرکانسی مختلف، در زیرباند فرکانسی دلتا، ۱۱۵ کانال، در زیرباند فرکانسی تتا در ۱۱۹ کانال، در زیرباند آلفا و بتا در ۱۲۷ کانال و در زیرباند گاما در همه ۱۲۸ کانال میزان انرژی در بیماران مبتلا به میگرن مقدار بیشتری نسبت به افراد سالم دارد. همچنین در زیرباند دلتا ۳۵ کانال، زیرباند تتا ۳۶ کانال، زیرباند آلفا هیچ یک از کانال‌ها، زیرباند بتا ۷ کانال و در زیرباند گاما ۱۵ کانال دارای تفاوت معنادار بودند. این کانال‌ها در شکل ۳ نشان داده شده‌اند. نتایج مقایسه ویژگی‌های مختلف اعلام شده در جدول ۱ نشان داده شده‌اند.

یک مورد از میزان میانگین برای نمونه برای زیرباند فرکانسی تتا برای افراد بیمار و سالم نیز در شکل ۴ (کانال ۱-۶۴) و ۵ (کانال ۶۵-۱۲۸) برای همه ۱۲۸ کانال نشان داده شده است.

بیماری میگرن جزو بیماری‌های شایعی است که طبق اعلام سازمان بهداشت جهانی در رده بیماری‌های ناتوان کننده قرار می‌گیرد^۲. در این مطالعه سعی شد تا ویژگی‌هایی از قبیل آنتروپی تقریبی، بزرگ‌ترین نمای لیاپانوف، بعد کسری و انرژی زیرباندهای مختلف فرکانسی محاسبه شده و این ویژگی در افراد سالم و بیماران مبتلا به میگرن مقایسه شود، تا کانال‌های با تفاوت معنی‌دار به دست بیاید تا شاید بتوان ارتباط مناسب‌تری بین EEG و بیماری میگرن پیدا کرد. نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان داد که برخی از ویژگی‌های مد نظر مانند آنتروپی تقریبی، بزرگ‌ترین نمای لیاپانوف، بعد کسری و انرژی زیرباندهای مختلف فرکانسی تا حدی در افراد سالم و بیماران مبتلا به میگرن (در حالت بدون سردرد) متفاوت است. مطابق با نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر، آنتروپی تقریبی در افراد مبتلا به میگرن نسبت به افراد سالم در اغلب کانال‌ها (۱۲۰ کانال) بیشتر است ولی این افزایش آنتروپی تقریبی معنادار نیست. با این وجود، در ۳ کانال تفاوت‌های معنادار در افزایش آنتروپی و در ۸ کانال نیز کاهش آنتروپی دیده می‌شود.

نرمال بود از آزمون پارامتری تی استیودنت و برای داده‌های با توزیع غیرنرمال از آزمون ناپارامتری کروسکال-والیس استفاده شد.

یافته‌ها

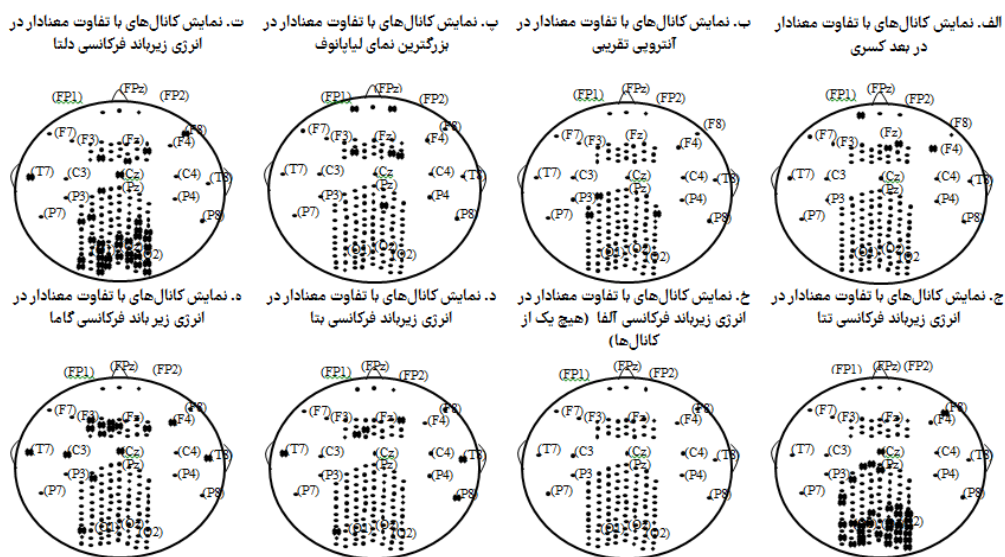
در این بخش نتایج مقایسه ویژگی‌های محاسبه شده بین دو گروه بیماران مبتلا به میگرن و افراد سالم نشان داده شده است. پس از محاسبه ویژگی‌های مختلف برای هر کانال در هر فرد، میانگین این ویژگی‌ها برای افراد سالم و بیمار در هر کانال محاسبه شد. این میانگین‌ها در هر کانال برای دو گروه سالم و بیمار با هم مقایسه شدند. همچنین برای بررسی اینکه تفاوت این مقادیر در کدام کانال‌ها معنادار است از آزمون آماری کروسکال والیس با احتمال کمتر از ۰/۰۵ استفاده شد. در مورد هر ویژگی تعداد کانال‌ها با عملکرد متفاوت از بقیه کانال‌ها، همچنین تعداد کانال‌های با تفاوت معناداری و نواحی مربوط به این کانال‌ها اعلام شدند.

بررسی نتایج بعد کسری نشان می‌دهد که این ویژگی در ۱۰۳ کانال از سیگنال‌های الکتروانسفالوگرام بیماران مبتلا به میگرن مقدار بیشتری نسبت به افراد سالم دارد. حال آنکه در ۲۵ کانال این ویژگی در افراد سالم بیشتر است. همچنین در ۴ کانال این تفاوت ویژگی‌ها معنادار است که این کانال‌ها در شکل ۳ الف نشان داده شده‌اند. پس از محاسبه آنتروپی تقریبی در همه کانال‌ها برای هر فرد، میانگین این ویژگی برای دو گروه سالم و بیمار محاسبه شد. با توجه به نتایج به دست آمده، میزان آنتروپی تقریبی در بیماران مبتلا به میگرن در ۱۲۰ کانال بیشتر از افراد سالم بود و فقط در ۸ کانال این مقادیر عملکرد متفاوتی داشتند. از این ۸ کانال ۵ کانال در ناحیه آهیانه‌ای راست و ۳ کانال در ناحیه پس سری سمت چپ بودند. ۳ کانال نیز با توجه به آزمون‌های آماری تفاوتی معناداری داشتند. این ۳ کانال در شکل ۳.ب نشان داده شده‌اند.

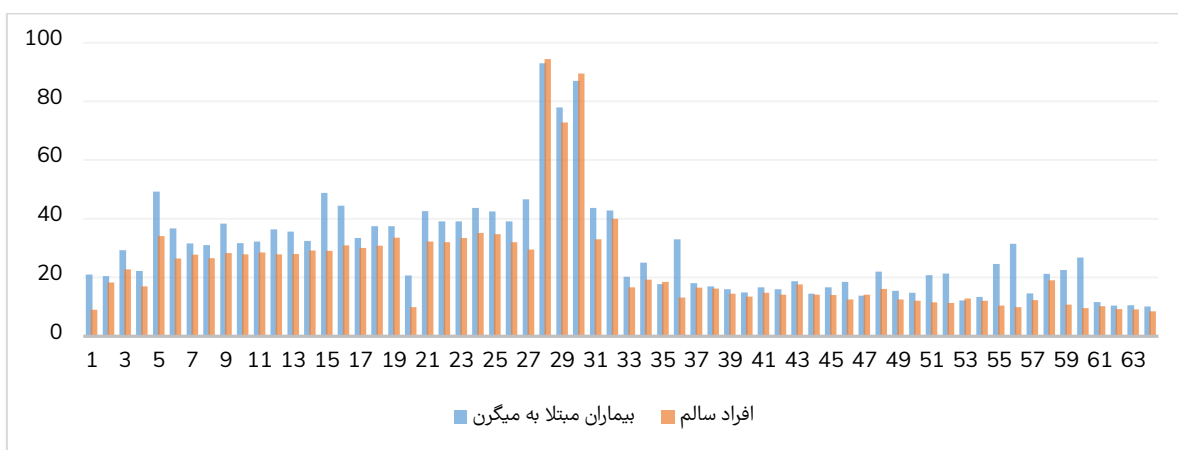
نتایج به دست آمده از بررسی ویژگی بزرگ‌ترین نمای لیاپانوف نشان داد که این مقدار در بیماران مبتلا به میگرن، مقداری کمتر نسبت به افراد سالم در ۱۰۱ کانال دارد؛ حال آنکه در ۲۷ کانال دیگر مقدار این ویژگی در بیماران مبتلا به میگرن بیشتر است.

جدول ۱. مقایسه ویژگی‌های مختلف در افراد سالم و بیمار

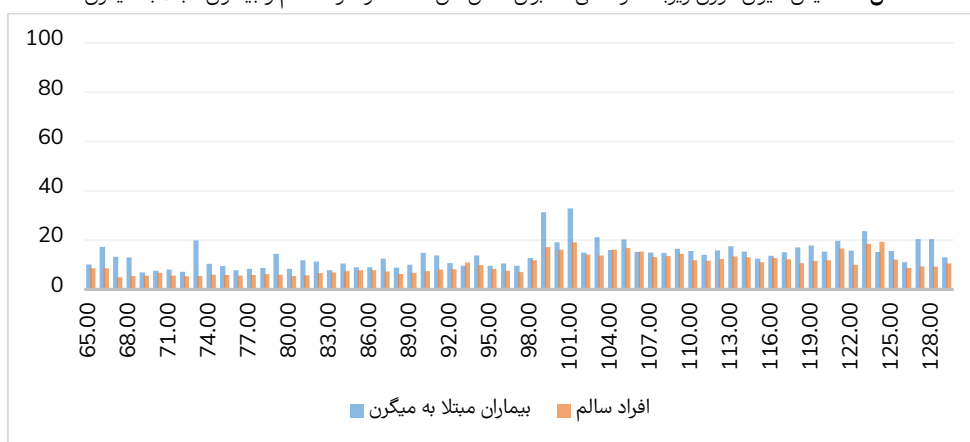
نام ویژگی	مقدار ویژگی در بیماران مبتلا به میگرن نسبت به افراد سالم	تعداد کانال‌های با عملکرد مخالف	تعداد کانال‌های با تفاوت معنادار
آنتروپی تقریبی	افزایش	۸	۳
بزرگ‌ترین نمای لیاپانوف	کاهش	۲۷	۶
بعد کسری	افزایش	۲۵	۴
انرژی زیرباند فرکانسی دلتا	افزایش	۱۳	۳۵
انرژی زیرباند فرکانسی تتا	افزایش	۹	۳۶
انرژی زیرباند فرکانسی آلفا	افزایش	۱	۰
انرژی زیرباند فرکانسی بتا	افزایش	۱	۷
انرژی زیرباند فرکانسی گاما	افزایش	۰	۱۵



شکل ۳. نمایش کانال‌های با تفاوت معنادار در ویژگی‌های الف. بعد کسری، ب. آنتروپی تقریبی، پ. بزرگ‌ترین نمای لیاپانوف، ت. انرژي زیرباند فرکانسي دلتا، خ. انرژي زیرباند فرکانسي تتا، ج. انرژي زیرباند فرکانسي آلفا (هیچ یک از کانال‌ها)، د. انرژي زیرباند فرکانسي بتا، ه. انرژي زیرباند فرکانسي گاما



شکل ۴. نمایش میزان انرژي زیرباند فرکانسي تتا برای کانال‌های ۱-۶۴ در افراد سالم و بیماران مبتلا به میگرن



شکل ۵. نمایش میزان انرژي زیرباند فرکانسي تتا برای کانال‌های ۶۵-۱۲۸ در افراد سالم و بیماران مبتلا به میگرن

معنادارتر است. در انرژی زیرباند‌های مختلف فرکانسی معمولاً افزایش وجود دارد و به نظر می‌رسد که بیماران حتی در حالت بدون سردرد نسبت به افراد سالم فعالیت مغزی بیشتری دارند. انرژی زیرباند فرکانسی دلتا که حدوداً بین ۴-۱۰ هرتز است می‌تواند به دلیل وجود مداراتی در مغز افراد بیمار باشد که در مغز افراد سالم وجود ندارد. از آنجایی که فرکانس دلتا از تالاموس و یا قشر مغز سرچشمه می‌گیرد، افزایش انرژی زیرباند فرکانسی دلتا در بیماران مبتلا به میگرن می‌تواند به دلیل افزایش فعالیت تالاموس در مغز بیماران مبتلا به میگرن نسبت به مغز افراد سالم باشد. افزایش انرژی در امواج تتا با فرکانس ۸-۴ هرتز می‌تواند به دلیل اضطراب و استرسی باشد که در بیماران مبتلا به میگرن می‌تواند بیشتر ملاحظه شود. با توجه به شکل ۳، اغلب تفاوت‌های معنادار در زیرباند فرکانسی دلتا و تتا در کانال‌های پس سری اتفاق می‌افتد. این در حالی است که تفاوت‌های معنادار زیرباند‌های فرکانسی بتا و گاما اغلب در کانال‌های پیشانی اتفاق می‌افتد. همچنین در امواج آلفا نیز افزایش انرژی در ۱۲۷ کانال دیده می‌شود ولی هیچ یک از این تفاوت‌ها در این زیرباند معنادار نیستند. امواج بتا و گاما که امواج حدوداً بالاتر از ۱۶ هرتز هستند، معمولاً نشان دهنده فعالیت‌هایی مانند حل مسئله و فعالیت‌های ذهنی زیاد می‌باشند. افزایش انرژی در این زیرباند‌ها را می‌توان به این شکل بیان کرد که فعالیت مغز بیماران مبتلا به میگرن در حالت عادی مانند مغز افرادی است که مسئله حل می‌کنند. این امر می‌تواند به این دلیل رخ دهد که افراد سالم تغییرات محیط اطراف خود را به راحتی تحلیل می‌کنند، ولی در بیماران مبتلا به میگرن، تحلیل تغییرات محیط مانند حل مسئله است و به همین دلیل انرژی این زیرباند‌های فرکانسی در افراد مبتلا به میگرن افزایش می‌یابد. افزایش انرژی در این زیرباند‌ها می‌تواند نشان دهنده احساسات و هیجانات قوی‌تر در بیماران مبتلا به میگرن نیز باشد. همچنین زیرباند فرکانسی گاما می‌تواند متناسب با اختلال عملکرد در نواحی پردازش درد باشد. در EEG برخی بیماری‌ها از قبیل شیزوفرنی و بیش‌فعالی افزایش انرژی در زیرباند‌های پایین‌تر و کاهش آن در زیرباند‌های فرکانسی بالاتر اتفاق می‌افتد. این در حالی است که در بیماری افسردگی نیز رفتاری مانند بیماری میگرن دیده شده و انرژی سیگنال‌های EEG در همه زیرباند‌ها افزایش می‌یابد.^{۴۹} در مطالعه ژانگ و همکارانش^{۱۳} نیز به افزایش انرژی باند دلتا و تتا در بیماران مبتلا به میگرن نسبت به افراد سالم اشاره شده است که هم‌سو با نتایج به دست آمده در این مطالعه است.

آنتروپی تقریبی رفتار بی‌نظمی را نشان می‌دهد و اگر رفتار EEG را به عنوان یک پاسخ سیستم دینامیکی در نظر بگیریم، افزایش آنتروپی تقریبی به معنی افزایش رفتارهای تصادفی است. انتظار داریم در مغز افراد بیمار که این سیستم دینامیکی از حالت سالم خارج شده و در حالت بیمار قرار گرفته است، رفتار نرونی مغز از رفتار حساب شده افراد سالم خارج و رفتارهای تصادفی در آن بیشتر دیده شود. در مطالعه سائو و همکاران به کمتر بودن آنتروپی بخش پس‌سری مغز در مرحله قبل از حمله در بیماران مبتلا به میگرن نسبت به مرحله بین دو حمله میگرن اشاره شده است.^{۲۷} همچنین، مطالعه دیگری نیز به بیشتر بودن آنتروپی در بخش پیشانی در مرحله قبل از حمله نسبت به مرحله بین دو حمله اشاره شده است.^{۲۸}

از طرفی نتایج مطالعه ما نشان داد، به طور کلی در اغلب کانال‌ها مقدار بزرگ‌ترین نمای لیاپانوف کاهش می‌یابد و در ۶ کانال این کاهش معنادار است. نمای لیاپانوف نرخ جدایی از مدار در فضای فاز را نشان می‌دهد. می‌توان گفت که نمای لیاپانوف بزرگ‌تر پیچیدگی سیستم دینامیکی را نشان می‌دهد و کاهش آن به معنی کاهش پیچیدگی سیستم دینامیکی است. در حالت کلی کاهش نمای لیاپانوف به این معنی است که مغز افراد بیمار از رفتارهای مشخص‌تری مانند آشوب قطعی دور شده و رفتار تصادفی را بیشتر نشان می‌دهد. این نتایج با تغییر رفتار آنتروپی تقریبی مکمل هم هستند.

یافته‌های حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌ها افزایش بعد کسری را در اغلب کانال‌ها نشان دادند. این یافته دقیقاً گویای این مورد است که هر چه بعد کسری بیشتر می‌شود، برای مدل کردن سیستم نیاز به درجات بالاتری است. به عبارت دیگر، رابطه ضعیف‌تری بین قسمت‌های مختلف سیگنال با هم وجود دارد. به همین دلیل به نظر می‌رسد افزایش بعد کسری در بیماران به شکل دیگری نشان دهنده تصادفی‌تر و نامنظم‌تر شدن سیگنال‌های EEG و رفتار مغز است. با توجه به شکل ۳ تفاوت‌های معنادار در ۳ ویژگی آنتروپی تقریبی، بزرگ‌ترین نمای لیاپانوف و بعد کسری اغلب در کانال‌های پیشانی و آهیانه‌ای اتفاق می‌افتد. در بیماری افسردگی نیز افزایش بعد کسری در نواحی پیشانی و آهیانه رخ می‌دهد. مطابق با نتایج بدست آمده از مطالعه اوپانگ و همکارانش،^{۲۹} اختلال عملکرد در نواحی پیشانی حتی در حالت بدون سردرد نیز در بیماران مبتلا به میگرن دیده شده است. این همچنین می‌تواند نشان دهنده نقش ناحیه پیشانی در مسیر پردازش درد در بیماران مبتلا به میگرن باشد.

رفتار انرژی زیرباند‌های مختلف فرکانسی به مراتب تثبیت شده‌تر است. تغییرات در تعداد بیشتری از کانال‌ها هم‌سو بوده و

نتیجه‌گیری

در حالت کلی می‌توان گفت که الگوهای به دست آمده در مورد افزایش و یا کاهش میزان هر یک از ویژگی‌های استخراج شده از سیگنال‌های EEG در اغلب کانال‌ها و نه همه آن‌ها دیده می‌شود. همچنین با توجه با اینکه در تعداد کمتری از این کانال‌ها تغییرات معنادار دیده می‌شود، تشخیص افراد سالم از افراد مبتلا به میگرن در حالت بدون سردرد به سادگی ممکن نیست. حال اگر رفتار EEG به عنوان پاسخ یک سیستم دینامیکی در نظر گرفته شود، می‌توان گفت که گرچه بیماران مبتلا به میگرن در حالت بدون سردرد عارضه ملموسی که قابل درک باشد را ندارند، ولی مکانیسم عملکرد مغزشان تغییر می‌کند. به عبارت دیگر، می‌توان گفت مغز بیماران مبتلا به میگرن از عملکرد نسبتاً منظم که به آشوب قطعی نزدیک بود خارج شده و به سمت عملکرد سیستم‌های تصادفی می‌رود. به نظر می‌رسد در حالت سردرد رفتار مغز افراد مبتلا به میگرن تصادفی‌تر شده و سیستم به هم ریخته و از رفتاری که از مغز افراد سالم انتظار می‌رود دورتر شود. اگر مغز را به عنوان یک سیستم دینامیکی در نظر بگیریم، می‌توان گفت رفتار سیستم دینامیکی مغز در حالت بیماری میگرن تغییر می‌یابد. در آینده انتظار می‌رود با مدل‌های ریاضی بهتری بتوان مدل‌های قبلی^۳ ارائه شده در مورد این بیماری را بهبود داد. همچنین با استخراج تعداد بیشتری از ویژگی‌ها و الگوریتم‌های طبقه‌بندی شده مناسب شاید بتوان با دقت‌های بالاتر این بیماری را تشخیص داد. در روش‌های درمانی شامل توانبخشی و نروفیدبک نیز می‌توان از این ویژگی‌ها استفاده کرد. با توجه به اینکه افزایش انرژی اتفاق افتاده است، شاید بتوان از روش‌های درمانی در کانال‌های شاخص برای کاهش انرژی استفاده کرد.

قدردانی

نویسندگان این مقاله از مسئولان دانشکده برق و کامپیوتر دانشگاه تبریز که مطالعه حاضر در آنجا صورت گرفته است کمال قدردانی را دارند.

مشارکت پدیدآورندگان

دکتر یاشار سرباز ایده پردازی و طراحی اثر؛ دکتر یاشار سرباز، دکتر سعید مشگینی و فرناز قره‌داغی تحلیل و تفسیر نتایج جمع‌آوری اطلاعات و تهیه پیش‌نویس را برعهده داشتند. تمامی نویسندگان نسخه نهایی دست‌نوشته را خوانده و تایید کرده‌اند.

منابع مالی

این مطالعه حمایت مالی نداشته است.

ملاحظات اخلاقی

با توجه به اینکه در این مطالعه هیچ داده جدیدی تولید نشده و فقط از داده‌هایی که در دانشگاه کانگی ملون ثبت شده و به شکل عمومی در دسترس هستند استفاده شده است، این مقاله ملاحظات اخلاقی را شامل نمی‌شود.

دسترسی پذیری داده‌ها

هم‌رسانی داده‌ها در این مقاله مورد ندارد، زیرا هیچ داده‌ای در طول مطالعه فعلی تولید نشده و داده‌هایی که مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته‌اند به شکل عمومی در دسترس هستند. رفرنس ۲۳ مربوط به داده‌های مورد استفاده است. لینک دسترسی به داده‌ها و اطلاعات بیشتر [Ultra high-density EEG recording of interictal migraine and controls: sensory and rest \(cmu.edu\)](https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183717)

تعارض منافع

بدینوسیله پدیدآوران اعلام می‌کنند که این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچگونه تضاد منافی با سازمان‌ها و اشخاص دیگری ندارد.

References

1. Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology*. 1994;44:17-23.
2. Lane RJ, Davies PT. Conceptualising primary headaches. *Migraine*. New York: Taylor and Francis. 2006:259-78. doi: 10.3109/9781420017977
3. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annual review of physiology*. 2013;75:365-91. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183717
4. Kropp P, Siniatchkin M, Gerber WD. On the pathophysiology of migraine—links for “empirically based treatment” with neurofeedback. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2002;27:203-13. doi: 10.1023/A:1016251912324
5. Bergerot A, Holland PR, Akerman S, Bartsch T, Ahn AH, MaassenVanDenBrink A, et al. Animal models of migraine: looking at the component parts of a complex disorder. *European Journal of Neuroscience*.

- 2006;24(6):1517-34. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.05036.x
6. Bayani A, Jafari S, Sprott JC, Hatf B. A chaotic model of migraine headache considering the dynamical transitions of this cyclic disease. *Europhysics Letters*. 2018;123(1):10006. doi: 10.1209/0295-5075/123/10006
 7. Schulte LH, Allers A, May A. Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: evidence from high-resolution fMRI. *Neurology*. 2017;88(21):2011-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000003963
 8. Dow DJ, Whitty CW. Electro-encephalographic changes in migraine review of 51 cases. *The Lancet*. 1947;250(6463):52-4. doi: 10.1016/S0140-6736(47)90054-8
 9. Golla FL, Winter AL. Analysis of cerebral responses to flicker in patients complaining of episodic headache. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1959;11(3):539-49. doi: 10.1016/0013-4694(59)90052-5
 10. Lia C, Carenini L, Degioz C, Bottachi E. Computerized EEG analysis in migraine patients. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1995;16:249-54. doi: 10.1007/BF02282996
 11. Bjørk MH, Sand T. Quantitative EEG power and asymmetry increase 36 h before a migraine attack. *Cephalalgia*. 2008;28(9):960-8. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01638.x
 12. Bellotti R, De Carlo F, de Tommaso M, Lucente M. Migraine detection through spontaneous EEG analysis. In 2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 1834-37. IEEE, 2007. doi: 10.1109/IEMBS.2007.4352671
 13. Zhang N, Pan Y, Chen Q, Zhai Q, Liu N, Huang Y, et al. Application of EEG in migraine. *Frontiers in human neuroscience*. 2023;17:1082317. doi: 10.3389/fnhum.2023.1082317
 14. Oskouei AV, Chalabianloo GR. The Brain Activity Patterns (Absolute power of delta, theta, alpha and beta bands) in Children with Different Subtypes of Epilepsy and Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Comparison Study. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2018;40(3):97-104.
 15. Mousavinasr SM, Pourmohammad A. An Improvement to Emotion Detection in EEG Signals Using Deep Artificial Neural Networks. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2018;40(5):91-101.
 16. Afrah R, Amini Z, Kafieh R, Vard A. An optimized deep learning approach based on autoencoder network for P300 detection in brain computer interface systems. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2022;44(4):270-80. doi: 10.34172/mj.2022.033
 17. Akben SB, Tuncel D, Alkan A. Classification of multi-channel EEG signals for migraine detection. *Biomed Res*. 2016;27(3):743-8.
 18. Subasi A, Ahmed A, Aličković E, Hassan AR. Effect of photic stimulation for migraine detection using random forest and discrete wavelet transform. *Biomedical signal processing and control*. 2019;49:231-9. doi: 10.1016/j.bspc.2018.12.011
 19. Cao ZH, Ko LW, Lai KL, Huang SB, Wang SJ, Lin CT. "Classification of migraine stages based on resting-state EEG power." In 2015 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN). IEEE, 2015;PP:1-5. doi: 10.1109/IJCNN.2015.7280582
 20. Aslan Z. Migraine detection from EEG signals using tunable Q-factor wavelet transform and ensemble learning techniques. *Physical and Engineering Sciences in Medicine*. 2021;44(4):1201-12. doi: 10.1007/s13246-021-01055-6
 21. Göker H. Automatic detection of migraine disease from EEG signals using bidirectional long-short term memory deep learning model. *Signal, Image and Video Processing*. 2023;17(4):1255-63. doi: 10.1007/s11760-022-02333-w
 22. Chamanzar A, Haigh SM, Grover P, Behrmann M. Abnormalities in cortical pattern of coherence in interictal migraine detected using ultra high-density EEG. *medRxiv*. 2020;2:2020-7. doi: 10.1184/R1/12402416.v1
 23. Haigh SM, Chamanzar A, Grover P, Behrmann M. Cortical hyper-excitability in migraine in response to chromatic patterns. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2019;59(10):1773-87. doi: 10.1111/head.13620
 24. Higuchi T. Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. 1988;31(2):277-83. doi: 10.1016/0167-2789(88)90081-4
 25. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;88(6):2297-301. doi: 10.1073/pnas.88.6.229
 26. Rosenstein MT, Collins JJ, De Luca CJ. A practical method for calculating largest Lyapunov exponents from small data sets. *Physica D: Nonlinear*

- Phenomena. 1993;65(1-2):117-34. doi: 10.1016/0167-2789(93)90009-P
27. Cao Z, Lin CT, Lai KL, Ko LW, King JT, Liao KK, et al. Extraction of SSVEPs-based inherent fuzzy entropy using a wearable headband EEG in migraine patients. *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*. 2019;28(1):14-27. doi: 10.1109/TFUZZ.2019.2905823
28. Cao Z, Lai KL, Lin CT, Chuang CH, Chou CC, Wang SJ. Exploring resting-state EEG complexity before migraine attacks. *Cephalalgia*. 2018;38(7):1296-306. doi: 10.1177/0333102417733953
29. Ouyang CS, Chiang CT, Yang RC, Wu RC, Lin LC. Quantitative electroencephalogram analysis of frontal cortex functional changes in patients with migraine. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2020;36(7):543-51. doi: 10.1002/kjm2.12213
30. Garehdaghi F, Sarbaz Y, Baradari E. A Novel Hypothesis for Migraine Disease Mechanism: The Creation of a New Attractor Responsible for Migraine Disease Symptoms. *bioRxiv*. 2022;11:516319. doi: 10.1101/2022.11.13.516319