



(10)申请公布号 CN 110945597 A

(21)申请号 201880048689.1

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 周阳君

(30) 优先权数据

(51) Int.Cl.

2017902920 2017.07.25 AU

G16H 50/70(2018.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

G16H 50/80(2018.01)

2020.01.20

A61B 5/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/AU2018/050575 2018.06.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/018879 EN 2019.01.31

(71)申请人 赛尔医疗股份有限公司

地址 澳大利亚维多利亚

(72)发明人 P·卡罗伊 D·福利斯斗恩

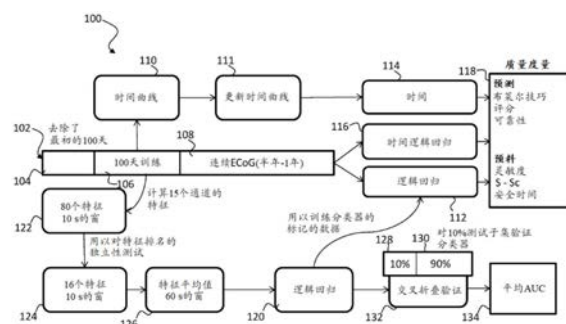
M·库克

权利要求书6页 说明书22页 附图24页

用于预测癫痫发作的方法和系统

(57)摘要

一种估计受试者的癫痫发作的概率的方法，所述方法包括：接收与所述受试者在第一时间段内经历的癫痫事件相关联的历史数据，所述历史数据包括与每一癫痫事件相关联的生理数据和每一癫痫事件发生的时间；基于所述癫痫事件中的每一者的所述时间来生成未来癫痫事件的时间概率模型，所述时间概率模型表示在多个时间窗中的每一者中未来癫痫发作发生的概率；基于与每一癫痫事件相关联的所述生理数据来生成概率模型；基于所述时间概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型；以及使用所述加权的概率模型来输出对所述受试者的癫痫发作概率的估计。



1. 一种估计受试者的癫痫发作的概率的方法,所述方法包括:

接收与所述受试者在第一时间段内经历的癫痫事件相关联的历史数据,所述历史数据包括与每一癫痫事件相关联的生理数据和每一癫痫事件发生的时间;

基于所述癫痫事件中的每一者的所述时间来生成未来癫痫事件的时间概率模型,所述时间概率模型表示在多个时间窗中的每一者中未来癫痫发作发生的概率;

基于与每一癫痫事件相关联的所述生理数据来生成概率模型;

基于所述时间概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型;以及

使用所述加权的概率模型来输出对所述受试者的癫痫发作概率的估计。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述生理数据包括从所述受试者的大脑接收的脑电图(EEG)信号。

3. 如权利要求2所述的方法,其中所述EEG信号是颅内EEG信号。

4. 如权利要求2或3所述的方法,所述方法还包括对所述EEG数据进行滤波。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述概率模型是逻辑回归模型。

6. 如权利要求5中任一项所述的方法,其中生成所述逻辑回归模型包括:

为逻辑回归分类器确定所述生理数据中的特征集合;以及

使用所述特征集合来训练所述逻辑回归模型。

7. 如权利要求6所述的方法,其中所述特征集合包括:

a) 线长度特征;以及

b) 一个或多个能量特征,所述一个或多个能量特征中的每一者处于不同的频带中。

8. 如权利要求6或7所述的方法,所述方法还包括将移动平均滤波器应用于所述特征集合。

9. 如权利要求7或当附属于权利要求7时如权利要求8所述的方法,其中所述线长度L由下式给出:

$$L = \sum_{k=t-1999}^t |x(k-1) - x(k)|,$$

其中 $x(t)$ 是时间 t 时的所述EEG信号。

10. 如权利要求6至9中任一项所述的方法,其中训练所述逻辑回归模型以输出特征向量 X 是发作前期的概率 $P(S=1|X)$ 。

11. 如权利要求10所述的方法,其中所述逻辑回归模型由下式给出

$$P(S=1|X) = \frac{1}{1 + \exp(w_0 + \sum_{i=1}^N w_i X_i)},$$

其中 N 是所述特征集合中的特征的数量并且 w_0 是可操作以使所述逻辑回归模型的截距移位的偏差。

12. 如权利要求6至11中任一项所述的方法,其中对所述概率模型加权包括:

基于所述时间概率模型来更新所述逻辑回归分类器的权重。

13. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中生成所述时间概率模型包括:

基于每一癫痫事件发生的所述时间来估计概率密度函数。

14. 如权利要求13所述的方法,其中使用核密度估计来估计所述概率密度函数。

15. 如权利要求14所述的方法,其中估计的概率密度由下式给出

$$\hat{p}(x) = \frac{1}{K \sum_{i=1}^N f(x|\mu_i, \kappa)},$$

其中N是核的数量, μ_i 是第i个核的中心, κ 是用于调节估计核的宽度的调节因子,并且K是由下式给出的归一化常数

$$\int_0^{24} \sum_{i=1}^N f(x|\mu_i, \kappa) dx.$$

16. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述加权的概率模型由下式给出

$$P(S=1|X) = \frac{1}{1 + \exp\left(\log \frac{1-P_s}{P_s} + \log \frac{P(X|S=0)}{P(X|S=1)}\right)}$$

其中 P_s 表示在时间窗集合中的一者中癫痫发作发生的先验概率。

17. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述生理数据包括以下各项中的一者或多者:

心率数据;

血压数据;

汗液数据;

由患者佩戴的加速度计测量的移动数据。

18. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中每一癫痫事件发生的所述时间是从前一癫痫事件的时间测量的。

19. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中每一癫痫事件发生的所述时间是使用24小时制时钟测量的。

20. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癫痫事件与所述受试者的癫痫发作相关联。

21. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癫痫事件与所述生理数据的异常相关联。

22. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述历史数据还包括与每一癫痫事件相关联的一个或多个环境变量的值,并且其中所述方法还包括:

基于与每一癫痫事件相关联的所述环境变量来生成未来癫痫事件的环境概率模型,所述环境概率模型表示在所述一个或多个环境变量的值的范围内未来癫痫发作发生的概率;以及

基于所述环境概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型。

23. 如权利要求22所述的方法,其中所述一个或多个环境变量包括温度、湿度、风速、气压、降雨中的一者或多者。

24. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述历史数据还包括与每一癫痫事件相关联的一个或多个睡眠变量的值,并且其中所述方法还包括:

基于与每一癫痫事件相关联的所述睡眠变量来生成未来癫痫事件的睡眠概率模型,所述睡眠概率模型表示在所述一个或多个睡眠变量的值的范围内未来癫痫发作发生的概率;以及

基于所述睡眠概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型。

25. 如权利要求24所述的方法,其中所述一个或多个睡眠变量包括24小时时段内醒着的时间、24小时时段内睡着的时间以及睡眠深度中的一者或多者。

26. 一种癫痫发作预报系统,所述癫痫发作预报系统包括:

输入端,所述输入端用于接收与受试者在第一时间段内经历的癫痫事件相关联的历史数据,所述历史数据包括与每一癫痫事件相关联的生理数据和每一癫痫事件发生的时间;

处理器,所述处理器被配置为:

基于所述癫痫事件中的每一者的所述时间来生成未来癫痫事件的时间概率模型,所述时间概率模型表示在时间窗集合内未来癫痫发作发生的概率;

基于与每一癫痫事件相关联的所述生理数据来生成概率模型;

基于所述时间概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型;以及

使用所述加权的概率模型来输出对所述受试者的癫痫发作概率的估计。

27. 如权利要求28所述的系统,所述系统还包括用以存储对癫痫发作概率的所述估计的存储器。

28. 如权利要求26或27所述的系统,所述系统还包括被配置为记录所述生理数据的一个或多个测量装置。

29. 如权利要求28所述的系统,其中所述一个或多个测量装置包括用于记录所述生理数据的以下各项中的一者或多者:

EEG传感器;

心率监测器;

血压监测器

汗液传感器;

加速度计;

陀螺仪。

30. 如权利要求28所述的系统,其中所述EEG传感器包括具有用于记录所述受试者的大脑中的神经结构处的神经活动的至少一个电极的引线,其中所述生理数据包括所述记录的神经活动。

31. 如权利要求29所述的系统,其中所述引线在颅内植入在所述受试者的所述大脑中。

32. 如权利要求29或31所述的系统,其中所述生理数据包括从所述受试者的所述大脑接收的脑电图(EEG)信号。

33. 如权利要求32所述的系统,所述系统还包括用于对所述生理数据进行滤波的带通滤波器。

34. 如权利要求26至33中任一项所述的系统,其中所述概率模型是逻辑回归模型。

35. 如权利要求34所述的系统,其中生成所述逻辑回归模型包括:

为逻辑回归分类器确定所述生理数据中的特征集合,所述特征集合;
使用所述特征集合来训练所述逻辑回归模型。

36. 如权利要求35所述的系统,其中所述特征集合包括

a) 线长度特征;以及

b) 各自处于不同的频带中的一个或多个能量特征。

37. 如权利要求35或36所述的系统,所述系统还包括将移动平均滤波器应用于所述特征集合。

38. 如权利要求36或当附属于权利要求36时如权利要求37所述的系统,其中所述线长度由下式给出:

$$L = \sum_{k=t-1999}^t |x(k-1) - x(k)|,$$

其中 $x(t)$ 是时间 t 时的所述EEG信号。

39. 如权利要求36至37中任一项所述的系统,其中所述逻辑回归模型被训练以输出特征向量 X 是发作前期的概率 $P(S=1|X)$ 。

40. 如权利要求38所述的系统,其中所述逻辑回归模型由下式给出

$$P(S=1|X) = \frac{1}{1 + \exp(w_0 + \sum_{i=1}^N w_i X_i)},$$

其中 N 是所述特征集合中的特征的数量并且 w_0 是可操作以使所述逻辑回归模型的截距移位的偏差。

41. 如权利要求35至40中任一项所述的系统,其中对所述概率模型加权包括:

基于所述时间概率模型来更新所述逻辑回归分类器的权重。

42. 如权利要求26至41中任一项所述的系统,其中生成所述时间概率模型包括:

基于每一癫痫事件发生的所述时间来估计概率密度函数。

43. 如权利要求41所述的系统,其中所述概率密度函数是使用核密度估计来估计。

44. 如权利要求43所述的系统,其中估计的概率密度由下式给出

$$\hat{p}(x) = \frac{1}{K \sum_{i=1}^N f(x|\mu_i, \kappa)},$$

其中 N 是核的数量, μ_i 是第 i 个核的中心, κ 是用于调节估计核的宽度的调节因子,并且 K 是由下式给出的归一化常数

$$\int_0^{24} \sum_{i=1}^N f(x|\mu_i, \kappa) dx.$$

45. 如权利要求26至43中任一项所述的系统,其中所述加权的概率模型由下式给出

$$P(S=1|X) = \frac{1}{1 + \exp\left(\log \frac{1-P_s}{P_s} + \log \frac{P(X|S=0)}{P(X|S=1)}\right)}$$

其中 P_s 表示在时间窗集合中的一者中癫痫发作发生的先验概率。

46. 如权利要求26至44中任一项所述的系统,所述系统还包括显示器并且其中对癫痫

发作概率的所述估计被输出到所述显示器。

47. 如权利要求26至45中任一项所述的系统,其中所述历史数据还包括与每一癫痫事件相关联的一个或多个环境变量的值,并且其中所述处理器还被配置为:

基于与每一癫痫事件相关联的环境数据来生成未来癫痫事件的环境概率模型,所述环境概率模型表示在所述一个或多个环境变量的值的范围内未来癫痫发作发生的概率;以及

基于所述环境概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型。

48. 如权利要求47所述的系统,其中所述一个或多个环境变量包括温度、湿度、风速、气压、降雨中的一者或多者。

49. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述历史数据还包括与每一癫痫事件相关联的一个或多个睡眠变量的值,并且其中所述处理器还被配置为:

基于与每一癫痫事件相关联的所述睡眠变量来生成未来癫痫事件的睡眠概率模型,所述睡眠概率模型表示在所述一个或多个睡眠变量的值的范围内未来癫痫发作发生的概率;以及

基于所述睡眠概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型。

50. 如权利要求49所述的方法,其中所述一个或多个睡眠变量包括24小时时段内醒着的时间、24小时时段内睡着的时间以及睡眠深度中的一者或多者。

51. 一种估计受试者的癫痫发作的概率的方法,所述方法包括:

接收与所述受试者在第一时间段内经历的癫痫事件相关联的历史数据,所述历史数据包括与每一癫痫事件相关联的生理数据和与每一癫痫事件相关联的环境变量;

基于与每一癫痫事件相关联的所述环境变量来生成未来癫痫事件的环境概率模型,所述环境概率模型表示在所述环境变量的值的范围内未来癫痫发作发生的概率;

基于与每一癫痫事件相关联的所述生理数据来生成概率模型;

基于所述环境概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型;以及

使用所述加权的概率模型来输出对所述受试者的癫痫发作概率的估计。

52. 如权利要求51所述的方法,其中所述环境变量是温度、湿度、风速、气压、降雨或其组合。

53. 一种癫痫发作预报系统,所述癫痫发作预报系统包括:

输入端,所述输入端用于接收与受试者在第一时间段内经历的癫痫事件相关联的历史数据,所述历史数据包括与每一癫痫事件相关联的生理数据和与每一癫痫事件相关联的环境变量;

处理器,所述处理器被配置为:

基于与每一癫痫事件相关联的所述环境变量来生成未来癫痫事件的环境概率模型,所述环境概率模型表示在所述环境变量的值的范围内未来癫痫发作发生的概率;

基于与每一癫痫事件相关联的所述生理数据来生成概率模型;

基于所述环境概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型;以及

使用所述加权的概率模型来输出对所述受试者的癫痫发作概率的估计。

54. 如权利要求53所述的系统,其中所述环境变量是温度、湿度、风速、气压、降雨或其组合。

55. 单独地或共同地在本文中公开或在本申请的说明书中指示的步骤、特征、整数、组成和/或化合物,以及所述步骤或特征中的两者或更多者的任何和所有组合。

用于预测癫痫发作的方法和系统

技术领域

[0001] 本公开涉及用于使用概率建模来预测癫痫患者的癫痫发作可能性的方法和系统。

背景技术

[0002] 癫痫发作的不可预料性对患有癫痫的人的安全具有深远影响。准确的癫痫发作预测将大大地改善个人的生活质量,从而可能使得能够预抢先施行疗法或允许采取确保个人安全的措施。

[0003] 公认许多患者癫痫发作之前大脑状态存在可测量的变化。过去已试图实施用于基于这些大脑状态变化来预测癫痫发作是否将发生的方法。到目前为止,用于预测癫痫发作的这类技术因为可用历史数据的持续时间相对短而具有较差的可推广性。

[0004] 针对可植入警告系统的第一次人类试验在Cook等人, 2013 (Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. The Lancet Neurology 2013;12 (6) :563-71) 中进行了报告,其内容在此以引用的方式整体并入。该研究证明了从患有难治性癫痫的患者的颅内电记录(脑电图)来进行癫痫发作预测的可行性。所得的可用长期数据的增加已引发对实施患者特定和癫痫发作特定的预料方法的再度关注。

[0005] 尽管最近预测有所进展,但用于癫痫发作预料的传统评定度量继续基于类别陈述-癫痫发作将发生或不会发生-并且不适合评定概率预测。

[0006] 对本说明书中包括的文献、动作、材料、装置、物品等的任何论述不应因为其在所附权利要求中的每一者的优先权日期之前存在而看作承认这些物质中的任一者或全部形成现有技术基础的一部分或为与本公开相关的领域的公知常识。

发明内容

[0007] 根据本公开的方面,提供了一种估计受试者的癫痫发作的概率的方法,所述方法包括:接收与所述受试者在第一时间段内经历的癫痫事件相关联的历史数据,所述历史数据包括与每一癫痫事件相关联的生理数据和每一癫痫事件发生的时间;基于所述癫痫事件中的每一者的所述时间来生成未来癫痫事件的时间概率模型,所述时间概率模型表示在多个时间窗中的每一者中未来癫痫发作发生的概率;基于与每一癫痫事件相关联的所述生理数据来生成概率模型;基于所述时间概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型;以及使用所述加权的概率模型来输出对所述受试者的癫痫发作概率的估计。

[0008] 所述时间概率模型可以是昼夜概率模型,即基于在24小时时间段内每一癫痫事件的时间的未来癫痫事件的概率的模型。替代地,所述时间概率模型可以是次昼夜或超昼夜,即在小于(次昼夜)或大于(超昼夜)24小时的时间段内未来癫痫事件的概率的模型。在任何情况下,所述时间概率模型可以使得能够预测在任何时间段(次昼夜、超昼夜或昼夜)内所

述受试者的癫痫发作。

[0009] 所述生理数据可以包括从所述受试者的大脑接收的脑电图 (EEG) 信号。所述 EEG 信号可以是颅内 EEG 信号或在颅骨外部测量的 EEG 信号。所述方法还可以包括对 EEG 数据进行滤波。可以使用模拟或数字滤波技术或其组合对所述 EEG 数据进行滤波。可以使用带通滤波器对所述 EEG 数据进行滤波。所述生理数据可以包括对患者的睡眠质量的确定。这类确定可以从所述 EEG 信号得出。

[0010] 所述概率模型可以是逻辑回归模型。在这种情况下,生成所述逻辑回归模型可以包括:为逻辑回归分类器确定所述生理数据中的特征集合;以及使用所述特征集合训练所述逻辑回归模型。

[0011] 所述特征集合可以包括线长度特征和/或一个或多个能量特征。所述一个或多个能量特征中的每一者可以处于不同的频带中。频带可以包括 8-16Hz、16-32Hz、32-64Hz 和 64-128Hz。所述方法还可以包括将移动平均滤波器应用于所述特征集合。

[0012] 在一些实施方案中,所述线长度 L 由 $L = \sum_{k=t-1999}^t |x(k-1) - x(k)|$ 给出,其中 $x(t)$ 是时间 t 时的 EEG 信号。

[0013] 可以训练所述逻辑回归模型以输出特征向量 X 是发作前期的概率 $P(S=1|X)$ 。

[0014] 所述逻辑回归模型可以由下式给出

$$[0015] \quad P(S=1|X) = \frac{1}{1 + \exp(w_0 + \sum_{i=1}^N w_i X_i)},$$

[0016] 其中 N 是所述特征集合中的特征的数量并且 w_0 是可操作以使所述逻辑回归模型的截距移位的偏差。

[0017] 对所述概率模型加权可以包括基于所述时间概率模型来更新所述逻辑回归分类器的权重。

[0018] 生成所述时间概率模型可以包括基于每一癫痫事件发生的所述时间来估计概率密度函数。

[0019] 可以使用核密度估计来估计所述概率密度函数。在这种情况下,估计的概率密度可以由下式给出

$$[0020] \quad \hat{p}(x) = \frac{1}{K \sum_{i=1}^N f(x|\mu_i, \kappa)},$$

[0021] 其中 N 是核的数量, μ_i 是第 i 个核的中心, 并且 κ 是用于调节估计核的宽度的调节因子。 K 是归一化常数并且可以由下式给出

$$[0022] \quad \int_0^{24} \sum_{i=1}^N f(x|\mu_i, \kappa) dx$$

[0023] 可以通过组合两个或更多个概率密度函数来生成所述时间概率模型,每个函数由与患者的癫痫事件相关联的数据(诸如癫痫事件发生的时间)得出。

[0024] 可以通过重复地应用贝叶斯定理来组合所述两个或更多个概率密度函数。贝叶斯定理在数学上可以陈述为以下等式。

$$[0025] \quad P(S|X) = \frac{P(X|S)P(S)}{P(X)}$$

[0026] 其中X是观察(时间、温度等)并且S是在某一未来时间窗内癫痫发作的发生。

[0027] 如果所述概率模型由所述逻辑回归分类器给出,则时间加权的概率模型可以由下式给出

$$[0028] \quad P(S=1|X) = \frac{1}{1 + \exp\left(\log \frac{1-P_S}{P_S} + \log \frac{P(X|S=0)}{P(X|S=1)}\right)}$$

[0029] 其中 P_S 表示在时间窗集合中的一者中癫痫发作发生的先验概率。

[0030] 在一些实施方案中,所述概率模型可以生成0与1之间的概率输出,其中0是估计的癫痫发作将发生的0%的可能性,并且1是估计的癫痫发作将发生的100%的可能性。在这种情况下,可以通过使用贝叶斯定理组合时间概率模型与概率模型来对所述概率模型加权。

[0031] 所述生理数据可以包括以下各项中的一者或多者:

[0032] 心率数据;

[0033] 血压数据;

[0034] 汗液数据;

[0035] 由患者佩戴的加速度计测量的移动数据

[0036] 睡眠质量数据,其可以从如上文论述的EEG得出或由所述受试者报告。

[0037] 每一癫痫事件发生的所述时间可以从前一癫痫事件的时间测量。替代地,每一癫痫事件发生的所述时间可以使用24小时制时钟(即,在昼夜节律内)测量。替代地,每一癫痫事件发生的所述时间可以在某一其他次昼夜或超昼夜时间段内测量。可以基于与被监测的患者相关联的癫痫事件的历史来调整测量每一癫痫事件发生所在的时间段。例如,癫痫事件的增大概率的节律可以遵循次昼夜周期或超昼夜周期并且次昼夜或超昼夜周期可以用作时间框架,在该时间框架内测量每一癫痫事件发生的时间。

[0038] 所述癫痫事件可以与所述受试者的癫痫发作相关联。同样,所述癫痫事件可以与所述生理数据的异常相关联。

[0039] 在一些实施方案中,所述历史数据还包括与每一癫痫事件相关联的一个或多个环境变量的值。在这类实施方案中,所述方法还可以包括:基于与每一癫痫事件相关联的所述环境变量来生成未来癫痫事件的环境概率模型,所述环境概率模型表示在所述一个或多个环境变量的值的范围内未来癫痫发作发生的概率;以及基于所述环境概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型。

[0040] 所述一个或多个环境变量可以包括温度、湿度、风速、气压、降雨中的一者或多者。

[0041] 所述历史数据还可以包括与每一癫痫事件相关联的一个或多个睡眠变量的值。在这种情况下,所述方法还可以包括:基于与每一癫痫事件相关联的所述睡眠变量来生成未来癫痫事件的睡眠概率模型,所述睡眠概率模型表示在所述一个或多个睡眠变量的值的范围内未来癫痫发作发生的概率;以及基于所述睡眠概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型。

[0042] 所述一个或多个睡眠变量可以包括24小时时段内醒着的时间、24小时时段内睡着的时间以及睡眠深度中的一者或多者。

[0043] 根据本公开的另一方面,提供了一种癫痫发作预报系统,所述癫痫发作预报系统包括:输入端,所述输入端用于接收与受试者在第一时间段内经历的癫痫事件相关联的历

史数据,所述历史数据包括与每一癫痫事件相关联的生理数据和每一癫痫事件发生的时间;处理器,所述处理器被配置为:基于所述癫痫事件中的每一者的所述时间来生成未来癫痫事件的时间概率模型,所述时间概率模型表示在时间窗集合内未来癫痫发作发生的概率;基于与每一癫痫事件相关联的所述生理数据来生成概率模型;基于所述时间概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型;以及使用所述加权的概率模型来输出对所述受试者的癫痫发作概率的估计。

[0044] 所述系统还可以包括用以存储对癫痫发作概率的所述估计和其他数据(诸如所述历史数据中的一些或全部)的存储器。

[0045] 所述系统还可以包括被配置为记录所述生理数据的一个或多个测量装置。所述一个或多个测量装置可以包括以下各项中的一者或多者:

[0046] EEG传感器;

[0047] 心率监测器;

[0048] 血压监测器;

[0049] 汗液传感器;

[0050] 加速度计;

[0051] 陀螺仪。

[0052] 每一测量装置可以被配置用于记录所述生理数据。

[0053] 所述EEG传感器可以包括具有用于记录所述受试者的大脑中的神经结构处的神经活动的至少一个电极的引线。所述生理数据可以包括所述记录的神经活动。所述引线可以在颅内植入在所述受试者的所述大脑中。

[0054] 所述生理数据可以包括从所述受试者的所述大脑接收的脑电图 (EEG) 信号。

[0055] 所述系统还可以包括用于对所述生理数据进行滤波的一个或多个滤波器。所述滤波器可以是模拟的或数字的或其组合。所述一个或多个滤波器可以包括一个或多个带通滤波器。

[0056] 所述概率模型可以是逻辑回归模型。在这种情况下,生成所述逻辑回归模型可以包括:为逻辑回归分类器确定所述生理数据中的特征集合,所述特征集合;使用所述特征集合来训练所述逻辑回归模型。

[0057] 所述特征集合可以包括线长度特征和/或各自处于不同的频带中的一个或多个能量特征。频带可以包括8-16Hz、16-32Hz、32-64Hz 和64-128Hz。所述方法还可以包括将移动平均滤波器应用于所述特征集合。

[0058] 在一些实施方案中,所述线长度由 $L = \sum_{k=t-1999}^t |x(k-1) - x(k)|$ 给出,其中 $x(t)$ 是时间 t 时的EEG信号。

[0059] 所述逻辑回归模型可以被训练以输出特征向量 X 是发作前期的概率 $P(S=1|X)$ 。

[0060] 所述逻辑回归模型可以由下式给出

$$[0061] \quad P(S=1|X) = \frac{1}{1 + \exp(w_0 + \sum_{i=1}^N w_i X_i)},$$

[0062] 其中 N 是所述特征集合中的特征的数量并且 w_0 是可操作以使所述逻辑回归模型的截距移位的偏差。

[0063] 对所述概率模型加权可以包括基于所述时间概率模型来更新所述逻辑回归分类

器的权重。

[0064] 生成所述时间概率模型可以包括基于每一癫痫事件发生的所述时间来估计概率密度函数。

[0065] 所述概率密度函数可以使用核密度估计来估计。在这种情况下,估计的概率密度可以由下式给出

$$[0066] \quad \hat{p}(x) = \frac{1}{K \sum_{i=1}^N f(x|\mu_i, \kappa)},$$

[0067] 其中N是核的数量, μ_i 是第i个核的中心, κ 是用于调节估计核的宽度的调节因子。K是归一化常数并且可以由下式给出

$$[0068] \quad \int_0^{24} \sum_{i=1}^N f(x|\mu_i, \kappa) dx$$

[0069] 时间加权的概率模型可以由下式给出

$$[0070] \quad P(S=1|X) = \frac{1}{1 + \exp\left(\log \frac{1-P_S}{P_S} + \log \frac{P(X|S=0)}{P(X|S=1)}\right)}$$

[0071] 其中 P_S 表示在时间窗集合中的一者中癫痫发作发生的先验概率。

[0072] 其中 P_S 表示在时间窗集合中的一者中癫痫发作发生的先验概率。

[0073] 所述系统还可以包括显示器。对癫痫发作概率的所述估计可以任选地与其他数据一起输出到所述显示器。

[0074] 在一些实施方案中,所述历史数据还包括与每一癫痫事件相关联的一个或多个环境变量的值,并且所述处理器还被配置为:基于与每一癫痫事件相关联的环境数据来生成未来癫痫事件的环境概率模型,所述环境概率模型表示在所述一个或多个环境变量的值的范围内未来癫痫发作发生的概率;以及基于所述环境概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型。

[0075] 所述一个或多个环境变量可以包括温度、湿度、风速、气压、降雨中的一者或多者。

[0076] 在一些实施方案中,所述历史数据还包括与每一癫痫事件相关联的一个或多个睡眠变量的值,并且所述处理器还被配置为:基于与每一癫痫事件相关联的所述睡眠变量来生成未来癫痫事件的睡眠概率模型,所述睡眠概率模型表示在所述一个或多个睡眠变量的值的范围内未来癫痫发作发生的概率;以及基于所述睡眠概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型。

[0077] 所述一个或多个睡眠变量可以包括24小时时段内醒着的时间、24小时时段内睡着的时间以及睡眠深度中的一者或多者。

[0078] 根据本公开的另一方面,提供了一种估计受试者的癫痫发作的概率的方法,所述方法包括:接收与所述受试者在第一时间段内经历的癫痫事件相关联的历史数据,所述历史数据包括与每一癫痫事件相关联的生理数据和与每一癫痫事件相关联的环境变量;基于与每一癫痫事件相关联的所述环境变量来生成未来癫痫事件的环境概率模型,所述环境概率模型表示在所述环境变量的值的范围内未来癫痫发作发生的概率;基于与每一癫痫事件相关联的所述生理数据来生成概率模型;基于所述环境概率模型来对所述概率模型加权以

生成未来癫痫发作活动的环境加权的概率模型;以及使用所述环境加权的概率模型来输出对所述受试者的癫痫发作概率的估计。

[0079] 所述环境变量可以包括温度、湿度、风速、气压、降雨中的一者或多者。

[0080] 根据本公开的另一方面,提供了一种癫痫发作预报系统,所述癫痫发作预报系统包括:输入端,所述输入端用于接收与受试者在第一时间段内经历的癫痫事件相关联的历史数据,所述历史数据包括与每一癫痫事件相关联的生理数据和与每一癫痫事件相关联的环境变量;处理器,所述处理器被配置为:基于与每一癫痫事件相关联的所述环境变量来生成未来癫痫事件的环境概率模型,所述环境概率模型表示在所述环境变量的值的范围内未来癫痫发作发生的概率;基于与每一癫痫事件相关联的所述生理数据来生成概率模型;基于所述环境概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的环境加权的概率模型;以及使用所述环境加权的概率模型来输出对所述受试者的癫痫发作概率的估计。

[0081] 所述环境变量可以包括温度、湿度、风速、气压、降雨中的一者或多者。

[0082] 本说明书全文中词语“包括(comprise)”或变型(诸如“comprises”或“comprising”)将被理解为暗示包含所述元件、整数或步骤,或一组元件、整数或步骤,但不排除任何其他元件、整数或步骤,或一组元件、整数或步骤。

附图说明

[0083] 图1是示出根据本公开的实施方案的用于生成和评估时间逻辑回归模型的方法的示意图;

[0084] 图2是示出针对经历长期皮层脑电图(ECoG)监测的十五个患者的癫痫发作次数和基线发作前期率的表;

[0085] 图3示出了九个受试者经历的癫痫发作相对于一天中的时间的光栅图以及使用本公开的实施方案建构的时间概率分布;

[0086] 图4是示出使用图1所示的时间逻辑回归模型基于真阳性和假阴性发作前期检测率计算的九个受试者中的每一者的平均曲线下面积(AUC)的表;

[0087] 图5示出了九个受试者的特征排名相对于特征指标的散点图;

[0088] 图6示出了五个直方图,其针对九个受试者中的每一者示出了特征在每个特征集合中出现的次数;

[0089] 图7示出了逻辑回归模型(面板A)和图1所示的时间逻辑回归模型(面板B)在72小时的时段内的实例输出;

[0090] 图8是针对九个受试者中的每一者示出时间模型、逻辑回归模型和时间逻辑回归模型中的每一者的布莱尔评分的直方图;

[0091] 图9针对九个受试者中的每一者示出了时间模型、逻辑回归模型和时间逻辑回归模型中的每一者的每个预测的可靠性曲线;

[0092] 图10是示出时间逻辑回归模型、逻辑回归模型和时间模型的预料性能和结果与灵敏度的表;

[0093] 图11是示出对于时间逻辑回归模型、逻辑回归模型和时间模型的中的每一者在低风险预报阶段所花的时间的表;

[0094] 图12以图形示出对于时间逻辑回归模型、逻辑回归模型和时间模型中的每一者相

对于警告所花的时间绘制的真阳性率；

[0095] 图13A、13B和13C是癫痫发作的直方图，其分别表示针对任意周期阶段和持续时间的平均所得长度 $R=0$ 、 $R=0.5$ 和 $R=0.9$ ；

[0096] 图14A、14B和14C是示出在三个不同的时间周期内三个不同的受试者的癫痫发作发生的直方图；

[0097] 图15以图形示出了12个受试者的R值与一天、一周、两周和每月周期的周期持续时间之间的关系；

[0098] 图16以图形示出了十五个受试者的癫痫发作基于气温而发生的概率；

[0099] 图17以图形示出了十五个受试者的癫痫发作基于气温而发生的概率；

[0100] 图18以图形示出了十五个受试者的癫痫发作基于湿度而发生的概率；

[0101] 图19以图形示出了十五个受试者的癫痫发作基于风速而发生的概率；

[0102] 图20以图形示出了十五个受试者的癫痫发作基于降雨而发生的概率；

[0103] 图21以图形示出了使用环境状况来预测癫痫发作概率的效果；

[0104] 图22以图形示出了使用睡眠数据来预测癫痫发作概率的效果；以及

[0105] 图23以图形示出了将测量的ECoG、天气和睡眠数据两者单独和组合地使用对癫痫发作预测的比较效果。

[0106] 图24是根据本公开的实施方案的癫痫发作预报系统的示意图；以及

[0107] 图25是例示图24中所示的癫痫发作预报系统的示意图。

具体实施方式

[0108] 本公开的实施方案提供了相对于影响具有癫痫发作的受试者或患者的概率的其他变量的来进行癫痫发作预料的概率方法，所述癫痫发作预料并入了关于癫痫发作发生的基本模式先验知识。具体地说，存在癫痫遵循周期性模式的大量证据，所述周期性模式调节在一天中某些时间的癫痫发作和癫痫发作易感性。最高癫痫发作可能性的时段在患者之间差异很大，但在个人层面上在许多年内保持一致。追踪和利用癫痫发作的时间模式呈现增强患者管理的令人兴奋的机会。这种患者特定的时序信息可以用来滴定治疗并提高癫痫发作预报系统的性能。

[0109] 除了利用患者特定的时间曲线来改进癫痫发作预测和预报系统之外，发明者已认识到天气状况也在患者特定层面上影响癫痫发作易感性。本公开的实施方案旨在通过考虑历史和当前环境状况（例如，温度）来提高癫痫发作预测的准确度。

[0110] 布莱尔评分

[0111] 将当前信任程度表示为可能性或概率（并且并入有先验信息）的预测方法是以概率贝叶斯认识论为基础。用于癫痫发作预料的传统评定度量是基于类别陈述-癫痫发作将发生或不会发生-并且不适合评定概率预测。然而，实际上，大脑可能进入高癫痫发作可能性状态，所述状态不一定终止于临床癫痫发作，从而挑战假阳性预料的传统定义。Brier (1950) 在气象界解决了评定概率预测的挑战，Brier引入了布莱尔评分来测量天气预测的概率误差。从Brier的开创性工作以来，气象学家们花费了几十年来细化预测‘优良’的属性，并开发度量来测量这些不同的属性。

[0112] 对癫痫发作预料的评定可以通过使用来自天气预测的技术应用额外的概率度量

而受益。与机会结果相比,评定癫痫发作预料性能存在一些方法。然而,这些方法是基于类别而不是概率预料。

[0113] 因此,术语‘预测’和‘预料’将用于区分关于癫痫发作是否将在某个未来窗内发生的概率陈述和类别陈述。不幸的是,最终的类别预料是最临床相关的结果。然而,通过首先优化预测性能的方面来改进预料算法也可以是可能的,并且甚至是优选的。

[0114] 布莱尔评分测量连续概率预测与观察到的癫痫发作率之间的差异,而不需要进行明确的预料。布莱尔评分评定连续记录时段内的任意长序列的连续预测,从而提供极佳的框架来评定和比较预料模型而无需额外的可调参数,诸如真阳性率和假阳性率。最小化可调参数的数量降低样本内优化的风险,从而增大观察到的结果将推广到未来数据的置信度。

[0115] 布莱尔评分之前已用于评估癫痫发作预测。然而,除非可获得大量观察数据,否则对于罕见事件预测来说是难以实施的。之前的癫痫发作预料结果是基于来自经历术前监测的患者的短期(通常是一周)记录,并且这种受限制的时间跨度不足以构建癫痫发作可能性的患者特定的模型。此外,装置植入和住院存在急性效应和亚急性效应,这意味着短期数据不能提供用于构建可植入预料算法的可靠的测试案例情形。

[0116] 如下文将更详细地论述,本公开的实施方案利用来自先前研究的在900天的总时段内测量的长期数据进行算法训练,并且利用2879天的数据进行测试,以评估发明人开发的新颖的患者特定的预测模型。这个记录持续时间提供评估这些新颖的概率癫痫发作预测方法的极佳机会。大量测试数据提供所论述的预料模型不仅仅针对少量癫痫发作优化的置信度。相反,所得分析呈现用于基于患者特定的时间信息、患者特定的环境信息和患者特定的睡眠信息中的每一者和全部来更新癫痫发作预测的概念验证。

[0117] 方法

[0118] 用于开发本文中描述的方法中的一些的数据是从可植入癫痫发作警告装置的临床试验收集的,所述临床试验在Cook等人,2013(Prediction of seizure likelihood with a long-term,implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy:a first-in-man study.The Lancet Neurology 2013;12(6):563-71)中进行了报告,其内容在此以引用的方式整体并入。该数据是从国际癫痫电生理由门户网站(ieeg.org)访问的。

[0119] 该试验的所有受试者具有局灶性起始的癫痫发作,其中癫痫发作起始区是从预先存在的病例和神经成像识别的。将具有总共16个铂铱触点的颅内电极阵列植入在癫痫发作起始区周围。在400Hz下对皮层脑电图(ECoG)取样并将其无线地中继到外部便携式个人预报装置。使用专属检测方法使癫痫发作检测自动化。通过专家调查者借助来自手持式装置的音频记录和受试者的癫痫发作日志来证实所有检测。

[0120] 将癫痫发作分类为临床的(1类)或临床等效的(2类)。1类事件与临床症状相关联;2类事件没有证实的临床症状,但在脑电图上与临床癫痫发作不可区分。基于ECoG的相似性,将2类癫痫发作视为对于开发癫痫发作预料方法是相关的,并且在本文中等效地对待1类和2类癫痫发作。另外,在Cook等人(2013)的研究中检测到亚临床(3类)癫痫发作,但在开发本公开的实施方案中描述的算法方法时排除这些。3类事件在临床上不明显并且具有与1类和2类事件不同的脑电图标志。在分析之前,使用零相位二阶巴特沃斯带通滤波器在

1Hz 到140Hz之间对ECoG进行滤波。

[0121] 图1是概述根据本公开的实施方案的生成和评估预测模型的方法的示意图100。使用从上文论述的临床试验 (Cook等人, 2013) 获得的历史数据102来实施所述方法。

[0122] 对于每个受试者, 由于从装置植入得到的信号被破坏, 因此在分析时扣除在那些试验中记录的前一百天104的数据。将第二个一百天数据 (训练阶段数据106) 用于算法设计阶段以生成癫痫事件的事件曲线110, 而且还训练逻辑回归分类器112。从200天开始的剩余数据 (评估数据108) 用于更新 (步骤114) 使用训练阶段数据106生成的时间曲线110, 所述剩余数据对于每个受试者范围是从六个月到一年以上的连续记录。评估数据108还用于评估三个模型112、114、116中的每一者的前瞻性预测性能。更新后的时间曲线111用于生成时间概率模型114。然后时间概率模型114与逻辑回归模型112组合以生成时间逻辑回归模型116。

[0123] 使用质量度量118来评估三个模型中的每一者-组合的时间逻辑回归116、仅逻辑回归112和仅时间概率114。预测模型输出癫痫发作将在接下来的30分钟内 (发作前期时段) 发生的概率, 并且每30秒进行一次预测 (60秒的滑动窗具有50%的重叠)。

[0124] 概率模型112、114、116是仅使用前导癫痫发作 (即, 癫痫发作之前为至少5小时的五癫痫发作间隔) 生成的。选择在100天训练阶段106期间具有10次或更多次前导癫痫发作的受试者以进行研究, 从而得到总共九个受试者。这些受试者在100天的训练阶段106内具有平均38次前导癫痫发作, 并且在剩余评估时段108期间具有平均 116次前导癫痫发作。图2中提供了受试者经历的癫痫发作的总次数的分类。参考该图, “设计癫痫发作”是在训练阶段106发生的前导癫痫发作 (括号中是总次数), 并且“测试癫痫发作”是在评估时段108期间发生的前导癫痫发作 (括号中是癫痫发作的总次数)。“测试持续时间”栏提供每个受试者的评估时段108的持续时间。基线发作前期率栏是指在测试时段期间发作前期数据的百分比 (基于每次癫痫发作之前的30分钟的发作前期时段)。

[0125] 逻辑回归模型

[0126] 再次参考图1, 对从100天算法训练阶段106获得的数据的选定片段训练逻辑回归分类器120。数据是选自发作间和发作前期时段。发作前期时段被定义为范围从前导癫痫发作之前的31分钟到1分钟的30分钟的窗。将发作间片段选择为至少六个小时没有癫痫发作 (之前或之后) 的30分钟时段。使发作间片段的数量与发作前期片段的数量匹配, 从而给出平滑的训练数据集。平滑的训练数据可以导致模型偏向过度识别的发作前期片段。这种偏差可以通过使逻辑回归截距移位来调整。

[0127] 然后将通过滤波 (例如, 使用二阶零相位巴特沃斯滤波器在1Hz 到140Hz之间的带通滤波) 预处理的ECoG数据转换为每个通道的可能特征向量。特征在10s的滑动窗内被计算, 以5s的增量前进 (图1, 122)。特征类似于 (Cook等人, 2013) 中描述的原始NeuroVista临床试验中使用的特征, 其内容以引用的方式整体并入本文中。具体地说, 使用五个特征: 线长度和四个不同频带 (8-16Hz、16-32Hz、32-64Hz 和64-128Hz) 下的能量。线长度由下式给出

$$[0128] \quad L = \sum_{k=t-1999}^t |x(k-1) - x(k)|,$$

[0129] 其中 $x(t)$ 是时间 t 时的ECoG信号。针对16个电极通道中的每一者计算特征,从而得到总共80个可能特征($16 \times 5 = 80$)。从80个可能特征中,通过获得在训练子集内具有最高相对熵(Kullback-Leibler距离)的特征(使用MATLAB(RTM)函数rankfeatures)来选择最终的16个的集合(图1,124)。然后通过60s移动窗内取平均(图1,126)来使特征平滑。

[0130] 对于每个受试者,将平滑和标记的特征向量120的整个集合分派到按时间排序的训练(90%的数据)和测试(10%的数据)子集128、130中。重复分割10次(按顺序选择子集而没有替代)以评定平均性能(10折交叉验证)(图1,132)。然后使用训练特征向量来拟合逻辑回归函数的权重。

[0131] 被训练以输出特征向量 x 是发作前期($S=1$)的概率的逻辑回归模型由下式给出

$$[0132] \quad P(S=1|X) = \frac{1}{1 + \exp(w_0 + \sum_{i=1}^N w_i X_i)} \quad (1)$$

[0133] 其中 $n=16$ 和并且 w_0 是偏差(截距)。权重 $w=[w_0, \dots, w_N]$ 是使用具有L1正则化的迭代重加权最小二乘法从训练数据知晓的,所述方法在Lee等人的“Efficient L1 regularized logistic regression”.Proceedings of the National Conference on Artificial Intelligence;2006;2006.401页中进行了描述,其内容在此以引用的方式整体并入。

[0134] 为了验证逻辑回归分类器的性能,针对交叉折叠验证的每个阶段为测试子集128计算曲线下面积(AUC)134。在所有情况下,验证给出高于机会性能。因此,使用从100天训练时段获得的所有发作前期和发作间特征向量来训练最终的逻辑回归分类器。使用剩余数据(200天之后的)以前瞻性方式评估最终的逻辑回归分类器。

[0135] 时间概率模型

[0136] 针对每个受试者基于其在100天算法训练阶段106期间的癫痫发作时间(24小时UTC时间内)来建立时间曲线110。使用核密度估计从癫痫发作时间的直方图估计概率密度函数。最初,通过确定昼夜节律(即,在一天中24小时时间段内癫痫发作时间的分布)来建立时间曲线110。由于一天中的时间是周期性变量,因此循环正态(冯·米塞斯)分布用作估计核。冯·米塞斯分布由下式给出

$$[0137] \quad f(x|\mu, \kappa) = \frac{\exp(\kappa \cos(x - \mu))}{2\pi I_0 \kappa}, \quad (2)$$

[0138] 其中 I_0 是零阶修正贝塞尔函数。参数 μ 和 $\frac{1}{\kappa}$ 类似于正态分布的均值和方差。估计的概率密度由下式给出

$$[0139] \quad \hat{p}(x) = \frac{1}{K \sum_{i=1}^N f(x|\mu_i, \kappa)}, \quad (3)$$

[0140] 其中 N 是核的数量, μ_i 是第 i 个核的中心并且 κ 调节估计核的宽度(宽度与 $\frac{1}{\kappa}$ 成正比)。K是由下式给出的归一化常数

$$[0141] \quad \int_0^{24} \sum_{i=1}^N f(x|\mu_i, \kappa) dx, \quad (4)$$

[0142] 其确保 $\hat{p}(x)$ 下面积等于1。 K 可以例如使用MATLAB (RTM) 中的 `trapz`函数来在数值上估计。

[0143] 尽管在上述实施方案中,核密度估计用于细化概率密度函数,但在其他实施方案中,可以跳过该步骤并且在没有核密度估计的情况下生成概率密度函数。

[0144] 为了估计癫痫发作在任何特定小时(假设箱宽为一小时)发生的概率,使用24个核,其中均值 $\mu=0, \dots, 23$ 并且设置 $\frac{1}{\kappa}=0.6$ 。可以假设均匀的先验。然后,可以通过对总和重新加权来迭代 $\hat{p}(x)$ 的计算,使得每个核对 $\hat{p}(x)$ 的贡献与该小时内的癫痫发作次数成正比,

$$[0145] \quad \hat{p}(x) = \frac{1}{K \sum_{i=1}^N W_i f(x|\mu, \kappa)}, \quad (5)$$

[0146] 其中对于在第*i*小时内的 n_i 次癫痫发作, $W_i = \frac{n_i}{N}$ (注意,假设均匀的先验等效于假设最初对于所有 $i, n_i=1$)。该迭代计算使得能够在每次癫痫发作之后更新110概率密度函数,从而提供对时间曲线114的渐进估计。如上文所提到,最初从箱宽为一小时的直方图(即,对于昼夜周期为24个核)建立概率函数,箱宽决定模型的时间灵敏度。应了解,在其他实施方案中,可以将箱宽选择为不同的持续时间,例如, 30分钟以提高模型的时间灵敏度或2小时以降低时间灵敏度。

[0147] 除了或替代于估计昼夜(24小时)周期内的癫痫发作次数的概率密度函数,可以估计在比昼夜时间段更长(超昼夜)或更短(次昼夜)的不同时间段内的一个或多个额外概率函数。例如,可以对癫痫发作概率建模所在的时间段可以包括周、月、年等。用于估计昼夜周期的概率密度函数和癫痫发作概率的以上技术可以用于生成任何其他时间段内的类似函数和概率。

[0148] 如上文所提到的,可以将箱宽选择为任何合适的持续时间。例如,一天的箱宽可以用于一周(7天)或一个月周期。

[0149] 昼夜逻辑回归

[0150] 通过迭代地更新逻辑回归分类器120的权重来组合逻辑回归112 与时间114模型。权重更新是基于在给定一天中的时间的情况下癫痫发作发生的概率的受试者特定的估计(由以上等式5给出)。时间逻辑回归模型可以如下表示

$$[0151] \quad P(S=1|X) = \frac{P(X|S=1)P(S=1)}{P(X|S=1)P(S=1) + P(X|S=0)P(S=0)}$$

$$= \frac{1}{1 + \exp\left(\log \frac{1-P_S}{P_S} + \log \frac{P(X|S=0)}{P(X|S=1)}\right)} \quad (6)$$

[0152] 其中 P_S 表示癫痫发作在该小时内发生的先验概率(由等式5给出)。

[0153] 为了更新逻辑回归模型的先验概率,从等式6可以看出可以将 w_0 重新计算为 w_0' ,其中

$$[0154] \quad w_0' = w_0 - \log\left(\frac{P_S}{1-P_S} \frac{1-P_S'}{P_S'}\right). \quad (7)$$

[0155] 其中 P_S 是从训练数据(被标记为发作前期的训练数据的部分)推断的先验,并且 P'_S

是将要使用的先验。可以每小时(或其他时间段)应用该更新以反映基于一天中的时间的癫痫发作的概率。

[0156] 性能评定

[0157] 一系列度量用于性能评定,其中每一者解决不同的问题。在算法验证期间,使用接收者操作特性(曲线下面积AUC)来评定性能。AUC 解决逻辑回归分类器区分发作间和发作前期数据的能力。额外测量用于评估前瞻性性能。

[0158] 以下度量用于测量概率预测质量:

[0159] 可靠性曲线:事件的预测概率与其观察到的频率对应得有多好?

[0160] 布莱尔评分:概率预测误差的量值是什么?

[0161] 布莱尔技巧评分:不同概率预测的相对技巧或性能是什么?

[0162] 调查预料质量的更传统的观点需要用于每个预测模型的额外预料规则。高概率和低概率阈值用于触发高风险和低风险警告,如 Snyder DE等人“The statistics of a practical seizure warning system.”, Journal of neural engineering 2008;5(4):392中所概述,其内容在此以引用的方式整体并入。由阈值交叉触发的警告在 τ_w 开启, τ_w 被设置为30到60分钟之间的持续时间。对于被视为真阳性的警告,需要高风险癫痫发作指示符在癫痫发作之前至少5分钟(τ_{wo})开启。相同的要求适用于被视为真阴性的低风险癫痫发作指示符。

[0163] 然后应用以下度量:

[0164] 安全时间:可以确保患者为低风险状态而没有癫痫发作发生的最大时间量是多少?

[0165] 预料灵敏度:正确地识别出在高风险时段期间发生多少次癫痫发作?

[0166] 高于机会的灵敏度提高:考虑警告花费的时间长度,高风险警告灯有多少价值?

[0167] 布莱尔评分

[0168] 为了计算布莱尔评分,首先将癫痫发作可能性的预测量化为概率箱(通常为0-10%等等直到90%-100%)。量化步骤大小反映装置的有意义的增量并且受发生的癫痫发作的次数限制。在量化之后,将预测与观察数据进行比较,观察数据被编码为0或1(癫痫发作在接下来的30分钟发作前期时段内发生或不发生)。量化方法使得能够建构可靠性曲线,如以下章节中所论述。理想的布莱尔评分是0(对于每次癫痫发作的预测为100%),并且最差的可能评分是1。基本上,布莱尔评分测量每个预测内的均方误差;然而,更有用的分解由下式给出:

[0169] $BS = \text{可靠性} - \text{分辨率} + \text{不确定性}$ 。

[0170] 不确定性考虑癫痫发作的基线率。分辨率量化高于基线率的平均预料能力。可靠性描述在假如进行某种预测的情况下,预测概率与观察数据的接近程度,即真癫痫发作率。每一项通过下式计算:

[0171] $\text{可靠性} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N_f} n_i (f_i - b_i)^2,$

[0172] $\text{分辨率} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N_f} (b_i - b)^2,$

[0173] 不确定性 = $b(1-b)$ 。

[0174] 其中N是总预测次数(60s窗的次数), N_f 是预测箱的数量(使用10个),b是癫痫发

作的基线发作前期率(参见图2), b_i 是当预测在第 i 个箱中时的实际癫痫发作发生率, 并且 f_i 是第 i 个箱的平均预测, 并且 n_i 是在每个箱内进行的预测的次数。

[0175] 布莱尔技巧评分

[0176] 如果数据具有非常低的基线事件率(低不确定性), 则难以使用布莱尔评分来将不同的预测进行比较; 简单地预测较低概率可以大大地提高布莱尔评分。另外, 已示出始终预测恒定的小概率(癫痫发作的基线率)的朴素法因为癫痫发作的罕见性而给出令人印象深刻的布莱尔评分(Schelter等人, 2011b)。出于这个原因, 布莱尔技巧评分用于提供相对测量以进行性能比较。将布莱尔技巧评分计算为

$$[0177] \quad BSS = 1 - \frac{BS}{BS_{\text{参考}}},$$

[0178] 其中BS和BS参考是针对给定预测和某一参考预测的布莱尔评分。布莱尔技巧评分测量相对于参考的提高(其中1是理想的, 0示出没有提高, 并且负值指示比参考更差的性能)。

[0179] 为了基于癫痫发作时间的历史记录来明确地评估预测, 从替代预测得出布莱尔评分以作为参考。针对每个模型通过从与该模型进行的实际预测相同的分布随机地绘制概率来建构替代预测。以这种方式, 生成1000个替代预测以找到每个模型(组合的时间逻辑回归116、仅逻辑回归112和仅时间114)的平均布莱尔技巧评分。使用预测替代品处置将预测与常数基线模型进行比较的难度, 因为任何常数预测具有布莱尔技巧评分零。

[0180] 可靠性曲线

[0181] 可靠性曲线是用于布莱尔评分部件的有用的可视化工具, 其示出预测癫痫发作率对实际癫痫发作发生率的曲线。实际癫痫发作率由在发作前期时段发生的癫痫发作遵循每个预测的频繁程度确定。理想的可靠性曲线是对角线, 其中预测概率等于实际结果。

[0182] 癫痫发作预料

[0183] 为了验证时间加权的逻辑回归模型112在预料环境中的有用性, 还使用用于之前在上文提到的NeuroVista装置试验的相同度量来评估性能。为了计算这些统计, 有必要设置上限(下限)概率阈值以触发高(低)癫痫发作可能性预报时段。使用由(Cook等人, 2013)描述的相同的阈值触发方案并且过程是基于在上文提到的(Snyder等人, 2008)中描述的内容。对于可能的高风险阈值的范围, 计算警告花费的时间量 t_w 以及灵敏度 $S(t_w)$ 和高于机会的灵敏度提高 $S(t_w) - S_c(t_w)$, 其中 $S_c(t_w)$ 是时间匹配的机会的灵敏度。这些评定度量在数学上可以与癫痫发作预料特性相关, 癫痫发作预料特性由Winterhalder等人, “The seizure prediction characteristic: a general framework to assess and compare seizure prediction methods.”, *Epilepsy & Behavior* 2003; 4(3): 318-25概述, 其内容在此以引用的方式整体并入。高于机会的灵敏度提高将预料器的准确度与时间匹配的机会预料的性能进行比较(基于泊松过程), 因此对在高时间百分比内预料癫痫发作的方法罚分。 $S_c(t_w)$ 由下式给出

$$[0184] \quad S_c = 1 - \exp\left(-\lambda_w \tau_w + (1 - e^{\lambda_w \tau_{w0}})\right) \quad (8)$$

[0185] 其中 $\tau_{w0} = 5$ 分钟, τ_w 针对高风险癫痫发作指示符设置为40分钟并且针对低风险癫痫发作指示符(在30与60分钟之间)调节, 使得在安全预报时段内无癫痫发作发生(基于从

100天到200天的算法设计阶段期间的癫痫发作前期数据的评定), 并且 λ_w 是由下式给出的泊松比参数:

$$[0186] \quad \lambda_w = -\frac{1}{\tau_w} \log(1 - t_w) \quad (9)$$

[0187] 并且 t_w 是在高风险警告阶段花费的时间的百分比。

[0188] 还针对高于机会的灵敏度提高度量计算‘灵敏度显著优于机会性能’的假定的p值。可以将高于机会的灵敏度提高的p值计算为:

$$[0189] \quad p = \begin{cases} 1 - F_B(n - 1, N, S_C) + F_B(k, N, S_C), & S \geq S_C \\ 1 - F_B(k, N, S_C) + F_B(n, N, S_C), & S < S_C \end{cases} \quad (10)$$

[0190] 其中预测正确地识别总共N次癫痫发作中的n次, $S = \frac{n}{N}$ 是灵敏度, S_C 是高于机会的灵敏度提高, $k = 2NS_C - n$, 并且 F_B 是二项累积分布函数 (MATLAB中的binocdf)。

[0191] 对于低风险阈值, 调节预料水平 (在30到60分钟之间) 和阈值, 使得在所得安全预报时段 (在100天的训练阶段106期间测量的) 内将不发生癫痫发作。然后, 剩余数据108用于评估在安全中花费的时间 t_s , 以及在安全预报期间发生的癫痫发作的次数。

[0192] 应注意, 仅针对前导癫痫发作计算预料灵敏度。所有癫痫发作用于评估假阴性率。

[0193] 结果

[0194] 以下是关于上述所有三个模型112、114、116执行的上述性能评定的结果的论述。

[0195] 昼夜曲线

[0196] 图3示出了九个受试者中的每一者的癫痫发作相对于一天中的时间 (即, 在昼夜周期期间) 的光栅图以及从来自训练时段106的一天中的癫痫发作时间信息建构的时间 (昼夜) 概率分布。概率分布曲线示出为实线, 以及癫痫发作的实际时间分布 (虚线)。光栅图中的竖直线表示用以针对每个受试者生成时间概率分布的训练时段106的开始和结束。昼夜分布 (相对于一天中的时间的癫痫发作的概率) 在一百天训练时段106之后初始化, 然后在每次观察到癫痫发作时更新。图3 示出了对在一天中特定时间癫痫发作的概率的初始 (训练之后) 和最终 (在试验完成时) 估计。尽管对于每个受试者在每次癫痫发作之后更新概率函数, 但100天的训练时段106本身足以获得昼夜曲线的极佳近似。癫痫发作概率曲线的稳定性证明了可以在相对短的训练时段之后获得可靠的先验信息。

[0197] 分类器训练和验证

[0198] 图4示出了基于十折交叉验证之后的真阳性和假阳性发作前期检测率计算的针对每个受试者的平均AUC。所有受试者具有高于机会的AUC性能 (注意, 机会性能的AUC是0.5, 并且理想评分是1)。跨越九个受试者的平均AUC是0.79, 并且受试者中的两个的AUC 是0.90。关于逻辑回归分类器的合理基线性能是必要的以便证明使用一天中的时间的改进并不繁琐。

[0199] 如图5和图6所示, 发现为分类器选择的最终特征跨越10折交叉验证是相对稳定的, 但最重要的特征在受试者之间有所不同。图5 中所示的散点图紧紧地分布在对角线周围, 这指示特征排名不会跨越不同的数据验证子集发生急剧变化 (注意, 理想的对角线将表示特征排名不发生变化)。随时间过去的特征稳定性对于稳定的分类准确性是重要的。如图6所示, 基于每个特征在最终的16个特征的子集中出现的次数来推断特征相关性。注意, 存

在16个记录电极,并且特征可能在最终子集中出现的最大次数的10折交叉验证是 $10 \times 16 = 160$ 。对于九个受试者中的六个,线长度和高频率(64-128Hz)是高度相关的(对于线长度是受试者1、6和15,并且对于高频能量是受试者3、8和11)。较低频带中的能量就其对预料的重要性而言更均匀地分布。

[0200] 癫痫发作预测

[0201] 在200天之后的剩余的整天(即,剩余时段108的第一天)执行前瞻性情况中的预测和预料。图7示出了逻辑回归模型(面板A,顶部)和组合的时间逻辑回归模型(面板B,底部)在72小时的时段内的实例输出。每30秒进行一次预测(黑点),并且对于每个模型实例预料阈值示出为95%(灰星);但在稍后的预料分析期间,评估所有阈值。癫痫发作在图中由竖直线标示。可以看出,组合的时间逻辑回归模型(面板B)减少到高风险阈值中的错误阈值交叉的数量。

[0202] 图8给出了从由三个不同模型112、114、116进行的每个预测计算的布莱尔技巧评分(平均和标准误差)。最大可能评分是1。对于所有受试者,组合的时间逻辑回归示出了与替代数据相比的最大改进,并且表现显著优于所有其他模型。所有预测模型都表现优于朴素常数基线预测,朴素常数基线预测将给出布莱尔技巧评分0。

[0203] 图9示出了每个预测的可靠性曲线。理想地校准的预测是对角线(其中预测概率等于实际概率)。图中还示出了无可靠性线(每个图中用黑色箭头标示-等效于常数基线预测的校准水平),和无技巧线(对角虚线-布莱尔技巧评分不高于常数基线预测的点)。无可靠性(无技巧)线上方的预测示出了相比于常数基线预测的改进的校准(技巧)。图9还示出了用作锐度(在癫痫发作可能性的不同水平处进行多少次预测)的测量的预测直方图小图。应注意,仅时间预测不对高概率值进行预料。这反映周期性预测不能对罕见事件提供良好校准的事实,以及为了在临床上有用预测需要表现优于重复模型的直觉。

[0204] 为免存疑,预测主要在无技巧线下方的事实不证明预测模型是不良的。实际上,无技巧线突出显示了评估对非常罕见的事件的预测的难度,这是因为基线常数预测(始终预料非常低的癫痫发作机会)与现实紧密匹配,并且尽管对患者没有实际效用但仍提供合理的预测技巧。布莱尔技巧评分解决了这项挑战,示出了对于所有受试者的高于常数预测的改进,尤其是对于组合的时间逻辑回归模型(见图8)。

[0205] 另外,大多数受试者在可靠性方面表现优于常数预测(例外是受试者1、6和15)。受试者3示出了高预测技巧,并且受试者9、10和13示出了在高癫痫发作可能性方案内的某一技巧。此外,组合的时间逻辑回归模型(蓝线)对于除了受试者1、6和15之外的所有受试者具有优越的校准(较接近对角线)。

[0206] 从图9中的小图直方图可以看出,组合的时间逻辑回归预测更严重地向低癫痫发作概率倾斜。我们还应注意,非常不良的参与者(受试者1、6和15)都具有朝向高癫痫发作概率倾斜的逻辑回归模型(小图直方图,图9),这指示性能受假阳性损害。

[0207] 同样重要的是注意这些受试者周围的几个点。受试者1具有非常不同寻常的药物治疗方案。在最初的四个月算法设计阶段期间(在此期间没有启用警告灯),受试者每个月平均经历10次癫痫发作。在该时段之后,启用算法和警告灯。在之后的20个月时段期间,根据调查者指导并且除了其正常的药物治疗外,受试者响应于警告灯的激活而接受药物治疗。在该记录时段期间,受试者经历显著更少的癫痫发作,其中每个月平均5.2次癫痫发作

(使用Wilcoxon秩和检验 $p < 0.01$)。因此,对于受试者1,结果可以受假阳性(被药物治疗预防的癫痫发作)混淆。受试者6因为在算法交叉验证期间表现不足而不包括在(Cook 等人, 2013)试验中。在当前和先前研究中,受试者15具有低癫痫发作次数并且将相对高比例的时间花费在警告中。

[0208] 图10是示出来自Cook等人的试验(2013)的预料性能和结果与组合的时间逻辑回归模型116、仅逻辑回归112和仅时间114预测的灵敏度的表。列出的测试癫痫发作的次数是之前具有至少五小时的无癫痫发作间隔的癫痫发作。预料灵敏度值代表真阳性率,并且假阴性率由在安全预报时段期间发生的癫痫发作的次数表示。报告警告时间和安全预报时段以代替假阳性率和真阴性率,因为对于评估癫痫发作预料装置认为率不如警告时间有用。对于每个受试者在最高灵敏度下划线。

[0209] 从图10中所示的数据可以看出,对于除受试者1之外的所有受试者,新模型的灵敏度等于或大于原始试验。对于九个受试者中的八个,组合的昼夜逻辑回归模型示出了最高灵敏度,这指示基于一天中的时间的先验信息提高性能。

[0210] 图11示出了低风险预报阶段所花的时间(注意,除非用星号指示,否则在低风险预报阶段期间无癫痫发作发生)。对于所有受试者,仅时间112或组合的时间逻辑回归模型116在低风险阶段提供最多时间。在Cook等人(2013)的研究中,受试者中仅三个实现这种特征。因此,可以得出结论,使用癫痫发作时序对安全时间提供新的洞察。

[0211] 为了对一系列操作点使用时间加权来建立改进,绘制真阳性率与警告所花的时间 t_w ,如图12所示。通过探索所有可能阈值来获得警告的时间范围。以这种方式,绘制的曲线类似于接收者操作特性曲线,但绘制警告的时间而不是假阳性率。

[0212] 针对每个受试者在高于机会的最大灵敏度($S-S_c$)下测试预料灵敏度。这些真阳性率范围从49%到91%,从而证明对于大多数受试者有良好的前瞻性性能结果。针对除受试者3和受试者6之外的所有受试者通过组合的时间逻辑回归模型116来获得最大灵敏度(其中逻辑回归模型114具有最佳性能)。此外,对于大多数受试者,组合的时间逻辑回归模型116在前瞻性装置的整个操作频谱上具有优越的性能(图12中的最高曲线)。例外是受试者13,其中组合的时间逻辑回归模型116仅在最大值处而不是整个范围内具有最佳性能。

[0213] 以上结果证实在癫痫发作的预测模型中包括患者特定的时间信息的预料益处。对于大多数受试者,时间(尤其是昼夜)模式是明显且一致的。本文中描述的实施方案使得任意(患者特定的)时间模式能够与任何形式的概率预料(不限于逻辑回归)组合,并对逻辑回归分类器的预料结果提供明显的改进。

[0214] 从这些结果可以看出,本文中描述的将时间信息包括在预料中的新颖方法与纯粹基于EEG的逻辑回归相比并且与来自Cook等人(2013)的研究的结果相比时导致优越的预测和预料质量。所有受试者证明临床预料性能显著优于机会泊松预料(见图12)。此外,图10所示的时间匹配的灵敏度结果证明用于原始试验的信号特征可以提供许多年内的可比的预料性能(而先前报告的结果是基于4个月时段)。

[0215] 对于所有患者,组合的时间逻辑回归模型116示出了在概率测量(布莱尔技巧评分和校准)方面优于仅逻辑回归114和仅时间112模型的性能。组合的时间逻辑回归模型116还在实际临床使用情形中为大多数受试者提供最佳预料性能。总体来说,已发现使用时间信息提高预测准确度,而不管高度患者特定的时间分布的精确形状如何。此外,时间信息在

通知患者低风险时段方面提供额外益处。

[0216] 高于机会的最大改进下的灵敏度性能范围从49%到91% (见图12), 这证明对于某些受试者具有极佳性能。在原始操作点(基于警告的时间)处, 预料灵敏度范围从45%到76%, 与对相同数据集的先前预料算法 (Cook等人, 2013) 相比更高。在包括时间模式的情况下为更多患者并且在更长时段内实现低风险预报阶段 (图11)。至关重要的是, 仅一个受试者在低风险预报阶段的前瞻性评估期间具有一次癫痫发作。该结果对于患者非常有意义, 因为知道安全时间有时甚至可以比知道癫痫发作风险的时间更有价值。对于大多数受试者, 组合的时间逻辑回归模型116在前瞻性植入装置的所有操作阈值上具有最佳预料灵敏度 (图12)。这个结果是重要的, 因为患者对装置特异度具有不同的要求, 装置特异度与他们准备在警告中所花的时间量相关。这些结果示出不管如何实施预测模型, 一天中的时间信息提高预料灵敏度。

[0217] 患者特定的时间周期

[0218] 如上文所提到的, 证据显示癫痫遵循周期性模式, 所述周期性模式在这些周期期间的某些时间缓和癫痫发作和癫痫发作易感性。由于易于在24小时的时段内监测癫痫发作, 因此在上文描述的实例中, 选择昼夜周期作为监测和预测癫痫发作的受试者时间周期。

[0219] 在其他实施方案中, 可以基于非昼夜 (次昼夜或超昼夜) 周期中的时间位置来预料癫痫发作。这些非昼夜时间周期可以独立地或结合其他时间预测使用以准确地预测在任何特定时间癫痫发作发生的概率。

[0220] 已发现与增大的癫痫发作概率相关联的时间周期的持续时间可以是患者特定的。换句话说, 任何特定受试者可以展现具有任意持续时间的时间癫痫发作概率周期。可以通过分析受试者的历史癫痫发作数据来确定这种时间周期的持续时间。

[0221] 可以分析患者数据来确定任意 (患者特定的) 周期的阶段和持续时间。对于每个患者, 可以将任何给定癫痫发作时间表示为具有某一任意时段的周期的阶段。可以确定患者的所有癫痫发作的阶段的平均所得长度R。可以使用以下等式来计算平均所得长度R, 其为角分布的平均相位相干性:

$$[0222] \quad R = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N e^{i\theta} = 1 - CV$$

[0223] 其中 θ 是相对相位, N是数据集的样本数量, CV表示通过将相对相位角变换为复平面中的单位圆获得的角分布的圆方差。R将锁相程度量化为具有特定时段的周期。R具有在[01]中的值, 当且仅当遵从严格锁相条件时, 即所有癫痫发作精确地在给定周期的同一相位 (即, 对于昼夜周期仅在下午1点, 或对于28天周期仅在第4天) 发生, 则R达到值1。对于相位的均匀分布 (例如, 在一系列完全不同步的癫痫发作中), $R=0$ 。

[0224] 图13A、13B和13C分别示出了A) 与给定周期完全不同步的一系列癫痫发作 ($R=0$), B) 示出与给定周期有50%同步的一系列癫痫发作 ($R=0.5$), 和C) 示出与给定周期有90%同步的一系列癫痫发作 ($R=0.9$)。

[0225] 根据关于不同周期持续时间和阶段的R的以上计算, 可以确定患者特定的时间周期。图14A、14B和14C是针对上文提到的相应受试者11、7和6的癫痫发作直方图。图14A示出了受试者11具有较强的昼夜癫痫发作周期, 几乎所有癫痫发作在24小时期间 (昼夜周期)

的晚上8点与上午8点之间发生。图14B示出了受试者7具有每周癫痫发作周期,其中其癫痫发作的大部分在星期五或星期天发生。图 14C示出了受试者6具有四周周期,其中在该四周周期的第一周(第1 周)无癫痫发作发生。

[0226] 使用上述方法针对图10中列出和上文描述的Cook等人的试验 (2013) 的每个受试者(1、2、3、4、6、7、8、9、10、11、13、15) 计算平均所得长度或R值。图15以图形示出了R值与一天、一周、两周和每月周期的周期持续时间之间的关系。每个子面板示出了针对给定时间周期(x轴)的受试者的R值(y轴)。重要(非随机)周期的存在通过菱形符号突出显示,水平线表示 $p>0.05$,这是针对跨越多个时间周期的比较校正的。每个受试者的统计上重要的周期(在每个子面板中圈出的)已呈现为识别峰值癫痫发作时间的圆形直方图(时间概率分布)。

[0227] 这些结果提供任意(患者特定的)时间模式的值尤其在与任何形式的概率预料(不限于逻辑回归)结合时预测癫痫发作的进一步证据,并且示出了可以使用这种时间周期取得逻辑回归分类器的预料结果的明显改进。

[0228] 还应了解,已经为某些患者识别多个不同的时间周期。在为给定受试者识别多个时间周期的情况下,可以组合每个时间周期内的癫痫发作概率分布以对该特定受试者的癫痫发作提供改进的整体预测。

[0229] 在上述实施方案中,将使用与受试者相关联的历史生理数据生成的概率模型与时间信息组合以生成时间加权的概率模型,所述时间加权的概率模型考虑受试者在一天中的任何特定时间(或来自前一癫痫发作的时间)具有癫痫发作的概率。然而,发明者已认识到,替代于或除了使用时间概率模型来对生理概率模型加权,还可以使用与癫痫发作概率相联系的其他数据来对这种生理概率模型加权。

[0230] 环境数据

[0231] 具体地说,发明者已认识到,还可以使用环境数据来对使用与受试者相关联的生理数据生成的概率模型加权。例如,已发现天气状况与癫痫患者癫痫发作的可能性之间的相关性。

[0232] 图16以图形示出了在给定澳大利亚墨尔本的气温的情况下癫痫发作发生的概率(或可能性)。y轴上的癫痫发作概率由概率(癫痫发作 | 温度),即在给定温度下(x轴)具有癫痫发作的条件可能性给出。每个子面板示出了在NeuroVista试验(上文提到的)中基于十五个患者中的每一者生成的数据。从这些直方图可以看出,在癫痫发作的概率与温度之间存在很强的关系,其中一些患者对高温较敏感并且其他患者对低温较敏感。

[0233] 图17示出了在给定澳大利亚墨尔本的气温的情况下癫痫发作发生的概率。每个频率箱含有相等天数(第一箱为最冷的10%天并且最后一箱表示最温暖的10%天)。箱边缘是基于百分位(不是绝对温度)计算的。每个子面板示出了基于Cook等人的试验(2013)(上文提到的)中的十五个患者中的每一者生成的数据。再次可以看出,在癫痫发作的概率与温度之间存在很强的关系,其中一些患者对高温较敏感并且其他患者对低温较敏感。例如,可以看出受试者13在较温暖的天气更易感癫痫发作,而受试者7在较冷的天气更易感癫痫发作。

[0234] 图18示出了在给定澳大利亚墨尔本的湿度的情况下癫痫发作发生的概率。每个频率箱含有相等天数(第一箱为湿度最小的10%天并且最后一箱表示湿度最大的10%天)。箱边缘是基于百分位(不是绝对湿度)计算的。每个子面板示出了基于Cook等人的试验

(2013) (上文提到的) 中的十五个患者中的每一者生成的数据。可以看出, 在癫痫发作的概率与湿度之间存在一些很强的关系, 其中一些患者对高湿度水平较敏感并且其他患者对低湿度水平较敏感。例如, 可以看出受试者6在较高的湿度水平期间更易感癫痫发作, 而受试者8在较低的湿度水平期间更易感癫痫发作。

[0235] 图19示出了在给定澳大利亚墨尔本的风速的情况下癫痫发作发生的概率。每个频率箱含有相等天数 (第一箱为风速较低的10%天并且最后一箱表示具有最高风速的10%天)。箱边缘是基于百分位 (不是绝对温度) 计算的。每个子面板示出了基于Cook等人的试验 (2013) (上文提到的) 中的十五个患者中的每一者生成的数据。可以看出, 在癫痫发作的概率与温度之间存在一些很强的关系, 其中一些患者对高风速较敏感并且其他患者对低风速较敏感。例如, 可以看出受试者1、5、13和15在高风速时段期间更易感癫痫发作, 并且受试者6看起来在中等风速时段期间更易感癫痫发作。

[0236] 图20示出了基于澳大利亚墨尔本的降雨的实例的癫痫发作发生的概率。每个子面板示出了基于Cook等人的试验 (2013) (上文提到的) 中的十五个患者中的每一者生成的数据。可以看出, 在癫痫发作的概率与该特定日子的降雨之间存在一些很强的关系, 其中一些患者在下雨的日子具有相对高的癫痫发作概率, 一些患者在不下雨的时候具有相对高的癫痫发作概率, 并且一些患者不管在特定日子是否下雨都具有基本上相同的癫痫发作概率。例如, 可以看出受试者1、4、5、8、9、11、13、14和15在没有雨的时段期间更易感癫痫发作, 受试者12看起来在有雨的日子更易感癫痫发作, 并且受试者2、6和10看起来有些不受降雨日子影响。

[0237] 图21示出了在预测癫痫发作概率时考虑天气状况的效果。示出了Cook等人的试验 (2013) (上文提到的) 中的十五个患者中的受试者3、6、8、9、10、11、13和15的条形图。条高度表示背景 (发作间) 概率相比于癫痫发作前期 (发作前期) 数据的比率 (期中数据是从癫痫发作之前 (发作前期) 或远离癫痫发作 (发作间) 取样的数据的10分钟片段)。较高比率指示使用该模型发作前期数据与发作间数据差异更大, 从而表明较好的分离性和改进的预料值。在每个条形图中, 示出三个条, 即ECoG、天气和ECoG与天气的组合。ECoG表示仅从ECoG信号特征 (例如, 尖峰) 得出的癫痫发作概率。天气表示从环境数据, 具体地说是湿度、温度、降雨和风速的贝叶斯组合得出的癫痫发作概率。ECoG与天气的组合表示从ECoG与环境数据的贝叶斯组合得出的癫痫发作概率。可以看出, 对于所示的所有七个受试者, 添加环境考虑增大了本文中描述的方法和设备的预料能力。

[0238] 因此, 在一些实施方案中, 与上文描述的用于生成时间概率分布的方法等效的方法可以用于生成受试者特定的环境 (例如, 温度、湿度、风和/或雨) 概率分布, 所述受试者特定的环境概率分布定义受试者基于受试者的位置处的环境 (例如, 温度、湿度、风和/或雨) 而具有癫痫发作的相对概率。然后环境概率模型可以用于使用与上文描述的使用时间概率函数进行加权的方法类似的方法来对使用生理数据生成的概率模型加权。环境概率模型可以与一个或多个时间概率模型组合以进一步提高为特定患者预测的准确度。组合的概率模型可以与一个或多个逻辑回归模型 (或类似者) 进一步组合以进一步提高这类预测的准确度。

[0239] 睡眠数据

[0240] 发明者已认识到, 还可以使用睡眠数据来对使用与受试者相关联的生理数据和/

或环境数据生成的概率模型加权。例如,已发现睡眠模式的特征与癫痫患者癫痫发作的可能性之间的相关性。

[0241] 图22示出了使用患者(受试者10)的睡眠模式的特征来预测癫痫发作概率的比较好的预料能力。使用ECoG观察并分析睡眠模式以在24小时周期内确定患者的a)睡着的时间,b)醒着的时间,和c)睡眠深度。条高度表示背景(发作间)概率相比于癫痫发作前期(发作前期)数据的比率(期中数据是从癫痫发作之前(发作前期)或远离癫痫发作(发作间)取样的数据的10分钟片段)。较高比率指示使用该模型发作前期数据与发作间数据差异更大,从而表明较好的分离性和改进的预料值。还示出了从a-c的贝叶斯组合得出的所有三个(a-c)的组合(标记为“组合”)的预料能力。

[0242] 图23提供了ECoG、天气和ECoG与天气、睡眠、天气与睡眠的组合、ECoG与睡眠的组合、ECoG、天气与睡眠的组别的预料能力的比较。可以看出,将睡眠与ECoG单独和天气单独中的每一者组合使用时以及与ECoG和天气两者组合使用时提供预料能力的提高。

[0243] 因此,在一些实施方案中,与上文描述的用于生成时间概率分布的方法等效的方法可以用于生成受试者特定的睡眠概率分布,所述受试者特定的睡眠概率分布定义受试者基于受试者的睡眠状况而具有癫痫发作的相对概率。然后这种睡眠概率模型可以用来使用与上文描述的用于使用时间概率函数进行加权的方法类似的方法来对使用生理数据生成的概率模型加权。睡眠概率模型可以与一个或多个时间概率模型和/或一个或多个环境概率模型组合以进一步提高为特定患者预测的准确度。组合的概率模型可以与一个或多个逻辑回归模型(或类似者)进一步组合以进一步提高这类预测的准确度。

[0244] 癫痫发作预报系统

[0245] 现在将描述上述方法的实际应用。具体地说,用于癫痫发作预测的以上方法可以由癫痫发作预报系统使用以向受试者预报他们将在特定时间框架期间经历癫痫发作的概率。在所描述的实施方案中,提供用于记录和处理与受试者经历的癫痫事件相关的生理信息和与那些事件相关联的时间信息两者的系统。还实施概率预测(诸如上文描述的概率预测)以提供癫痫发作预报系统,所述癫痫发作预报系统向受试者提供关于癫痫发作的前瞻可能性的信息,使得其可以采取必要的行动来预防这类事件或在癫痫发作起始之前使其自身为安全的。

[0246] 图24中示出了根据本公开的实施方案的实例癫痫发作预报系统200。系统200包括处理单元202、测量单元204、一个或多个输出装置206和任选地一个或多个输入装置208。处理单元202包括中央处理单元(CPU)210、存储器212、与CPU210和存储器212中的一者或多者通信地耦合的输入/输出(I/O)总线214。

[0247] 测量单元204耦合到用于记录生理数据的一个或多个装置。可以耦合到测量单元204的测量装置可以包括(但不限于)EEG监测装置216、心率监测器218、汗液传感器220、加速度计222(或类似的运动检测器)以及温度和/或湿度传感器223。可以耦合到测量单元204的测量装置的其他实例包括血压监测器、血糖监测器、皮质醇传感器和陀螺仪等。

[0248] EEG监测装置216可以包括各自包括一个或多个电极的一个或多个电极引线。这类引线可以植入在颅内(颅内EEG)和/或位于头外部。植入在颅内的引线可以放置在大脑的表面上和/或植入在大脑组织内。EEG监测装置216的引线在使用中可以被配置为记录受试者的大脑中的神经结构处的神经活动。

[0249] 测量单元204可以包括用于处理从一个或多个测量装置216、218、220、222、223接收的信号的一个或多个放大器和/或数字信号处理电路。根据上文描述的实施方案,这种信号处理电路可以包括例如用于对从一个或多个测量装置216、218、220、222、223接收的信号取样的取样电路以及用于对这些信号滤波的滤波器。测量单元还可以被配置为提取和处理从一个或多个测量装置216、218、220、222、223接收的信息。为此,测量单元204可以包括用以存储从一个或多个测量装置216、218、220、222、223接收的数据的存储器。

[0250] 除了从一个或多个测量装置216、218、220、222、223接收数据之外,系统200可以被配置为以本领域已知的任何方式从因特网接收关于本地天气预测或状况的数据。例如,系统200可以包括用于连接到有线或无线网络(诸如蜂窝式网络)的无线调制解调器或其他装置。系统200然后可以使用经由有线或无线网络接收的关于环境状况(例如,温度、湿度、降雨、气压、风速等)的信息来预测癫痫发作概率。

[0251] 在EEG用于癫痫发作预测和预料的情况下,测量单元204还可以结合信号发生器(未示出)使用以测量电极阻抗。测量单元204可以在测量单元202外部或集成在测量单元202内。一方面的测量单元204(和/或信号发生器)与另一方面的I/O总线214之间的通信可以有线的或可以经由无线链路,诸如经由电感耦合、WiFi (RTM)、蓝牙 (RTM) 或类似者。同样,测量单元204与一个或多个测量装置216、218、220、222、223之间的通信可以有线的或可以经由无线链路,诸如上文列出的无线链路。

[0252] 可以将电力从至少一个电源224供应到系统200的一些或所有元件。至少一个电源224可以包括电池,使得系统200的元件在植入到受试者中时可以独立于市电维持电力。

[0253] 在一些实施方案中,测量单元204的一些或所有功能可以使用处理单元202实施。在这种情况下,一个或多个测量装置216、218、220、222、223可以直接耦合到I/O总线214。

[0254] 一个或多个(任选)输入装置208可以包括但不限于键盘、鼠标、触控板和触摸屏中的一者或多者。一个或多个输出装置206的实例包括显示器、触摸屏、灯指示器(LED)、声音发生器和触觉发生器。输入和/或输出装置208、206可以被配置为向受试者提供反馈(例如,视觉、听觉或触觉反馈)。

[0255] 由一个或多个输出装置206提供的反馈可以包括关于受试者,尤其是测量单元204记录的信息与之相关的受试者的癫痫发作可能性的信息。这类信息可以包括癫痫发作概率、癫痫发作风险等级、关于风险提高的原因(例如,一天中的时间、天气状况等)的信息中的一者或多者。这类信息可以图形方式或通过使用听觉或触觉反馈(如上文所论述)来描绘。

[0256] 一个或多个输入装置208可以使得受试者能够确认经由一个或多个输出装置206提供的信息和反馈以及将数据输入到系统200中,所述数据然后可以用于改进对未来癫痫发作的预测。该信息可以包括与在癫痫发作期间的受试者症状有关的数据。这类信息可以用于证实或驳斥系统200之前进行的预料。

[0257] 为了监测一天中的时间以用于基于受试者的时间曲线来预测癫痫发作可能性的目的,处理单元202包括可操作以测量时间的12小时制或24小时制时钟。

[0258] 可以提供温度和/或湿度传感器223以监测温度和/或湿度以用于基于与受试者相关联的基于温度和/或湿度的概率模型来预测癫痫发作可能性的目的。

[0259] 在一些实施方案中,图24中示出的系统200中的一些或全部可以使用智能手机或

类似的数字装置(平板、计算机等)实施。图25示出了可以在上面实施系统200的示例性智能手机装置300。装置300包括可以用作图24的输入装置208和输出装置206两者的触摸屏显示器302。在图25所示的实施方案中,触摸屏302提供癫痫发作发生的概率的图形说明304,以及关于癫痫发作概率的书面信息306、癫痫发作风险等级308和关于风险提高的原因310的信息(如上文所论述)。另外,在触摸屏上提供按钮312以使得受试者能够输入关于已发生的癫痫发作的数据。听觉警告也可以在装置300上显示。

[0260] 在一些实施方案中,一个或多个测量装置216、218、220、222、223可以经由一个或多个有线或无线链路耦合到智能手机300。在这种情况下,测量单元204可以使用智能手机300实施。替代地,测量单元204可以与智能手机300分开。在这种情况下,测量单元204本身可以有线或无线地耦合到智能手机300。

[0261] 由于长期可植入记录装置的技术变得易于取得,因此使用个人化时间先验信息和概率度量可以使癫痫发作预料非常受益。

[0262] 本领域技术人员应了解,在不脱离本公开的较宽的总体范围的情况下,可以对上述实施方案进行各种变化和/或修改。因此,本实施方案应在所有方面视为说明性的而不是限制性的。

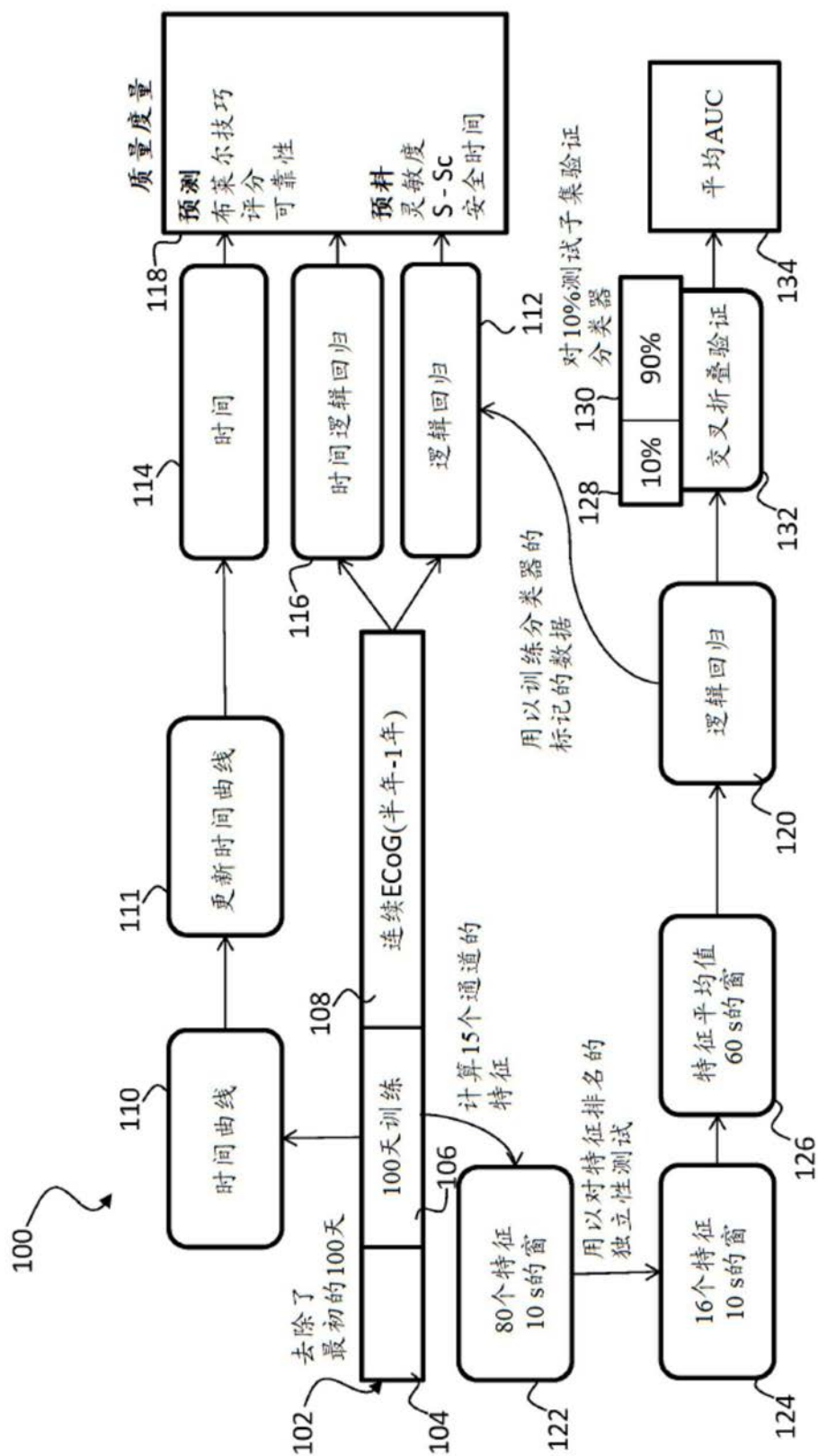


图1

受试者	设计癫痫发作	测试癫痫发作	测试持续时间(天)	基线发作 前期率
1	18 (27)	56 (93)	534	0.73%
2	4	23 (24)	427	0.23%
3	32 (87)	129 (238)	359	2.77%
4	11 (12)	2	23	0.36%
5	2 (3)	1	7	0.60%
6	18 (25)	21 (28)	126	0.93%
7	16 (116)	无法获得	0	无法获得
8	45 (64)	177 (245)	360	2.84%
9	44 (50)	102 (115)	193	2.50%
10	70 (208)	96 (267)	174	6.43%
11	26 (54)	186 (289)	448	2.68%
12	1	5	447	0.05%
13	63 (97)	242 (373)	469	3.32%
14	0	10 (12)	322	0.15%
15	22 (24)	36 (37)	216	0.72%

设计和测试时段期间的总癫痫发作。设计阶段癫痫发作是在100天到200天之间前导癫痫发作的次数(括号中是总癫痫发作, 其中不同)。测试癫痫发作包括在训练时段之后发生的前导癫痫发作(天数如所示)。基线发作前期率是指在测试时段期间发作前期数据的百分比(基于每次癫痫发作之前的30分钟的发作前期时段)。用粗体示出的受试者在训练和测试时段具有至少10次癫痫发作, 并且被选择用于进行研究

图2

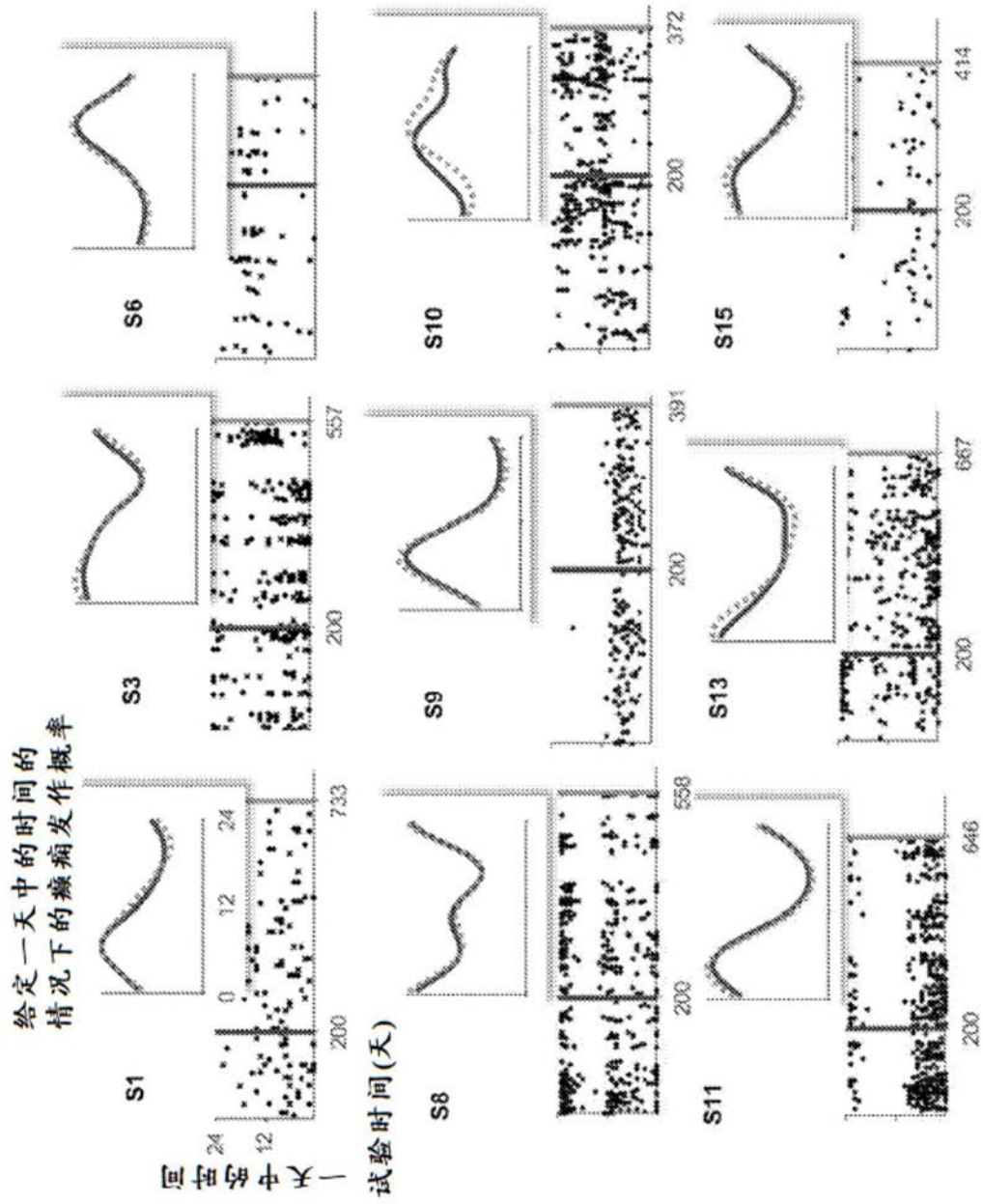


图3

受试者/患者	平均AUC
1	0.79
3	0.77
6	0.83
8	0.80
9	0.75
10	0.69
11	0.90
13	0.70
15	0.90

图4

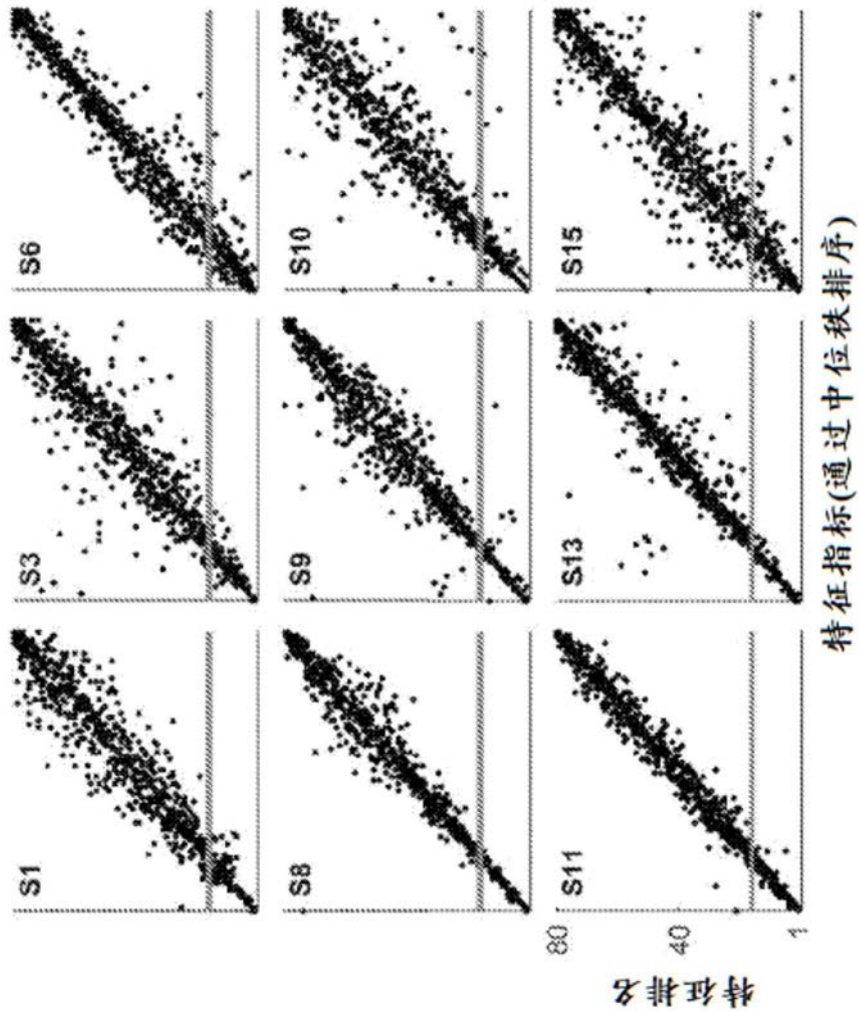


图5

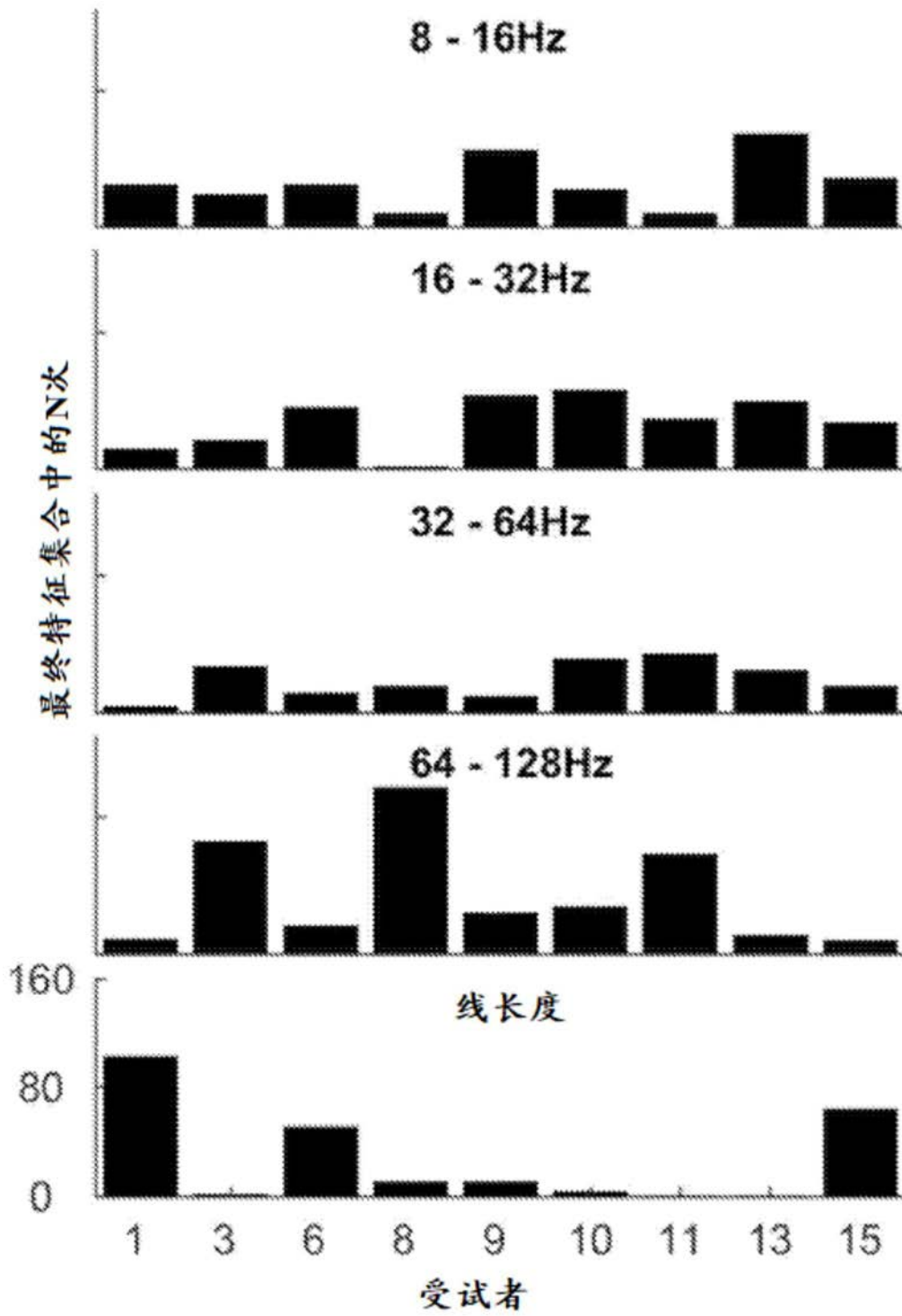


图6

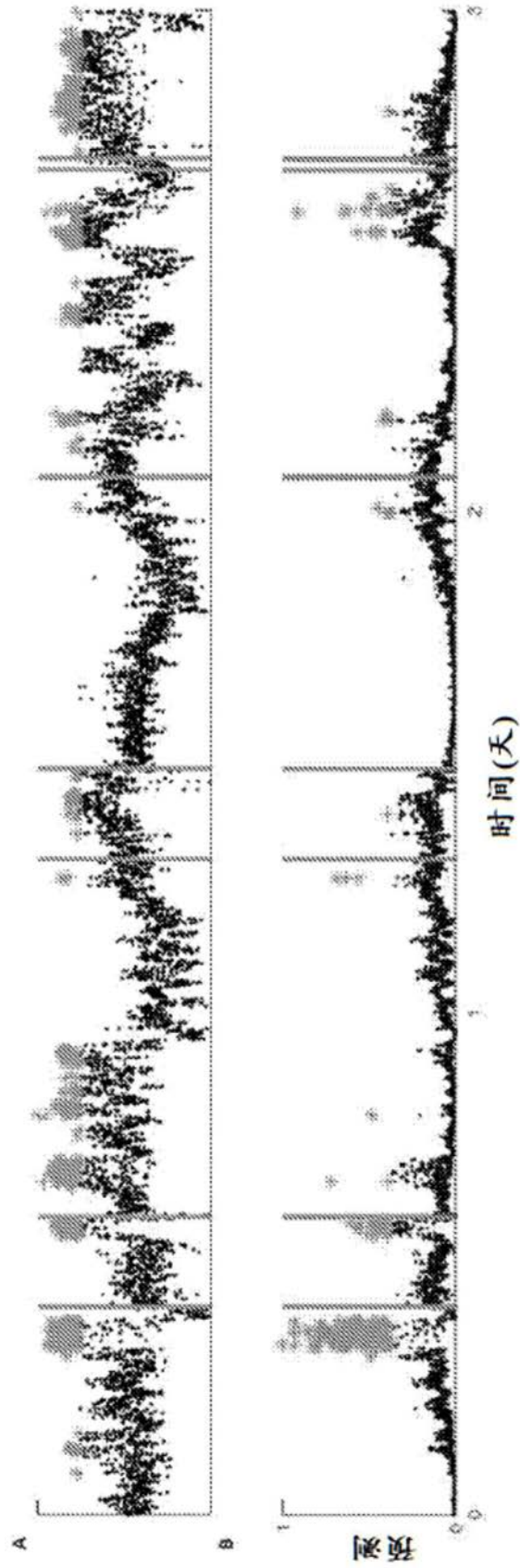


图7

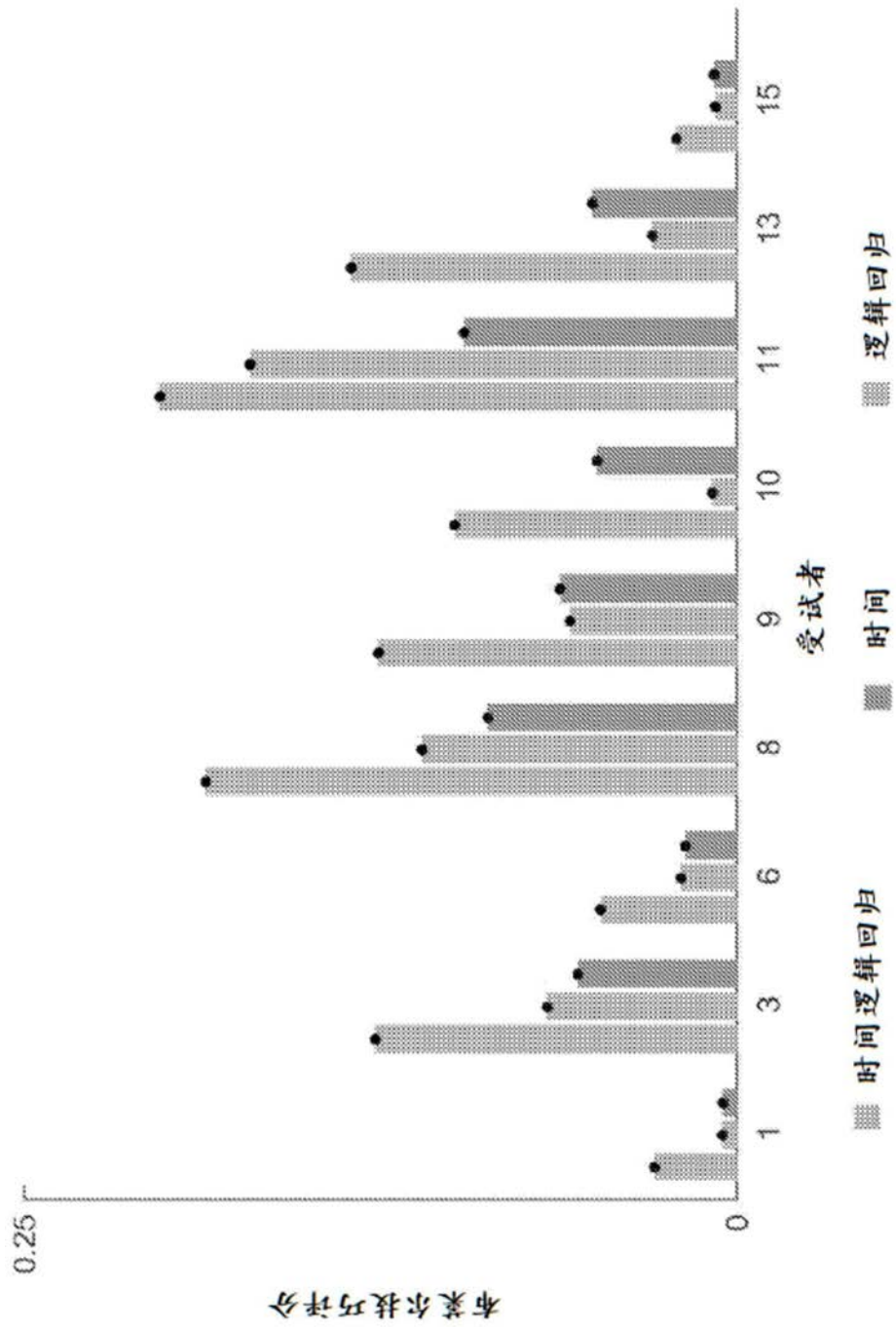


图8

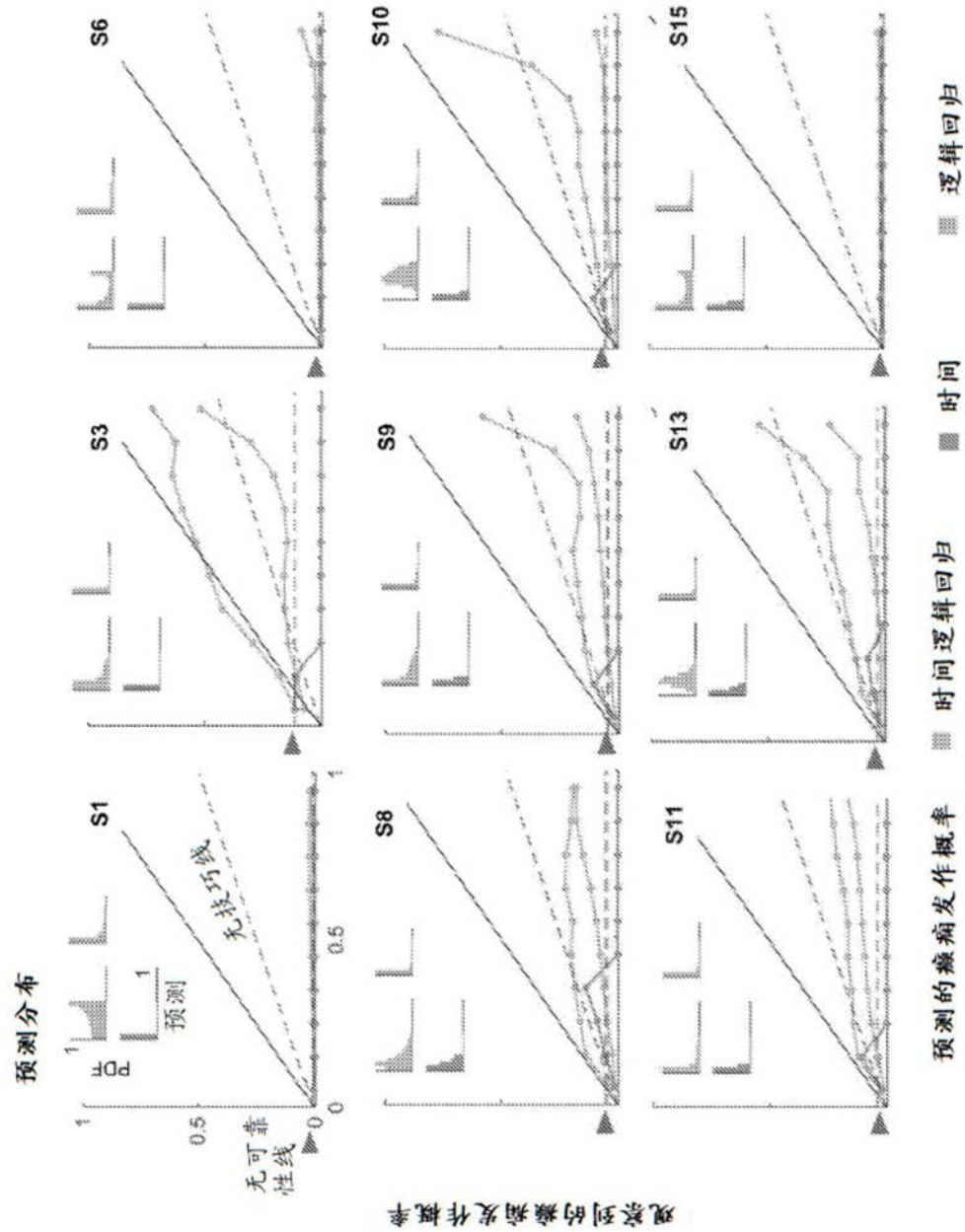


图9

受试者	处于高风险的时间 (%)	Cook等人[2013]结果		新结果(灵敏度)		
		测试癫痫发作	灵敏度	测试癫痫发作	时间 (昼夜)	逻辑回归 时间逻辑回归 (昼夜)
1	27	13	<u>0.77</u>	56	0.34	0.54
3	29	106	0.45	129	0.36	0.53
6	无法获得	无法获得	无法获得	21	0.52	0.61
8	28	86	0.62	177	0.58	0.71
9	11	52	0.17	102	0.28	0.29
10	17	164	0.51	96	0.36	0.38
11	15	39	0.39	186	0.43	0.57
13	28	113	0.50	242	0.61	0.78
15	41	24	<u>0.71</u>	36	<u>0.71</u>	0.51

图10: 预料性能和结果。测试癫痫发作的次数(前导癫痫发作, 其被定义为之前具有至少五小时的无癫痫发作的间隔, 以及原始临床试验的四个月评定阶段期间的试验结果。报告了三种预测模型的新结果(基于警告时间的匹配部分, 对于警告数据中的确切时间参见补充材料)。根据Cook等人(2013)来计算灵敏度。针对每个受试者在最高灵敏度下划线。

图10

患者	时间逻辑回归 (昼夜)	时间 (昼夜)	逻辑回归	Cook等人 [2013]
1	0	0	0	7
6	24	0	0	无法获得
8	11	19	0	无法获得
9	30	31	19	48
10*	17	11	10	无法获得
11	34	30	0	26
15	38	30	30	无法获得

图11：对于每个预测模型处于低风险的时间(%)。 使用Cook等人(2013)中描述的触发方案来对低风险激活建模。零指示基于设计阶段数据(100天-200天)无法找到阈值。无法获得指示在NeuroVista试验中没有实现低风险预报状态。应注意在当前或先前研究中对于受试者3和13无法找到阈值。*受试者10在其低风险预报测试时段期间(在200天之后)具有一次癫痫发作。所有其他受试者在其低风险预报测试时段期间没有癫痫发作。

图11

39

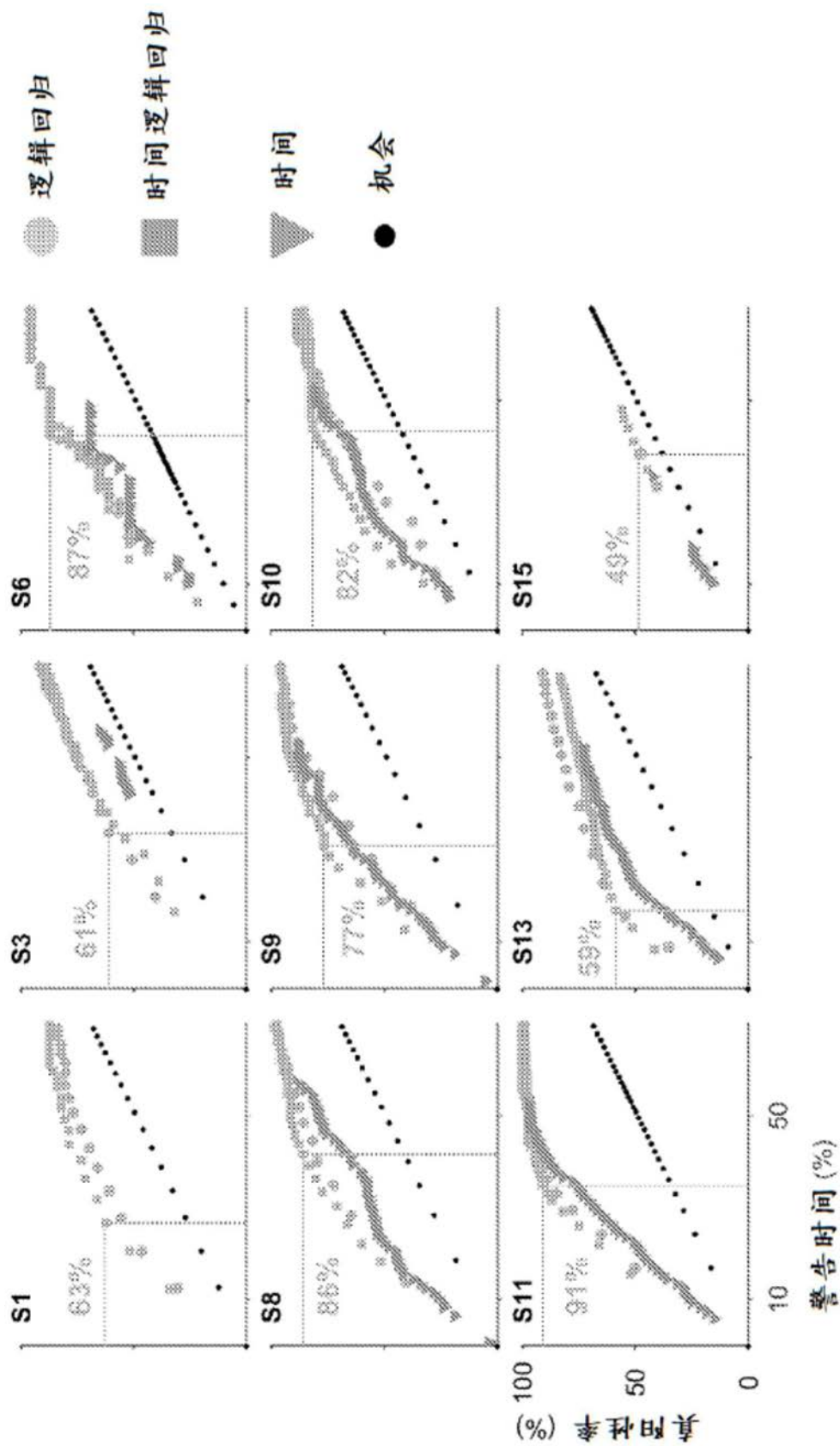


图12

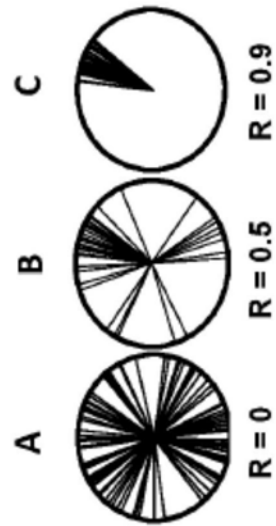


图13

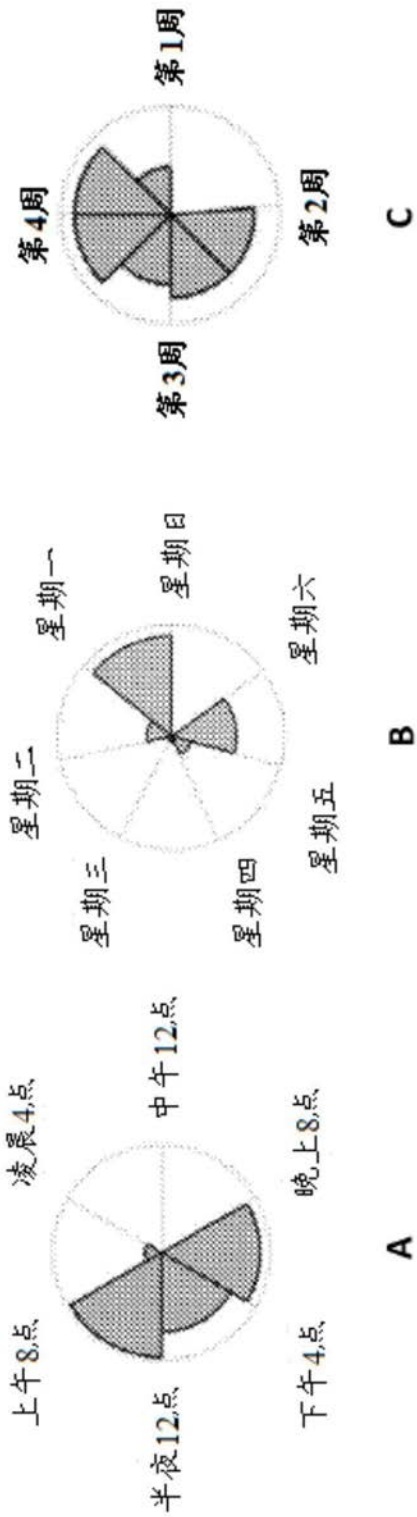


图14

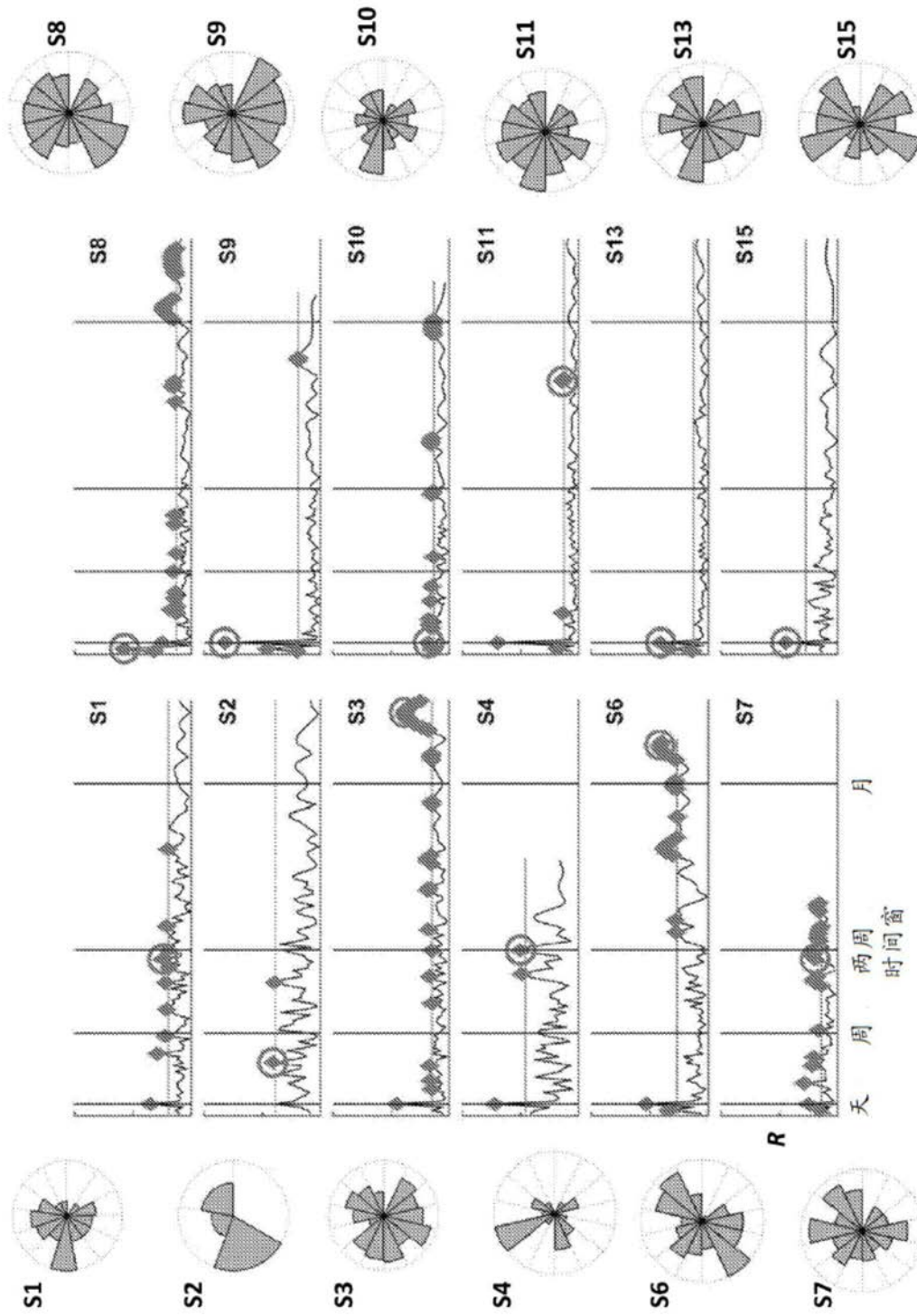


图15

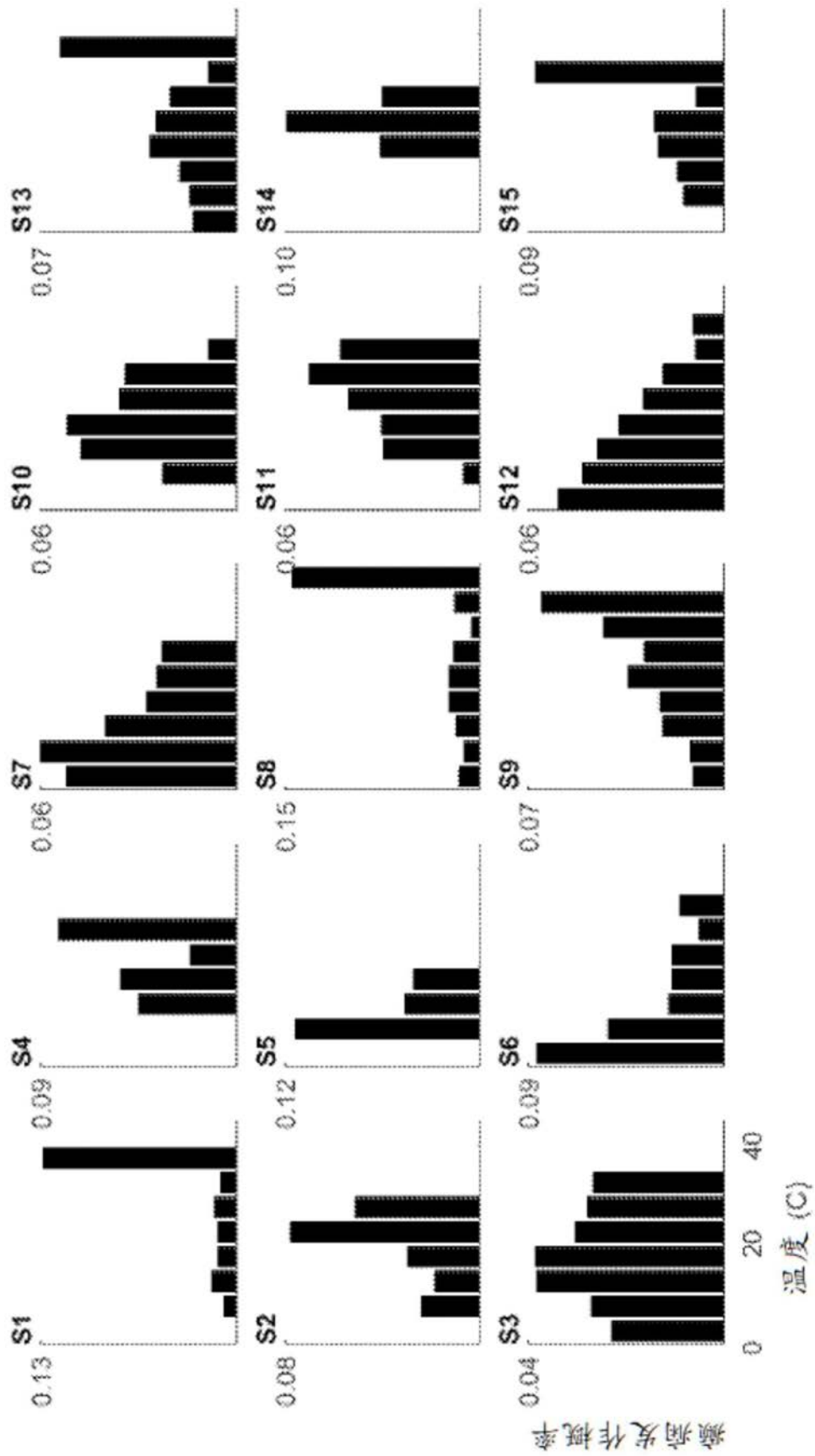


图16

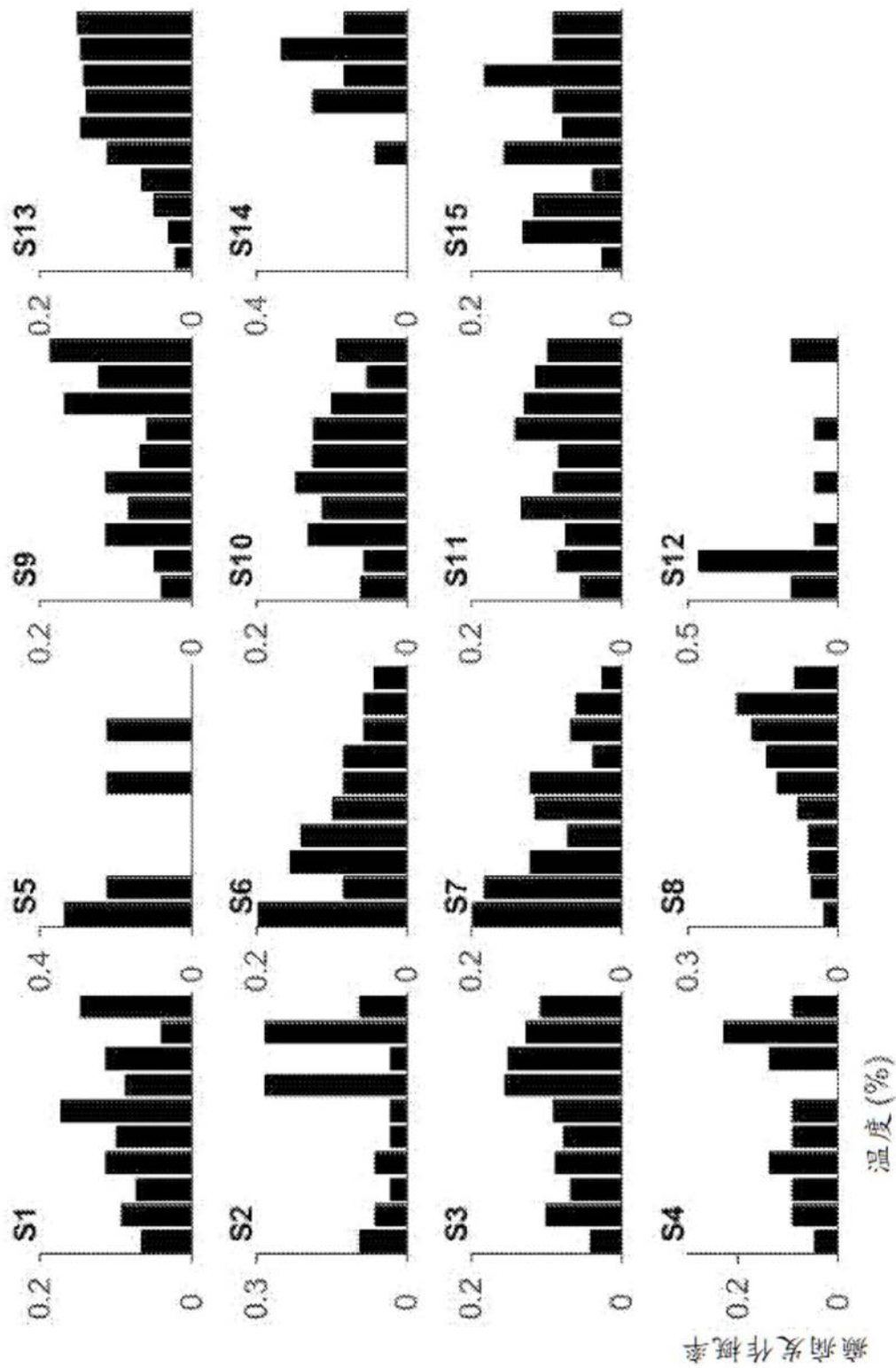


图17

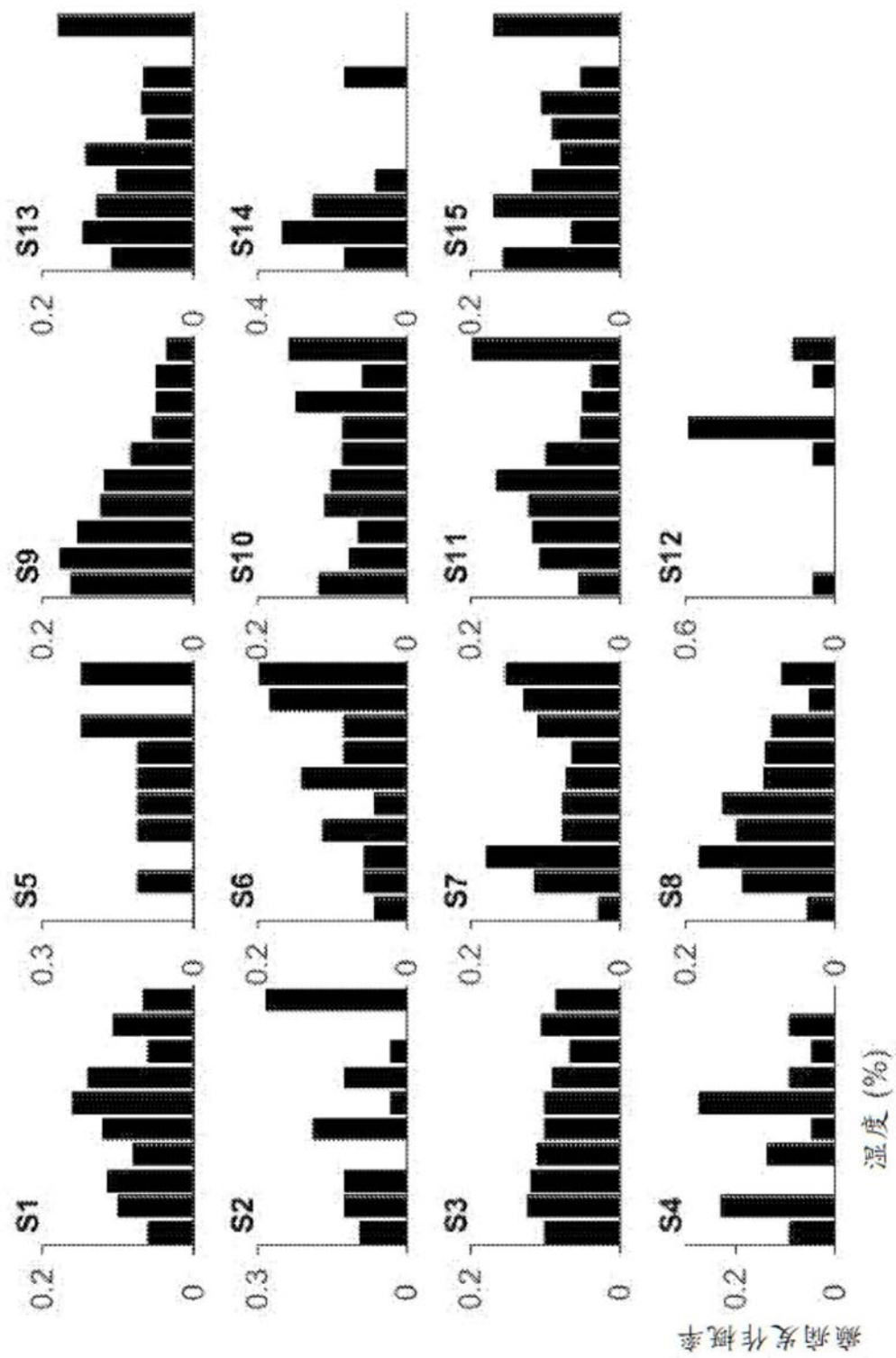


图18

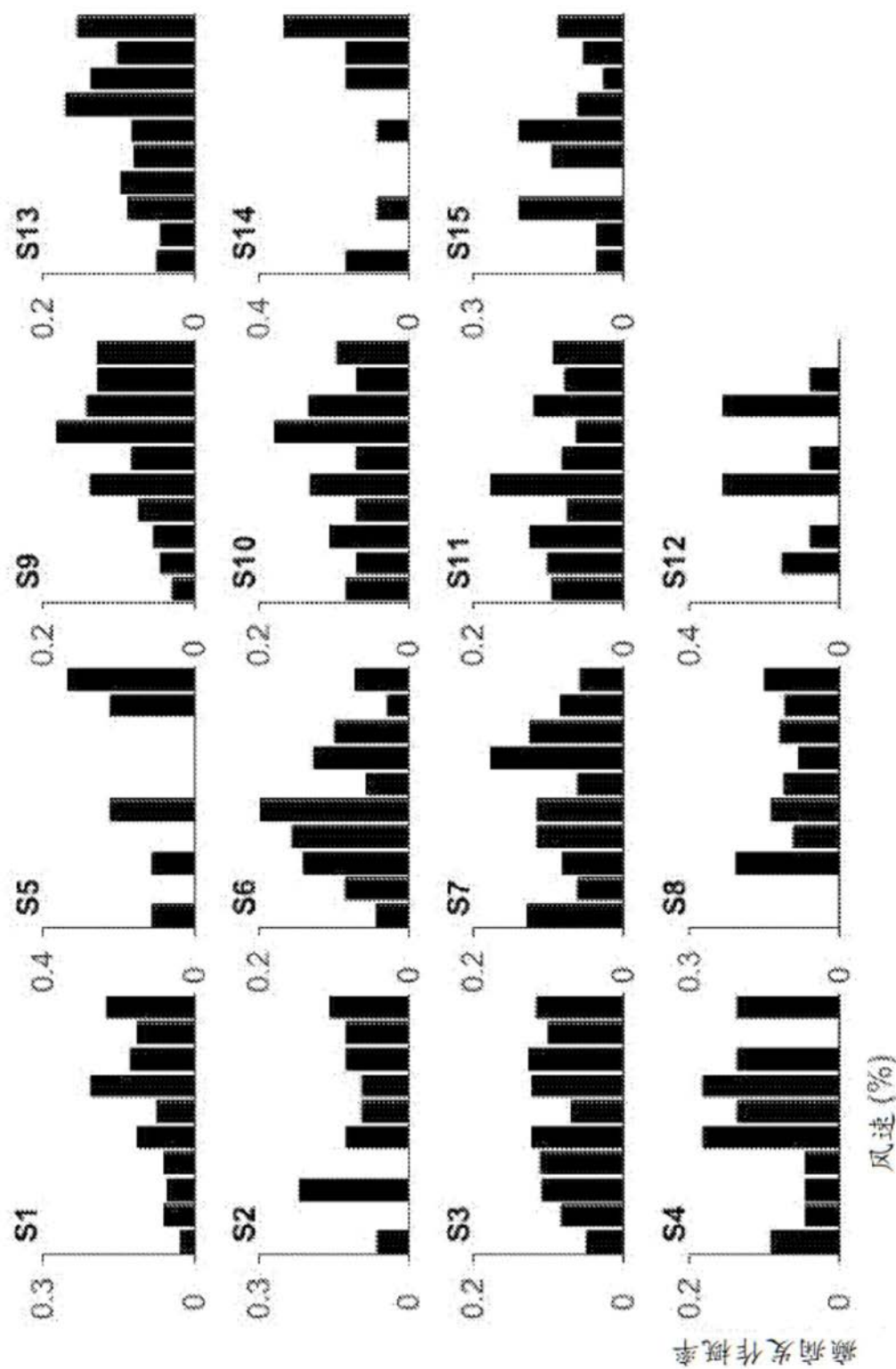


图19

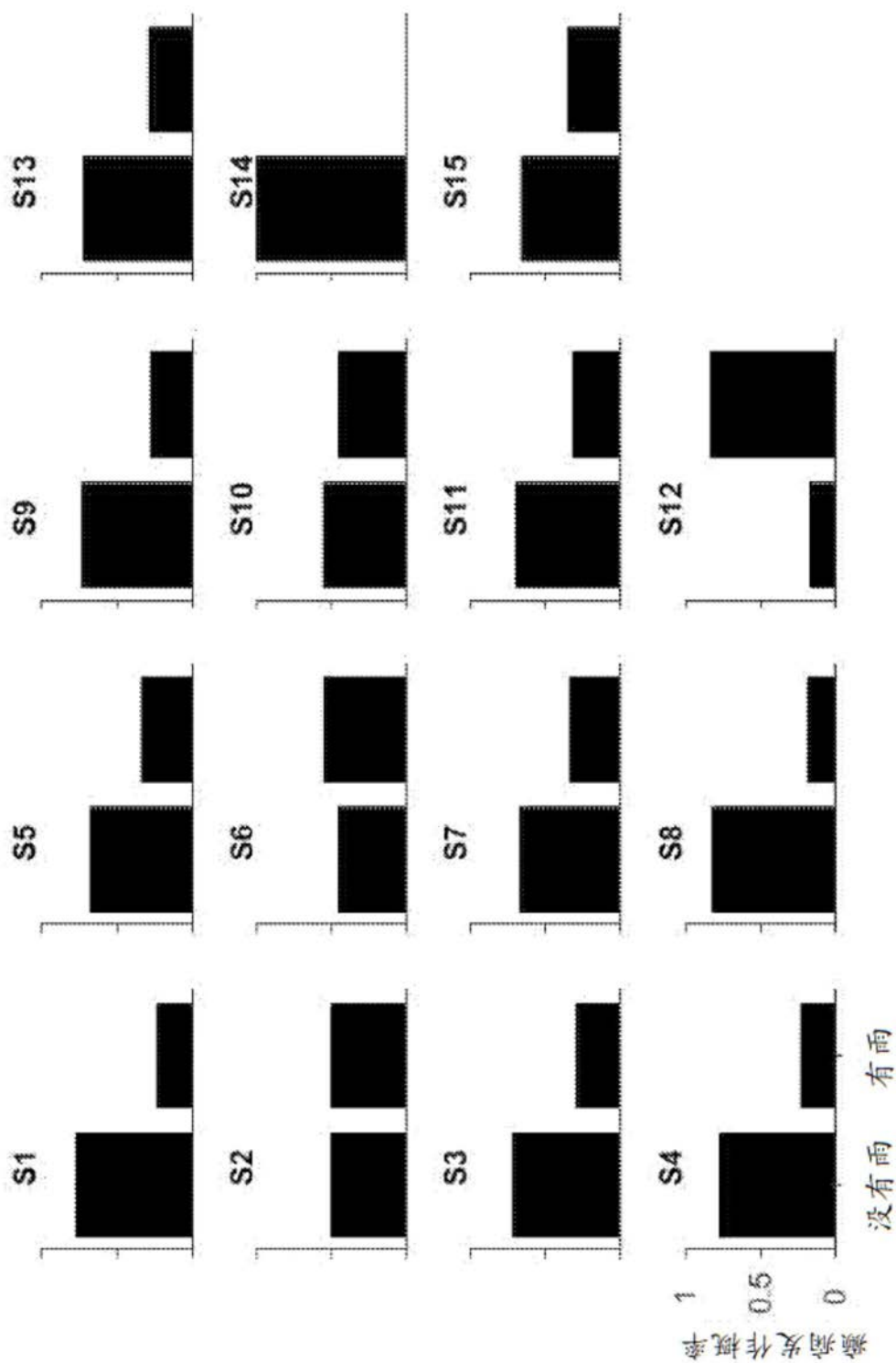


图20

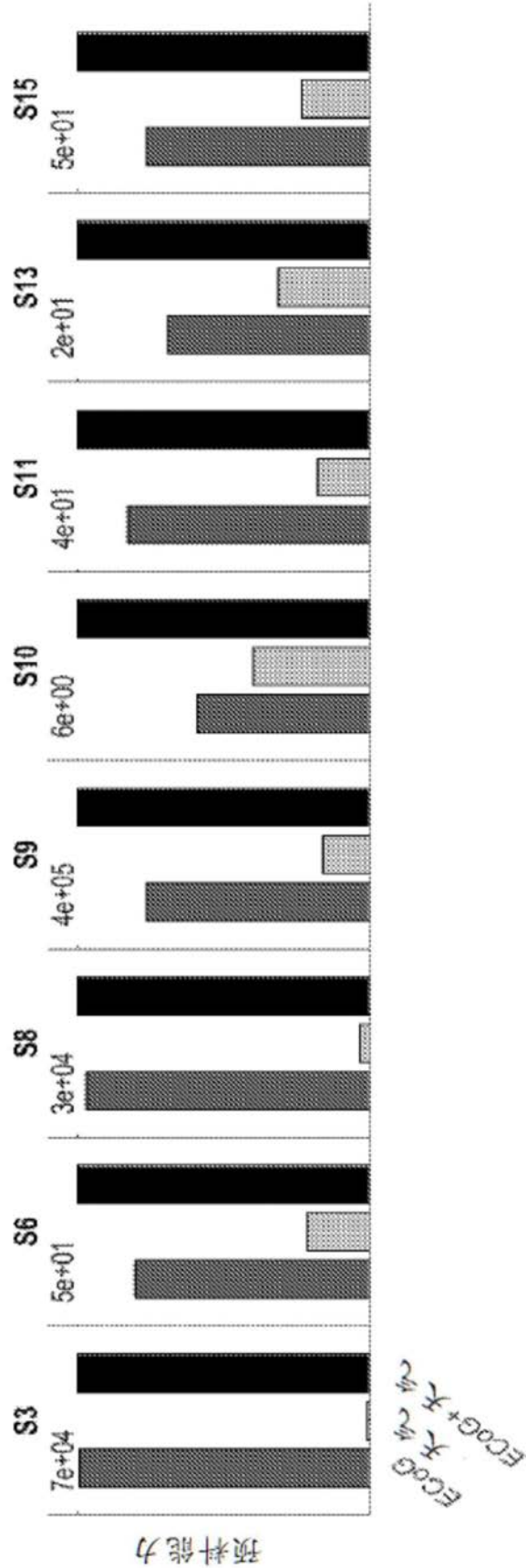


图21

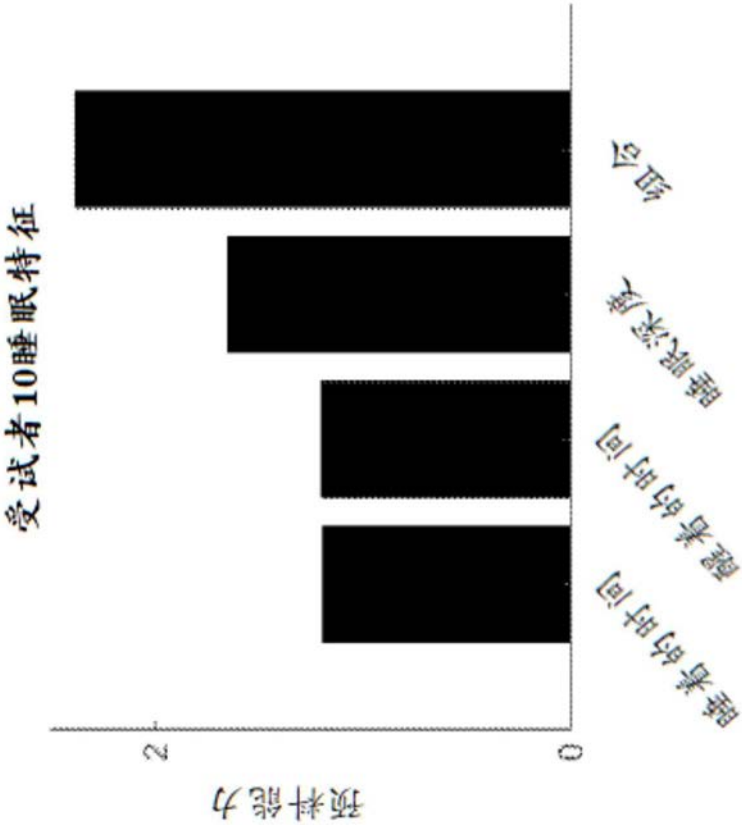


图22

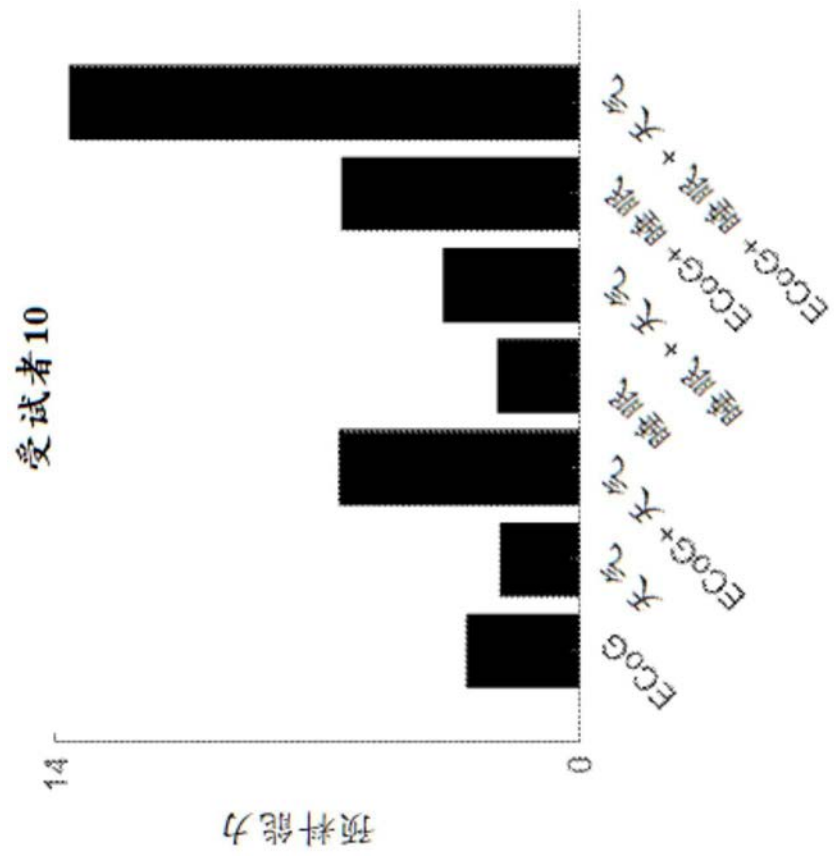


图23

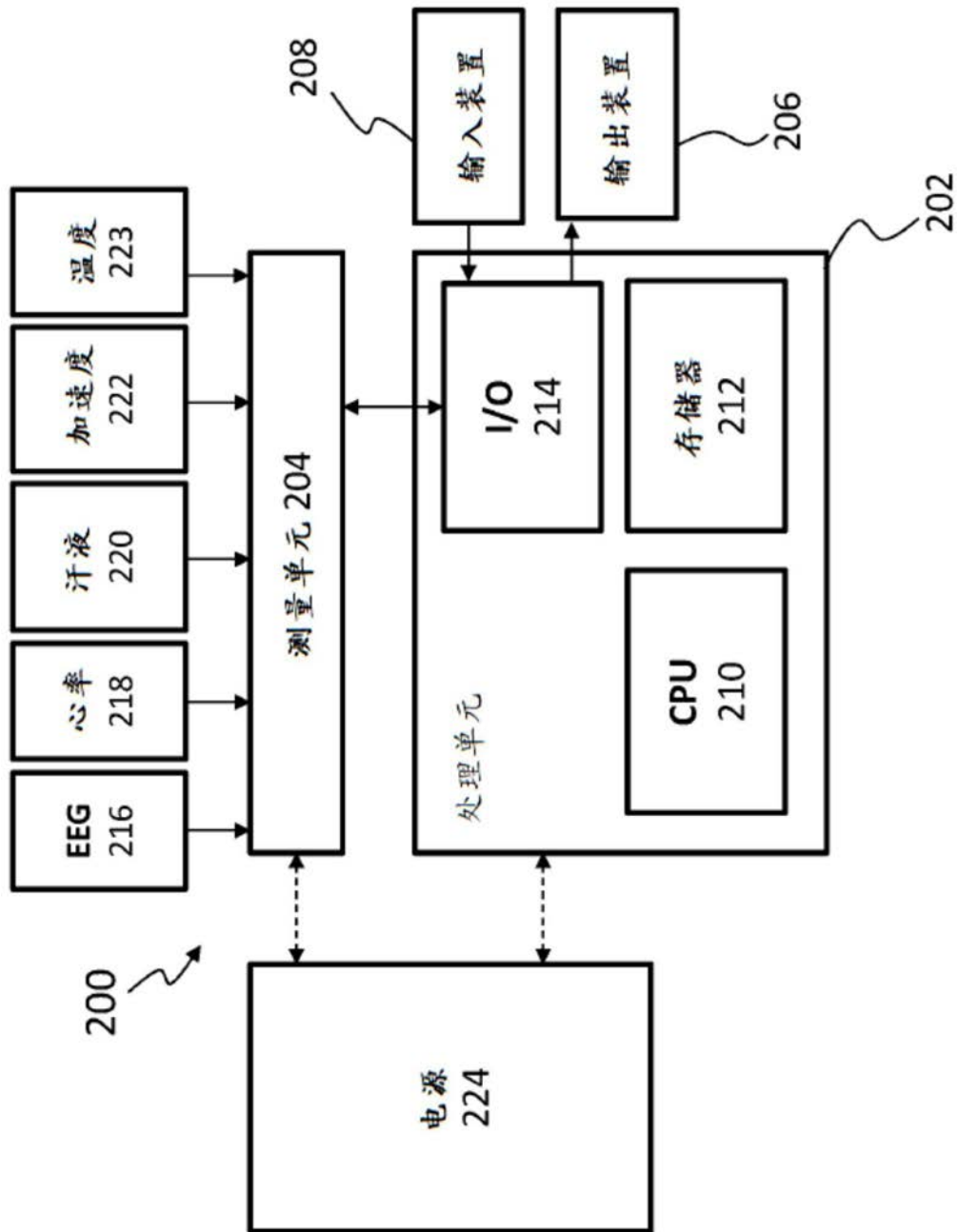


图24

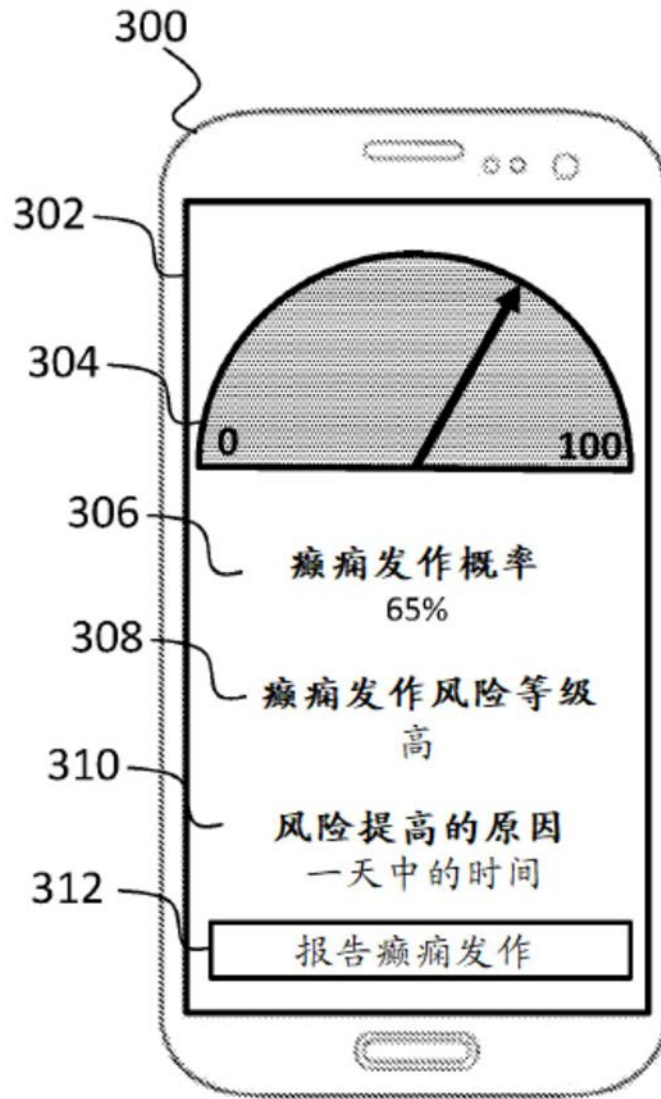


图25

专利名称(译)	用于预测癫痫发作的方法和系统		
公开(公告)号	CN110945597A	公开(公告)日	2020-03-31
申请号	CN201880048689.1	申请日	2018-06-08
[标]发明人	M库克		
发明人	P·卡罗伊 D·福利斯斗恩 M·库克		
IPC分类号	G16H50/70 G16H50/80 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0205 A61B5/04001 A61B5/04015 A61B5/048 A61B5/4094 A61B5/7275 A61B5/00 G16H50/30 A61B5/021 A61B5/024 A61B5/04018 A61B5/0482 A61B5/1126 A61B5/4266 A61B5/4806 A61B5/7267 A61B5/742 A61B2560/0252 A61B2560/0257 A61B2562/0219 A61B2562/029		
优先权	2017902920 2017-07-25 AU		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种估计受试者的癫痫发作的概率的方法，所述方法包括：接收与所述受试者在第一时间段内经历的癫痫事件相关联的历史数据，所述历史数据包括与每一癫痫事件相关联的生理数据和每一癫痫事件发生的时间；基于所述癫痫事件中的每一者的所述时间来生成未来癫痫事件的时间概率模型，所述时间概率模型表示在多个时间窗中的每一者中未来癫痫发作发生的概率；基于与每一癫痫事件相关联的所述生理数据来生成概率模型；基于所述时间概率模型来对所述概率模型加权以生成未来癫痫发作活动的加权的概率模型；以及使用所述加权的概率模型来输出对所述受试者的癫痫发作概率的估计。

