

تشخیص صرع و ارزیابی داروها ضد صرعی توسط تجزیه و تحلیل بخش استراحت نوار مغزی کمی در مردان و زنان بیمار

آسیه محمدی^۱ (M.Sc)، مجید حسن پور عزتی^{۱*} (Ph.D)، حمیدرضا نویدی^۲ (Ph.D)، کورش قره‌قزلی^۳ (Ph.D)، سعید برجسته^۱ (M.Sc)
۱- دانشگاه شاهد، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی
۲- دانشگاه شاهد، دانشکده علوم پایه، گروه ریاضی
۳- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان لقمان حکیم، گروه نورولوژی

چکیده

سابقه و هدف: امروزه، به دلیل پیشرفت ابزارهای الکتروفیزیولوژی، ثبت و کمی‌سازی نوار مغزی میسر شده است. افزایش الگوهای تکراری در نوار مغزی به‌عنوان یک سری‌های زمانی، دال بر بروز هیپرسیپکوری و نیز آسیون نورونی و صرع است. وقوع این پدیده را می‌توان توسط محاسبه ضرایب خودتشابهی ارزیابی کرد. در این پژوهش، تشخیص صرع، اثربخشی داروها ضد صرع به‌صورت وابسته به جنس با محاسبه این ضرایب صورت گرفته است. مواد و روش‌ها: ضریب‌های خودتشابهی آلفا یک و دو و ملاک‌های نو و اتا توسط روش حذف شیب برای دو دقیقه از نوار مغزی ثبت شده در حالت استراحت ۱۶ نفر (۸ مرد و ۸ زن) سالم و ۲۱ نفر (۸ مرد و ۱۳ زن) بیمار مبتلا به صرعی جنرالیزه دریافت‌کننده داروهای ضد تشنجی محاسبه شدند. معیار توده بدنی و نسبت دور کمر به لگن تمامی این افراد نیز محاسبه شد. یافته‌ها: معیارهای متابولیک گروه‌ها تفاوت معنی‌دار با هم نداشتند. ضریب خودتشابهی آلفا دو گروه بیماران با سالم تفاوت معنی‌دار ($P < 0.05$) داشت. ملاک‌های نو و اتا بیماران با سالم بدون در نظر گرفتن جنسیت، تفاوت معنی‌دار ($P < 0.05$) داشتند. ملاک اتا گروه مردان صرعی و سالم تفاوت معنی‌دار ($P < 0.05$) داشتند. نتیجه‌گیری: این ضرایب و ملاک‌ها توان تشخیص بیماران صرعی از سالم را حتی پس از مصرف داروها ضد تشنجی دارا هستند. هم‌چنین، نتایج نشان می‌دهند که داروهای ضد صرعی در زنان موثرتر از مردان باعث سرکوب هیپرسیپکوری و نیز آسیون نورونی در نوار مغزی می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: صرع، ثبت تغییرات الکتریکی مغز، ضد تشنج‌ها، فراکتال‌ها، ویژگی‌های جنسی

مقدمه

در پژوهش‌های بیولوژیک [۲، ۳]، ارزش پیش‌بینی‌کننده (Predictive validity) آن در آزمون‌های بالینی و هم‌چنین، صحت محتوی آن توسط سنجش هم‌بستگی نتایج آن با روش‌های چون: MRI، PET، SPECT، Glasgow Coma Score، و آزمون‌های نوروسایکولوژیک به اثبات رسیده است [۲]. امروزه اعتبار تجزیه و تحلیل‌های بصری نوار مغزی

نوار مغزی (EEG) در حقیقت یک سری زمانی است که دارای الگوهای با هم‌بستگی طولانی‌مدت زمانی (Long-range temporal correlations) و قابلیت کمی شدن است [۱]. روایی و اعتبار (Reliability and validity) نوار مغزی کمی شده (Quantitative electroencephalography)

هیپرسینکرونیزاسیون نورونی سبب تغییر ضرایب خودتشابهی می‌شود. به علاوه، این فاکتورها به دلیل دارا بودن حساسیت بالا نیازمند ثبت‌های طولانی‌مدت برای تشخیص نیستند [۲۱]. تفاوت‌های وابسته به جنس در مبتلایان به صرع هم توسط روش PET و هم در توسط نوار مغزی مشخص شده‌اند [۲۲]. مطالعه پرسش‌نامه‌ای صرع نیز چنین تفاوت‌های را تایید می‌کند [۲۳]. لذا در این پژوهش قصد داریم، توان‌مندی ضریب خودتشابهی و ملاک‌های به‌دست آمده از آن‌ها را در تجزیه و تحلیل نوار مغزی کمی شده جهت شناسایی تفاوت وابسته به جنس در پاسخ به درمان در افراد بیمار استفاده کنیم.

مواد و روش‌ها

افراد مورد پژوهش. این پژوهش بر اساس روش پیشنهادی Gao و هم‌کارانش در سال ۲۰۰۷ با کمی تغییرات طراحی شده است [۲۴]. ابتدا نوار مغزی تعداد ۳۷ نفر داوطلب، ۱۶ نفر سالم (۸ مرد و ۸ زن) و ۲۱ نفر بیمار صرعی (۸ مرد و ۱۳ زن) مبتلا به صرع ادیوپاتیک با تشنج جنرالیزه تونیک کلونیک توسط دستگاه نوار مغزی Nihon Khoden مدل ۱۲۰۰ به صورت ۲۱ کاناله ثبت شد. تمامی بیماران مورد بررسی در طول دوره درمان سه داروهای ضد تشنجی چون والپروات سدیم، کاربازپین و فنی‌توئین را مصرف می‌کردند و در صورتی انتخاب می‌شدند که به درمان پاسخ‌گو بوده و در طول یک ماه قبل از شروع این پژوهش دچار هیچ‌گونه حمله تشنج صرعی نشده باشند.

روش انجام پژوهش. افراد مورد بررسی در این پژوهش همگی از بین مراجعین به بخش نورولوژی بیمارستان لقمان حکیم، تهران، ایران انتخاب شدند. افراد مورد بررسی در این پژوهش در محدوده سنی ۱۹ تا ۵۰ سال قرار دارند. اطلاعات تمامی بیماران بر اساس پرسش‌نامه ارائه شده در جدول ۱ جمع‌آوری و ملاک‌های متابولیکی BMI و WHR بر اساس این اطلاعات محاسبه شدند. همه افراد شرکت‌کننده در این پژوهش داوطلبانه در این پژوهش شرکت کرده و رضایت‌نامه کتبی را برای همکاری امضا کرده بودند. نوار مغزی هر یک از

ناکافی به‌نظر می‌رسد و استفاده از روش‌های تجزیه و تحلیل نوار مغزی کمی ضروری به نظر می‌رسند [۵،۴]. بر اساس نظریه فراکتال، تغییرات هر پدیده‌ای که در طول زمان ثبت شود، یک سری زمانی را شکل می‌دهد که خود از بخش‌های کوچک‌تری تشکیل شده که به‌طور کیفی شباهت‌های به کل موضوع مورد بررسی در ابعاد اصلی دارند. تعداد این بخش‌های کوچک‌تر را در یک سری زمانی می‌توان توسط ضرایب خودتشابهی (Self-similarity coefficients) تعیین کرد [۶]. این ضرایب میزان هم‌بستگی طولانی‌مدت زمانی موجود در نوار مغزی کمی شده را تعیین می‌کنند [۷]. محاسبه این ضرایب به کمک روشی به‌نام تجزیه و تحلیل نوسانات با حذف شیب (Detrended Fluctuation Analysis) یا DFA صورت می‌گیرد [۸]، که دقت و صحت بالایی آن در شرایط پاتولوژیک به اثبات رسیده است [۹]. این روش در تجزیه و تحلیل سری‌های زمانی ضربان قلب [۱۰] و میزان هم‌بستگی در سری نوکلئوتیدهای DNA [۱۱]، ارزیابی مراحل مختلف خواب [۱۲]، تشخیص سکنه مغزی [۱۳] و دیگر تجزیه و تحلیل نوار مغزی کارآیی خود را به اثبات رسانده است [۱۵،۱۴]. امروزه حساسیت این روش با استفاده از روش چند فراکتالی در مباحث زیستی و پزشکی بیش‌تر هم شده است [۱۶]. اما همچنان برخی از ملاک‌ها کنونی تجزیه و تحلیل داده‌های نوار مغزی مثلاً ملاک‌های تشخیص افسردگی بر اساس نوار مغزی متاسفانه از حساسیت عملی کافی تشخیصی این ضایعات نورولوژیکی برخوردار نیستند [۱۷]. نکته مهم دیگر این است که در تمامی روش‌های موفق دیگری که برای تشخیص صرع توسط نوار مغزی پیشنهاد شده‌اند ملاک‌های استخراج‌شده همگی فاقد مقیاس هستند [۱۸]، برای مثال تعیین فرکانس و دامنه امواج هیپوکمپ و طبقه‌بندی آن‌ها در ارتباط با شرایط ایجادکننده صرع یکی از این موارد است [۱۹]. صرع حاصل افزایش غیر طبیعی در هیپرسینکرونیزاسیون (Hypersynchronization) نورون‌های مغزی است [۲۰] و بروز این پدیده علامتی پیش‌بینی‌کننده برای بروز حملات صرعی محسوب می‌شود. وقوع

جدول ۱. پرسش‌نامه افراد تحت بررسی در این پژوهش

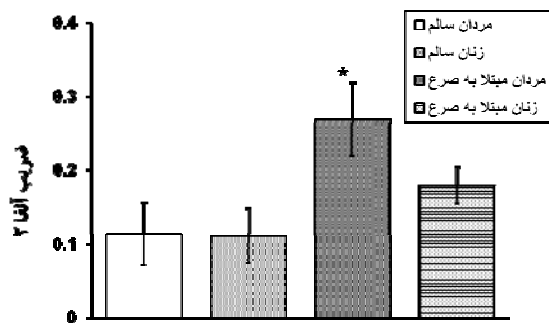
ردیف	فاکتور	اطلاعات بیمار
۱	نظر پزشک متخصص	
۲	نام بیمار	
۳	جنس بیمار	
۴	تاریخ تولد بیمار	
۵	وزن بیمار	
۶	نوع صرع بیمار	
۷	سن ابتلا به صرع	
۸	مدت زمان ابتلا به صرع	
۹	نام داروهای مصرفی بیمار	
۱۰	دوز مصرفی روزانه داروها	
۱۱	ضریب توده بدنی (BMI)	
۱۲	شدت صرع بر اساس امتیاز فرکانس تشنج‌ها Seizure Frequency Score (SFS)	
۱۳	اندازه دور شکم (سانتی متر)	
۱۴	اندازه دور لگن (سانتی متر)	
۱۵	سابقه بیمارهای	۱-مننژیت □، ۲-تروما □، ۳-جراحی سر □
۱۶	فاصله زمانی از آخرین قاعدگی	
۱۷	یائسه بودن	آری □، خیر □
۱۸	مصرف قرص‌های هورمونی	
۱۹	نام قرص هورمونی	
۲۰	سابقه فامیلی صرع	
۲۱	رضایت بیمار جهت همکاری	

افراد پس از ورود به محل ثبت نوار مغزی و عادت کردن به محیط و شرایط آزمایش به مدت ۲ دقیقه در حالت استراحت و بدون اعمال هرگونه محرکی نوار مغزی آن‌ها ثبت می‌شد. کل نوار مغزی همه افراد پس از اعمال محرک حسی مختلف توسط متخصص نورولوژیست ماهر مورد ارزیابی قرار گرفته و وجود صرع در بیماران به تایید می‌رسید. سیگنال نوار مغزی بر طبق استاندارد ۲۰-۱۰ و توسط یک دستگاه ثبت نوار مغزی ۲۱ کاناله با نرخ نمونه‌برداری ۱۲۸ هرتز و مبدل آنالوگ به دیجیتال ۱۶ بیتی ثبت شد. الکترودهای سطحی دارای امپدانس در حدود ۱۰ الی ۴۰ کیلو اهم بودند. سیگنال‌ها توسط یک فیلتر بالاگذر ۱ هرتز و یک فیلتر پایین‌گذر ۳۰ هرتز فیلتر می‌شدند و حذف آرتیفکت سیگنال به صورت دستی صورت می‌گرفت. الکتروود مرجع نیز بر روی گوش‌های افراد قرار داده می‌شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها، استخراج و تجزیه و تحلیل داده‌ها به روش DFA و بر اساس روش برجسته و هم‌کاران ارائه شده در سال ۱۳۹۱ و به کمک نرم‌افزار Matlab صورت گرفت [۱۳]. علاقمندان برای دسترسی به جزئیات محاسباتی این ضرایب می‌توانند به این مقاله مراجعه کنند. اما به طور خلاصه، ابتدا بر اساس نوار مغزی ثبت شده از هر فرد، دو ضریب خودتشابهی آلفا یک (α_1) و آلفا دو (α_2) برای هر یک از ۱۹ کانال نوار مغزی محاسبه می‌شد [۲۷، ۲۵، ۲۶]، سپس یک ضریب خودتشابهی آلفا یک و یک ضریب آلفا دو برای هر فرد بر اساس کل ضرایب خودتشابهی محاسبه می‌شدند. سپس دو ملاک اتا (v) و نو (η) با استفاده از تمامی ضرایب خودتشابهی برای کل کانال‌های نوار مغزی هر فرد محاسبه می‌شدند. ضرایب خودتشابهی آلفا و فاکتورهای اتا و نو بیماران توسط آنالیز واریانس دو طرفه و آزمون توکی با افراد سالم با در نظر گرفتن جنسیت افراد مورد مقایسه قرار گرفتند. الگوریتم روش تجزیه و تحلیل نوسانات حذف شیب چند فرکتالی. این الگوریتم شامل پنج مرحله می‌باشد. فرض کنید که $y(i)$ یک سری زمانی (مانند نوار مغزی) با طول N است.

در مرحله اول نمایه $Y(i)$ را به پنجره‌های زمانی با طول نمونه S تقسیم می‌کنیم به طوری که $N_s \equiv \text{int}(N/S)$ باشد، بخش کوچکی باقی‌مانده از انتهای سری زمانی $Y(i)$ نادیده گرفته می‌شود. در مرحله دوم با استفاده از روش کم‌ترین مربعات بر روی N_s پنجره‌های زمانی شیب محلی در هر پنجره محاسبه می‌شود. سپس واریانس نوسانات تعیین شده و در مرحله سوم با میانگین گرفتن بر روی کل پنجره‌ها، تابع نوسانات محاسبه می‌شود و در مرحله چهارم رفتار مقیاس‌بندی تابع نوسانات با استفاده از تجزیه و تحلیل $\log-\log$ نمودار این تابع نسبت به S تعیین می‌شود. با اعمال روش فوق بر روی سیگنال EEG در محدوده S از ۳ تا ۵۰۰، برای هر کانال یک جفت نمای مقیاس‌بندی تحت

و در زنان صرعی (0.18 ± 0.087) می‌باشد و این اندیس نیز تفاوت معنی‌داری بین این گروه‌ها نشان نمی‌دهد. دو ضریب خودتشابهی آلفا یک و آلفا دو با در نظر گرفتن جنسیت بین گروه سالم و صرعی مورد مقایسه واقع شدند. ضریب آلفا یک بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری را نشان نداد، ولی ضریب آلفا دو با در نظر گرفتن جنسیت بین گروه مرد سالم و صرعی تفاوت معنی‌دار ($p < 0.05$) را نشان داد (شکل ۱).



شکل ۱. مقایسه ضریب خودتشابهی آلفا ۲ بین گروه‌های مختلف. آزمون آنالیز واریانس و آزمون توکی تفاوت معنی‌دار ($p < 0.05$) را بین گروه مرد سالم و صرعی نشان داد.

مقایسه ضریب آلفا دو بر اساس هر یک از لیدهای نوار مغزی بین افراد سالم و صرعی با در نظر گرفتن جنس آن‌ها نشان داد که این ضریب در تمامی لیدهای مردان سالم مقدارش بیش‌تر از زنان سالم است (شکل ۲). بهترین لید برای تشخیص مردان سالم از صرعی و زنان سالم از صرعی متعلق به لید F8 نوار مغزی می‌باشد. ضمن این‌که مقایسه ضریب آلفا دو در لیدهای T5, T4, T3, F8, P4, P3, C3, F4, F3, FP2, T6 و Fz تفاوت معنی‌داری ($p < 0.05$) را بین مردان صرعی و سالم نشان داد.

مقایسه ملاک نو (η) حاصل از تجزیه و تحلیل نوار مغزی ثبت شده از افراد سالم و بیماران مبتلا به صرع با در نظر گرفتن جنسیت آن‌ها دارای تفاوت معنی‌دار نبودند، ولی مقایسه آن‌ها بدون در نظر گرفتن جنسیت، بین دو گروه سالم و صرعی تفاوت معنی‌دار ($p < 0.05$) را نشان داد (شکل ۳).

عنوان (α_1, α_2) به دست می‌آید، و از آنجایی که تنها ۱۹ کانال از کل ۲۱ کانال‌های برای هر فرد مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. هر فرد ۱۹ جفت مقادیر (α_1, α_2) خواهد داشت. مقدار میانگین $\ln(S)$ برای هر فرد از $2/6$ تا $3/6$ تغییر می‌کند و میانگین آن در بین افراد مورد بررسی در این پژوهش تقریباً $3/1$ است. سپس اگر، N عدد داشته باشیم $Z_j, j=1, \dots, N$ می‌توانیم گشتاور آن را محاسبه کنیم. با در نظر گرفتن $N=19$ و $1 < t < 10$ که این یک گام مهم در تقلیل داده‌ها است، نتیجه گرفته می‌شود که یک رفتار قانون توانی عمومی وجود دارد و می‌توان تمام ۱۹ جفت مقادیر (α_1, α_2) را به یک مقیاس عمومی η تبدیل کرد [۲۸]. هم‌بستگی بین دو نمای مقیاس‌بندی یک ویژگی مهم است که باید بررسی و کمی‌سازی شود. برای این منظور، برای هر کانال η را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$\beta_j = \frac{\alpha_2}{\alpha_1}$$

که در آن $j=1, \dots, N$ برای خلاصه‌سازی ۱۹ مقدار β_j برای هر فرد، باز از تجزیه و تحلیل گشتاور استفاده شده و مشخص می‌شود که یک رفتار قانون توانی عمومی وجود دارد به طوری‌که:

$$N_t \propto \exp(vt)$$

بنابراین همانند محاسبه مقیاس عمومی η با استفاده از این روش تمام ۱۹ جفت مقادیر (α_1, α_2) به یک مقیاس عمومی v تبدیل می‌شوند.

نتایج

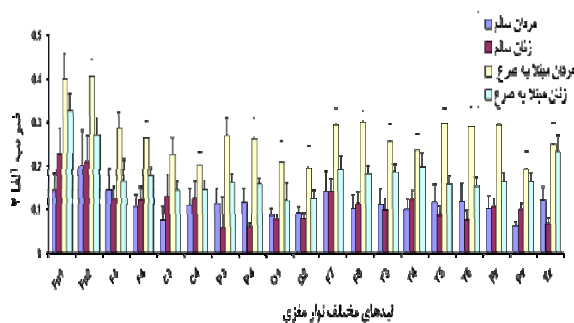
میانگین اندیس توده پیکری (BMI) در گروه مردان سالم ($23.8 \pm 1.82 \text{ kg/m}^2$)، زنان سالم ($31.05 \pm 2.38 \text{ kg/m}^2$)، مردان صرعی ($23.60 \pm 1.054 \text{ kg/m}^2$) و زنان صرعی ($28.2 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$) نشان داد که این اندیس تفاوت معنی‌داری بین این گروه‌ها ندارد. میانگین نسبت دور کمر به دور لگن (WHR) در گروه مردان سالم (0.85 ± 0.046)، زنان سالم (0.84 ± 0.021)، مردان صرعی (0.86 ± 0.026)

خود نشان‌دهنده کاهش در میزان هیپرسینکورنیزاسیون و کنترل این پدیده توسط دارو در بیماران است. مقایسه ضریب اتا (۷) با در نظر گرفتن جنسیت بین گروه‌های مرد سالم و صرعی (شکل ۴) تفاوت معنی‌دار ($p < 0.05$) را بین این گروه‌ها نشان داد.

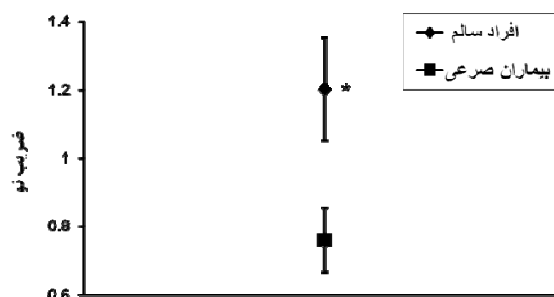
در این پژوهش، میزان این ضریب به‌طور کلی در مردان بیش‌تر از زنان است و هم‌چنین در مردان صرعی علی‌رغم مصرف داروی ضد تشنجی میزان این ضریب به سطح مردان سالم کاهش پیدا نکرد. در حالی که در زنان دارودرمانی توانست میزان این ضریب را در زنان صرعی کاهش داده و آن را به سطح این ضریب در زنان سالم برساند.

بحث و نتیجه‌گیری

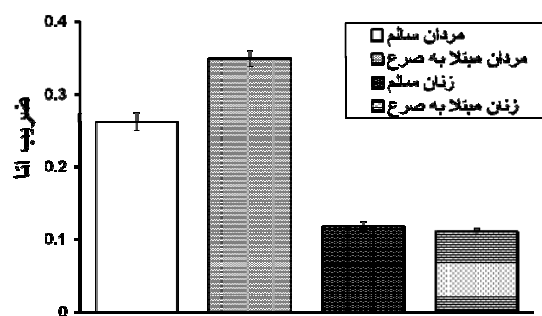
بر اساس یافته‌ها دو ملاک متابولیکی اندیس توده بدنی و نسبت دور کمر به لگن افراد سالم و صرعی هیچ تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهند. بدین ترتیب در بیماران صرعی تحت بررسی در این پژوهش احتمال تغییرات متابولیکی ناشی از بیماری یا مصرف داروهای ضد تشنجی وجود ندارد و یا می‌توان گفت که تغییرات متابولیکی در بروز و تشدید صرع این بیماران نقشی نداشته‌اند. البته گزارش شده که مصرف والپروآت سدیم (Valproate sodium) می‌تواند با کاهش دادن سطح انسولین خون و تحریک اشتها در طولانی‌مدت سبب افزایش وزن در بیماران صرعی شود [۲۹]. هم‌چنین این دارو توانسته است با اثر بر سطح برخی از هورمون‌های جنسی مونث، سبب افزایش وزن حیوانات شود [۳۰]. برخی پژوهش‌های انسانی به کاهش میزان شاخص توده بدنی در بیماران صرعی اشاره کرده‌اند [۳۱، ۳۲]. بررسی اثرات کیفیت تغذیه بر بروز صرع در حیوانات نیز به اثر فاکتورهای تغذیه‌ای بر صرع اشاره کرده‌اند [۳۳، ۳۴]. یافته‌های مقاله‌ای که به بررسی نسبت دور کمر به دور لگن با بروز صرع پرداخته‌اند نیز به‌خصوص به دنبال مصرف داروی سدیم‌والپروات بسیار متناقض هستند [۳۵، ۳۶]. لذا به عنوان یک نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت که اندازه‌گیری چنین فاکتورهای متابولیکی در



شکل ۲. مقایسه ضریب آلفا دو بین مردان و زنان سالم و صرعی بر اساس هر یک از ۱۹ لید نوار مغزی ثبت شده.



شکل ۳. مقایسه ملاک نو (η) بدست آمده از تجزیه و تحلیل نوار مغزی افراد سالم و صرعی بدون در نظر گرفتن جنسیت افراد. دو گروه بر اساس آزمون توکی با سطح معنی‌داری $p < 0.05$ دارای تفاوت معنی‌دار با یکدیگر هستند. هر نقطه نشان‌دهنده میانگین بعلاوه انحراف استاندارد است.



شکل (۴) - ملاک اتا (۷) بدست آمده از تجزیه و تحلیل نوار مغزی افراد سالم و صرعی با در نظر گرفتن جنسیت. گروه‌ها توسط آزمون ANOVA دو طرفه و آزمون توکی مقایسه شده و مرد سالم و صرعی با سطح معنی‌داری $p < 0.05$ * دارای تفاوت معنی‌دار با یکدیگر هستند.

بر اساس شکل ۳ مصرف داروهای ضد تشنجی سبب شده است که میزان ضریب خودتشابهی و به‌خصوص ضریب نو در افراد صرعی به کم‌تر از میزان آن در افراد سالم برسد که این

بیماران صرعی به اندازه کافی نمی‌تواند برای نشان دادن وجود یک ارتباط قطعی بین صرع یا داروهای ضد تشنجی و تغییرات متابولیکی حاصل از آن‌ها اطلاعات مطمئنی را فراهم آورد. نکته‌ای مهمی که باید به آن در این‌جا اشاره کنیم این است که تمامی بیماران مورد بررسی در این پژوهش از هر سه داروی مختلف ضد صرعی؛ سدیم‌والپروات، کاربامازپین و فنی‌توئین در زمان‌های مختلف طول درمان خود برای کنترل صرع استفاده کرده‌اند و همان‌طور که در بخش انتخاب بیماران به آن اشاره شد، نکته مشترک و مهم انتخاب همگی این بیماران این بوده است که تمامی آن‌ها به دارودرمانی پاسخ مثبت داده و در طول یک ماه قبل از آزمایشات دچار حملات صرعی نشده‌اند و در عمل نیز از دیدگاه ارزیابی بصری نوار مغزی توسط پزشک و حتی به دنبال اعمال شوک‌های مختلف آثار مشهودی از علایم صرع در آن‌ها مشاهده نشده است و فقط روش با حساسیت بالای به‌کار رفته در این پژوهش توانسته آثار پنهان فعالیت‌های صرعی در نوار مغزی این بیماران را هویدا سازد. اما نتایج بررسی ضرایب نشان داد که میزان این ضرایب در بیمارانی که همگی داروهای ضد تشنجی مصرف می‌کردند نسبت به کنترل سالم هم‌جنس‌شان در همه کانال‌ها کاهش یافته است. همچنین میزان این ضرایب در زنان سالم کم‌تر از مردان سالم است که گویای این نکات است که مردان در مقایسه با زنان برای ابتلا به بیماری صرع مستعدتر هستند. پژوهش Picot و هم‌کارانش در سال ۲۰۰۸ در تایید این یافته به شیوع بیش‌تر صرع در آقایان نسبت به خانم‌ها اشاره دارد [۳۷]. با توجه به این‌که میزان این ضرایب در زنان صرعی مصرف‌کننده دارو با زنان سالم تفاوت معنی‌ناپذیر ولی میزان این ضرایب در مردان مبتلا به صرع در حد مردان سالم نیست می‌توان چنین نتیجه گرفت که دارودرمانی صرع در زنان کاملاً موثر بوده ولی در مردان به اندازه زنان کارآمد نبوده است. دیگر پژوهشگران نیز به حساسیت و کارایی ضرایب‌های خودتشابهی آلفا در تجزیه و تحلیل‌های قطعات کوتاه‌مدت نوار مغزی اذعان دارند، به‌خصوص زمانی که هدف بررسی نوسانات حاصل از یک پدیده با تغییرات بسیار مانند خواب

باشد [۸]. ارزیابی دو ضریب اتا و نو نیز نشان داد که هر دوی این فاکتورها قدرت تشخیص و تفکیک نوار مغزی افراد صرعی از سالم را دارند. ضریب اتا علاوه بر این توانست نشان دهد که میزان هیپرسیکونیزاسیون نوار مغزی مردان صرعی بیش از حد افراد سالم است. در تایید این یافته مطالعات به وجود تفاوت در نوار مغزی مردان و زنان صرعی اشاره می‌کنند. دانشمندان دلیل وجود تفاوت وابسته به جنس در اثرات ضد صرعی را اختلاف بین اثر هورمون‌های جنسی طبیعی موجود در دو جنس بر عمل‌کرد نورون‌های مغزی آن‌ها عنوان می‌کنند [۳۸]. البته مکان الکتروود به‌کار گرفته شده برای ثبت نوار مغزی، نوع صرع، و نوع روش استخراج داده‌های نوار مغزی سبب بروز تفاوت‌های در نوار مغزی مردان با زنان مبتلا به صرع می‌شود. مواردی نیز وجود دارند که هیچ تفاوت وابسته به جنسی را بین مبتلایان به صرع گزارش نکرده‌اند [۳۹]. توسط روش‌های عادی به سختی می‌توان به تفاوت‌های وابسته به جنس و سن در نوار مغزی حیوانات آزمایش‌گاهی چون موش‌ها پی برد و به این منظور اغلب از دست‌کاری‌های فارماکولوژیک هم‌راه با ثبت نوار مغزی استفاده می‌شود، برای مثال تجویز هورمون جنسی پروژسترون به این حیوانات یا تحریک نواحی از سیستم عصبی که تحت کنترل این هورمون‌ها هستند به تفکیک نوار مغزی و شناسایی الگوهای صرعی بر حسب جنس آن‌ها کمک کرده است [۴۰]. مدل القا صرع توسط پنتیلن‌تترازول در موش‌ها و مطالعات رفتار ناشی از آن نیز تفاوت‌های را بین پاسخ‌های موش‌های نر و ماده نشان داده است [۴۱]. دانشمندان دلیل این تفاوت‌ها را تفاوت در اثرات ضد تشنجی هورمون‌های جنسی مذکر با مونث می‌دانند. در حقیقت این تاثیر هورمون‌های جنسی بر فعالیت الکتریکی نورون‌ها سبب تغییر در میزان هم‌بستگی طولانی‌مدت زمانی نورون‌های مغزی و تغییر در ضریب خودتشابهی نوار مغزی می‌شود. این هیپرسیکونیزاسیون نورون‌های شبکه عصبی همچنین تحت تاثیر داروهای ضد تشنج نیز کنترل شده و منجر به کاهش صرع در بیماران می‌گردد [۴۲] و هر چه داروی بیش‌تر هیپرسیکونیزاسیون را کاهش دهد، اثرات ضد صرعی

تمامی مسئولین محترم آن بیمارستان که صمیمانه ما را در اجرای این پروژه یاری فرمودند تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

- [1] Lee JS, Yang BH, Lee JH, Choi JH, Choi IG, Kim SB. Detrended fluctuation analysis of resting EEG in depressed outpatients and healthy controls. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2489-2496.
- [2] Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc* 1999; 11: 190-208.
- [3] Thatcher RW. Validity and reliability of quantitative electroencephalography (qEEG). *J Neurotherap* 2010; 14: 122-152.
- [4] Woody RH. Intra-judge reliability in clinical electroencephalography. *J Clin Psychol* 1966; 22: 150-159.
- [5] Seshia SS, Young GB, Zifkin BG. Guidelines for visual-sensitive EEG testing. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 133-139.
- [6] Lecturer KV. Dissimilarity index in the study of patterns in EEG using fractal dimension. *Int J Recent Trends Eng* 2009; 2: 253-257.
- [7] Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG and EEG brain mapping report of the American academy of neurology and the American clinical neurophysiology society. *Neurology* 1997; 49: 277-292.
- [8] Shen Y, Olbrich E, Achermann P, Meier PF. Dimensional complexity and spectral properties of the human sleep EEG. *Clin Neurophysiol* 2003; 144: 199-209.
- [9] Besthorn C, Sattel H, Geiger-kabisch C, Zerfass R, Forstl H. Parameters of EEG dimensional complexity in Alzheimers disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 84-89.
- [10] Morren G, Lemmerling P, Daniels H, Naulaers G, Van Huffel S. Sensitivity of detrended fluctuation analysis applied to heart rate variability of preterm newborns. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2005; 1: 319-322.
- [11] Peng CK, Buldyrev SV, Goldberger AL, Havlin S, Sciortino F, Simons M, Stanley HE. Long-range correlations in nucleotide sequences. *Nature* 1992; 356: 168-170.
- [12] Farag AF, El-Metwally SM, Abdel Aal Morsy A. Automated sleep staging using detrended fluctuation analysis of sleep EEG. *Adv Intell Sys Comput* 2013; 195: 501-510.
- [13] Barjesteh S, Navidi HR, Hassanpour-ezatti M, Gharagozli K, Aghayari H. Assessment of sensitivity and specificity of scaling exponent of quantitative electroencephalography in brain stroke detection. *Pajouhesh Dar Pezeshki* 2012; 36: 82-88. (Persian).
- [14] Hwa RC, Ferree TC. Scaling properties of fluctuations in the human electroencephalogram. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2002; 66: 021901.
- [15] Popivanov D, Mineva A. Testing procedures for non-stationarity and non-linearity in physiological signals. *Math Biosci* 1999; 157: 303-320.
- [16] Ihlen EA. Introduction to multifractal detrended fluctuation analysis in Matlab. *Front Physiol* 2012; 3: 141.
- [17] Hinrikus H, Suhhova A, Bachmann M, Aadamsoo K, Võhma U, Lass J, Tuulik V. Electroencephalographic spectral asymmetry index for detection of depression. *Med Biol Eng Comput* 2009; 47: 1291-1299.
- [18] Mohamed N, Rubin DM, Marwala T. Detection of epileptiform activity in human EEG signals using bayesian neural networks. *Neural Info Process* 2006; 10: 1-10.
- [19] Parish LM, Worrell GA, Cranstoun SD, Stead SM, Pennell P, Litt B. Long-range temporal correlations in epileptogenic and non-epileptogenic human hippocampus. *Neuroscience* 2004; 125: 1069-1076.
- [20] Guler NH, Ubeyli ED, Guler I. Recurrent neural networks employing Lyapunov exponents for EEG signal classification. *Expert Syst Appl* 2005; 29: 506-514.

موثرتری دارا خواهد بود [۴۳]. نتایج کار ما با پژوهش منتشر شده از پژوهش دانشمندی به‌نام Pachori و هم‌کارانش در سال ۲۰۱۱ که از روش دیگری برای ارزیابی غیر خطی نوار مغزی بیماران صرعی استفاده کرده است از جهت دقت تفکیک بیماران صرعی از سالم بر اساس نوار مغزی شباهت دارد با این مزیت که تکنیک به‌کار رفته در این پژوهش حساسیت بالاتری داشته و امکان تفکیک نوار مغزی را به صورت وابسته به جنس نیز را دارا می‌باشد [۴۴]. در مورد محاسن و معایب به‌کارگیری چنین فاکتورهای برای پیش‌بینی و ارزیابی نوار مغزی دانشمندی به‌نام Lopes در مقاله مروری خود به این نکته اشاره کرده است که الگوریتم به‌کار رفته در چنین مطالعاتی است که حائز اهمیت بوده و توانمندی و حساسیت تشخیصی سنجش‌ها را تعیین می‌کند [۴۵] که با توجه به موفقیت الگوریتم این پژوهش در تشخیص نوسانات نوار مغزی در ارتباط با سکنه مغزی [۱۳] در این‌جا نیز از این الگوریتم با کمی تغییرات برای تشخیص صرع و دارودرمانی استفاده شد. به عنوان یک نتیجه‌گیری کلی می‌توان به این نکته اشاره کرد که این روش توانست به کمک تجزیه و تحلیل نوار مغزی آن‌ها از یک قطعه کوتاه‌مدت و بدون تحریک بیماران به شناسایی افراد صرعی از غیر صرعی به طور معنی‌دار پرداخته کارایی دارودرمانی را در مهار فعالیت‌های الکتریکی منجر به صرع تخمین بزند و هم‌چنین توانست تفاوت‌های وابسته به جنس بیماران را بر اساس نوار مغزی در افراد بیمار مشخص کرده کارایی دارودرمانی را وابسته به جنس آن‌ها مشخص سازد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بر اساس اطلاعات پایان‌نامه کارشناسی ارشد سرکار خانم آسیه محمدی دانش‌آموخته مقطع کارشناسی ارشد رشته زیست‌شناسی گرایش فیزیولوژی تدوین شده است و کلیه حقوق حاصل از آن متعلق به دانشگاه شاهد می‌باشد. بدین‌وسیله از زحمات سرکار خانم فریناز گل‌محمدی تکنیسین قسمت ثبت نوار مغزی بیمارستان لقمان حکیم و

- [34] Crepin S, Godet B, Chassain B, Preux PM, Desport JC. Malnutrition and epilepsy: A two-way relationship. *Clin Nutr* 2009; 28: 219-225.
- [35] El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, et al. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure* 2007; 16: 226-232.
- [36] Luef G, Abraham I, Trinkla E, Alge A, Windisch J, Daxenbichler G, et al. Hyperandrogenism, postprandial hyperinsulinism and the risk of PCOS in a cross sectional study of women with epilepsy treated with valproate. *Epilepsy Res* 2002; 48: 91-102.
- [37] Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daures JP, Dujols P, Crespe A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: A population-based study in: A western european country. *Epilepsia* 2008; 49: 1230-1238.
- [38] Hussain Z, Qureshi MA, Hasan KZ, Aziz H. Influence of steroid hormones in women with mild catamenial epilepsy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006; 18: 17-20.
- [39] Janszky J, Schulz R, Janszky I, Ebner A. Medial temporal lobe epilepsy: gender differences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 773-775.
- [40] Fernandez-Guasti A, del Rio Portilla IY, Ugalde E, Corsi-Cabrera M. Diazepam and progesterone produce sexually dimorphic actions on the rat EEG: role of the neonatal sexual differentiation process. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 85-100.
- [41] Jajvandian R, Barahoey moghadam N, Moghimi A, Behnam Rasoli M. Plasma levels of testosterone associated with epileptic seizures caused by PTZ in normal male rats treated with testosterone and gonadectomized. *Armaghane-danesh* 1995; 37: 10-14. (Persian).
- [42] Garcia-Hernandez A, Facelli JC, Colom LV. Understanding synchronization and hyper-synchronization in the the septo-hippocampal system. *BMC Neuroscience* 2010; 11: 124-125.
- [43] Margineanu DG, Klitgaard H. Inhibition of neuronal hypersynchrony in vitro differentiates levetiracetam from classical antiepileptic drugs. *Pharmacol Res* 2000; 42: 281-285.
- [44] Pachori RB, Bajaj V. Analysis of normal and epileptic seizure EEG signals using empirical mode decomposition. *Comput Methods Programs Biomed* 2011; 104: 373-381.
- [45] Lopes R, Betrouni N. Fractal and multifractal analysis: A review. *Med Image Anal* 2009; 13: 634-649.
- [21] Kumar Y, Dewal ML. Complexity measures for normal and epileptic EEG signals using apEn, sampEn and sEN. *Int J Comput Commun Technol* 2011; 2: 6-12.
- [22] Savic I, Engel J Jr. Sex differences in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 910-912.
- [23] Baviskar S, Bhagat V, Kirte R, SharanabasavarajMS, Shantala J. Gender disparities in health seeking behaviour of epilepsy patients in tertiary care facility of Rural Karnataka. *Curr Neurobiol* 2011; 2: 113-116.
- [24] Gao TT, Wu D, Huang YL, Yao D. Detrended fluctuation analysis of the human EEG during listening to emotional music. *J Electronic Sci Tech China* 2007; 5: 272-275.
- [25] Ferree TC, Hwa RC. Power-law scaling in human EEG: relation to Fourier power spectrum. *Neurocomput* 2003; 52: 755-761.
- [26] Linkenkaer-Hansen K, Nikouline VV, Palva JM, Ilmoniemi RJ. Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations. *J Neurosci* 2001; 21: 1370-1377.
- [27] Jiang Z, Ning Y, An N, Li A, Feng H. Detecting mental EEG properties using detrended fluctuation analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2005; 2: 2017-2020.
- [28] Yan H, Xia Y, Qia Z, Liu Y, Yuan H, Yao D. Detrended fluctuation analysis of epileptic rat EEG. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2008; 25: 255-258.
- [29] Demir E, Aysun S. Weight gain associated with valproate in childhood. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 361-364.
- [30] Taubøll E, Isojärvi JI, Harbo HF, Pakarinen AJ, Gjerstad L. Long-term valproate treatment induces changes in ovarian morphology and serum sex steroid hormone levels in female Wistar rats. *Seizure* 1999; 8: 490-493.
- [31] Hackett RJ, Hackett L, Bhakta P. The prevalence and associated factors of epilepsy in children in Calicut district, Kerala, India. *Acta Paedia* 1997; 86: 1257-1260.
- [32] Pal DK. Methodologic issues in assessing risk factors for epilepsy in an epidemiologic study in India. *Neurology* 1999; 53: 2058-2063.
- [33] Greene AE, Todorova MT, McGowan R, Seyfried TN. Caloric restriction inhibits seizure susceptibility in epileptic EL mice by reducing blood glucose. *Epilepsia* 2001; 42: 1371-1378.

Diagnosis of epilepsy and evaluation of anti-epileptic drugs by resting qEEG analysis in the man and women patients

Asieh Mohammadi (M.Sc)¹, Majid Hassanpour-ezatti (Ph.D)^{1*}, Hamid Reza Navidi (Ph.D)², korosh Garehgozli(Ph.D)³, Saied Barjesteh (M.Sc)²

1 – Dept. of Biology, Basic Sciences School, Shahed University, Tehran, Iran

2 – Dept. of Mathematics, Basic Sciences School, Shahed University, Tehran, Iran

3- Dept. of Neurology, Logman Hakim Hospital, Shahid Beheshti Medical Sciences University, Tehran, Iran

(Received: 19 Dec 2012; Accepted: 8 Sep 2013)

Introduction: Currently, the recording and digitalization of EEG is possible due to development of electrophysiological instruments. Increased in repeated patterns in EEG as a time series indicates occurrence of neuronal hyper-synchronization and epilepsy. The occurrence of this phenomenon can be evaluated by self-similarity exponents. In this research, epilepsy was detected and efficacy of its medication by attention the patient sex was studied with help of these exponents.

Materials and Methods: Self-similarity exponents α_1 , α_2 and η and ν factors were calculated by detrended fluctuation analysis method for two minute resting EEG recording from 16 healthy persons (8 men and 8 women) and 21 generalized epileptic patients (8 men and 13 women) that received different anti-seizure medications. Body mass index and waist to hip ratio of all participation was measured.

Results: The metabolic indexes have not any significant difference between groups. Only self similarity exponent α_2 was shown significant ($p<0.05$) difference between male epileptic patients and healthy persons. The η and ν exponents of epileptic patients was shown a significant ($p<0.05$) difference with healthy ones without consideration of its gender. The male epileptic patients ν factor have significant difference ($p<0.05$) with healthy one.

Conclusion: These exponents and factors have diagnostic potency for detection of healthy persons from epileptic patients even after treatment with anti-seizure drugs. Also, the results indicate that anti-epileptic drugs can cause effective suppression of EEG hypersynchronization in women than men.

Keywords: Epilepsy, Electroencephalography, Anticonvulsants, Fractals, Sex Characteristics

Corresponding author: Fax: +98 21 51212201 Tel: +98 21 51212242
hassanpour@shahed.ac.ir

How to cite this article:

Mohammadi A, Hassanpour-ezatti M, Navidi H, Garehgozli K, Barjesteh S. Diagnosis of epilepsy and evaluation of anti-epileptic drugs by resting qEEG analysis in the man and women patients. koomesh. 2014; 15 (2) :146-153

URL http://www.koomeshjournal.ir/browse.php?a_code=A-10-559-2&slc_lang=en&sid=1