

## АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ ПО МНОГОКАНАЛЬНЫМ ЗАПИСЯМ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА

**В. А. Максименко<sup>а</sup>**, канд. физ.-мат. наук, доцент, [orcid.org/0000-0002-4632-6896](https://orcid.org/0000-0002-4632-6896), [maximenkovl@gmail.com](mailto:maximenkovl@gmail.com)

**А. А. Харченко<sup>а</sup>**, аспирант

**А. Люттьёханн<sup>б</sup>**, PhD, [orcid.org/0000-0002-9248-1264](https://orcid.org/0000-0002-9248-1264)

<sup>а</sup>Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю. А., Политехническая ул., 77, Саратов, 410054, РФ

<sup>б</sup>Институт физиологии Мюнстерского университета, ул. Роберта Коха, 27а, D-48149, Мюнстер, Германия

**Постановка проблемы:** большой интерес к изучению процессов, протекающих в головном мозге, с использованием частотно-временных паттернов на регистрируемых электроэнцефалографических данных, связан с возможностью разработки на основе электроэнцефалограмм интерфейсов мозг-компьютер. Основой функционирования интерфейсов мозг-компьютер является детектирование в реальном времени характерных паттернов на многоканальных электроэнцефалограммах и преобразование их в команды для управления внешними устройствами. Одной из важных сфер применения интерфейсов мозг-компьютер является контроль патологической активности головного мозга, что востребовано, в частности, для различных форм эпилепсии, не поддающихся медикаментозному лечению. **Цель:** разработка методики детектирования характерных паттернов нейронной активности, предшествующих возникновению эпилептического приступа. **Результаты:** с использованием многоканальных электроэнцефалограмм исследована динамика таламо-кортикальной сети головного мозга, предшествующая возникновению эпилептического приступа. Разработана методика, позволяющая предсказывать возникновение эпилептического приступа. Методика реализована в виде нейроинтерфейса, который испытан *in vivo* на животной модели абсанс-эпилепсии. **Практическая значимость:** результаты исследования свидетельствуют о возможности предсказания эпилептических приступов по многоканальным электроэнцефалограммам. Полученные результаты могут быть использованы при разработке нейроинтерфейсов для предсказания и предотвращения приступов различных типов эпилепсии у человека.

**Ключевые слова** — электроэнцефалография, нейроинтерфейс, непрерывное вейвлет-преобразование, частотно-временная динамика, эпилептический приступ.

**Цитирование:** Максименко В. А., Харченко А. А., Люттьёханн А. Автоматизированная система для предсказания эпилептических приступов по многоканальным записям электрической активности мозга//Информационно-управляющие системы. 2018. № 4. С. 115–122. doi:10.31799/1684-8853-2018-4-115-122

**Citation:** Maksimenko V. A., Harchenko A. A., Lüttjohann A. Automated System for Epileptic Seizures Prediction based on Multi-Channel Recordings of Electrical Brain Activity. *Informatsionno-upravliaiushchie sistemy* [Information and Control Systems], 2018, no. 4, pp. 115–122 (In Russian). doi:10.31799/1684-8853-2018-4-115-122

### Введение

Современные тенденции в области нейрофизиологии связаны с анализом поведения различных нейронных сетей головного мозга, которые взаимодействуют друг с другом при выполнении некоторых когнитивных задач [1, 2], как, например, формирование памяти [3], восприятие визуального объекта [4] или развитие (на клиническом уровне) патологических ритмов, таких как эпилептические приступы [5]. Подобные процессы, протекающие в нейронной сети, могут быть количественно оценены с помощью степени синхронности, которая может быть измерена как локально (т. е. в пределах одной и той же области мозга), так и в более глобальном масштабе (т. е. между различными областями мозга) [6].

В то время как нейрофизиология направлена на понимание процессов взаимодействия между отдельными нейронами [7], большинство имеющихся данных (особенно полученных у пациентов) регистрируется при помощи неинвазивных методов. В качестве таких методов в повседневной практике используют электроэнцефалографию (ЭЭГ) или магнитоэнцефалографию (МЭГ), которые представляют собой измерения (электрической или магнитной) групповой активности крупных ансамблей нейронов.

Современная задача для физиков и нейрофизиологов состоит, таким образом, в понимании процессов на микроскопическом уровне, регулирующих взаимодействие между нейронами при формировании различных видов нейронной активности, выявленных (на макроскопическом

масштабе) при помощи ЭЭГ- и МЭГ-оборудования.

Актуальность данной задачи тесно связана с возможностью использовать сигналы ЭЭГ для разработки нейроинтерфейсов, или интерфейсов мозг-компьютер (ИМК). В основе функционирования таких систем лежит детектирование в реальном времени характерных паттернов на ЭЭГ и преобразование их в управляющие команды.

Одним из возможных применений ИМК можно выделить контроль состояния головного мозга при заболеваниях центральной нервной системы, характеризующихся возникновением патологической нейронной активности. В частности, необходимость в подобных ИМК существует для пациентов с эпилепсией. Эпилепсия характеризуется спонтанным возникновением приступов, при этом в 30 % случаев медикаментозное лечение не позволяет предотвратить возникновение приступов. Для пациентов, устойчивых к медикаментозной терапии, представляется перспективным использование нейроинтерфейсов, позволяющих остановить приступ путем электрической стимуляции головного мозга [8]. В настоящее время возможность остановки приступа путем электрической стимуляции продемонстрирована в рамках клинических испытаний [9]. Разработанные противоэпилептические нейроинтерфейсы в основном являются односторонними (в английской литературе open-loop). В системах типа open-loop воздействие на нервную систему со стороны генератора импульсов подается в соответствии с заранее определенным алгоритмом и не зависит от текущего состояния организма [10].

Очевидно, что в данном контексте двустороннее взаимодействие (closed-loop), при котором генератор импульсов активируется непосредственно в момент генерации нейронной сетью мозга соответствующих патологических ритмов, более предпочтительно. Однако реализация таких систем требует разработки методик, позволяющих детектировать заданные паттерны нейронной активности на ЭЭГ с высокой степенью чувствительности и селективности. В настоящий момент известны прототипы, детектирующие приступы у животных с вероятностью выше 90 % [11]. В то же самое время разрушение приступа после его детектирования только сокращает его длительность. Для дальнейшего развития технологии необходима разработка методов, позволяющих в автоматическом режиме предсказывать эпилептические приступы по ЭЭГ-данным.

В данном контексте в настоящей работе рассматривается возможность предсказания эпилептических приступов по многоканальным ЭЭГ крыс WAG/Rij — животной модели абсансной

эпилепсии. Методика предсказания основана на раннем детектировании процессов синхронизации активности нейронов, локализованных в различных областях мозга (коре и таламических ядрах), а также взаимодействия между данными областями посредством анализа многоканального набора сигналов ЭЭГ. Разработанная методика апробирована *in vivo* на примере нейроинтерфейса для автоматического предсказания эпилептических приступов у крыс WAG/Rij.

## Нейрофизиологический эксперимент

В эксперименте использовались 6-месячные крысы WAG/Rij (всего шесть животных). Регистрация ЭЭГ осуществлялась при помощи хронически имплантированных электродов из нержавеющей стали в 1) слоях 4–6 соматосенсорной коры (рис. 1, а), а также в 2) заднем таламическом ядре (posterior thalamic nucleus) (рис. 1, б), 3) вентрально-послерегулярном таламическом ядре (ventral-posteromedial thalamic nucleus) (рис. 1, в), 4) переднем таламическом ядре (anterior thalamic nucleus) (рис. 1, г) и 5) ретикулярном таламическом ядре (reticular thalamic nucleus) (рис. 1, д).

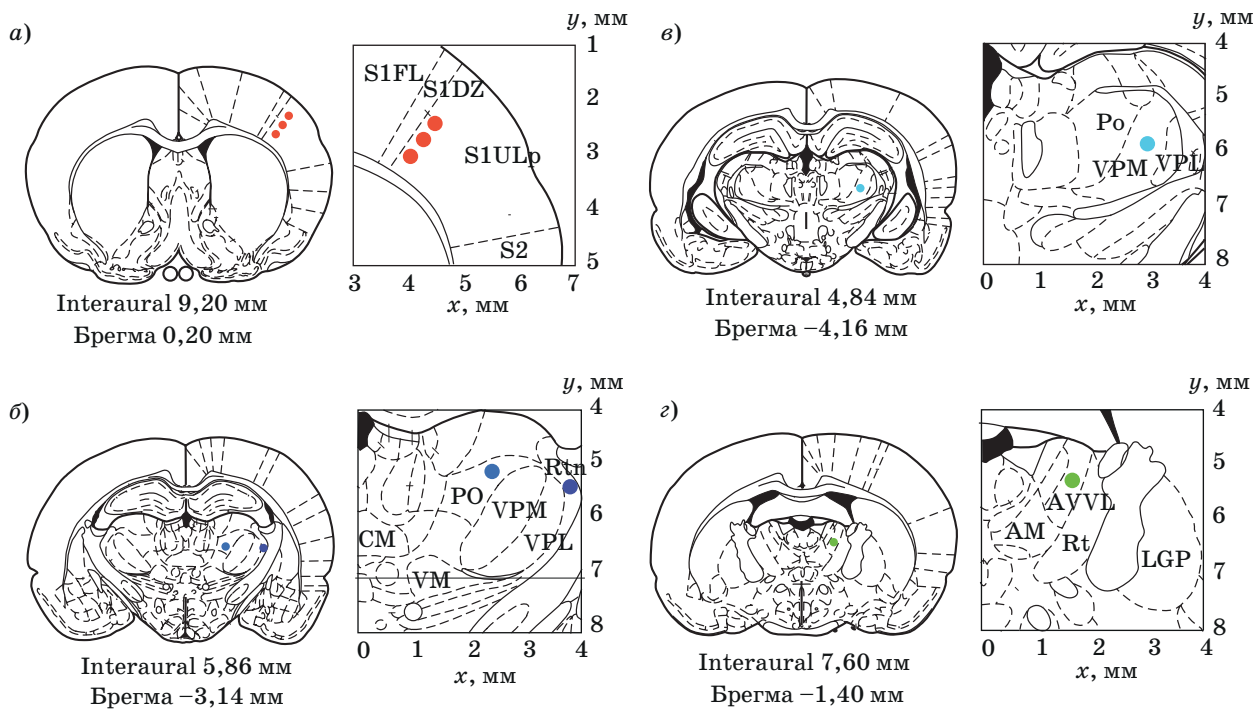
Электроды имплантировались при глубокой изофлороновой анестезии. Через две недели после операции сигналы ЭЭГ регистрировались из вышеуказанных отделов мозга у свободно движущихся животных. Получаемые сигналы ЭЭГ были отфильтрованы полосовым фильтром с точками отсечки 1 (HP) и 100 (LP) Гц и полосовым заграждающим фильтром на 50 Гц и оцифровывались с помощью системы регистрации WINDAQ (DATAQ-Instruments Inc., Akron, OH, США) с постоянной частотой дискретизации 500 Гц. Эксперименты проводились в соответствии с этическими нормами, утвержденными комитетом по экспериментам на животных Университета Радбауд Неймеген (RU-DEC).

## Частотно-временной анализ

Для того чтобы исследовать динамику сигнала электрической активности мозга (ЭЭГ)  $X(t)$  как во временной, так и в частотной области, удобно использовать энергетический вейвлетный спектр, который можно рассчитать по формуле  $W(f, t) = |M(f, t)|^2$ , где  $M(f, t)$  — комплекснозначный коэффициент вейвлет-преобразования:

$$M(f, t') = \sqrt{f} \int_{-\infty}^{+\infty} X(t) \psi^*((t-t')f) dt \quad (1)$$

(символ \* обозначает комплексное сопряжение). В качестве материнского вейвлета в данной работе выбран вейвлет Морле



■ **Рис. 1.** Расположение регистрирующих электродов в различных отделах головного мозга крысы: *a* — в слоях 4–6 соматосенсорной коры; *б* — в заднем таламическом ядре и ретикулярном таламическом ядре; *в* — в вентрально-послерегулярном таламическом ядре; *з* — в переднем таламическом ядре. Координаты расположения электродов заданы согласно атласу мозга [Paxinos and Watson, 1998]

■ **Fig. 1.** Electrode location: *a* — layers 4–6 of the somatosensory cortex; *б* — the posterior and reticular thalamic nucleus; *в* — the ventral-postero-medial thalamic nucleus; *з* — the anterior thalamic nucleus. Coordinates are shown in accordance with the Rat brain atlas of Paxinos and Watson [Paxinos and Watson, 1998]

$$\psi(\zeta) = \frac{1}{\sqrt[4]{\pi}} \exp(j2\pi\zeta) \exp\left(-\frac{\zeta^2}{2}\right). \quad (2)$$

Вейвлет-преобразование выполнялось для набора регистрируемых сигналов ЭЭГ в частотном диапазоне 2÷20 Гц.

## Результаты

В качестве глобальной характеристики  $X_i(t)$ , описывающей коллективную динамику *i*-го нейронного ансамбля, рассмотрим запись электрической активности (ЭЭГ), регистрируемую при помощи электрода, расположенного в окрестности данного ансамбля. Данная характеристика представляет собой нестационарный сигнал, спектральный состав которого эволюционирует во времени, и его эволюция определяется процессами взаимодействия (такими как установление синхронизации, образование кластеров) между нейронами данного ансамбля.

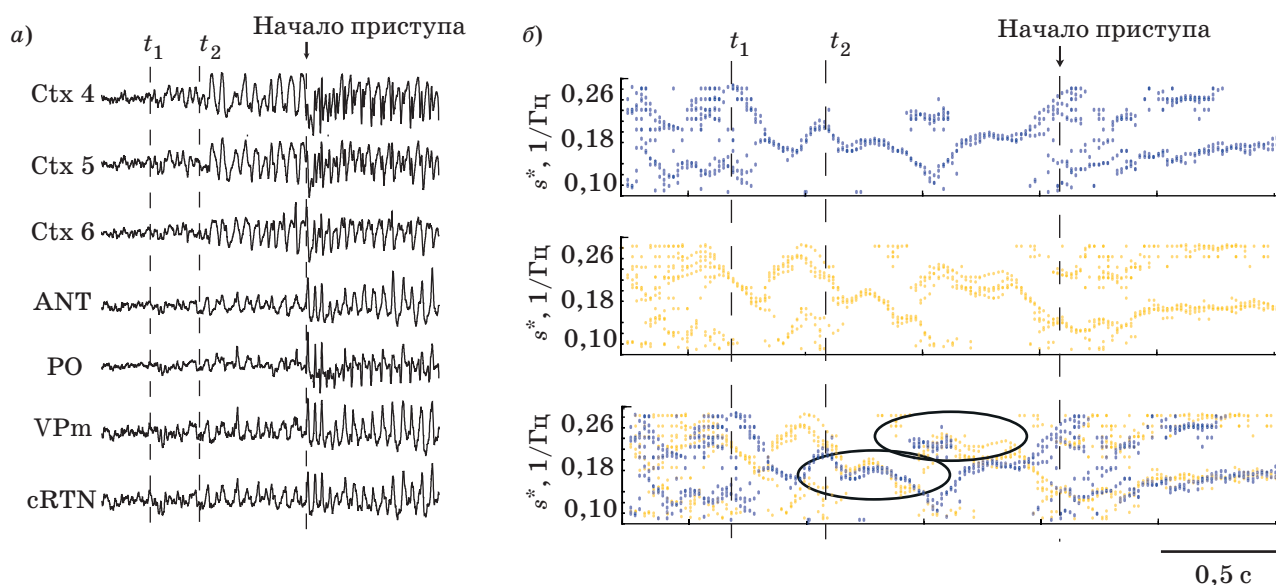
Рассмотренные сигналы  $X_i(t)$ , являясь глобальными характеристиками, описывающими динамику нейронных ансамблей, могут играть

роль локальных характеристик, когда речь идет о рассмотрении коллективной динамики нейронов, расположенных в различных отделах головного мозга.

Как известно, приступ эпилепсии ассоциируется с установлением синхронного режима нейронной активности, вовлекающего нейроны, принадлежащие различным областям мозга. Для абсансной эпилепсии, приступы которой характеризуются генерацией специфических пик-волновых паттернов на ЭЭГ, характерным является вовлечение нейронов коры головного мозга и таламических ядер [12, 13].

На рис. 2, *a* приведен набор ЭЭГ, регистрируемых у крыс линии WAG/Rij [14] при помощи инвазивных электродов, расположенных в различных слоях коры головного мозга (ctx 4–6) и в таламических ядрах (PO, ANT, VPM, RTn). Представленные записи иллюстрируют переход от нормальной активности к эпилептическому приступу (стрелкой указан момент возникновения приступа, характеризующийся синхронным возникновением пик-волнового паттерна в кортексе и таламусе).

На рис. 2, *б* точками показаны положения спектральных компонент исследуемых сигналов



■ **Рис. 2.** Набор записей ЭЭГ, регистрируемых у крыс специальной линии WAG/Rij при помощи инвазивных электродов, расположенных в различных слоях коры головного мозга (ctx4–6) и в таламических ядрах (а); положения спектральных компонент исследуемых сигналов ЭЭГ, характеризующихся максимальным значением энергии, в каждый момент времени, показанные точками (б)

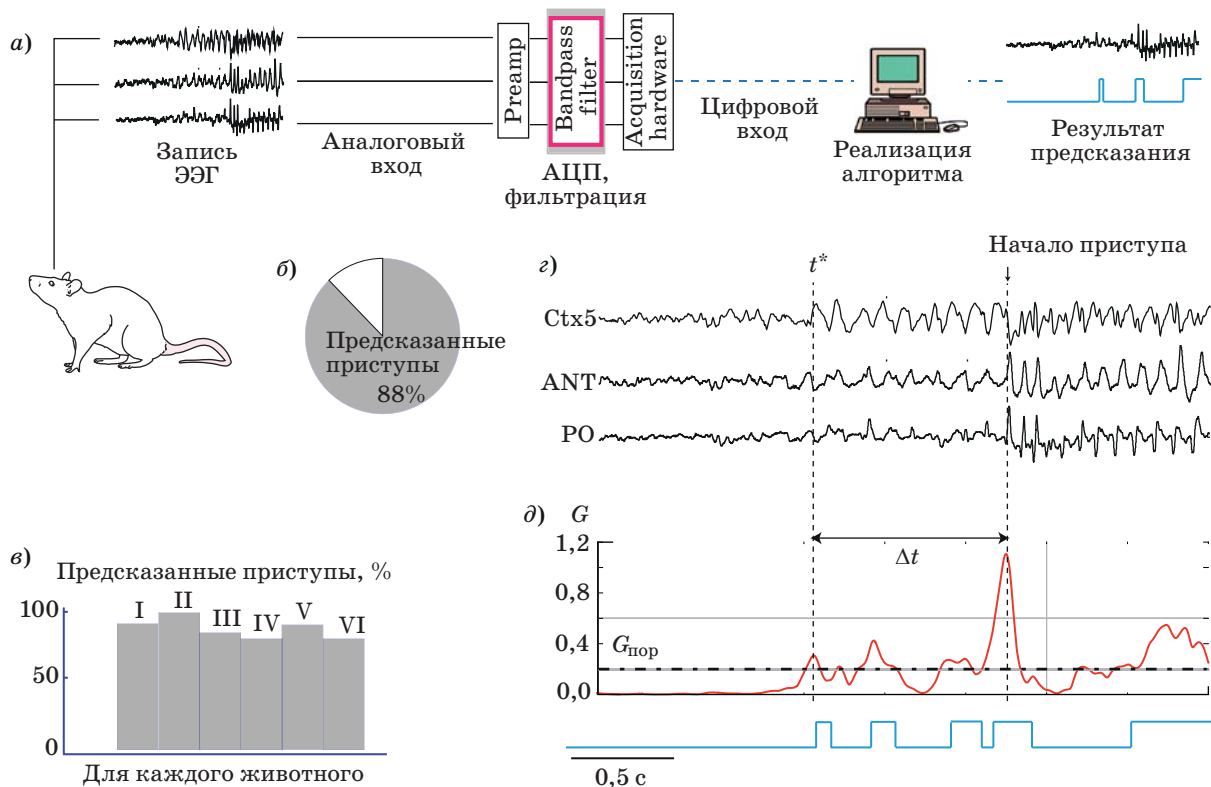
■ **Fig. 2.** A set of EEG traces recorded in the WAG/Rij using invasive electrodes located in different layers of the cortex (ctx4–6) and in thalamic nuclei (а); points correspond to the positions of the spectral components of the analyzed EEG signals, which are characterized by the maximum value of wavelet energy, at each moment of time (б)

ЭЭГ, характеризующихся максимальным значением энергии, в каждый момент времени. При этом приведенные графики сверху вниз соответствуют спектральным компонентам всего набора каналов соответственно.

Представленные зависимости получены на основании рассмотрения энергии вейвлетного спектра  $|W(s, t)|^2$ , где  $W(s, t)$  — комплекснозначный коэффициент, рассчитанный в момент времени  $t$  для временного масштаба  $s$  ( $s = 1/f$ , где  $f$  — линейная частота), и выделения временных масштабов  $s^*$ , характеризующихся локальным увеличением энергии и условием  $|W(s^*, t)|^2 > W_{th}$ .  $W_{th}$  представляет собой пороговое значение энергии, подобранное эмпирически [15, 16]. На рис. 2, б, рассматривая отдельно кортикальные каналы, можно наблюдать, что в момент времени  $t_1$  спектральная энергия сосредоточена в диапазонах ~5 и ~10 Гц. В момент времени  $t_2$  спектральная энергия сосредоточена в области ~6–7 Гц. Можно предположить, что наблюдаемый эффект объясняется увеличением взаимодействия между нейронами, принадлежащими различным слоям коры головного мозга. В момент времени  $t_1$  большая часть нейронов, расположенных в различных слоях коры головного мозга, оказывается вовлеченной в генерацию двух типов коллективной активности — низкочастотной (~5 Гц) и высокочастотной (~10 Гц). Причем степень вовлеченности различных слоев в генерацию этих ритмов оказывает-

ся различной и может быть оценена с помощью значения спектральной энергии, приходящейся на данную область спектра. В момент времени  $t_2$  нейроны, находящиеся в различных слоях коры мозга, начинают демонстрировать синхронную динамику в области ~6–7 Гц. При этом можно отметить, что большая часть спектральной энергии для всех рассматриваемых каналов оказывается сосредоточенной в области спектра, соответствующей наблюдаемому типу активности (в данный момент времени энергия остальной части спектра оказывается меньше определенного порогового значения).

Разбирая активность таламических ядер, можно также отметить возникновение синхронной активности нейронов в момент времени  $t_1$ . При этом, рассматривая кортикальные и таламические ЭЭГ совместно, можно видеть, что существуют моменты времени, в которые электрическая активность нейронов коры головного мозга и таламических ядер становится синхронной. В частности, подобная глобальная синхронизация на частоте ~8 Гц соответствует установлению приступа абсансной эпилепсии. В то же самое время, помимо эпилептического приступа, подобные синхронные режимы наблюдаются перед его возникновением (на рис. 2, б соответствующие области обведены сплошной линией). Подобное поведение нейронной сети мозга связано с генерацией специфических паттернов —



**■ Рис. 3.** Схематическое изображение нейроинтерфейса для предсказания эпилептических приступов по сигналам ЭЭГ (а); среднее процентное соотношение числа предсказанных и пропущенных приступов в группе животных (б); процент предсказанных приступов для каждого животного (в); набор записей ЭЭГ, иллюстрирующих возникновение приступа (г); зависимость  $G(t)$ , иллюстрирующая глобальную характеристику таламо-кортикальной сети, и телеграфный сигнал, иллюстрирующий моменты времени, для которых рассмотренная глобальная характеристика превышает заданное пороговое значение (д)

**■ Fig. 3.** Schematic representation of the brain-computer interface for epileptic seizures prediction using EEG signals (а); middle percentage of predicted and missed seizures in the group of animals (б); percentage of predicted seizures is shown for each animal (в); set of EEG traces illustrating the occurrence of epileptic seizure (г); evolution of the global characteristic of the thalamo-cortical network on the time interval corresponding to the transition from normal activity to epileptic seizure, and the telegraph signal illustrates the moments for which the considered global characteristic exceeds a predetermined threshold (д)

предшественников эпилептического приступа в области 2–5 Гц ( $\delta$ -предшественники) и 5–8 Гц ( $\theta$ -предшественники) [17].

С учетом того, что отдельный сигнал электрической активности  $X_i(t)$  характеризует динамику нейронного ансамбля, введем параметр  $A_i(t)$ , характеризующий степень вовлеченности нейронов рассматриваемого ансамбля в генерацию активности, предшествующей возникновению приступа:

$$A_i(t) = \frac{0,2 \Gamma_{\Pi}^{-1} \int |W_i(s, t)|^2 ds}{0,35 \Gamma_{\Pi}^{-1} \int |W_i(s, t)|^2 ds + 0,05 \Gamma_{\Pi}^{-1}}. \quad (3)$$

Полученные коэффициенты  $A_i(t)$ ,  $i=1, \dots, N$  являются локальными характеристиками тала-

мокортикальной сети, узлами которой являются нейронные ансамбли, расположенные в различных слоях коры головного мозга и таламических ядрах. Для данной сети введем глобальный параметр  $G(t)$ , характеризующий увеличение синхронизации между данными областями и увеличение степени их вовлечения в генерацию активности, предшествующей возникновению приступа:

$$G(t) = \prod_{i=1}^N A_i(t). \quad (4)$$

В данном случае  $N$  — число рассматриваемых каналов ЭЭГ (см. рис. 2, а). Параметр  $G(t)$  может быть измерен в режиме реального времени с частотой, определяемой частотой дискретизации сигналов ЭЭГ, и сопоставлен с некоторым пороговым значением, позволяющим различать

моменты возникновения синхронизации от процессов, регистрируемых на ЭЭГ в фоновом режиме. В настоящей работе для тестирования описанного выше метода был разработан нейроинтерфейс (рис. 3, а). В соответствии с работами [16, 18] мы использовали три электрода, расположенных в слое 5 коры головного мозга и в таламических ядрах ANT и PO. Регистрация, оцифровка и предварительная обработка ЭЭГ осуществлялись с использованием программно-аппаратных средств WINDAQ (DATAQ-Instruments Inc., Akron, OH, США). На базе регистрируемых ЭЭГ вычислялся коэффициент (4) и сопоставлялся со значением  $G_{\text{пор}}$ , выбираемым для каждого животного индивидуально на основе предварительно записанных сигналов ЭЭГ. ИМК был апробирован на шести животных в течение 4-часовой экспериментальной сессии. В результате был рассчитан процент корректно предсказанных разрядов к общему числу разрядов. В среднем 4-часовые записи ЭЭГ крыс WAG/Rij содержат 50 эпилептических приступов. В результате применения метода число предсказанных приступов у исследуемых животных составило  $(87,8 \pm 7,08) \%$  (рис. 3, б, в), при этом приступы были предсказаны за  $(0,8 \pm 0,16)$  с.

На рис. 3, д проиллюстрировано изменение во времени глобальной характеристики (4) на временном интервале, соответствующем переходу от нормальной активности к эпилептическому приступу. Видно, что за секунду до возникновения приступа наблюдается резкий рост  $G(t)$ . Данное явление обусловлено увеличением значений двух показателей: коэффициентов  $A_i(t)$  для рассматриваемых каналов ЭЭГ и переходами высокоэнергетических спектральных компонент, характеризующих активность нейронов коры мозга и таламических ядер, в одну область спектра.

Из рисунка видно, что анализ динамики коэффициента  $G(t)$  путем сопоставления его с пороговым значением  $G_{\text{пор}}$  дает возможность детектирования активности, предшествующей возникновению приступа.

## Заключение

В статье изучена возможность детектирования характерных паттернов нейронной активности, предшествующих возникновению эпилептического приступа, в режиме реального времени. Показано, что сигналы электрической активности головного мозга, регистрируемые из различных его участков посредством ЭЭГ, могут рассматриваться в качестве макроскопических характеристик нейронных ансамблей, локализованных в окрестности регистрирующего электрода. При этом данные характеристики могут также рассматриваться в качестве микроскопических характеристик в том случае, когда анализируется взаимосвязь между удаленными нейронными группами [19, 20]. Показано, что, основываясь на описанном формализме, можно эффективно выявлять характерные свойства нейронной сети, лежащие в основе генерации патологической нейронной активности — эпилептического приступа, характеризующегося, как известно, как локальной синхронизацией нейронов, так и глобальной синхронизацией, вовлекающей различные отделы головного мозга. Разработана методика для выявления процессов установления и развития локальных и глобальных синхронных режимов за секунды до клинического приступа (выявление предшественников эпилептического приступа). Методика реализована в виде нейроинтерфейса, который испытан *in vivo* на животной модели абсанс-эпилепсии. Полученные результаты могут быть использованы при разработке нейроинтерфейсов для предсказания и предотвращения приступов различных типов эпилепсии у человека.

Работа поддержана Министерством образования и науки РФ (проект 3.861.2017/4.6) и Президентской программой поддержки ведущих научных школ РФ (проект НШ-2737.2018.2).

Авторы выражают благодарность профессорам Е. Л. J. M. van Luijtelaaar и А. Е. Храмову за предоставление экспериментального материала и ценные обсуждения работы.

## Литература

1. Betzel R. F., Gu S., Medaglia J. D., Pasqualetti F., Bassett D. S. Optimally Controlling the Human Connectome: The Role of Network Topology // Scientific Reports. 2016. Vol. 6. 30770. doi:10.1038/srep30770
2. Hermundstad A. M., Bassett D. S., Brown K. S., Aminoff E. M., Clewett D., Freeman S., Frithsen A., Johnson A., Tipper C. M., Miller M. B., Grafton S. T., Carlson J. M. Structural Foundations of Resting-State and Task-Based Functional Connectivity in the

Human Brain // Proc. of the National Academy of Sciences. 2013. Vol. 110. P. 6169–6174. doi:10.1073/pnas.1219562110

3. Buzsaki G. Two-stage Model of Memory Trace Formation: A Role for “Noisy” Brain States // Neuroscience. 1989. Vol. 31. P. 551–570. doi:10.1016/0306-4522(89)90423-5
4. Cichy R. M., Khosla A., Pantazis D., Torralba A., Oliva A. Comparison of Deep Neural Networks to Spatio-Temporal Cortical Dynamics of Human Visual Object Recognition Reveals Hierarchical Correspondence // Scientific Reports. 2016. Vol. 6. 27755. doi:10.1038/srep27755

5. Cavanna A., Monaco F. Brain Mechanisms of Altered Conscious States During Epileptic Seizures // *Nature Reviews Neurology*. 2009. Vol. 5. P. 267–276. doi:10.1038/nrneuro.2009.38
6. Jalili M. Functional Brain Networks: Does the Choice of Dependency Estimator and Binarization Method Matter? // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. 29780. doi:10.1038/srep29780
7. Maynard E. M., Hatsopoulos N. G., Ojakangas C. L., Acuna B. D., Sanes J. N., Normann R. A., Donoghue J. P. Neuronal Interactions Improve Cortical Population Coding of Movement Direction // *The Journal of Neuroscience*. 1999. Vol. 19. P. 8083–8093. doi:10.1523/JNEUROSCI
8. Durand D. Electrical Stimulation Can Inhibit Synchronized Neuronal Activity // *Brain Research*. 1986. Vol. 382. P. 139–144. doi:10.1016/0006-8993(86)90121-6
9. Stacey W. C., Litt B. Technology Insight: Neuroengineering and Epilepsy — Designing Devices for Seizure Control // *Nature Reviews Neurology*. 2008. Vol. 4. P. 190. doi:10.1038/ncpneuro0750
10. Fisher R. S., Krauss G. L., Ramsay E., Laxer K., Gates J. Assessment of Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. 1997. Vol. 49. P. 293–297.
11. Ovchinnikov A. A., Lüttjohann A., Hramov A. E., van Luijtelaa G. An Algorithm for Real-Time Detection of Spike-Wave Discharges in Rodents // *Journal of Neuroscience Methods*. 2010. Vol. 194. P. 172–178. doi:10.1016/j.jneumeth.2010.09.017
12. Sitnikova E. Yu., van Luijtelaa G. Cortical and Thalamic Coherence During Spike-Wave Seizures in WAG/Rij Rats // *Epilepsy Res*. 2009. Vol. 71. P. 159–180. doi:10.1016/j.epilepsyres.2006.06.008
13. Sitnikova E. Yu., Hramov A. E., Koronovsky A. A., van Luijtelaa G. Sleep Spindles and Spike-Wave Discharges in EEG: Their Generic Features, Similarities and Distinctions Disclosed with Fourier Transform and Continuous Wavelet Analysis // *J. Neurosci. Methods*. 2009. Vol. 180. P. 304–316. doi:10.1016/j.jneumeth.2009.04.006
14. Sarkisova K., van Luijtelaa G. The WAG/Rij Strain: A Genetic Animal Model of Absence Epilepsy with Comorbidity of Depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 35. P. 854–876. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.11.010
15. Павлов А. Н., Храмов А. Е., Короновский А. А., Ситникова Е. Ю., Макаров В. А., Овчинников А. А. Вейвлет-анализ в нейродинамике // *Успехи физических наук*. 2012. Т. 182. С. 905–939. doi:10.3367/UFNr.0182.201209a.0905
16. Maksimenko V. A., van Heukelum S., Makarov V. V., Kelderhuis J., Lüttjohann A., Koronovskii A. A., Hramov A. E., van Luijtelaa G. Absence Seizure Control by a Brain Computer Interface // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 2487. doi:10.1038/s41598-017-02626-y
17. van Luijtelaa G., Hramov A. E., Sitnikova E. Yu., Koronovskii A. A. Spike-Wave Discharges in WAG/Rij Rats are Preceded by Delta and Theta Precursor Activity in Cortex and Thalamus // *Clinical Neurophysiology*. 2011. Vol. 122. P. 687–695.
18. van Luijtelaa G., Lüttjohann A., Makarov V. V., Maksimenko V. A., Koronovskii A. A., Hramov A. E. Methods of Automated Absence Seizure Detection, Interference Bystimulation, and Possibilities for Prediction in Genetic Absence Models // *Journal of Neuroscience Methods*. 2011. Vol. 260. P. 144–158. doi:10.1016/j.jneumeth.2015.07.010
19. Maksimenko V. A., Lüttjohann A., Makarov V. V., Goremyko M. V., Koronovskii A. A., Nedaivozov V. O., Runnova A. E., Luijtelaa G., Hramov A. E., Boccaletti S. Macroscopic and Microscopic Spectral Properties of Brain Networks During Local and Global Synchronization // *Phys. Rev. E*. 2017. Vol. 96. P. 012316.
20. Харченко А. А., Макаров В. В., Храмов А. Е. Исследование синхронизации в сети нелинейных осцилляторов со сложной топологией связей по интегральным регистрируемыми характеристикам // *Изв. РАН. Сер. физическая*. 2014. Т. 78. № 12. С. 1616–1620.

UDC 537.86, 577.359

doi:10.31799/1684-8853-2018-4-115-122

**Automated System for Epileptic Seizures Prediction based on Multi-Channel Recordings of Electrical Brain Activity**Maksimenko V. A.<sup>a</sup>, PhD, Phys.-Math, Associate Professor, orcid.org/0000-0002-4632-6896, maximenkovl@gmail.comHarchenko A. A.<sup>a</sup>, Post-Graduate StudentLüttjohann A.<sup>b</sup>, PhD in Neuroscience, orcid.org/0000-0002-9248-1264<sup>a</sup>Yuri Gagarin State Technical University of Saratov, 77, Politechnicheskaja St., 410054, Saratov, Russian Federation<sup>b</sup>University of Münster, Institute of Physiology I, Robert-Koch-Str., 27a, D-48149, Münster, Germany

**Introduction:** Now the great interest in studying the brain activity based on detection of oscillatory patterns on the recorded data of electrical neuronal activity (electroencephalograms) is associated with the possibility of developing brain-computer interfaces. Brain-computer interfaces are based on the real-time detection of characteristic patterns on electroencephalograms and their transformation

into commands for controlling external devices. One of the important areas of the brain-computer interfaces application is the control of the pathological activity of the brain. This is in demand for epilepsy patients, who do not respond to drug treatment. **Purpose:** A technique for detecting the characteristic patterns of neural activity preceding the occurrence of epileptic seizures. **Results:** Using multi-channel electroencephalograms, we consider the dynamics of thalamo-cortical brain network, preceded the occurrence of an epileptic seizure. We have developed technique which allows to predict the occurrence of an epileptic seizure. The technique has been implemented in a brain-computer interface, which has been tested in-vivo on the animal model of absence epilepsy. **Practical relevance:** The results of our study demonstrate the possibility of epileptic seizures prediction based on multichannel electroencephalograms. The obtained results can be used in the development of neurointerfaces for the prediction and prevention of seizures of various types of epilepsy in humans.

**Keywords** — Electroencephalography, Pattern, Continuous Wavelet Transformation, Time-Frequency Dynamics.

**Citation:** Maksimenko V. A., Harchenko A. A., Lüttjohann A. Automated System for Epileptic Seizures Prediction based on Multi-Channel Recordings of Electrical Brain Activity. *Informatsionno-upravliaiushchie sistemy* [Information and Control Systems], 2018, no. 4, pp. 115–122 (In Russian). doi:10.31799/1684-8853-2018-4-115-122

## References

- Betzel R. F., Gu S., Medaglia J. D., Pasqualetti F., Bassett D. S. Optimally Controlling the Human Connectome: The Role of Network Topology. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, 30770. doi:10.1038/srep30770
- Hermundstad A. M., Bassett D. S., Brown K. S., Aminoff E. M., Clewett D., Freeman S., Frithsen A., Johnson A., Tipper C. M., Miller M. B., Grafton S. T., Carlson J. M. Structural Foundations of Resting-State and Task-Based Functional Connectivity in the Human Brain. *Proc. of the National Academy of Sciences*, 2013, vol. 110, pp. 6169–6174. doi:10.1073/pnas.1219562110
- Buzsaki G. Two-stage Model of Memory Trace Formation: A Role for “Noisy” Brain States. *Neuroscience*, 1989, vol. 31, pp. 551–570. doi:10.1016/0306-4522(89)90423-5
- Cichy R. M., Khosla A., Pantazis D., Torralba A., Oliva A. Comparison of Deep Neural Networks to Spatio-Temporal Cortical Dynamics of Human Visual Object Recognition Reveals Hierarchical Correspondence. *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, 27755. doi:10.1038/srep27755
- Cavanna A., Monaco F. Brain Mechanisms of Altered Conscious States During Epileptic Seizures. *Nature Reviews Neurology*, 2009, vol. 5, pp. 267–276. doi:10.1038/nrneuro.2009.38
- Jalili M. Functional Brain Networks: Does the Choice of Dependency Estimator and Binarization Method Matter? *Scientific Reports*, 2016, vol. 6, 29780. doi:10.1038/srep29780
- Maynard E. M., Hatsopoulos N. G., Ojakangas C. L., Acuna B. D., Sanes J. N., Normann R. A., Donoghue J. P. Neuronal Interactions Improve Cortical Population Coding of Movement Direction. *The Journal of Neuroscience*, 1999, vol. 19, pp. 8083–8093. doi:10.1523/JNEUROSCI
- Durand D. Electrical Stimulation Can Inhibit Synchronized Neuronal Activity. *Brain Research*, 1986, vol. 382, pp. 139–144. doi:10.1016/0006-8993(86)90121-6
- Stacey W. C., Litt B. Technology Insight: Neuroengineering and Epilepsy — Designing Devices for Seizure Control. *Nature Reviews Neurology*, 2008, vol. 4, p. 190. doi:10.1038/nrnepneuro0750
- Fisher R. S., Krauss G. L., Ramsay E., Laxer K., Gates J. Assessment of Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 1997, vol. 49, pp. 293–297.
- Ovchinnikov A. A., Lüttjohann A., Hramov A. E., van Luijtelaar G. An Algorithm for Real-Time Detection of Spike-Wave Discharges in Rodents. *Journal of Neuroscience Methods*, 2010, vol. 194, pp. 172–178. doi:10.1016/j.jneumeth.2010.09.017
- Sitnikova E. Yu., van Luijtelaar G. Cortical and Thalamic Coherence During Spike-Wave Seizures in WAG/Rij Rats. *Epilepsy Res.*, 2009, vol. 71, pp. 159–180. doi:10.1016/j.eplepsyres.2006.06.008
- Sitnikova E. Yu., Hramov A. E., Koronovsky A. A., van Luijtelaar G. Sleep Spindles and Spike-Wave Discharges in EEG: Their Generic Features, Similarities and Distinctions Disclosed with Fourier Transform and Continuous Wavelet Analysis. *J. Neurosci. Methods*, 2009, vol. 180, pp. 304–316. doi:10.1016/j.jneumeth.2009.04.006
- Sarkisova K., van Luijtelaar G. The WAG/Rij Strain: A Genetic Animal Model of Absence Epilepsy with Comorbidity of Depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2011, vol. 35, pp. 854–876. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.11.010
- Pavlov A. N., Hramov A. E., Koronovskii A. A., Sitnikova E. Yu., Makarov V. A., Ovchinnikov A. A. Wavelet Analysis in Neurodynamics. *Uspekhi fizicheskikh nauk*, 2012, vol. 182, pp. 905–939 (In Russian). doi:10.3367/UF-Nr.0182.201209a.0905
- Maksimenko V. A., van Heukelum S., Makarov V. V., Kelderhuis J., Lüttjohann A., Koronovskii A. A., Hramov A. E., van Luijtelaar G. Absence Seizure Control by a Brain Computer Interface. *Scientific Reports*, 2017, vol. 7, p. 2487. doi:10.1038/s41598-017-02626-y
- van Luijtelaar G., Hramov A. E., Sitnikova E. Yu., Koronovskii A. A. Spike-Wave Discharges in WAG/Rij Rats are Preceded by Delta and Theta Precursor Activity in Cortex and Thalamus. *Clinical Neurophysiology*, 2011, vol. 122, pp. 687–695.
- van Luijtelaar G., Lüttjohann A., Makarov V. V., Maksimenko V. A., Koronovskii A. A., Hramov A. E. Methods of Automated Absence Seizure Detection, Interference By-stimulation, and Possibilities for Prediction in Genetic Absence Models. *Journal of Neuroscience Methods*, 2011, vol. 260, pp. 144–158. doi:10.1016/j.jneumeth.2015.07.010
- Maksimenko V. A., Lüttjohann A., Makarov V. V., Goremyko M. V., Koronovskii A. A., Nedaivozov V. O., Runnova A. E., Luijtelaar G., Hramov A. E., Boccaletti S. Macroscopic and Microscopic Spectral Properties of Brain Networks During Local and Global Synchronization. *Phys. Rev. E*, 2017, vol. 96, p. 012316.
- Harchenko A. A., Makarov V. V., Hramov A. E. Studying Synchronization in a Network of Nonlinear Oscillators with a Complex Topology of Relations, According to Integral Registered Characteristics. *Izvestiia RAN. Seriya Fizicheskaya* [Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics], 2014, vol. 78, no. 12, pp. 1324–1327 (In Russian).