

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042545**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.27

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

(21) Номер заявки
202000357

(22) Дата подачи заявки
2020.11.16

(54) **СПОСОБ ПРЕДСКАЗАНИЯ ПРИСТУПОВ ЭПИЛЕПСИИ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ**(43) **2022.05.31**(96) **2020000113 (RU) 2020.11.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
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)

(56) **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 "Заключение" **ГРУБОВ В.В.** Экспериментальные события на сигналах ЭЭГ грызунов с индуцированным инсультом. Ученые записки физического факультета Московского Университета (УЗФФ), 2018, №6 1860401, разделы "2. Анализ сигналов ЭЭГ", "3. Результаты", "Заключение" WO-A1-2015121059 RU-C2-2252692 BY-C2-9595

(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 смещающегося 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.

B1**042545****042545****B1**

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 Luijcklaar 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 таблицей.

На фиг. 1а показана схема расположения электродов для регистрации электрической активности го-

лового 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 (окно 1 на текущем шаге и окно 2 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 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 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. 2б.

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 оценивается как состояние головного мозга перед началом приступа эпилепсии. В таблице 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 текущем окне (i) по сравнению с предыдущим окном ($i-1$) (например,

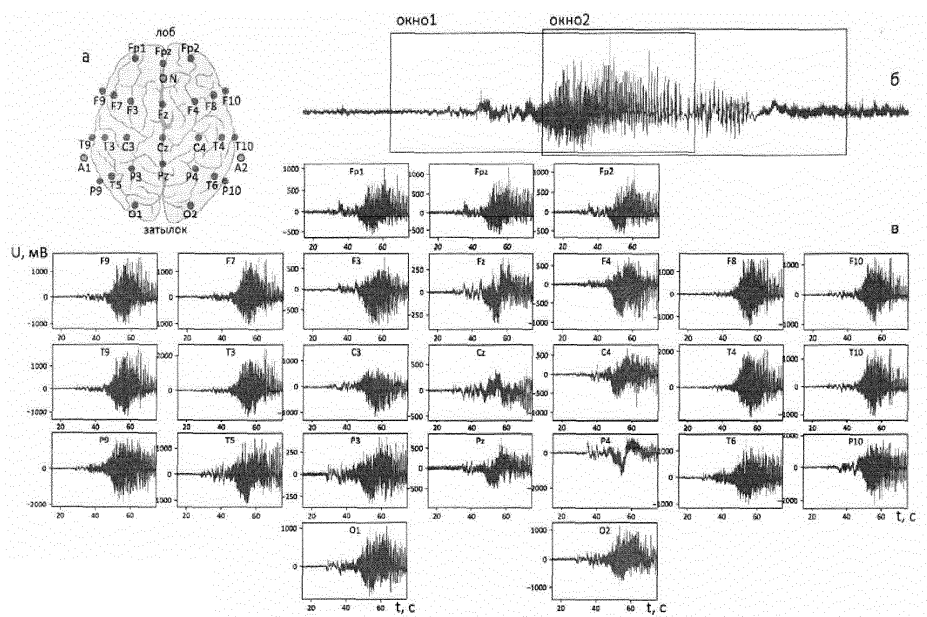
$$\Delta a = \frac{a_i - a_{i-1}}{a_{i-1}} * 100).$$

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.

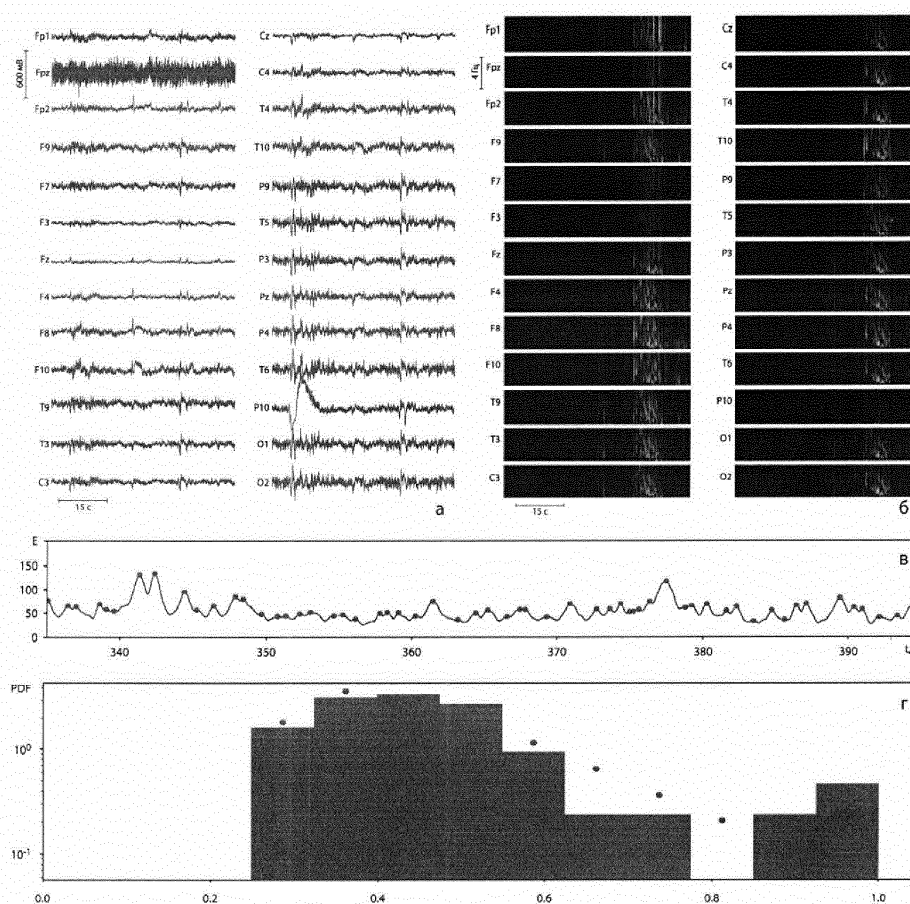
Данный пример не является ограничивающим объем прав настоящего изобретения. В качестве сигнальных параметров, то есть таких контролируемых параметров, которые указывают на возникшее состояние предшествующее приступу эпилепсии, берутся параметры распределения Вейбулла. Осуществляется мониторинг этих параметров 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 в реальном времени состояния, предшествующего началу эпилептического приступа у человека, заключающийся в том, что регистрируют многоканальные данные электрической активности головного мозга пациента с эпилепсией и рассматривают данные в режиме реального времени - внутри окна шириной 60 с, которое на каждом последующем шаге смещается на интервал, равный половине ширины окна - 30 с, удаляют артефакты, связанные с сердцебиением, дыханием и движением глаз, рассчитывают для каждого канала энергию вейвлет-спектра в диапазоне приступа эпилепсии 1-5 Гц, 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.



Фиг. 1



Фиг. 2

t1, c	t2, c	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

Таблица 1



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2