

Синтез биотехнической системы диагностики и лечения эпилепсии

Е. В. Садыкова, М. А. Танасьева

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет
«ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)
elensadykova@yandex.ru

Аннотация. Рассмотрены принципы синтеза биотехнической системы дифференциальной диагностики и лечения эпилепсии при постоянном наблюдении за пациентом, на их основе предложены компоненты информационного, методического, инструментального, программно-алгоритмического, метрологического обеспечения системы, совокупность которых можно определить как решение научной проблемы, имеющей важное социально-экономическое значение.

Ключевые слова: биотехническая система, синтез, эпилепсия, диагностика, длительное наблюдение

I. АКТУАЛЬНОСТЬ РАБОТЫ

Разработка устройств и систем стимуляции блуждающего нерва является важным направлением. Так как такие устройства помогут больным эпилепсией и пациентам с другими неврологическими ХНЗ улучшить качество жизни, сократить риск возможных осложнений и преждевременной смерти. Все это приводит к целесообразности создания БТС диагностики и лечения эпилепсии при постоянном наблюдении за пациентом.

A. Цель работы

Создание биотехнической системы диагностики и лечения больных эпилепсией неинвазивной стимуляцией блуждающего нерва.

B. Задачи исследования

Анализ данной предметной области позволил определить комплекс задач, решение которых необходимо для достижения цели исследования:

- обоснование основных принципов и концепции оценки дифференциальной диагностики и лечения ХЗ при условии постоянного наблюдения за пациентами и унификации методики расчета новых диагностически значимых показателей с использованием индивидуального подхода к пациенту за счет веб-технологий;
- разработка модели унифицированной оценки дифференциальной диагностики и лечения ХЗ для синтеза диагностически значимых показателей;
- разработка технологии оценки дифференциальной диагностики и лечения ХЗ при условии постоянного наблюдения за пациентами;
- разработка критериев оценки дифференциальной диагностики и лечения ХЗ.

II. ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ. МОДЕЛЬ НЕИНВАЗИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

Блуждающий нерв – самый длинный из головных нервов, объединяющий органы шеи, грудной клетки и брюшной полости и доходящий до толстой кишки. Ядро блуждающего нерва расположено в продолговатом мозгу [3]. Ядро присоединяет волокна к блуждающему нерву, а также к двум другим черепным нервам: глоссофаранговому (черепной IX) и вспомогательному нерву (черепной XI). Дорсальное ядро (спинное ядро) блуждающего нерва дает начало верхнему слюноотделительному ядру блуждающего нерва [4].

III. УШНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

Афферентные окончания блуждающего нерва можно стимулировать с помощью неинвазивных поверхностных кожных электродов на внешнем ухе посредством чрескожной ушной стимуляции блуждающего нерва (уСБН) [5]. Существует недостаток: электроды с относительно большой поверхностью создают диффузные стимулирующие поля. Следовательно, можно ожидать стимуляции не только блуждающего нерва, но и других нервов в ухе, не связанных с блуждающим нервом.

В целом, неинвазивные и минимально инвазивные методы ушной стимуляции блуждающего нерва показывают меньше побочных эффектов, чем имплантируемая стимуляция. Это означает, что большему числу пациентов может помочь ушная стимуляция блуждающего нерва. Стимуляция направлена на достижение максимального терапевтического эффекта при минимизации побочных явлений. Неинвазивные портативные устройства относительно просты в применении и экономически эффективны по сравнению с имплантируемыми устройствами [5].

IV. ПОКАЗАТЕЛИ ИЗМЕНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ ПРИСТУПЕ

Во время эпилептического приступа у больного происходят изменения в работе некоторых функций организма, например, тонические судороги, потеря сознания, закатывание глаз и расширение зрачков, повышение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), задержка дыхания, в результате чего понижение насыщения кислородом крови, возможное повышение температуры тела и т. д.

По физиологическим показателям можно оценить состояние больного и спрогнозировать начало эпилептического припадка. В разработанной модели используются показатели пациента электрокардиограммы (ЭКГ) и электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Многие эпилептические синдромы, связанные со специфическими признаками ЭЭГ. Автор [1] выделяет основные изменения в ЭЭГ при эпилептическом приступе:

- Заостренный гиперсинхронный по форме α -ритм имеет частоту от 8 до 13 Гц и амплитуду, превышающую 100–110 мкВ. Волны имеют заостренные вершины.
- Гиперсинхронный β -ритм имеет амплитуду 35 мкВ, в то время как в норме 15 мкВ. Обладает относительно высокой частотой 14 – 40 Гц. Увеличение амплитуды ритма приводит к преобразованию его в группы острых волн. Следует отметить, что гиперсинхронный β -ритм с амплитудой более 40 мкВ следует рассматривать как явно патологический феномен.
- Вспышки высокоамплитудных α -, β -, θ - и δ - или полифазных волн с крутыми фронтами, возникающие билатерально-синхронно или локально на фоне относительно нормальной или дезорганизованной активности.

Помимо изменений в ЭЭГ у пациента чаще всего возникают изменения сердечного ритма и частоты сердечных сокращений [2]:

- Нарушения ритма, включая синусовую аритмию, синусовую паузу, преждевременную деполаризацию предсердий, преждевременный желудочковый комплекс, нерегулярный ритм (предсердная тахикардия, фибрилляция предсердий), асистолию или пароксизмальную тахикардию. Синусовая аритмия считается как увеличение частоты сердечных сокращений на вдохе более чем на 50 % [2]. Синусовая пауза определяется как четко видимый отложенный синусовый ритм, где следующий ритм точно соответствует исходному ритму, и в сердечном ритме нет других видимых нарушений. Асистолия определяется как период без сердцебиения или пульса, длящийся не менее 3 секунд.
- Нарушения проводимости проявляется в расширении QRS-комплекса более чем на 0,12 с [2].
- Аномалии реполяризации представляется в виде инверсии зубца Т и повышении или понижении высоты зубца (более чем на 2 мм).

В статье [3] авторы отмечают, что при тахикардии у пациента во время приступа средняя максимальная частота сердечных сокращений составляла 139,3 ударов в минуту, а средняя постиктальная частота сердечных сокращений составляла 121,7 ударов в минуту. Данные значения отличаются от нормальных значений ЧСС для взрослого пациента в состоянии покоя, которые лежат в диапазоне частот от 60 до 100 ударов в минуту.

В работе [4] полученные результаты показывают, что у 101 из 102 приступов (99 %) припадки привели к увеличению ЧСС. Отклонения ЭКГ (кроме синусовой тахикардии) были отмечены в 22 из 102 (21,5 %) приступах в целом. Серьезные изменения произошли в 6 (6 %) приступах у 4 из 41 пациента. К ним относятся депрессия ST (5 приступов у 3 пациентов) и инверсия зубца Т (1 приступ). Иктальные нарушения ЭКГ

наблюдались в 35 % генерализованных припадков, включая потенциально серьезные изменения в 13 %.

Объединяя выше сказанное, характеристики системы в каждом состоянии представлены на рис. 1.

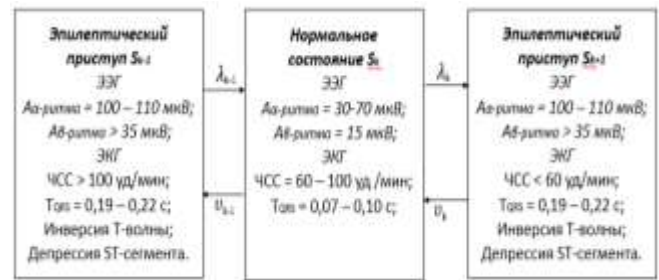


Рис. 1. Характеристики состояний системы

В [5] рассматривается время необходимое для восстановления после приступа различной этиологии. Среднее время восстановления составило 18 мин (диапазон от 3 мин до 9 ч) от лихорадочных припадков, 1,25 ч (диапазон 4 мин – 12,10 ч) от отдаленных симптоматических припадков, 1,35 ч (диапазон от 4 мин до 13,13 ч) от идиопатических припадков и 4,57 ч (диапазон 0,25–17,00 ч) от острых симптоматических припадков.

Продолжительность припадка в [5] определяли, как время от раннего признака припадка до окончания припадка на ЭЭГ. В результате продолжительность фокальных приступов составляет чаще всего не более 240 с, а генерализованных тонико-клонических – 600 с.

V. МОДЕЛЬ «ГИБЕЛИ И РАЗМНОЖЕНИЯ» СЛУЧАЙНОГО ПРОЦЕССА

Оценивая функциональное состояния пациента применяется известная модель процесса «гибели и размножения». Данный случайный процесс может быть использован, так как описывает переход системы из одного состояния в другое в случайные моменты времени. В настоящем исследовании процесс считается непрерывным и отображает переход из нормального состояния пациента S_k в состояние предвестников эпилептического приступа S_{k+1} , за малый промежуток времени Δt равный 0,1 с, и состояния возврата в нормальное состояние S_{k-1} после эпилептического приступа.

В рассматриваемой модели система может находиться в одном из трех состояний из ряда состояний: $S_0, S_1, S_2, \dots, S_k$. Состояния определяются ДЗП: ЭЭГ, ЭКГ, биохимическими и гематологическими показателями. В случайные моменты времени система может перейти из одного состояния в соседнее. Интенсивности переходов в три состояния, следующие:

- λ_{k-1} – интенсивность перехода системы из S_k в S_{k+1} ;
- λ_k – интенсивность перехода системы из S_k в S_{k-1} ;
- ν_{k-1} – интенсивность перехода системы из S_{k-1} в S_k ;
- ν_k – интенсивность перехода системы из S_k в S_{k-1} .

Схема перехода системы из одного состояния в другое представлена на рис. 2.

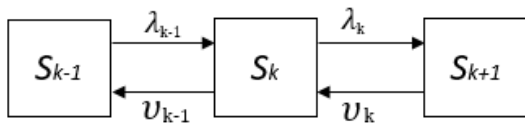


Рис. 2. Граф состояний процесса

Вероятности состояний $p_k(t)$ описываются известными дифференциальными уравнениями Колмагорова:

$$\begin{cases} p'_0(t) = \nu_1 p_1(t) - \lambda_0 p_0(t) \\ p'_1(t) = \nu_2 p_2(t) + \lambda_0 p_0(t) - (\nu_1 + \lambda_1) p_1(t) \\ \dots \\ p'_k(t) = \nu_{k+1} p_{k+1}(t) + \lambda_{k-1} p_{k-1}(t) - (\nu_k + \lambda_k) p_k(t) \\ \dots \end{cases}$$

В начальный момент времени система находится в состоянии S_k . Помимо этого известны интенсивности переходов λ_m, ν_m , определяемые системами поддержки принятия решений врачей. Где для Δt выполняется условие:

$$\Delta t < \frac{1}{\max(\nu_m) + \max(\lambda_m)}$$

С учетом того, что система за Δt может совершить переход только один раз, считаем:

$$p_m \equiv 0, |m - k| > 1, \lambda_{k+2} = 0, \nu_{k-2} = 0.$$

Тогда система дифференциальных уравнений примет вид:

$$\begin{cases} p'_0(t) = \nu_1 p_1(t) - \lambda_0 p_0(t) \\ p'_1(t) = \nu_2 p_2(t) + \lambda_0 p_0(t) - (\nu_1 + \lambda_1) p_1(t) \\ p'_2(t) = \lambda_1 p_1(t) - (\nu_2 + \lambda_2) p_2(t) \end{cases} \quad (1)$$

Алгоритм решения:

Вектор состояния пациента $\bar{P}(t) = \{p_{k-1}, p_k, p_{k+1}\}$ частично разлагаем в ряд Маклорена:

$$\bar{P}(\Delta t) \approx \bar{P}(0) + \bar{P}'(0)\Delta t + \frac{1}{2} \bar{P}''(0)\Delta t^2 \quad (2)$$

Используя уравнение (1), находим $\bar{P}'(0), \bar{P}''(0)$ и по (2) получаем приближенное распределение вероятностей нахождения пациента в одном из трех состояний.

Для дальнейшего расчета вероятностей перехода из нормального состояния в отклоняющееся от нормы, необходимо определить параметры характеризующие данные состояния и интенсивности изменений характеристик системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Lin LC, Chen SC, Chiang CT, Wu HC, Yang RC, Ouyang CS. Classification Preictal and Interictal Stages via Integrating Interchannel and Time-Domain Analysis of EEG Features. Clin EEG Neurosci. 2017 Mar;48(2):139-145. doi: 10.1177/1550059416649076. Epub 2016 Jul 10. PMID: 27177554.
- [2] Zijlmans M, Flanagan D, Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. Epilepsia. 2002 Aug;43(8):847-54. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.37801.x. PMID: 12181003.
- [3] Au Yong, H. M., Minato, E., Paul, E., & Seneviratne, U. (2020). Can seizure-related heart rate differentiate epileptic from psychogenic nonepileptic seizures? Epilepsy & Behavior, 112, 107353. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107353, 10.1016/j.yebeh.2020.107353
- [4] Opherk C, Coromilas J, Hirsch LJ. Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. Epilepsy Res. 2002 Dec;52(2):117-27. doi: 10.1016/s0920-1211(02)00215-2. PMID: 12458028.
- [5] Allen JE, Ferrie CD, Livingston JH, Feltbower RG. Recovery of consciousness after epileptic seizures in children. Arch Dis Child. 2007;92(1):39-42. doi:10.1136/adc.2004.069518