

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202000357** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.31

(51) Int. Cl. **A61B 5/374 (2021.01)**

(22) Дата подачи заявки
2020.11.16

(54) СПОСОБ ПРЕДСКАЗАНИЯ ПРИСТУПОВ ЭПИЛЕПСИИ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

(96) **2020000113 (RU) 2020.11.16**

(71) Заявитель:
ООО "ИММЕРСМЕД" (RU)

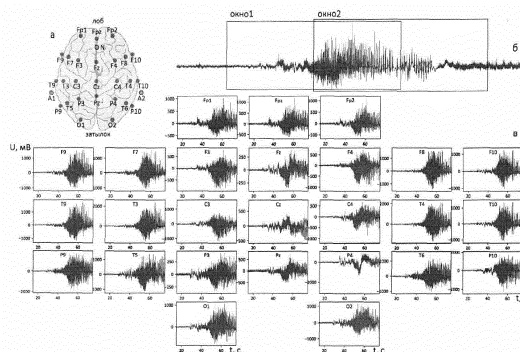
(72) Изобретатель:

**Грубов Вадим Валерьевич, Храмов
Александр Евгеньевич, Максименко
Владимир Александрович, Андриков
Денис Анатольевич, Семериков
Вячеслав Евгеньевич (RU)**

(74) Представитель:

Пасынок М.С. (RU)

(57) Изобретение относится к области цифровой обработки и анализа данных и предназначено для предсказания приступов эпилепсии у человека в режиме реального времени с помощью статистического анализа многоканальных данных электрической активности головного мозга. Предложен способ обнаружения состояния, предшествующего возникновению приступов эпилепсии у человека, заключающийся в том, что в реальном времени регистрируют многоканальные данные электрической активности головного мозга человека и рассматривают данные внутри сдвигающегося во времени окна, удаляют артефакты, связанные с сердцебиением, дыханием и движением глаз, рассчитывают для каждого канала вейвлетную энергию в диапазоне 1-5 Гц и усредняют ее по всем регистрируемым каналам, проводят поиск локальных максимумов на распределении вейвлетной энергии и нормируют их на глобальный максимум, строят плотность вероятности для нормированных максимумов и аппроксимируют ее с помощью распределения Вейбулла, на основе сравнительного анализа параметров распределения Вейбулла в течение нескольких последовательных окон делают вывод о появлении состояния, предшествующего приступу эпилепсии. Изобретение обеспечивает достоверное детектирование в реальном времени состояния головного мозга, предшествующего началу приступа эпилепсии, и, таким образом, обеспечивает возможность предсказания приступа эпилепсии.



A1

202000357

202000357

A1

Способ предсказания приступов эпилепсии в реальном времени

Изобретение относится к области цифровой обработки, анализа данных и создания человеко-машинных систем и предназначено для предсказания приступов эпилепсии у человека в режиме реального времени с помощью статистического анализа многоканальных данных электрической активности головного мозга. В частности, изобретение может быть эффективно использовано при разработке пассивных интерфейсов мозг-компьютер (ИМК), разрабатываемых специально для пациентов с эпилепсией для предотвращения/подавления возникающих приступов эпилепсии. Для регистрации активности головного мозга возможно использование внешних устройств типа носимых электроэнцефалографов или нейрогарнитур. К настоящему моменту достигнут существенный прогресс в области исследования и детектирования приступов эпилепсии, однако попытки разработать методы для предсказания этих приступов были менее успешными [S. Ramgopal et al. *Epilepsy & behavior* 37, 291 (2014); G. van Luijtelaa et al. *Journal of neuroscience methods* 260, 144 (2016)]. Существует лишь небольшое число подходов, показавших эффективность – такие методы могут быть основаны, например, на использовании перестановочной энтропии [X. Li et al. *Epilepsy research* 77, 70 (2007)], поиске предшественников [V. A. Maksimenko et al. *Scientific Reports* 7, 1 (2017)], анализе бета-ритмов [J. M. Sorokin et al. *Journal of Physiology-Paris* 110, 372 (2016)] и т.д. Основная цель исследований в данном направлении – разработка ИМК для борьбы с приступами эпилепсии. В данном случае под ИМК понимается система для коммуникации и контроля, способная к получению и обработке сигналов активности головного мозга для последующего предсказания приступов эпилепсии и принятия мер по их предотвращению/подавлению – например, в виде подачи предупреждающих стимулов или непосредственных терапевтических мер, таких как электрическая стимуляция [L. Huang et al. *Brain-Computer Interface Systems-Recent Progress and Future Prospects* (2013)]. Хотя в настоящее время разработка подобных ИМК технологически возможна, данная область клинической практики все еще нуждается в надежных методах для предсказания приступов эпилепсии [W. C. Stacey et al. *Nature Clinical Practice Neurology* 4, 190 (2008)]. Большинство существующих систем страдают от низкой чувствительности и специфичности, лишь немногие из них были апробированы в клинической практике, и почти все из них позволяют предсказывать начало эпилептического приступа не более чем за несколько секунд. Однако данное направление активно развивается, и системы для детектирования/предсказания приступов эпилепсии постоянно совершенствуются, что может быть достигнуто в том

числе за счет применения новых подходов – таких как теория экстремальных событий [N. S. Frolov et al. Scientific reports 9, 1 (2019)].

Проведенный патентный поиск показал, что среди российских изобретений, направленных так или иначе на борьбу с эпилепсией, большинство составляют различные методы диагностики [Патент РФ № 2 637 298; Патент РФ № 2 637 300] и лечения эпилепсии [Патент РФ № 2 667 010; Патент РФ № 2 306 152; Патент РФ № 2 458 712], в то время как направление предсказания эпилептических приступов представлено в основном программами для ЭВМ [Свидетельство регистрации программы для ЭВМ № 2017619772; Свидетельство регистрации программы для ЭВМ № 2017619171]. Таким образом, наиболее близким к заявляемому способу является способ выделения веретеноподобных паттернов по временным данным электроэнцефалограмм [Патент РФ № 2 565 993]. Суть метода заключается в следующем: регистрируют сигнал ЭЭГ и осуществляют непрерывное вейвлетное преобразование, определяют мгновенное и интегральное распределения энергии вейвлетного спектра по временным масштабам, которые соответствуют частотным диапазонам 5-9 Гц для веретеноподобных паттернов и 9-16 Гц для сонных веретен, в каждый момент времени определяют суммарное значение энергии вейвлетного спектра и на основании мгновенных распределений энергии вейвлетного спектра определяют фазы поведения системы таким образом, чтобы в одной из фаз на выбранные диапазоны временных масштабов приходилась большая часть энергии вейвлетного спектра, усредняют мгновенные распределения энергий вейвлетного спектра по интервалу времени в диапазоне 1-1.5 с, задают пороговые значения энергии и по значениям энергии вейвлетного спектра, приходящимся на диапазоны 5-9 Гц и 9-16 Гц, определяют веретеноподобные паттерны. В то же время, принципиальным отличием предлагаемого способа является то, что вейвлетную энергию рассчитывают в диапазоне 1-5 Гц и усредняют ее по всем регистрируемым каналам, проводят поиск локальных максимумов на распределении вейвлетной энергии и нормируют их на глобальный максимум, строят плотность вероятности для нормированных максимумов и аппроксимируют ее с помощью распределения Вейбулла, на основе сравнительного анализа параметров распределения Вейбулла делают вывод о появлении состояния, предшествующего приступу эпилепсии.

Техническая проблема заключается в необходимости разработки универсального способа, позволяющего в режиме реального времени достоверно выделять состояние, предшествующее началу эпилептического приступа, и таким образом предсказывать начало эпилептического приступа – для возможности его последующего предотвращения/подавления медикаментозно или терапевтически (например, при помощи электрической стимуляции).

Техническим результатом изобретения является возможность достоверного детектирования в реальном времени состояния, предшествующего началу эпилептического приступа, с помощью статистического анализа электрической активности головного мозга.

Предлагаемое изобретение поясняется чертежами и таблицами.

На Фиг. 1а показана схема расположения электродов для регистрации электрической активности головного мозга в виде электроэнцефалограммы (ЭЭГ). На Фиг. 1б,в показан небольшой фрагмент сигнала ЭЭГ с эпилептическим приступом. Фиг. 1б демонстрирует на примере одного из каналов ЭЭГ (Fr1), как происходит обработка данных в режиме реального времени – внутри окна шириной 60 с, которое на каждом последующем шаге смещается на интервал, равный половине ширины окна – 30 с (окно1 на текущем шаге и окно2 на последующем шаге обозначены рамками зеленого и синего цвета соответственно). Фиг.1в иллюстрирует сигналы ЭЭГ внутри окна 1 на текущем шаге для всех 26 регистрируемых каналов.

Фиг. 2 и Таблица 1 иллюстрируют пример конкретной реализации предлагаемого способа.

Фиг. 2 демонстрирует последовательные шаги при обработке данных внутри окна шириной 60 с: исходные данные – 26 каналов ЭЭГ (а), рассчитанная энергия непрерывного вейвлетного преобразования (б), усредненная по всем каналам вейвлетная энергия и найденные для нее локальные максимумы (в), плотность вероятности для нормированных максимумов и ее аппроксимация с помощью распределения Вейбулла (г).

Таблица 1 показывает изменение параметров аппроксимирующего распределения Вейбулла.

Для реализации заявленного способа проводится регистрация сигналов электрической активности головного мозга в виде ЭЭГ. Данный эксперимент не требует разработки специального дизайна и представляет собой мониторинг ЭЭГ в реальном времени. Расстановка электродов ЭЭГ осуществляется в соответствии с международной схемой «10-10» (см. Фиг. 1а). Процесс установки электродов и их число зависит от выбранного внешнего устройства для регистрации активности головного мозга, также от типа используемых электродов. Например, при использовании носимого электроэнцефалографа со стандартными ЭЭГ-электродами, требующими применения геля или пасты, для подготовки пациенту может потребоваться посторонняя помощь. При использовании большинства видов сухих электродов (в том числе в составе нейрогарнитур) установка может производиться пациентом самостоятельно.

На каждом шаге работы заявляемого способа сигналы ЭЭГ считываются в окне шириной 60 с и затем подвергаются обработке. На каждом последующем шаге окно смещается на половину своей ширины – 30 с. Пример смещающегося во времени окна показан на Фиг. 1б. Для работы способа используются 26 сигналов ЭЭГ - примеры таких сигналов внутри окна показаны на Фиг. 1в и Фиг. 2а.

На первом этапе работы способа сигналы ЭЭГ подвергаются обработке при помощи метода на основе Independent Component Analysis (ICA) [Jung T. P. et al. Extended ICA removes artifacts from electroencephalographic recordings //Advances in neural information processing systems. – 1998. – С. 894-900]. В ходе данной обработки производится удаление артефактов – искажений сигнала ЭЭГ вследствие воздействия разнообразных физических (технических) и/или физиологических воздействий. В данном случае из-за использования частотного диапазона 1-5 Гц особую важность представляет удаление физиологических артефактов, лежащих в данном диапазоне - сердцебиения, дыхания и движения глаз.

Затем сигналы ЭЭГ обрабатываются при помощи непрерывного вейвлетного преобразования (НВП). НВП представляет собой свертку исследуемого сигнала $x(t)$ (ЭЭГ) и набора некоторых базисных функций $\varphi_{s,\tau}$:

$$W(s, \tau) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \varphi_{s,\tau}^*(t) dt$$

Каждая базисная функция $\varphi_{s,\tau}$ может быть получена из одной исходной функции φ_0 , называемой материнским вейвлетом:

$$\varphi_{s,\tau}(t) = \frac{1}{\sqrt{s}} \varphi_0 \left(\frac{t-\tau}{s} \right)$$

В заявляемом способе используется материнский вейвлет Морле, который показал свою эффективность при частотно-временном анализе сигналов ЭЭГ:

$$\varphi_0(\eta) = \pi^{-\frac{1}{4}} e^{j\omega_0\eta} e^{-\frac{\eta^2}{2}}$$

Наиболее простой характеристикой для интерпретации результатов НВП является вейвлетная энергия:

$$E(s, \tau) = |W(s, \tau)|^2$$

Распространенным способом получения информации о частотно-временном составе сигнала при помощи НВП является рассмотрение так называемых вейвлетных спектров [Grubov V. V. et al. Physica A 486, 206 (2017)], которые представляют собой проекцию трехмерной поверхности энергии вейвлетного преобразования $W(s, \tau)$ на плоскость (t, f)

(“время-частота”). Примеры таких вейвлетных спектров, получаемые при работе предлагаемого способа, показаны на Фиг. 26.

Вейвлетный спектр может рассматриваться и усредняться в характерных частотных диапазонах – например, альфа, бета, гамма или специально выбранных для текущей задачи. Для характерного частотного диапазона F усредненная вейвлетная энергия рассчитывается как:

$$E_F(t) = \frac{1}{\Delta f_F} \int_{f \in f_F} E(f, t) df ,$$

где Δf_F – ширина частотного диапазона F .

В предлагаемом способе выбран частотный диапазон 1-5 Гц, который соответствует основной частотной компоненте приступа эпилепсии на ЭЭГ. На Фиг. 2в (сплошной линией) показана энергия НВП, усредненная по выбранному частотному диапазону эпилептического приступа и дополнительно усредненная по 26 исследуемым каналам ЭЭГ.

На втором этапе работы способа усредненная энергия НВП подвергается статистическому анализу. Для этого на полученном ранее распределении усредненной энергии $E_F(t)$ осуществляется поиск локальных максимумов – пример показан на Фиг. 2в (точками). Найденные максимумы затем нормируются на глобальный максимум распределения $E_F(t)$, и для таких нормированных максимумов строится плотность вероятности – пример представлен на Фиг. 2г (в виде гистограммы).

Далее полученная плотность вероятности аппроксимируется распределением Вейбулла. Плотность вероятности для распределения Вейбулла выражается в виде:

$$f(x, a, c) = ac[1 - \exp(-x^c)]^{a-1} \exp(-x^c) x^{c-1},$$

где a – экспоненциальный параметр и c – параметр формы распределения Вейбулла. Также при необходимости смещения и масштабирования распределения Вейбулла добавляются параметры l и s – параметры смещения и масштабирования соответственно. Пример аппроксимации плотности вероятности с помощью распределения Вейбулла показан на Фиг. 2г (точками).

В рамках заявляемого способа предполагается, что приступы генерализованной эпилепсии у человека представляют собой вид экстремального события – существенного и внезапного отклонения состояния системы от нормального [S. Albeverio et al. Extreme events in nature and society (Springer Science & Business Media, 2006)]. Ранее уже было показано, что приступы абсанс-эпилепсии у животных (крыс линии WAG/Rij) могут быть описаны с помощью теории экстремальных событий [N. S. Frolov et al. Scientific reports 9, 1 (2019)].

Согласно теории экстремальных событий плотность вероятности для состояний системы может быть аппроксимирована распределением Вейбулла, причем для нормального поведения системы характерно сгруппированное распределение Вейбулла, в то время как такое распределение для экстремального события демонстрирует четко выраженный «хвост». С точки зрения параметров распределения Вейбулла для сгруппированного распределения характерно высокое значение параметра a и низкие значения параметров c и s , для распределения с хорошо выраженным «хвостом» - наоборот, низкое значение параметра a и высокие значения параметров c и s .

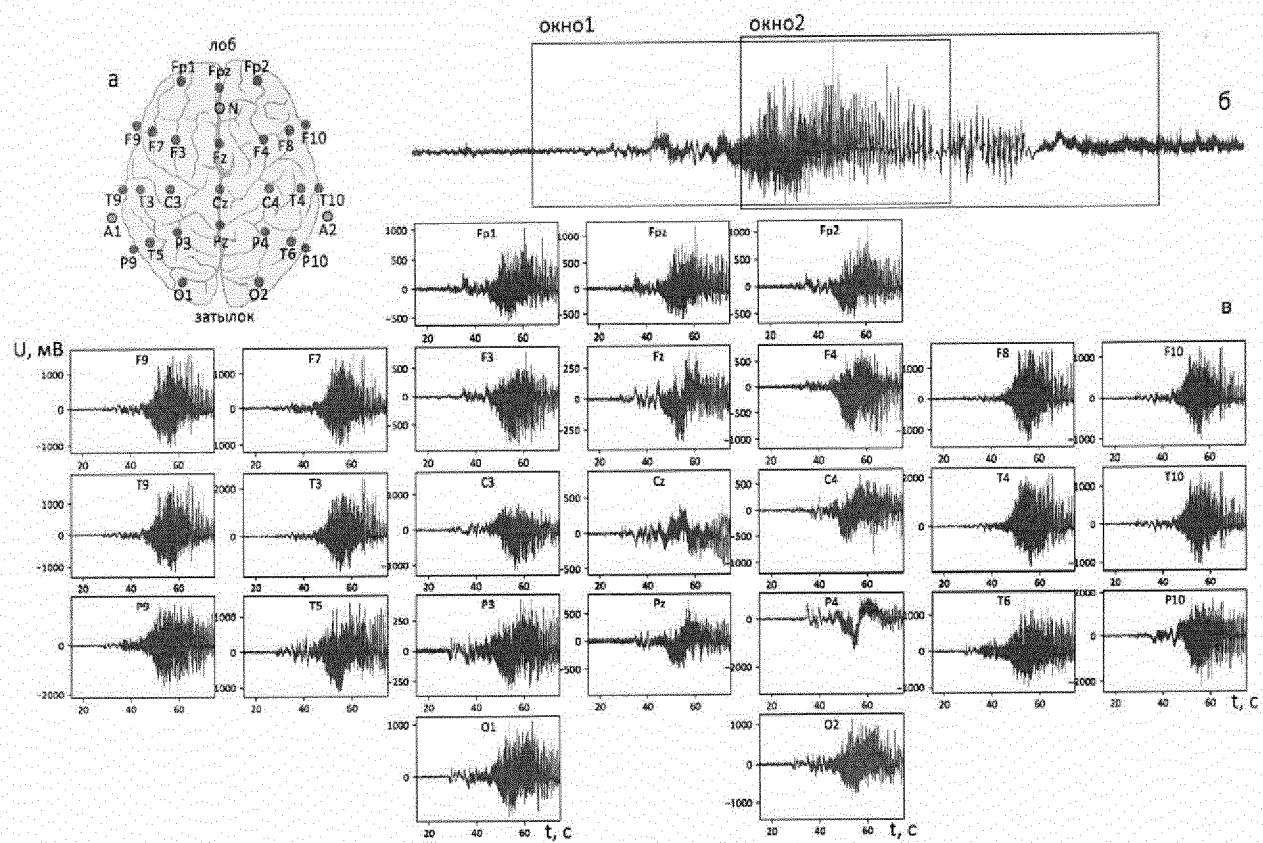
Таким образом, на третьем этапе работы способа проводится сравнительный анализ параметров Вейбулла для последовательности анализируемых окон и ищется ситуация, при которой значение параметра a существенно падает и значения параметров c и s растут на протяжении нескольких последовательных окон. Такая ситуация свидетельствует о появлении «хвоста» на распределении Вейбулла и расценивается как состояние головного мозга перед началом приступа эпилепсии. В Таблице 1 приведен пример: показаны значения параметров Вейбулла a , c и s для нескольких последовательных окон, а также параметры Δa , Δc и Δs , показывающие изменение соответствующего параметра (в %) в текущем окне (i) по сравнению с предыдущим окном (i-1) (например, $\Delta a = \frac{a_i - a_{i-1}}{a_{i-1}} * 100$). В данном примере видно, что на протяжении трех окон (305-365, 335-395, 365-425) происходит заметное падение значения параметра a и рост значений параметров c и s . В данном случае начало приступа эпилепсии было определено в области 430-440 с. Таким образом, уже при анализе окна 365-425 с можно сделать вывод о предстоящем приступе эпилепсии, т.е. предсказать его появление.

Данный пример не является ограничивающим объем прав настоящего изобретения. В качестве сигнальных параметров, то есть таких контролируемых параметров, которые указывают на возникшее состояние предшествующее приступу эпилепсии, берутся параметры распределения Вейбулла. Осуществляется мониторинг этих параметров и если на протяжении нескольких временных окон происходит следующее: заметное уменьшение параметра a , увеличение параметров c и s , то может быть выделено состояние, предшествующее приступу эпилепсии. Данный критерий достаточно индивидуален: в примере делается вывод по изменениям параметров Вейбулла в трех окнах, но для других пациентов число окон может отличаться, что означает что время предсказания до начала приступа также может различаться для других пациентов. Кроме того, в рамках индивидуального подхода возможна ситуация, когда достаточно осуществлять мониторинг, например, только двух параметров распределения Вейбулла, а не всех трех.

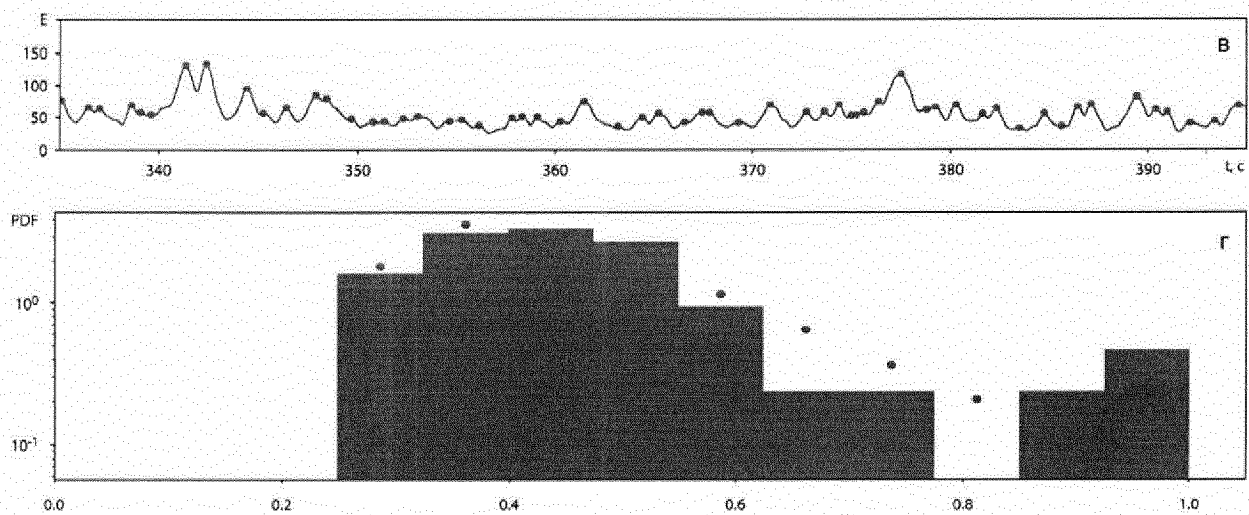
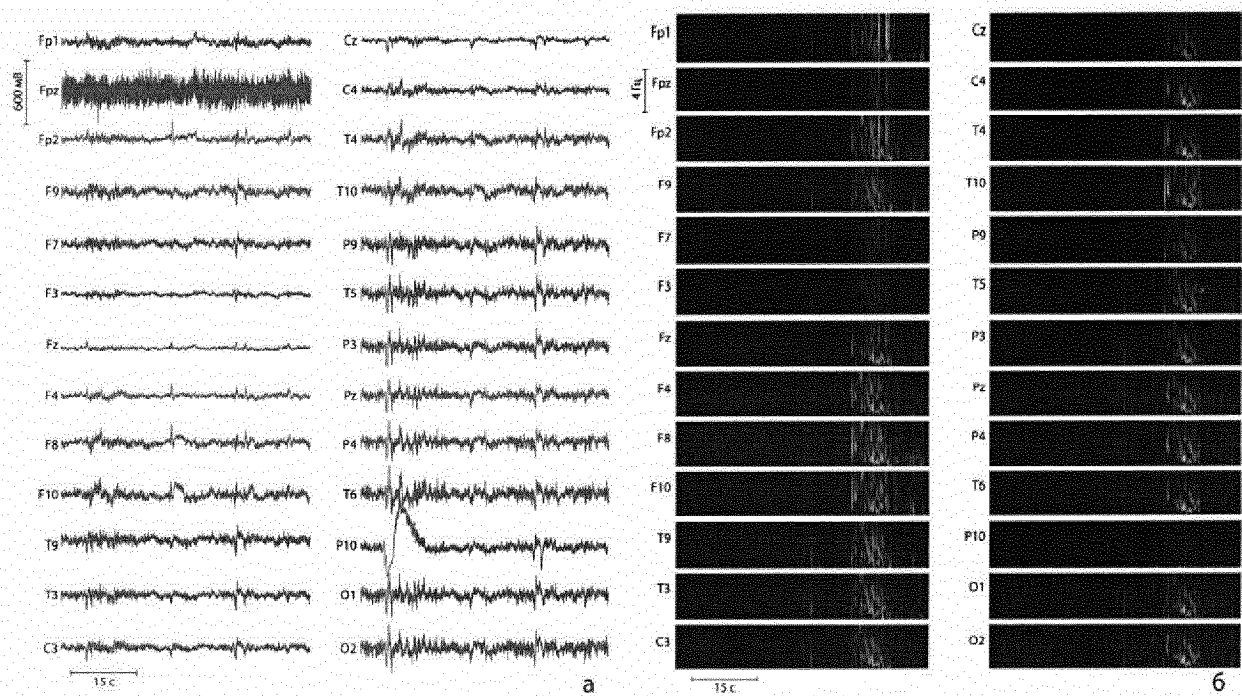
Формула изобретения

Способ обнаружения состояния, предшествующего возникновению приступов эпилепсии у человека, заключающийся в том, что в реальном времени регистрируют многоканальные данные электрической активности головного мозга человека и рассматривают данные внутри сдвигающегося во времени окна, удаляют артефакты, связанные с сердцебиением, дыханием и движением глаз, рассчитывают для каждого канала энергию вейвлет-спектра в диапазоне 1-5 Гц и усредняют ее по всем регистрируемым каналам, проводят поиск локальных максимумов на распределении вейвлетной энергии и нормируют их на глобальный максимум, строят плотность вероятности для нормированных максимумов и аппроксимируют ее с помощью распределения Вейбулла, на основе сравнительного анализа параметров распределения Вейбулла в скользящем окне делают вывод о появлении состояния, предшествующего приступу эпилепсии.

Рисунки



Фиг. 1



Фиг. 2

Таблица 1

t1, с	t2, с	a	$\Delta a, \%$	c	$\Delta c, \%$	s	$\Delta s, \%$
5	65	0,502159	-	3,018519	-	0,417269	-
35	95	0,869255	73,10351	2,392777	-20,7301	0,380494	-8,81324
65	125	0,709517	-18,3764	2,118877	-11,4469	0,324276	-14,7752
95	155	0,716591	0,997049	2,393405	12,95628	0,32091	-1,0378
125	185	1,28835	79,78884	1,379029	-42,3821	0,238984	-25,5293
155	215	0,258625	-79,9259	2,436058	76,65025	0,502757	110,3726
185	245	0,538553	108,2375	2,538038	4,186279	0,43141	-14,1913
215	275	0,379804	-29,477	2,557827	0,779675	0,418032	-3,10084
245	305	549,4801	144574,8	0,402006	-84,2833	0,00112	-99,7322
275	335	878,8069	59,93425	0,374315	-6,88831	0,000768	-31,4018
305	365	115,4249	-86,8657	0,468461	25,15157	0,006031	685,1708
335	395	24,36699	-78,8893	0,707237	50,97027	0,044345	635,3088
365	425	1,111069	-95,4403	0,862859	22,00428	0,171856	287,5474
395	455	0,1552	-86,0314	3,80876	341,4114	0,604796	251,92
425	485	0,299621	93,05435	5,71178	49,96427	0,633049	4,67147

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202000357

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61B 5/374 (2021.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61B 5/374, 5/372, 5/396

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espasenet, Patentscope, USPTO, Embase, Google

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	МАКСИМЕНКО В. А., и др. Автоматизированная система для предсказания эпилептических приступов по многоканальным записям электрической активности мозга. Информационно-управляющие системы, 2018, № 4, с.115-122. <doi.org/10.31799/1684-8853-2018-4-115-122> Реферат, разделы «Частотно-временной анализ», «Результаты», фиг. 2, 3, с. 120 раздел «Закключение».	1
Y	ГРУБОВ В.В. Экспериментальные события на сигналах ЭЭГ грызунов с индуцированным инсультом. Ученые записки физического факультета Московского Университета (УЗФФ), 20018, №6, 1860401 Разделы «2. Анализ сигналов ЭЭГ», «3. Результаты», «Закключение».	1
Y	WO 2015121059 A1 (SCHULTZ) 2015.08.20 Реферат, с. 17 строки 1-20, с.19 строки 14-23, формула пп. 1, 10	1
A	RU 2252692 C2 (НПКФ "МУДИКОМ МТД") 2005.05.27 Реферат, описание с. 8 строки 8-16, формула п.	1
A	BY 9595 C1 (ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ИНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ И АТОМНОЙ ФИЗИКИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ») 2007.08.30 Реферат, формула	1

☐ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

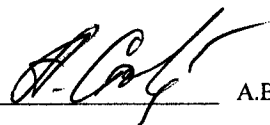
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **01/04/2021**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины



А.В. Чебан