



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111065319 A

(43)申请公布日 2020.04.24

(21)申请号 201880059857.7

(22)申请日 2018.08.14

(30)优先权数据

62/546,401 2017.08.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.03.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/046603 2018.08.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/036408 EN 2019.02.21

(71)申请人 哈佛学院院长等

地址 美国马萨诸塞州

申请人 马萨诸塞大学

(72)发明人 J·B·尼米 D·佩达法

(74)专利代理机构 北京润泽恒知识产权代理有限公司 11319

代理人 苏培华

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/01(2006.01)

A61B 5/0205(2006.01)

A61B 5/03(2006.01)

A61B 5/08(2006.01)

A61F 5/56(2006.01)

A61H 1/00(2006.01)

A61H 23/02(2006.01)

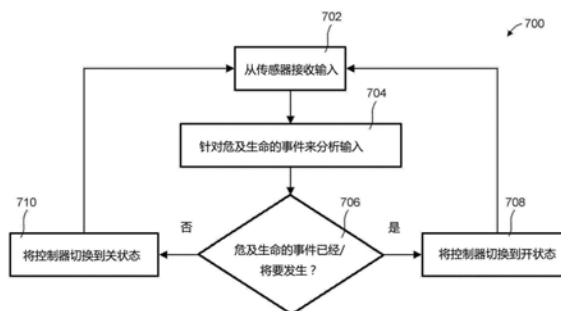
权利要求书2页 说明书28页 附图23页

(54)发明名称

用以改善婴儿呼吸的随机刺激

(57)摘要

发明人已经开发出用于向患者提供随机刺激以改善其呼吸的系统和方法。例如,发明人已发现了被供氧的婴儿改善他们的呼吸包括通过在随机的、机械刺激期间减少去氧饱和总量。先前认为,随机刺激只能通过鼓励主动起搏器活动来改善呼吸。因此,发明人已经开发出改善婴儿呼吸的系统和方法。



1. 一种用于减少患者呼吸期间的缺氧和血氧不足的方法,所述方法包括:
在患者附近提供机械刺激器;以及
使用所述机械刺激器向所述患者施加机械刺激,以减少所述患者体验到的缺氧量。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述机械刺激是连续地施加的。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述机械刺激是周期性地施加的。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述机械刺激是基于来自呼吸传感器的反馈而自动调节的。
5. 根据权利要求4所述的方法,其中,所述调节是机械刺激的量值、频率或持续时间之一。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中,基于被用来预测即将到来的呼吸状态的呼吸功能的测量来自动地调节所述机械刺激。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中,以30分钟的开关区间施加所述机械刺激。
8. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述机械刺激的频率在30-60Hz之间。
9. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述机械刺激的强度为 $12\mu\text{m}+/-10\%\text{RMS}$ 。
10. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述患者依赖呼吸机。
11. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述患者是健康婴儿。
12. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述机械刺激器包括以下各项中的至少一项:
扬声器、压电刺激器、脉冲空气机构、液压机构或电磁致动器。
13. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述机械刺激被施加到患者的胸部。
14. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括:
接收从与所述患者有关的血液氧合传感器输出的数据;
分析所述数据以确定血液氧合水平;以及
响应于所述血液氧合水平来修改所述机械刺激的频率。
15. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括:
从所述患者接收生理数据;
分析所述生理数据以确定所述患者的体重;以及
响应于所述患者的体重来修改所述机械刺激的频率。
16. 一种用于改善患者的呼吸功能的系统,所述系统包括:
包括主动区的床垫;
机械刺激器,其连接到所述主动区;
包含机器可读介质的存储器,所述机器可读介质包括机器可执行代码,所述机器可执行代码在其上存储有用于实行控制所述机械刺激器的方法的指令;
与所述存储器耦合的处理器,所述处理器被配置成执行所述机器可执行代码以使所述处理器来:
接收有关所述患者的体重数据;
基于所述体重数据确定适当的机械刺激;以及
使用机械刺激器向所述患者施加适当的机械刺激,以改善所述患者的呼吸功能。
17. 一种用于减少患者呼吸期间的缺氧的方法,该方法包括:
在所述患者附近提供机械刺激器;

接收来自所述患者的传感器的生理数据输出；
基于所述生理数据来确定经修改的刺激；以及
使用所述机械刺激器向所述患者施加经修改的刺激，以减少所述患者体验到的缺氧量。

18. 根据权利要求17所述的方法，其中，所述生理数据是血氧饱和度趋势。

19. 根据权利要求18所述的方法，其中，确定经修改的刺激包括：基于血氧饱和度趋势来确定所述经修改的刺激的新频率。

20. 根据权利要求19所述的方法，其中，基于所述血氧饱和度趋势来确定所述刺激的新频率包括：确定血氧饱和度趋势是否将有可能在阈值饱和度以下穿过。

21. 根据权利要求20所述的方法，其中，所述阈值为85%。

22. 一种用于改善患者的呼吸功能的系统，所述系统包括：

压力支持系统，其被配置成向所述患者提供可吸入空气；以及

控制器，其中，所述控制器被配置成：

接收机械刺激信号；

基于从接收到的机械刺激信号中导出一组参数来确定更改信号；以及

基于所述更改信号来调节所述压力支持系统的气压。

23. 根据权利要求22所述的系统，其中，基于被用来预测即将到来的呼吸状态的呼吸功能的测量来自动地调节所述机械刺激信号。

24. 根据权利要求22所述的系统，其中，确定所述更改信号进一步包括：考虑所述患者的最佳氧饱和度。

25. 根据权利要求22所述的系统，其中，所述调节与所述机械刺激信号协调。

26. 根据权利要求22所述的系统，其中，所述系统进一步包括：机械刺激器，其中，

所述机械刺激器被设置在所述患者附近并且被配置成：

接收所述机械刺激信号；以及

响应于接收到机械刺激信号而对所述患者进行机械刺激。

用以改善婴儿呼吸的随机刺激

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2017年8月16日提交的题为“Stochastic Stimulation to Improving Infant Respiration”的美国专利申请No.62/546,401的优先权,其内容通过引用合并于本文中。

关于联邦赞助研究的声明

[0002] 本发明是在美国国家科学基金会给予的拨款No.IIS-1401711的政府支持下完成的。政府在本发明中具有某些权利。

技术领域

[0003] 本发明涉及使用随机刺激来改善婴儿呼吸的方法和系统。

背景技术

[0004] 婴儿通常具有不规则的呼吸模式,该不规则的呼吸模式在呼吸时具有周期性的和零星的暂停,更一般地被称为“呼吸暂停(apnea)”。分析呼吸模式的一种方式是使用呼吸之间的时间区间,也被称为“呼吸间区间”或“IBI”。

[0005] 早产儿的呼吸模式高度不规则,其呼吸测量值具有迅速变化。在试图量化早产儿呼吸的变化性时,已使用了标准的统计量度,诸如呼吸间区间的平均值和方差。然而,仅呼吸间区间的测量并不能揭示问题的整个严重程度。自发性呼吸早产儿和一些成熟的婴儿遭受呼吸暂停事件的影响,从而导致危险的低氧发作、缺氧以及心律下降、心动过缓。已知的是,即使呼吸机使婴儿的呼吸模式稳定,并且由此使其呼吸间区间稳定,但这些依赖呼吸机的婴儿也遭受缺氧和心动过缓时段的影响。

[0006] 有人认为,呼吸暂停事件和呼吸功能不良也可能是婴儿猝死综合症的促成因素。即使不是致命的,也认为呼吸暂停事件和呼吸功能不良可能会带来许多不利后果,诸如延长住院时间、延迟婴儿的认知和执行能力发展,或者甚至对婴儿造成不可挽回的伤害。婴儿期的这些呼吸暂停事件可能会影响个体长达其整个寿命。

发明内容

[0007] 发明人已经开发出用于向患者提供随机刺激以改善其呼吸的系统和方法。例如,发明人发现被供氧的婴儿改善了他们的呼吸,包括通过在随机的、机械刺激期间减少去氧饱和总量。先前认为,随机刺激只能通过鼓励主动起搏器活动来改善呼吸。

[0008] 特别地,发明人已经实行了一项临床研究,该研究检验了以下假设:随机刺激可以提供超过呼吸起搏器神经元驱动的鼓励的附加益处。在研究过程中,不依赖起搏器驱动的依赖呼吸机的婴儿被放在具有30分钟开/关循环的床垫上。依赖呼吸机的婴儿是感兴趣的群体,因为即使他们的呼吸速度被机器稳定,他们也可能遭受缺氧和氧不稳定性发作的情况。在初步分析中,在与非刺激时期相比时,刺激将缺氧的持续时间减少了30% ($p=0.04$),并且将氧合作用(SaO_2)的方差减少了20% ($p=0.025$)。这是一个新颖的发现,因为先前的

效果被认为纯粹是由鼓励起搏器驱动所引起的。

[0009] 根据另一个实施例,一种用于通过减少去氧饱和时间的总量来改善患者的呼吸的方法。在其他示例中,公开了一种预防呼吸暂停或缺氧事件的方法,该方法包括以下动作:从受试者接收生理数据,分析接收到的生理数据以检测即将发生的呼吸暂停事件或即将发生的缺氧事件中的至少一个,以及向受试者施加刺激以抑制即将发生的呼吸暂停或即将发生的缺氧事件的发生。该生理数据包括呼吸数据。该分析包括使用点过程模型和受试者的全身运动数据。在预确定条件的发生之后发生刺激。

[0010] 根据另一个实施例,一种用于抑制呼吸暂停或缺氧事件的发生的方法包括以下动作:从受试者接收生理数据,分析接收到的生理数据以检测即将发生的呼吸暂停事件或即将发生的缺氧事件中的至少一个,以及向受试者施加刺激以抑制即将发生的呼吸暂停或即将发生的缺氧事件的发生。该生理数据包括血液循环数据。该分析包括使用点过程模型和受试者的全身运动数据。在预确定条件的发生之后发生刺激。

[0011] 根据又另一个实施例,一种用于抑制呼吸暂停事件或缺氧事件的系统包括分析模块和刺激机构。该分析模块被配置成从受试者接收生理数据并且实时分析接收到的生理数据。该生理数据包括心脏数据。该分析包括使用点过程模型来检测即将发生的呼吸暂停事件或即将发生的缺氧事件中的至少一个,并且进一步包括使用点过程模型和受试者的全身运动数据。该刺激机构可操作地耦合到分析模块。该刺激机构被配置成向受试者施加刺激。所施加的刺激抑制了即将发生的呼吸暂停事件或即将发生的缺氧事件。

[0012] 根据又另一个实施例,一种用于抑制呼吸暂停事件或缺氧事件的系统包括分析模块和刺激机构。该分析模块被配置成从受试者接收生理数据并且实时分析接收到的生理数据。该生理数据包括呼吸数据。该分析包括使用点过程模型来检测即将发生的呼吸暂停事件或即将发生的缺氧事件中的至少一个,并且进一步包括使用点过程模型和受试者的全身运动数据。该刺激机构可操作地耦合到分析模块。该刺激机构被配置成向受试者施加刺激。所施加的刺激抑制了即将发生的呼吸暂停事件或即将发生的缺氧事件。

[0013] 根据又另一个实施例,一种系统可以改善患者的呼吸功能,并且该系统可以包括压力支持系统和控制器。该压力支持系统可以被配置成向患者提供可吸入空气。控制器可以被配置成接收机械刺激信号。控制器然后可以基于从接收到的机械刺激信号中导出一组参数来提供确定更改信号。控制器然后可以基于更改信号来调节压力支持系统的气压。在一些示例中,可以基于被用来预测即将到来的呼吸状态的呼吸功能的测量来自动地调节机械刺激信号。在一些示例中,确定更改信号可以进一步包括:计及患者的最佳氧饱和度。在一些示例中,该调节可以与机械刺激信号协调。

[0014] 鉴于参考附图对各种实施例的详细描述,本发明的附加方面对于本领域普通技术人员将是显而易见的,在下面提供对附图的简要描述。

附图说明

[0015] 图1A图示了模拟数据的呼吸间区间。

[0016] 图1B是由点过程模型使用图1A的数据所估计的瞬时方差。

[0017] 图2示出了根据图1A的模拟数据导出的时间重新定标的分位数的Kolmogorov-Smirnov图。

- [0018] 图3A是来自新生大鼠的一次连续记录的示例。
- [0019] 图3B是使用点过程模型的图3A中数据的所计算的方差。
- [0020] 图4A示出了针对新生大鼠的数据导出的时间重新定标的分位数的Kolmogorov-Smirnov图。
- [0021] 图4B示出了图4A的新生大鼠数据的自相关图。
- [0022] 图4C示出了针对第二只新生大鼠的数据导出的时间重新定标的分位数的Kolmogorov-Smirnov图。
- [0023] 图4D示出了图4C的第二只新生大鼠数据的自相关图。
- [0024] 图5A示出了人类婴儿呼吸间区间的一个连续记录。
- [0025] 图5B示出了使用点过程算法的图5A中的数据的数据的所计算的方差。
- [0026] 图6A示出了图5A的婴儿数据的Kolmogorov-Smirnov图。
- [0027] 图6B示出了第二婴儿数据的Kolmogorov-Smirnov图。
- [0028] 图6C示出了第三婴儿数据的Kolmogorov-Smirnov图。
- [0029] 图6D示出了第四婴儿数据的Kolmogorov-Smirnov图。
- [0030] 图7A示出了当发起刺激时呼吸间区间方差随时间推移的示例。
- [0031] 图7B示出了当刺激终止时呼吸间区间方差随时间推移的示例。
- [0032] 图8A示出了用以实时监测生理不稳定性的算法700的流程图。
- [0033] 图8B示出了根据一个实施例的用以监测随时间推移呼吸中的不稳定性并控制刺激的系统。
- [0034] 图9描绘了根据一个实施例的将隔离的随机共振机械刺激施加到床垫的一部分的治疗床垫设计的横截面。
- [0035] 图10示出了根据一个实施例的主动组装件的分解图。
- [0036] 图11示出了与图9的隔离床垫相比的单人床垫的测试结果。
- [0037] 图12示出了隔离床垫的床垫输出的曲线图,其比较了主动区域和被动区域的输出。
- [0038] 图13描绘了在被用于床垫位移测试的一个实施例中的测量位置。
- [0039] 图14示出了根据一个实施例的用于病灶(focal)刺激的系统。
- [0040] 图15A示出了根据一个实施例的支持结构或服装。
- [0041] 图15B示出了根据另一个实施例的支持结构或服装。
- [0042] 图16A描绘了根据一个实施例的刺激阵列。
- [0043] 图16B描绘了单件刺激阵列。
- [0044] 图17示出了示例性脉搏体积描记器信号和脉搏体积描记器导出的全身运动幅度信号的曲线图。
- [0045] 图18图示了根据在示例研究中使用的所有饮酒患者的预测分数示出的接收器操作特性曲线。
- [0046] 图19展示了IBI与根据离散体积描记器信号导出的运动信号之间的关系。
- [0047] 图20示出了通过研究得出的每个婴儿的状况协议(condition protocol)的曲线图。
- [0048] 图21描绘了示出在条件从刺激开变为刺激关的一个小时内单个婴儿体内的改善

的示例的曲线图。

[0049] 图22描绘了示出对于极低出生体重的婴儿可以减少治疗刺激的效果的曲线图,其提示了考虑基于婴儿质量来调节刺激。

[0050] 图23示出了根据本公开的实施例的示例性人工呼吸支持装置。

具体实施方式

[0051] 除非另行定义,否则本文中使用的技术和科学术语具有与本发明所属领域中的普通技术人员通常理解的相同的含义。Szycher's Dictionary of Medical Devices (CRC出版社,1995)可以为本文中使用的许多术语和短语提供有用的指导。本领域技术人员将认识到可以被用于实践本发明的许多与本文中所描述的方法和材料相似或等同的方法和材料。实际上,本发明决不限于具体描述的方法和材料。

[0052] 在一些实施例中,被用来描述和要求保护本发明的某些实施例的诸如尺寸、形状、相对位置等的性质要被理解为被术语“大约”修饰。

[0053] 已经对本发明的各种示例进行了描述。以下描述为对这些示例的透彻的理解和有条件完成的描述提供了具体细节。然而,相关领域技术人员将理解的是,可以在没有这些细节中的许多细节的情况下实践本发明。同样地,相关领域的技术人员还将理解的是,本发明可以包括本文中没有详细描述的一些其他明显的特征。附加地,下面将不示出或详细描述一些公知的结构或功能,以避免不必要地使相关描述模糊。

[0054] 以下使用的术语要以其最广泛的合理方式进行解释,即使它与本发明的某些特定示例的详细说明结合使用。实际上,下文甚至可能强调某些术语;然而,意图以任何受限方式解释的任何术语将在本详细描述部分中公开且明确地定义。

[0055] 虽然本说明书包含许多具体的实现方式细节,但是这些不应该被解释为对本发明的或者可以要求保护的内容的范围的限制,而是解释为特定于特定发明的特定实现方式的特征的描述。在本说明书中,在分开的实现方式的背景下描述的某些特征也能够以组合的形式在单个实现方式中实现。相反地,在单个实现方式的背景下描述的各种特征也能够分开地或以任何合适的子组合的形式在多个实现方式中实现。此外,尽管上述特征可能被描述为以某些组合起作用并且甚至最初照此被要求保护,但是来自所要求保护的组合的一个或多个特征在一些情况下能够从该组合中删除,并且所要求保护的组合可以涉及子组合或子组合的变化。

[0056] 相似地,虽然在附图中可以以特定的顺序描绘操作,但是这不应该被理解为需要以所示出的特定次序或以连续次序实行这样的操作、或者实行所有图示的操作来实现期望的结果。在某些情况下,多任务和并行处理可能是有利的。此外,上面描述的实现方式中的各种系统组件的分开不应该被理解为在所有实现方式中都需要这样的分开,并且应该理解,所描述的程序组件和系统通常能够一起集成在单个软件产品中或者封装到多个软件产品中。

随机刺激:大体上改善呼吸功能

[0057] 发明人已经开发出用于向患者提供随机刺激以改善其呼吸的系统和方法。例如,发明人发现被供氧的婴儿通过减少随机的机械刺激的时段期间的去氧饱和总量来改善其呼吸。先前认为,随机刺激只能通过鼓励主动起搏器活动来改善呼吸。因此,发明人已经开

发了改善婴儿呼吸的系统和方法。

[0058] 特别地,发明人已经实行了一项临床研究,该研究检验了以下假设:随机刺激可以提供超过呼吸起搏器神经元驱动的鼓励的附加益处。在研究过程中,将依赖呼吸机的婴儿放在具有30分钟开/关循环刺激的床垫上。依赖呼吸机的婴儿是关注的群体,因为即使他们的呼吸速度被机器稳定,他们也会遭受缺氧和氧不稳定性发作的情况。在初步分析中,在与非刺激时期相比时,刺激将缺氧的持续时间减少了30% ($p=0.04$),并且将氧合作用 (SaO_2) 的方差减少了20% ($p=0.025$)。这是一个新颖的发现,因为先前的效果被认为纯粹是由鼓励起搏器驱动所引起的。

[0059] 因此,发明人已经开发了用以在除了仅解决危及生命的呼吸事件以外的情况下向患者递送随机刺激的系统和方法。特别地,发明人发现,婴儿和其他患者可能会受益于连续或周期性的随机刺激,这种刺激会降低整体的缺氧水平——而不仅仅是针对危险的缺氧事件进行保护。

[0060] 周期性或连续的刺激可以为患者带来长期益处,包括改善的认知功能和许多其他优点。另外,发明人已经发现,在某个频率和强度下随机刺激的益处量似乎随着婴儿的体重有变化。例如,在发明人实行的研究中,根据所提供的随机刺激的特定频率和强度,最轻的婴儿具有最低的呼吸改善量。因此,发明人已经开发了基于患者的体重增加或减少随机刺激的频率和/或强度的系统和方法。

[0061] 在一些示例中,系统可以基于来自氧合作用或其他(一个或多个)传感器的反馈来调节随机刺激的频率,以针对每个个体患者优化呼吸。因此,还可以考虑可能在刺激的有效性中起作用的其他个体因素(例如,年龄、肺组织的依从性)以优化刺激水平。

随机刺激:避免危及生命的事件

[0062] 点过程建模框架可以被用来开发用于检测和预测新生儿体内的危及生命的事件的算法。这些危及生命的事件包括呼吸暂停、心动过缓和缺氧。可以监测许多生理信号以自动检测并且甚至预测危及生命的事件的发生。对这些事件的检测或预测可能会降低事件的严重性,或者甚至完全消除该事件。一旦被检测到,方法和系统就可以自动对受试者施加刺激以降低事件的严重性,使受试者回复正常有节律的状态,或者甚至完全防止事件的发生。

[0063] 向非线性生理系统施加随机共振可以改善系统性能。例如,经由机械振动施加随机噪声可增强呼吸暂停和缺氧的婴儿的呼吸表现。附加地,可能是以下情况:随机共振也可能改善肺部系统优化氧气张力和气体交换的能力。

呼吸间区间的建模

[0064] 哺乳动物的呼吸节律由脑干内的神经回路控制,该神经回路发出信号指示每次呼吸的时间和深度。持续的换气源自于反复突发的吸气神经元活动,其经由离散的横膈膜运动神经元激活来控制隔膜。允许非侵入性地测量神经元吸气突发的一种假设是要假设吸气峰值是离散事件,它标志着神经元吸气突发的时间。可以做出的另一个假设是,呼吸间区间动态特性是由在撞击到呼吸振荡器的多个反馈和前馈环路的调节下进行的连续过程控制的。

[0065] 婴儿的呼吸间区间遵循幂律分布。发现幂律分布的特征参数对年龄(例如,成熟)敏感。在呼吸循环中,吸气的结束和呼气的开始标志着局部最大值或局部最小值。出于本公开的目的,吸气的结束和呼气的开始将定义局部最大值,除非另行说明。在观察区间 $(0, T]$

中,局部最大值出现的时间可以被定义为 $0 < u_1 < u_2 < \dots < u_k < \dots < u_K \leq T$ 。然后,对于任何给定的呼吸事件 u_k ,直到下一个事件的等待时间都服从历史相关的对数正态概率密度 $f(t|H_k, \theta)$,其为

$$f(t|H_k, \theta) = \left[\frac{1}{2\pi\sigma^2(t-u_k)^2} \right]^{\frac{1}{2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \frac{(\ln(t-u_k) - \mu(H_k, \theta))^2}{\sigma^2} \right\} \quad (1)$$

时间 t 是大于 u_k 的任何时间, H_k 是直至 u_k 的呼吸间区间的历史,被表示为 $H_k = \{u_k, w_k, w_{k-1}, \dots, w_{k-p+1}\}$,其中, w_k 是第 k 个呼吸间区间,被表示为 $w_k = u_k - u_{k-1}$ 。 θ 是模型参数的向量。瞬时均值被建模为 p 阶自回归过程,

$$\mu(H_k, \theta) = \theta_0 + \sum_{j=1}^p \theta_j w_{k-j+1}$$

[0066] 方程(1)中的概率密度以 μ 和 σ 为特征参数定义了呼吸间区间分布。采用局部最大似然方法来估计每个时间 t 时刻的 θ 和 σ 。

[0067] $u_{t-1}:u_t$ 的局部联合概率密度被用来计算 θ 和 σ 的局部最大似然估计,其中 1 是局部似然观察区间的长度。如果以此区间的峰值的数量 n_t 被观察为 $u_1 < u_2 < \dots < u_{n_t} \leq t$,并且如果 θ 和 σ 随时间变化,则在时间 t 处, $\hat{\theta}_t$ 和 $\hat{\sigma}_t$ 的最大似然估计是区间 1 中 θ 和 σ 的估计。考虑到右边的删失,获得局部对数似然为

$$\log f(u_{t-1:t}|\theta_t) = \sum_{i=2}^{n_t} w(t-u_i) \log f(u_i - u_{i-1} | H_{u_{i-1}}, \theta_t) + w(t-u_{n_t}) \log \int_{t-u_{n_t}}^{\infty} f(\theta | H_{u_{n_t}}, \theta_t) d\theta \quad (2)$$

其中 $w(t)$ 是权重函数,用以计及对局部似然估计的更快更新。加权函数是 $w(t) = \exp(-\alpha(T-U))$,其中 α 是加权时间常数,其分配先前的观察对时间 t 处的局部似然的影响。平均值 μ 的瞬时可以使用自回归表示获得,因为可以在连续时间内估计 θ 。相似地,局部似然估计提供了方差 σ^2 的瞬时估计。

[0068] 呼吸间区间概率模型与局部最大似然方法一起提供了一种估计呼吸间区间的瞬时均值和瞬时方差的方法。这些措施提供了有关分布特征变化的信息以及与呼吸不规则性有关的信息。计算时间重新定标的呼吸间区间,以获得拟合优度量。时间重新定标的呼吸间区间被定义为:

$$\tau_k = \int_{u_{k-t}}^{u_k} \lambda(t|H_t, \hat{\theta}_t) dt \quad (3)$$

其中 u_k 表示在 $(0, T)$ 中观察到的呼吸事件,并且 $\lambda(t|H_t, \hat{\theta}_t)$ 是条件强度函数,其被定义为:

$$\lambda(t|H_t, \hat{\theta}_t) = f(t|H_t, \hat{\theta}_t, \hat{\sigma}_t) \left[1 - \int_{u_{n_t}}^t f(\theta|H_\theta, \hat{\theta}_\theta, \hat{\sigma}_\theta) d\theta \right]^{-1} \quad (4)$$

[0069] 条件强度是点过程的与历史相关的速率函数,其使泊松过程的速率函数一般化。 τ_k 值是独立的、指数的、具有单位速率的随机变量。在变换 $z_k=1-\exp(-\tau_k)$ 的情况下, z_k 值成为在区间 $(0,1]$ 上的独立、均匀的随机变量。Kolmogorov-Smirnov检验被用来评估变换后的 z_k 值与均匀概率密度之间的一致性。通过相对于均匀的密度绘制变换后的 z_k 值,Kolmogorov-Smirnov图指示了点过程模型与呼吸间区间数据系列之间的一致性。来自该图的靠近45度对角线的线指示相差很小。

[0070] Kolmogorov-Smirnov距离测量了变换后的呼吸间区间的累积分布函数与均匀分布的累积分布函数之间的最大距离,二者都在区间 $(0,1]$ 上。较短的Kolmogorov-Smirnov距离指示在拟合优度方面较好的模型。

示例

[0001] 提供以下示例来更好地说明所要求保护的发明,并且不意图被解释为限制本发明的范围。就提到具体材料或步骤来说,其仅仅出于说明的目的,并不意图限制本发明。本领域技术人员可以开发等同的装置或反应物,而无需运用创造性能力并且不脱离本发明的范围。

[0071] 分析了来自人和动物试验二者的数据。新生大鼠表现出类似于早产儿的呼吸模式和化学反应。这包括周期性发生的呼吸暂停发作和伴有心动过缓和血氧不足的零星的呼吸暂停。将一至两日龄的大鼠置于密闭室中,并通过面罩和呼吸速度描记图进行呼吸。通过面罩记录呼吸气流。测量在体积描记法密封的腔室内的压力,并且将这些测量结果用作呼吸努力的指标。

[0072] 经测试的早产儿数据包括在研究时胎龄小于36周和受孕后年龄大于30周的婴儿。婴儿自发地呼吸室内空气或以固定的流速通过鼻导管接受补充氧气。自发性呼吸期间的腹部运动的呼吸电感体积描记法(Somnostar PT;Viasys Healthcare,Yorbalinda,CA)被用来以100Hz的采样率收集呼吸信号数据。

[0073] 首先使用模拟数据集测试该模型。根据具有组平均值 μ 和方差 σ^2 值的对数正态分布来模拟呼吸间区间数据系列。图1A图示了模拟数据系列之一。随时间推移绘制了模拟数据的呼吸间区间(IBM),其以任意单位示出。模拟数据使呼吸间区间在0到500个单位的时间之间保持相对稳定。然后,呼吸间区间在500到800个单位的时间之间体验到显著的方差。在经过800个单位的时间之后,模拟的呼吸间区间返回到与零到500个单位的时间之间的相同水平。通过在时间零至500内将呼吸间区间方差 σ^2 保持在固定值,然后在时间500至800内随机更改方差 σ^2 ,并且然后在大于800的时间返回到初始方差 σ^2 来生成这些数据。平均值 μ 保持在恒定水平。即,时间零到500和大于800的时间模拟了非呼吸暂停睡眠,并且时间500到800的模拟了呼吸暂停事件的发生。

[0074] 参考图1B,对于图1A的数据示出了由阶数 $p=4$ 的展开的点过程模型所估计的瞬时方差,其中局部似然窗口 $i=100$,并且加权时间常数 $\alpha=0.01$ 以及时间分辨率 $s=0.01$ 。如图1B所示,方差从时间零到500以大约0.2而保持相对恒定,然后急剧增加到大约0.6,并且在时间500到800内急剧下降到大约0.1,然后在800之后的时间回到大约0.2。这准确地估计了针对所选择的固定平均值 μ 和方差 σ^2 的值的平均值 μ 和方差 σ^2 。

[0075] 分析了点过程模型的拟合优度。图2示出了针对图1A的模拟数据所导出的时间重新定标的分位数的Kolmogorov-Smirnov图。绘制了95%置信区间202和理论值204以及时间

重新定标的分位数206。如果分位数206完美覆盖在理论值204上面,则认为该模型是完美的。如图所示,时间重新定标的分位数206紧随理论值204的线,并且保持在95%置信区间202内。

[0076] 参考图3A,示出了来自新生大鼠R1的一次连续记录的示例。图3A绘制了随时间推移的呼吸间区间(IBI)。如图所示,呼吸间区间保持相对稳定,并且在相对少的点超过1秒。在新生大鼠中,呼吸间区间大于1秒指示呼吸暂停。超过1秒的一些峰值在例如大约25秒、大约105秒、大约225秒、大约350秒和大约490秒的时间处发生。随着呼吸暂停发生,方差会增加。

[0077] 呼吸间区间的变化是呼吸稳定性的指示符。图3B示出了使用点过程算法的图3A中的新生大鼠R1数据的所计算的方差。如图所示,方差保持相对稳定,具有在例如大约25秒、大约105秒、大约200、大约225秒、大约350秒、大约400秒和大约490秒处形成的明显峰值。这些峰值对应于图3A中的呼吸暂停呼吸间区间峰值。

[0078] 参考图4A-图4D,绘制了针对两只新生大鼠R1、R2的数据导出的时间重新定标的分位数的Kolmogorov-Smirnov图,以及每只大鼠的相关联的自相关函数。每只新生大鼠R1、R2的理论值402、95%置信区间404和时间重新定标的分位数406a、c在图4A和4C中示出。第一新生大鼠R1与图3A和3B中使用的数据相同。图4A示出了第一新生大鼠R1的时间重新定标的分位数406a,其沿着45度线紧跟理论值402,但是对于介于大约0.6与大约0.8之间的模型值接近上部的95%的置信区间404。图4B示出了第一新生大鼠R1的自相关,以保持在对应的置信区间(大约 ± 0.05)内。图4C示出了第二新生大鼠R2的时间重新定标的分位数406c,其跟随沿着45度线的理论值402,对于在大约0.2与大约0.4之间的模型值具有超过较低的95%置信区间404的稍微偏离。图4D示出了第二新生大鼠R2的自相关,以保持在对应的置信区间(大约 ± 0.02)内。

[0079] 参考图5A,示出了来自人类婴儿I1的一次连续记录的示例。婴儿的I1呼吸间区间(IBI)在大约125秒、大约290、大约300秒和大约510秒的时间处保持大约一秒的峰值超过大约1.5秒。在婴儿中,正常的呼吸间区间大约为1秒。呼吸不规律会导致呼吸间区间从大约1秒到大约20秒变化。呼吸间区间的变化被反映为方差。

[0080] 图5B示出了婴儿I1的呼吸间区间数据(图5A)的方差。呼吸暂停期间增加的瞬时方差表明较大的变化性。方差以近似 0.01秒^2 保持相对稳定。在大约125秒、大约290至300秒和大约510秒的时间处看到明显的峰值。

[0081] 图6A-6D分别提供了来自四个婴儿I1-I4的Kolmogorov-Smirnov图。图6A示出了来自图5A和5B的第一婴儿I1数据的Kolmogorov-Smirnov图。第一婴儿I1的时间重新定标的分位数606a沿45度线紧密追踪理论值602,但是对于大约0.8至大约1.0的模型分位数,接近较低的95%置信区间604。

[0082] 图6B示出了第二婴儿I2数据的Kolmogorov-Smirnov图。第二婴儿I2的时间重新定标的分位数606b沿45度线紧密追踪理论值602,但是对于大约0.9至大约1.0的模型分位数接近较低的95%置信区间604。

[0083] 图6C示出了第三婴儿I3数据的Kolmogorov-Smirnov图。第三婴儿I3的时间重新定标的分位数606c沿着45度线追踪理论值602。对于大约0至大约0.2的模型分位数,时间重新定标的分位数606c接近较高的95%置信区间604,并且对于大约0.4到大约0.6和大约0.9到

大约1.0的模型分位数,时间重新定标的分位数606c接近较低的95%置信区间604。

[0084] 图6D示出了第四婴儿I4数据的Kolmogorov-Smirnov图。第四婴儿I4的时间重新定标的分位数606d沿着45度线紧密追踪理论值602。对于大约0.1到大约0.2的模型分位数,时间重新定标的分位数606d接近较高的95%置信区间604,并且对于大约0.9到大约1.0的模型分位数,时间重新定标的分位数606d接近较低的95%置信区间604。

[0085] 估计表征参数的时变演变以表示呼吸的动态性质,并且从而根据上面的方程1来提供随时间变化的呼吸不规则性度量。

[0086] 瞬时平均值被建模为p阶自回归过程为:

$$\mu(H_k, \theta) = \theta_o + \sum_{j=1}^p \theta_j w_{k-j+1} \quad (5)$$

[0087] 方程1中的概率密度定义了具有作为表征参数的平均值 μ 和方差 σ 的呼吸间区间分布。在时间t的每个瞬间,使用局部最大似然法来估计 μ 和 σ 。为了计算 μ 和 σ 的局部最大似然估计,将局部联合概率密度 $u_{t-1}:u_t$ 定义为局部似然观察区间的长度。如果 n_t 峰值在该区间内被观察为 $u_1 < u_2 < \dots < u_{n_t} \leq t$,并且如果 θ 和 σ 随时间变化,则 $\hat{\theta}_t$ 和 $\hat{\sigma}_t$ 的最大似然估计被近似为时间t处区间1中的 θ 和 σ 的估计。因此,对于p阶为4,方程1变为:

$$f(t|H_k, \theta) = \left[\frac{1}{2\pi\sigma^2 w_k} \right]^{\frac{n-2}{2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \frac{(\ln(w_k) - \mu(H_k, \theta))^2}{\sigma^2} \right\} \quad (6)$$

可以基于特定应用将阶数p设置为不同的级别。

[0088] 考虑到方程(6),观测窗口 n_t 的局部对数似然可以被定义为:

$$\log f(u_{t-t:t} | \theta_t) = \sum_{i=2}^{n_t} w(t-u_i) \log f(u_i - u_{i-1} | H_{u_{i-1}}, \theta_t) + w(t-u_{n_t}) \log \int_{t-u_{n_t}}^{\infty} f(g | H_{u_{n_t}}, \theta_t) dg \quad (7)$$

其中 $w(t)$ 是权重函数,用以计及对局部似然估计的更快更新。加权函数被表达为 $w(t) = \exp(-\alpha(T-U))$,其中 α 是加权时间常数,其分配先前观察对时间t处的局部似然的影响。使用自回归表示来获得平均值 μ 的瞬时估计,因为 θ 可以在连续时间内估计。相似地,局部似然估计提供方差 σ^2 的瞬时估计为

$$\sigma^2 = (\ln(w_k) - \mu_k)^2 / n_t \quad (8)$$

因此,方程5中的瞬时平均值与方程8中的方差一起确定了实时追踪呼吸不稳定性的算法的表征参数。

心跳区间的建模

[0089] 附加地或替换地,可以监测其他生理信号以检测或预测危及生命的事件的发生。使用心电图仪和呼吸信号作为主要信号,开发了点过程模型。在预测算法中,所有其他生理信号均被用作协变量。

[0090] 心电图的峰值(也被称为R-波事件)被视为点过程。节拍间区间的分布被用于开发算法的概率建模框架。节拍间区间是两个连续R-波峰值之间消逝的时间,并且也被称为R-R区间或RRI。

[0091] 通过点过程观察到的动力学系统的概率模型可以被用来有意义地分析心跳数据。

心跳区间是R-波事件之间的时间。这些R-波事件对应于来自心脏传导系统的电脉冲,这些电脉冲会发起心室收缩。因此,R-波事件形成点过程,因为这些事件是连续时间中的一系列离散事件。附加地,自主神经系统是主要的动态系统,其调节心跳区间的动态特性。因此,通过R-R区间的点过程模型可以准确地表征早产儿的心跳。

[0092] 点过程框架可以与其他变量相关,该其他变量包括呼吸活动、运动、脉搏和其他相关的生理变量。这些关系可以被用来建立自主神经系统控制动态特性的新措施。使用从模型获得的指数开发了新的统计框架。该组合框架组合了测量睡眠状态、呼吸动力特性和心血管控制,以用于预测婴儿体内危及生命的事件。

[0093] 对于任何R-波事件 u_k ,直到下一个R-波事件的等待时间服从历史相关的逆高斯概率密度。这被表达为 $f(t|H_{u_k}, \theta)$,其中 t 是大于 u_k 的任何时间, H_{u_k} 是直至 u_k 的R-R区间的历史,并且 θ 是模型参数的向量。直到下一个R-波事件的等待时间也是下一个R-R区间的长度。该模型被定义为:

$$f(r|H_{u_k}, \theta) = \left| \frac{dt}{dr} \right| f(t|H_{u_k}, \theta) = \left[\frac{\theta_{p+1}^*}{2\pi r} \right]^{\frac{1}{2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} \frac{\theta_{p+1}^* [1 - \mu^*(H_{u_k}, \theta) r]^2}{\mu^*(H_{u_k}, \theta)^2 r} \right\} \quad (9)$$

其中 $\mu^*(H_{u_k}, \theta) = c^{-1} \mu(H_{u_k}, \theta)$ 并且 $\theta_{p+1}^* = c^{-1} \theta_{p+1}$ 。心率概率密度的平均值和标准偏差分别为:

$$\mu_{HR} = \mu^*(H_{u_k}, \theta)^{-1} + \theta_{p+1}^{*-1} \quad (10)$$

$$\sigma_{HR} = \left[\frac{2\mu^*(H_{u_k}, \theta) + \theta_{p+1}^*}{\mu^*(H_{u_k}, \theta) \cdot \theta_{p+1}^{*2}} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (11)$$

[0094] 公式9中的平均值变为

$$\mu(H_{u_k}, \theta, \rho, \gamma, \eta) = \theta_0 + \sum_{j=1}^p \theta_j w_{k-j+1} + \sum_{j=1}^q \rho_j \text{RESP}_{k-j+1} + \quad (12)$$

$$\sum_{j=1}^m \gamma_j \text{SaO2}_{k-j+1} + \sum_{j=1}^s \eta_j \text{MOV}_{k-j+1} \cdots > 0$$

其中,RESP指代瞬时肺容量测量,SaO2指代动脉血氧饱和度,并且MOV指代通过肌电信号监测的运动。每个值都与节拍序列相对应地进行采样,因为它们与R-R区间上的自回归一起考虑。所有其他生理信号均充当协变量。附加地,呼吸的幅度被包括为协变量之一,因为幅度和时间都是定义呼吸稳定性的重要特征。可以设想将这些协变量中的一个或多个(例如,呼吸的幅度)从分析中排除。

[0095] 最大局部似然算法和自适应滤波算法两者都被用来利用对数据的协变量来拟合模型。这允许估计被定义为参数的函数 $\theta = [\theta_0 \cdots \theta_p]$, $\rho = [\rho_1 \cdots \rho_q]$, $\gamma = [\gamma_1 \cdots \gamma_m]$, $\eta = [\eta_1 \cdots \eta_s]$ 的函数的心血管控制的新指数。

[0096] 呼吸间区间的模型与上面讨论的相同,其中平均呼吸间区间是通过将其他生理信号视为协变量来定义的。自回归的极点的动态特性以及瞬时功率可以用作心肺动态特性的

指数,因为瞬时平均值在呼吸间区间模型和R-R区间模型两者中都被表示为自回归过程。如果极点在单位圆内部,则认为呼吸系统是稳定的;并且如果极点在单位圆外面,则认为呼吸系统是不稳定的。不稳定性的程度使用单位圆外面的极点数量来定义。

[0097] 所产生的心脏呼吸动态特性指数与危及生命的事件有关,该事件包括作为概率函数中的变量的睡眠状态。该模型寻求鉴于婴儿生理和自主状态将危及生命的事件的开始概率表征为:

$$\Pr(Apnea) = f(\text{Sleep}, H_k, \theta, \rho, \gamma, \eta) \quad (13)$$

[0098] 使用包括分类器、回归分析、主成分分析、状态向量机和自适应滤波器(即,卡尔曼滤波器)的框架对该函数进行建模。该函数包括为R-R区间定义的指数以及呼吸间区间。对于R-R区间模型和呼吸间区间模型,追求参数化方法。这种方法根据自回归模型表征了特定指数。使用局部似然和/或自适应算法来估计参数。使用公认的拟合优度分析对模型拟合进行测试。在确定了函数之后,从该新的显式框架中提取的指数被用来统计地评估在具有和不具有触觉震动刺激的情况下该模型跨可用数据库的预测能力。

[0099] 上面概述的观察结果可以被用来开发系统和设备,它们在满足预确定条件(例如,指定的呼吸间区间R-R区间,和/或呼吸间区间变化性条件)时测量、指示和发起其他过程。其他过程的发起可以采取许多形式。一个非限制性示例是要在满足预确定条件或跨越预确定边界时警告个人。该警告可以包括,例如,触发警报、照亮一盏灯、发出声音、更改显示设备(诸如监视器)、在病历或图表记录中创建注释、发送文本警报(诸如电子邮件、SMS或MMS消息),和/或发送自动电话呼叫。附加地或替换地,可以在预确定条件发生时自动应用矫正疗法。一个非限制性示例将是发起新生儿床垫的治疗振动,以避免呼吸暂停或缺氧。此外,单个设备可以实行多种功能,诸如新生儿床垫的示例,该床垫带有传感器、致动器和结合了测量婴儿的呼吸并使用所描述的算法和过程来发起疗法或动作以刺激和恢复呼吸的计算。

[0100] 将点过程模型应用于现有的婴儿数据库,以便于理解与机械感觉刺激相关的呼吸动态特性。所示出的是,呼吸间区间的方差是呼吸不稳定性的重要指示符,其中较高的方差指示不规则呼吸以及呼吸暂停或缺氧的风险增加,并且较低的方差指示稳定的呼吸模式以及呼吸暂停或缺氧的风险降低。

[0101] 由于机械感受器刺激经由神经信号影响呼吸振荡器,因此预期该刺激将引起呼吸间区间方差的迅速变化。出乎意料的是,对十一名婴儿的分析表明,呼吸系统对机械感受器刺激的发起和消除两者都表现出呼吸间区间方差的相对较慢的动态特性。

[0102] 现在参考图7A和7B,示出了响应床垫刺激时的呼吸间区间方差的改变的示例。图7A示出了当发起床垫刺激时随时间推移的呼吸间区间方差。在时间-200至0期间,没有刺激存在,并且呼吸间区间示出了相当大的方差。在时间0处发起刺激。一旦发起刺激,方差就开始下降,直到大约60秒才观察到方差。在60到200秒之间,几乎不存在方差。

[0103] 图7B示出了当去除床垫刺激时的随时间推移的呼吸间区间方差。在时间-200至0期间,存在刺激,并且呼吸间区间显示几乎没有方差。在时间0处终止刺激。一旦刺激终止,方差水平保持几乎为零,直到在近似60秒处的急剧增加。在60到200秒之间,方差再次开始波动。对十一名婴儿的研究示出,呼吸间区间方差在近似一分钟内发展到新的水平。

[0104] 图7A和7B中的呼吸间区间数据通过实现呼吸的点过程模型来获得。这显示了设备

预防呼吸暂停所需的参数。如图7A和7B所示,必须在近似一分钟内预见到即将发生的呼吸暂停,以便及时启动机械感官刺激以防止呼吸暂停。相似地,去除刺激可能会导致持续的有益后效应,其在停止刺激后可以在长达近似一分钟内保持呼吸的稳定性。可以设想到,该滞后时间可能会有所不同,这取决于诸如受孕后年龄、胎龄、可能影响呼吸控制系统内信号传递的并发条件、监测方法等因素。可以针对来自个体婴儿的数据集来估计刺激开始和偏移的呼吸响应时间,并且可以将所得时间常数自动化且并入到被用来控制致动器的算法中,该致动器为呼吸控制系统提供反馈机械感官刺激。

[0105] 根据一个实施例,本发明可以被用来追踪婴儿、特别是早产婴儿的呼吸不稳定性。孕后年龄小于36周的早产儿通常具有不规则的呼吸模式,该模式在呼吸时具有周期性和零星的呼吸暂停。方差已经示出是呼吸暂停和缺氧事件的发生率的良好标志。

[0106] 关键是要正确地量化呼吸模式的不规则性,使得可以提供适当的量值以及机械感官(触觉震动)刺激的持续时间,以改善早产儿的呼吸模式。

[0107] 根据本发明的一个实施例,图8A示出了用于算法700的流程图,该算法用以实时监测生理不稳定性。表征参数(例如,方差\心跳)可以被用来基于监测的生理因素来评估发生危及生命的事件的可能性。步骤702从传感器接收输入。作为非限制性示例,这些传感器可以监测心跳和/或呼吸模式。步骤704针对危及生命的事件的发生来分析该输入。危及生命的事件的发生可能与分析和监测同时发生,或者其也可能在将来发生。作为非限制性示例,可以在监测瞬时呼吸方差的同时设置阈值。在判定框706处,确定危及生命事件是否已经发生或将要发生。作为非限制性示例,方差的阈值或设定点指示是否已经发生危及生命的事件。如果该值高于某个阈值,则发生了危及生命的事件。

[0108] 如果该算法检测到已经发生或将要发生危及生命的事件,则在步骤708处,将控制器切换到开状态。该控制器被适配成将触觉震动刺激递送到所监测的输入源(例如,婴儿)。在步骤702处,算法700继续从输入传感器接收输入。可以设想到,该控制器可以在预确定的时间量内、或直到满足先决条件为止都保持处于开状态。

[0109] 如果在决策框706处该算法未检测到危及生命的事件,则在步骤710处,将控制器偏置到关状态。然后,在步骤702处,算法700继续从传感器接收输入。

[0110] 图8B示出了根据一个实施例的实时监测呼吸变化的系统800。图8B的系统800包括呼吸传感器804、传感器和数据获取系统806以及控制器816。系统800包括触觉震动刺激床垫820,其连接到控制器816。呼吸传感器804可以通过例如带或皮带固定于婴儿802。呼吸传感器804测量婴儿802的呼吸。例如,呼吸传感器可以是脉搏血氧仪,其测量血液氧合作用或测量婴儿的呼吸功能的其他方面。

[0111] 传感器和数据获取系统806从呼吸传感器804接收信号,并且产生被输入到控制器816的呼吸信号处理器812的呼吸信号。该呼吸信号处理器812使用呼吸信号来产生方差值、趋势值、平均值(例如,氧饱和度)。该值可以通过比较模块(例如,软件模块、硬件组件、比较器等)与阈值或设定点进行比较,并且被用来打开或关闭床垫控制器816。床垫控制器816通常被偏置在关状态,直到方差达到或超过阈值为止。当床垫控制器816处于开状态时,床垫820产生一种或多种刺激以恢复呼吸。在一些示例中,床垫控制器816将响应于平均氧合饱和度和降低到阈值以下或指示其将穿过阈值的趋势而打开床垫长达指定的时间量(例如,30分钟)。

运动特征

[0112] 自发的全身运动会导致许多生理扰动,包括由于代谢需求而增加的氧气消耗,运动引起的过度换气和低碳酸血症,以及安静睡眠的中断。这些干扰导致对呼吸控制的不稳定效果,并且因此运动的发生用作预测即将发生的呼吸暂停和缺氧事件的重要生理标志。而且,全身运动可能是出于症状原因的呼吸暂停事件和缺氧事件的前兆,诸如触发过度换气的运动,这进而导致低碳酸血症。全身运动也可能是出于症状原因的呼吸暂停事件和缺氧事件的预兆,诸如,对潜在生理状态变化的响应而发生的运动,该生理状态本身就是导致呼吸暂停的起因。

[0113] 附加地,被监测的生理数据的质量,特别是从呼吸和脉搏体积描记图信号获得的数据的质量,受到全身运动的不利影响。这些全身运动通常在大约四分之一的记录时间中出现。因此,根据全身运动模式导出的特征也可以并入分析中,以改善对呼吸暂停或缺氧事件的预测。

[0114] 运动估计在建立关节特征分布的统计模型时也很有用,因为它有助于解释其他测量模态中的运动伪影的存在。例如,在解释对于同一数据集的先前预测结果时,一项并发症就是IBI估计中存在运动伪影。出人意料的是,全身运动与呼吸信号的合并指示呼吸测量的预测值可能主要是由于有关呼吸动态特性的信息,主要是由于有关运动模式的信息,或者甚至是由于有关两者的信息。

[0115] 改善对呼吸暂停和缺氧事件的预测,或对整体或呼吸功能(例如,平均血液氧合作用)的预测的一种方式是要将全身运动数据并入生理因素的分析中。可以使用独立传感器收集全身运动数据,以检测运动,该运动是从测量其他生理数据(诸如IBI和/或RRI或其组合)的传感器中提取的。在一个非限制性示例中,传感器被用来直接收集全身运动数据。优选地,传感器在不与患者身体持续接触的情况下收集全身运动数据。

[0116] 在一些方面,非接触式传感器测量位于患者附近的导电材料中的电信号。该电信号可以包括由患者的身体的运动所引起的传感器的电场中的干扰。该导电材料可以被包括在床垫、个体传感器的阵列、垫子、导电板、探针、患者所穿或覆盖患者的纺织品等内。在一个非限制性示例中,患者身体与导电探头或表面之间的电容性耦合被用来检测运动。在另一个非限制性示例中,由于两个特定板之间的电容变化,导电板或板系列可以被用来指示运动。

[0117] 在某些方面,非接触式传感器测量力的变化。可以使用例如应变仪或压力传感器来检测力的变化。应变仪和/或压力传感器可以被包括在床垫、一系列个体的传感器、垫子等内。

[0118] 在一些方面,非接触式传感器包括光学传感器。该光学传感器可以被配置成检测可见光谱、红外光谱、紫外光谱等中的电磁辐射。在一个非限制性示例中,光学传感器检测图案化光或激光幕的变化。

[0119] 在一些方面中,非接触式传感器包括加速度计、温度感测设备、气体感测设备和/或基于微波的多普勒传感器。气体传感器可以被用来检测例如二氧化碳的浓度。然后将检测到的二氧化碳水平与增加或减少的氧气消耗水平相关联。

[0120] 附加地或替换地,全身运动数据可以从被配置成收集其他生理数据的传感器中导出。在一个非限制性示例中,从脉搏体积描记图(PPG)信号中提取运动数据。可以使用例如

附接到患者的脉搏血氧仪收集PPG信号。PPG的输出包括在患者运动过程中的脉冲波形和低频频段的功率两者。此输出可以被用来获取PPG导出的运动信号。通过计算相对于PPG信号的总功率的低频段的功率来获得PPG导出的运动信号。计算该比率以归一化PPG信号的高度可变性质。图17示出了示例性脉搏体积描记器信号和脉搏体积描记器导出的全身运动幅度信号的曲线图。如所示的,从0秒直到大约40秒,PPG信号的单位方差在大约0.3和-0.3单位之间迅速变化。然后,在大约40秒之后,PPG信号开始改变其方差模式,并且还在大约70秒处增加方差的幅度,例如从大约1.5到大约-0.9。在PPG信号数据上放置的线是PPG导出的运动幅度信号。该信号被归一化,并且其范围为0到1之间。如所示的,该运动信号近似为0,直到大约35秒为止,然后在大约45秒时上升到大约0.4单位。运动信号继续一般地在大约75秒和大约95秒处上升到大约0.8单位。然后,运动信号在大约120秒处开始下降到大约0单位。

[0121] 统计特征可以被用来描述运动值的分布。在某些方面,使用了三个统计特征。这些特征包括局部平均值 μ_m 和运动信号的标准偏差 σ_m ,以及这些量的比率。在一些方面,当均值较小时,使用分母项来衰减该比率。分母项如方程14中所示。

$$\frac{\sigma_m}{0.001 + \mu_m} \quad (14)$$

[0122] 使用本公开的系统和方法来测试六名患者。监测受试者的呼吸和心血管信号两者。呼吸和心血管信号在两者都可用时总是被使用。跨所有六名患者总共记录了2030分钟的数据。其中,仅由于呼吸或心血管传感器数据的不可用性丢弃了15分钟。附加地,自动地去除物理上令人难以置信的IBI和RRI值。然后使用形状保持分段三次插值以10Hz重新采样其余值。然后对信号进行对数变换,并且将其转换为针对每个患者的标准单位(零平均值、单位方差)。对数变换使IBI和RRI信号近似正态分布,并且因此可以通过二阶统计量很好地描述。

[0123] 使用基于小波的算法分析了离散体积描记器信号,以导出有关全身运动的信息。离散体积描记器信号的连续小波变换被确定为母小波的定标和平移版本的卷积。使用Morlet小波以在时频平面中变换数据。Morlet小波是一种由高斯函数调制的平面波。具有每八度(octave)有八个子八度的尺度的二值表示被用来在时频平面中获得精细的分辨率。经变换的数据被用来计算采用归一化尺度的小波功率谱。归一化频谱中的所有峰值均在每个时刻使用峰检测算法而导出。这些峰值被用来导出主导功率时间序列。通过使用不同的时间尺度,确定了在大约0.8秒至大约5秒范围内的峰值与数据中看到的全身运动的强度和持续时间相关。

预测性学习

[0124] 可以通过基于关于患者的未来状态的趋势或预测向患者提供刺激来改善呼吸健康,包括平均血液氧合、避免危及生命的事件(呼吸暂停、缺氧和心动过缓)。为了实现此目标,预见这些危及生命的事件是很有用的。使用包括以下一种或多种方法的预测性学习范例,可以实现对未来呼吸状态(例如,低血液氧合、呼吸暂停和/或缺氧)的准确预测:(A) 方程(1)和方程(9)中所述的点过程框架,以及如方程(12)中所述的作为协变量的其他生理数据,以及用于在点过程建模框架中预测系统状态的预测器-校正器算法。(B) 标准学习模型,诸如高斯混合模型(GMM),其是多个高斯密度的组合。(C) 其他预测性学习模型,诸如统计计算、模式识别、数据建模、数据插值、数据外推和机器学习。

[0125] 上述预测性学习方法采用历史数据来改善预测性能。在点过程建模中,这是通过引入历史依赖函数来实现的(方程(7)中的项H),而在GMM模型中,历史数据被用来训练模型。除了生理数据之外,患者的睡眠循环和/或先前的循环可以被用来定义病史。

[0126] 将运动作为方程(12)中所述的点过程建模方法的协变量包括在内导致了对呼吸暂停的预测的改善。该框架提供了一个双变量建模框架,其中IBI或RR作为变量之一,并且运动作为其他变量。在双变量框架中,可以导出一个变量与另一变量之间的线性关系(耦合)。例如,在IBI和运动的情况下,此框架将允许检测呼吸系统与全身运动所涉及的系统之间的相互作用。

[0127] 定义这些相互作用的指数是瞬时功率、瞬时相干性和瞬时增益。由于双变量模型是基于参数的方法,因此使用该模型的参数,可以获得提供相互作用方向的指数,诸如从IBI到运动的耦合强度,以及从运动到IBI的耦合强度,它们是使用瞬时相干性和瞬时增益测量的。

[0128] 图19展示了IBI与根据离散体积描记器信号导出的运动信号之间的关系。第一面板示出了IBI,其在590秒左右具有即将发生的呼吸暂停。然而,在该呼吸暂停之前,在480到550秒之间在第二面板中示出了运动信号突发。感兴趣的是,这种运动突发可以被认为是呼吸暂停的预测因素。第三和第四面板示出了IBI到运动(第三面板)的定向耦合以及运动到IBI(第四面板)的定向耦合。尽管在运动突发期间IBI与运动之间存在相互作用,但是从运动到IBI观察到更主要的相互作用,并且这种相互作用一直持续到呼吸暂停事件为止。如图19中图示的从运动信号到IBI信号的定向耦合的实时测量是呼吸暂停的重要预测因素,其可以被用来在呼吸暂停发生之前预测呼吸暂停。

[0129] 量化RR与运动之间的相互作用的指数也可以用于预测危及生命的事件,例如,伴随呼吸暂停和缺氧的心动过缓事件或孤立发生的心动过缓事件。点过程建模与双变量建模一起嵌入的框架为预测危及生命的事件提供了重要的预测性学习框架。通过定义状态空间和输出方程,通过使用预测性校正器(卡尔曼滤波器类型)方法来预测模型的参数来预测呼吸暂停。

[0130] 在标准方法中,生理数据直接被用来定义GMM模型。呼吸暂停以及呼吸暂停之间的持续时间被用来训练模型。接收器的工作特性(ROC)与曲线下的面积(AUC)一起被用作预测每个患者的危及生命的事件的度量。

机器学习

[0131] 可以使用机器学习分析来增加对呼吸健康事件的准确预测。即将发生的事件(例如,低血液氧合)的准确预测会导致刺激效果提高。在一些方面,可以使用群体的数据集来提高预测性能。该数据集可以包括来自群体的生理数据,并且可以使用机器学习分析进行分析。在一些方面,可以使用患者的历史数据集来提高预测性能。该数据集包括在较早的时间点获取的来自受试者的生理数据。这些较早的时间点可以包括患者的当前睡眠循环和/或先前的睡眠循环。

[0132] 提高预测性能的一种方法是要采用自动扬声器识别领域的技术。自动扬声器识别的方法是要从数据库中的所有扬声器形成统计背景模型,然后要使用根据背景模型的贝叶斯自适应来形成被调谐成特定扬声器的模型。统计模型可以是GMM,它们是多个高斯密度的加权组合。

[0133] 在一些方面,训练了针对每个患者个性化的单独背景GMM。该GMM对源自患者所有遇到的生理状态的特征密度进行编码。通过使用来自患者的呼吸暂停和呼吸暂停时段的训练数据,贝叶斯自适应可以被用来根据该背景模型形成呼吸暂停前GMM和呼吸暂停间GMM。

[0134] 使用40倍交叉验证对每个适应的GMM模型实行评估,其中距离每个测试段最近的训练数据相隔至少两分钟。使用来自十个独立训练的GMM的事件的组合可能性,使小型数据集更加鲁棒。具体而言,使用独立的随机初始化获得了十种不同的背景GMM。这导致了十种呼吸暂停前和呼吸暂停间GMM的适应。然后,单帧预测得分是从十个呼吸暂停前GMM可能性之和的对数减去十个呼吸暂停间GMM可能性之和的对数所获得的2类对数似然定量(log-likelihood ration)。通过将呼吸暂停前和呼吸暂停间对数似然定量随时间推移进行相加来获得多帧预测得分。这是在两分钟五十秒的时间区间内使用最大累积和统计来完成的。

[0135] 通过找到在给定预测阈值时在预测时间窗口内预测的合格呼吸暂停的部分来分析预测概率。误报警的概率是触发预测窗口的呼吸暂停间帧的数量除以呼吸暂停间帧的总数量。因此,增加或减少预测窗口的持续时间将分别增加或减少两个概率。预测时间窗口保持固定在5.5分钟处,并且通过更改预测阈值为每个患者获得接收器工作特征(ROC)曲线。ROC曲线下的面积(AUC)被用作评估度量。图18图示了根据在示例研究中使用的所有六位患者的预测得分所生成的ROC曲线。图18中的AUC是0.80。将该AUC与从随机代用品获得的AUC值进行比较。单帧向量保持恒定,而呼吸暂停簇及时置乱(shuffled)。对于置乱的一个约束是,所有分隔少于9.5分钟的连续呼吸暂停都被分配给同一呼吸暂停簇。另一个约束是簇内呼吸暂停间的时间距离保持恒定。簇间的实例是随机变化的,但是保持隔开大于9.5分钟。针对每位患者生成了500个代用品呼吸暂停简档。机器学习、时间积分和预测评估是针对每一个代用品简档独立完成的。通过比较来自使用随机代用品所获得的AUC得分分布的真实数据的算法的AUC得分来计算单侧p值。

[0136] 表3总结了从六名患者获得的呼吸暂停预测结果。

表 3-呼吸暂停预测性能

病人编号	RRI, 运动 AUC(p)	RRI-IBI, 运动 AUC(p)	组合的 AUC(p)
1	.90 (.02)	.89 (.00)	72.0
2	.78 (.02)	.50 (.48)	72.4
3	.80 (.02)	.80 (.01)	74.7
4	.62 (.27)	.67 (.17)	76.0
5	.88 (.01)	.85 (.01)	74.5
6	.69 (.39)	.91 (.08)	74.7
1-6	.77 (.00)	.75 (.00)	72.9

[0137] 表3的左列总结了当测试RRI特征加上移动特征时的结果。中间列总结了测试联合RRI-IBI特征加上运动特征时的结果。右列示出了在计算单帧对数似然定量之前,将来自这两个特征组合的GMM可能性求和时的结果。以这种方式组合两个分类器总体上产生了最佳结果。在六分之五的患者身上获得了显著性($p < 0.05$)。最高AUC净值是0.80。这些改进归因于两个因素。首先是添加了PPG导出的运动信号。第二是用GMM分类器替换高斯分类器。这两个因素可能对总体改进的贡献大致相等。

隔离床垫

[0138] 图9描绘了根据一个实施例的隔离床垫900,其将隔离的随机共振机械刺激施加于

床垫的特定部分。隔离床垫900包括主体916。主体916包括主动区域902、被动区域904、顶表面910a、910b和多个空隙918、920、922。主动区域902包括附接到主动音板906的致动器908。被动区域904包括附接到被动音板912的惯性设备914。被动部分空隙918位于惯性设备914周围。主动部分空隙920位于致动器908周围。音板空隙922位于主动音板906与被动音板912之间。

[0139] 主动区域902与婴儿的身体的可以接受刺激而没有或几乎没有不良后果的部位相互作用。这些身体部位包括婴儿的腿和躯干。主动区域902通常是矩形的，并且占据顶表面910a的面积，其大约是隔离床垫900的三分之二。可以设想到，可以使用其他形状和大小来获得上述益处。

[0140] 主动音板906和致动器908在主动区域902中的顶表面910a上施加振动刺激。致动器908附接到主动音板906，使得致动器908的运动使主动音板906移动。主动音板906设置在顶表面910a的下方，使得至少一部分振动被施加在顶表面910a上。例如，主动音板906可以放置在顶表面910a下方近似二分之一英寸处。设想到的是，可以采用其他距离来实现顶表面910的期望的物理和振动属性。例如，该音板可被放置在距顶表面910为从0.4英寸至0.6英寸、从0.25英寸至0.75英寸、从0.1英寸至1.0英寸，或者甚至大于1.0英寸的位置。

[0141] 被动区域904与婴儿的对刺激更敏感的部位（例如，头部）相互作用。示出的被动区域904是大体矩形的，并且占据顶表面910a的面积，该顶表面的面积是隔离床垫900的总顶表面的面积的大约三分之一。可以设想到，可以使用其他形状和大小来获得上述益处。附加地，设想到可以更改主动区域902相对于被动区域904的大小。

[0142] 被动区域904与主动区域902机械地隔离。惯性设备914附接到被动音板912，使得惯性设备914有助于衰减来自主动音板906和致动器908的振动。在图示的实施例中，惯性设备914是被动惯性设备，其质量附着于被动音板912。该质量是660g的铝，其刚性地附着在被动音板912上。设想到的是，该质量可以由不同的材料或重量组成。还可以设想到，惯性设备914可以是主动抵消施加在被动音板912上的振动的设备。

[0143] 主体916可以包括各种材料。作为非限制性示例，可以使用开孔泡沫、凝胶或其他粘弹性材料来衰减来自主动音板906和致动器908的振动。附加地，空隙918、920、922有助于抑制振动传递到被动部分。被动部分空隙918防止或抑制了将振动施加给惯性设备914。主动部分空隙920防止或抑制致动器908在主体916上施加振动。音板空隙922防止或抑制振动直接在主动音板906与被动音板912之间传递。还设想到，多个空隙中的任何或全部空隙可以用粘弹性阻尼材料代替，该粘弹性阻尼材料改变和/或修改振动从主动音板906和致动器908到被动区域904的传输。作为非限制性实例，在选择材料时可以考虑杨氏模量、密度和/或粘弹属性。足够不同的材料可能会导致改善的隔离特性，因为除了材料对特定类型的振动的阻抗外，材料之间的振动传输还是接触面积的函数。

[0144] 附加地，隔离床垫900可以将主动和被动区域902、904指示给个人。这样的示例包括在顶表面910、主体916上和/或在隔离床垫900上方放置的覆盖物上使用视觉标记。例如，覆盖物可以由包括医用级乙烯基的聚合材料制成。

[0145] 现在参考图10，示出了根据一个实施例的具有主动音板906的致动器908的分解图。在图示的实施例中，致动器908的运动是通过将驱动信号施加到音频驱动器1002来获得的。质量1004被添加到音频驱动器1002以增加输出。

[0146] 针对单人床垫测试了隔离床垫900。两张床垫长23英寸、宽12英寸并且高3.25英寸。所有音板都位于床垫的顶表面下方半英寸处。

[0147] 单人床垫的规格包括:主动音板是胶合板;致动器是来源不明的“低音扬声器”音频驱动器;主体是低密度泡沫橡胶材料;并且表面覆盖物是乙烯基材料。

[0148] 测试中所使用的隔离床垫900的规格包括:主动和被动音板906、912是丙烯酸塑料;惯性设备914是660g的铝块;致动器908是MCM模型1170“低音扬声器”音频驱动器,其被修改以去除驱动器锥体并缩短总高度;将38.6g的304不锈钢块添加到音频驱动器;并且主体是低密度聚氨酯泡沫橡胶材料(UL94HF-1)。

[0149] 第一信号源由连接到A/B类电流放大器的波形发生器组成。该源被用来驱动2V峰值正弦电压,以便确定隔离床垫900在感兴趣频带中的传递函数。所使用的频率为:10Hz、20Hz、30Hz、40Hz、50Hz、60Hz、70Hz、80Hz、90Hz、100Hz和200Hz。这些单独的频率被用来对系统传递函数解卷积,但此处未描述结果。第二输入源是在各种输出设置(例如,匝数)下在30Hz至60Hz范围内配置的信号发生器。由于部分测试中平衡工程发电机的可用性有限,因此第三信号源由从1匝到10匝(以1匝为增量)的平衡工程发电机的负载输出的十个100秒记录组成,该发电机以10kSps采样,可经由National Instruments LabVIEW SignalExpress软件和连接定制的A/B类电流放大器的National Instruments PCI-6281数据采集卡进行回放,。

[0150] 隔离床垫上标有反光带,以便利用MTI-2100进行精确的位移测量。如图13中看到的,将带分别放置在主动区域902和被动区域904的中心1302a、1304a处。对于总共十个测量位置,带也放置在中心1302a、1302b(分别为1302b-e和1304b-e)上方、两侧和下方三英寸的点处。如果婴儿被放置在隔离床垫900的物理中心点1306上而不是被放置在主动区域902的中心1302a上,则还进行测量以确定头部的递送刺激和隔离百分比。点1304c被用来描述婴儿头部的位移,因为它距床垫中心1306为5"远。与先前的特性一样,使用MTI-2100Fotonic位移系统在空气台上收集表面位移测量结果。

[0151] 利用MTI-2100系统的所有测量均使用2062R型光纤探头以其范围1测量配置进行。2062R型探头的线性范围的范围1配置为152 μ m,其中标称灵敏度为0.025 μ m。不管刺激类型如何,每个测试的每个记录时段均为100秒。MTI-2100系统的输出以10kSps进行记录,并且使用Tektronix MS04034B数字示波器将其存储到文本文件中。也以该频率记录刺激驱动电压和驱动电流。

[0152] 使用MATLAB®以与先前的表征方法相似的方式处理所记录的结果。将对称的三极高通巴特沃斯滤波器(截止频率为1Hz)和低通巴特沃斯滤波器(截止频率为4kHz)应用于数据。功率谱密度是使用Welch方法计算的,其中频谱帧大小为1Hz,并且分辨率灵敏度为1.1Hz。使用单个窗口来计算输出位移的均方根值,因为与0.1秒的滑动窗口相比,它以更少的计算时间产生了更准确的结果。

[0153] 图11示出了与具有主动和被动区域的隔离床垫相比的单人床垫的测试结果。隔离床垫与图9中描述的相同。线1102表示针对1.5匝在刺激中心处的来自所测试的单人床垫的读数。线1104表示针对1.5匝在婴儿的头部位置测量的来自单人床垫的读数。线1106表示在2.75匝下在信号发生器处在主动区域中心1302a处测量的来自隔离床垫的读数,该信号被确定为与下1.5匝下的单人床垫产生相同的治疗幅度。线1108表示在2.75匝下在被动区域

中心1304a处测量的来自隔离床垫的读数。隔离床垫的输出功率谱密度从4Hz-43 Hz与单人床垫紧密匹配,但是递送功率则从44Hz-60 Hz下降。高于44Hz的差异可能是由于被测试的隔离床垫的乙烯基外皮内部粘附于床垫的主体所引起的。当在床垫上放置1.5千克质量时,在先前的单人床垫表征中也看到了类似的衰减。

[0154] 现在参考图12,示出了床垫输出的曲线图。点1202是单人床垫的输出。线1204是在活动区域中心1302a处的隔离床垫的输出。线1206是在被动区域中心1304a处的隔离床垫的输出。表1列出了曲线图中所示的测量值,其中计算了主动区域中心1302a与被动区域中心1304a之间的衰减百分比。

表 1-隔离床垫的 RMS 位移值和衰减百分比			
刺激发生器 设置[匝]	平均活动区域中心 RMS 位移[μm]	平均被动区域中心 RMS 位移[μm]	主动中心至 被动中心 衰减[%]
1	4.5	1.3	72.0
2	8.9	2.5	72.4
2.5	11.0	2.8	74.7
2.75	12.1	2.9	76.0
3	13.2	3.4	74.5
4	16.7	4.2	74.7
5	20.1	5.5	72.9

如表1所示,主动中心与被动中心之间的位移大大减少。在测试范围内,中心之间的衰减始终在72%和76%之间。即,隔离床垫900防止了对主动区域的刺激的近似四分之三到达被动区域。

[0155] 次要位置1304c、1306提供与被放置在隔离床垫上的婴儿的近似头部与身体位置之间的振动衰减有关的数据。表2比较了使用上述单人床垫和隔离床垫900的婴儿的头部与身体之间的衰减。

表 2-单人床垫和隔离床垫的比较				
	刺激 发生器 设置[匝]	平均床垫中心 RMS 位移[μm]	平均头部 RMS 位 移[μm]	衰减[%]
单人	1.5	12.5	11.0	12.2
隔离	2.75	8.4	2.6	69.5

将整个床垫中心的衰减与两个床垫的大致头部位置进行比较,结果为隔离床垫相比于单人床垫示出了5.7倍的改善。

[0156] 通过与先前的测试进行比较,单人床垫的治疗刺激水平被确定为噪声发生器上的1.5匝的放大器。刺激的治疗水平可以是能够更改睡眠状态或具有足以引起伤害或疼痛的幅度的生理功能的任何刺激。这包括阈下刺激、下唤醒刺激和/或阈上刺激。测试了隔离床垫,以确定达到等效水平的输出刺激所需的匝数。所确定的是2.75匝是隔离床垫的适当治疗设置。在此设置下,活动区域902的中心1302a的平均均方根位移可与单人床垫的几何中心的治疗位移相比。

[0157] 用于直接监测和/或控制床垫表面位移的传感器可以与隔离床垫900合并。例如,这些传感器可以包括嵌入式加速度计或其他振动传感器(例如,压力传感器、称重传感器、光学传感器)。例如,这样的传感器可以被用于响应于婴儿的体重、负荷或在床垫上的位置

来修改针对主动区域的驱动信号。例如,这样的传感器可以被用于向护理人员警告故障或甚至主动消除被动区域中的刺激。

病灶刺激

[0158] 在另一个实施例中,可以使用病灶刺激来向受试者施加随机共振刺激。对于有脑室内出血风险的患者,系统振动可能是不适当的。代替地,可以使用病灶刺激来发现和瞄准正确的机械感受器,从而在治疗上解决呼吸不稳定的不同模式。附加地,在需要时,病灶刺激只能递送基本刺激。病灶刺激器可以被用来施加机械随机共振刺激,以改善有呼吸暂停或其他呼吸不稳定性风险的婴儿的呼吸功能。可以以开环和闭环两种方式施加刺激。

[0159] 现在参考图14,示出了根据一个实施例的病灶系统1400。系统1400包括处理器1402、用户接口1404、信号发生器1406和多个病灶刺激器1408。病灶刺激器1408被应用于受试者1410的身体以刺激受试者。该系统可以附加地包括通信总线、数据记录机构和/或用于输入传感器的连接。通信总线提供了将外部主控制器(诸如膝上计算机)附接到系统1400的接口。数据记录机构可以被用来本地存储和/或报告数据。输入传感器(诸如温度传感器、加速度计、应变计、脉搏血氧仪、体积描记器和其他生理监测传感器系统)可以与该系统对接以提供与受试者有关的生理信息。该生理信息可以被系统监控并且被系统用来发起或改变刺激。

[0160] 病灶刺激器1408可以由一种类型的或多种类型的致动器的组合来组成,该致动器包括电磁的、机电的、固态致动器(例如,镍钛诺、压电的)、液压的、气动的、铁磁流体的、电活性聚合物等。在图示的实施例中,多个病灶刺激器1408被设计成与受试者的皮肤直接接触地放置。因此,在该实施例中,合期望的是由生物相容性和/或低变应原性材料形成病灶刺激器1408。为了安全起见,病灶刺激器还可以包括双重电绝缘,使得保护受试者免受放电或电磁干扰的影响。

[0161] 信号发生器1406驱动病灶刺激器1408,并且可以单独地、成组地或者甚至作为一个单元来驱动它们。例如,信号发生器1406可以是随机共振噪声发生器,并且可以包括可调节的驱动能力以确保适当刺激的递送。所需的信号可能会受到条件(诸如刺激器被放置在中间支架或其他中介材料中)的影响。可以使用多种材料将病灶刺激器1408应用于受试者,该材料诸如支架、合身的服装、松紧带、FDA批准的粘合剂等。

[0162] 系统1400可以被用来响应于婴儿的实时生理状态来控制和优化病灶刺激。例如,该系统可以监测婴儿的呼吸模式,并且发起刺激以防止或抑制即将发生的呼吸暂停事件或即将发生的缺氧事件的发生。附加地,系统1400可以被用于开发算法以控制和优化病灶刺激。生理输入传感器的使用允许该设备来独立于附接方法进行自我校准和递送正确的刺激,并且在使用期间动态地适应该刺激两者。

[0163] 现在参考图15A和15B,示出了用于嵌入式病灶刺激器的支持服装结构的非限制性示例。支持服装结构可以由各种各样的材料制成,该材料包括柔性材料,诸如氯丁橡胶、乳胶、橡胶、硅树脂、布、羊毛、乙烯基、聚氯乙烯、腈、氯丁橡胶、针织纺织品、复合材料或皮革。图15A示出了戴在婴儿手部上的手部支持结构1500a。手部支持结构1500a包括多个病灶刺激器1408,它们被配置成将刺激施加于婴儿的孤立的身体部位。在图示的实施例中,该身体部位是婴儿的手部。附加地,手部支持结构1500a包括输入传感器,诸如温度传感器、血压传感器1502、加速计、应变计、脉搏血氧仪、体积描记器和其他生理监测传感器系统,其会有助

于在呼吸暂停或缺氧事件期间启用嵌入式病灶刺激器1408。图15B示出了脚部支持结构1500b,其戴在婴儿的脚部上,并且包括嵌入式病灶刺激器1408。

[0164] 设想到的是,该系统可以被压缩成单个嵌入式控制器。该嵌入式控制器包括:为优化刺激水平和刺激时间而开发的算法,并且包括多种类型传感器的集成。该嵌入式控制器可以基于输入传感器或医生的编程治疗方案来自主地控制随机共振刺激的应用。这些输入传感器监测至少一种生理条件。病灶刺激器1408的放置和附接方法也将用于施加刺激的算法作为因素计入。这样的系统可以被压缩、简化并且由电池供电,从而其可以被设计用于家庭环境中的安全和有效使用。附加地,系统的部分(诸如传感器)可以与系统的其他部分进行无线通信,以减少连线并提高安全性。

阵列刺激

[0165] 在又一个实施例中,阵列刺激可以被用来向受试者施加随机共振刺激。阵列刺激可以被用来递送定向刺激,同时覆盖潜在刺激的区域。附加地,阵列刺激可以在阵列上递送同步的刺激模式。例如,可以使用阵列刺激器来施加随机共振刺激,以改善处于呼吸暂停或其他呼吸不稳定性风险中的婴儿的呼吸功能。可以以各种方式施加刺激,该方式诸如单致动器刺激、多致动器刺激,或者甚至是协同刺激,诸如按抚法。

[0166] 图16A描绘了根据一个实施例的刺激阵列系统1600。刺激阵列系统1600包括:用户接口1602、处理器1604、控制器1606和刺激阵列1608。该刺激阵列包括刺激器1610以刺激受试者。其他组件可以包括通信总线、数据记录机构和/或输入传感器的连接。

[0167] 用户接口1602允许用户与刺激阵列系统1600交互,并且可操作地连接到处理器1604。处理器1604可操作地连接到控制器1606。控制器1606可操作地连接到刺激阵列1608并且驱动刺激器1610。在该实施例中,刺激器1610被独立地驱动。设想到的是,刺激器1610也可以成组地被驱动。

[0168] 在该实施例中,刺激阵列1608包括互锁件1612。每个互锁件1612包括单个刺激器1610。作为非限制性示例,刺激器可以是电磁的、机电的、固态致动器(例如,镍钛诺、压电的)、液压的、气动的、铁磁流体的、电活性聚合物等。设想到的是,可以在互锁件1612上包括多于一个刺激器1610。附加地设想到刺激阵列1608可以是单个垫子。

[0169] 阵列系统1600可以被用来响应于婴儿的实时生理状态而控制和优化病灶刺激。例如,该系统可以监测婴儿的呼吸模式,并且发起刺激以防止或抑制即将发生的呼吸暂停事件或即将发生的缺氧事件的发生。生理输入传感器的使用允许该设备来独立于附接方法进行自我校准和递送正确的刺激,并且在使用期间动态地适应该刺激两者。

[0170] 附加地,阵列系统1600可以包括传感器,以检测儿童在刺激阵列1608上的位置。检测儿童的位置允许阵列系统1600瞄准刺激。该定向刺激可以被用来仅将刺激递送到儿童所占据的刺激阵列1608的部分、模拟按抚运动或模拟波动。附加地,检测位置还可以被用来确定儿童的取向。确定取向将允许对儿童的身体进行定向刺激,而不管孩子的位置如何都无需刺激孩子的头部。用以确定位置的传感器可以被包括有刺激阵列1608,或者可以独立于刺激阵列1608。

[0171] 根据上面的实施例,可以在预定义的时间段内打开和关闭触觉震动刺激。替换地,触觉震动刺激可以一直保持直到检测到呼吸模式的一个或多个方面的变化为止。另外,刺激的性质可以随时间推移而变化,使得幅度、频率特性和/或振动周期可以随时间推移而变

化。

对被供氧的婴儿的随机刺激:研究1

[0172] 发明人附加地实行了一项临床研究,其检验了以下假设:随机刺激可以提供超过呼吸起搏器神经元驱动的其他益处。在研究过程中,依赖呼吸机的婴儿被放置在具有30分钟的开/关循环的床垫上。依赖呼吸机的婴儿是关注的群体,因为即使他们的呼吸速度被机器稳定,他们也会遭受缺氧和氧不稳定性发作的情况。在初步分析中,在与非刺激时期相比时,刺激将缺氧的持续时间减少了30% ($p=0.04$),并且将氧合作用(SaO_2)的方差减少了20% ($p=0.025$)。这是一个新颖的发现,因为先前的效果被认为纯粹是由鼓励起搏器驱动所引起的。

[0173] 受试者的招募遵循严格的标准,包括胎龄小于36周的早产儿,并且接受常规机械换气治疗以缓解呼吸窘迫长达至少24小时。通过插管进行初始治疗的指示包括:呼吸窘迫综合征(RDS)、导致严重或难治性呼吸暂停的早产呼吸暂停、血氧不足或需要呼吸支持的重大呼吸损害。排除标准如下:在研究时需要进行类固醇治疗的严重肺部疾病的证据(例如,支气管肺发育不良)、酸中毒或脐带 $pH<7$ 、脑积水或脑室内出血(IVH) >2 级、先天性异常影响呼吸、解剖性脑部异常、癫痫发作、具有临床意义的心脏分流、贫血(血红蛋白 $<8g/dL$)、气胸或肺损伤以及与术后护理有关的换气。如果药物已经达到稳态水平,则包括用咖啡因或其他黄嘌呤治疗的婴儿。

[0174] 十一名婴儿在马萨诸塞大学纪念新生儿重症监护室参加了十二项研究。所有研究的婴儿都经由UMass Memorial NICU(德国吕贝克的 Drägerwerk AG&Co)中使用的 DrägerEvita XL呼吸机接收支持。信号从呼吸机、婴儿床旁监护仪(Philips Intellivue MP70,荷兰埃因霍温飞利浦医疗系统)和床旁二氧化碳分析仪(Cosmo Plus系统,Novamatrix医疗系统,康涅狄格州沃灵福德)收集。使用VueLink模块(呼吸机模块和AuxPlus B模块,荷兰埃因霍温飞利浦医疗系统),通过患者监护仪来记录来自呼吸机和二氧化碳分析仪的信号。从患者监护仪获得的波形包括EKG、呼吸、体积描记和动脉血压(ABP)。从呼吸机获取气道压力(AWP)和气道流量(AWF)波形,并从二氧化碳分析仪获取 CO_2 和气道容积(AWV)波形。所采集的监护仪数字信号包括血液氧合百分比(SpO_2)、呼吸频率(RR)、心率(HR)、脉搏频率、灌注以及收缩压、舒张压和动脉血压的平均值(如果可获得的话)。来自呼吸机的数字信号包括平均气道压力、吸氧分数(FiO_2)、吸气时间、呼气末正压(PEEP)、自发呼吸频率(spRR)以及吸气时间与呼气时间之比。二氧化碳分析仪的数字包括:潮气末(et) CO_2 、每分钟呼出的 CO_2 量、混合的呼出的 CO_2 、呼出的潮气量、峰值吸气压力(PIP)和总分钟量(tMV)。

[0175] 由于患者监护仪的限制,所有采集的波形均以125 Hz的频率采样,而所有数字信号均以1 Hz的频率采样。使用带有数据采集软件(Trendface, Ixellence GmbH,德国维尔道)的膝上型笔记本电脑实时记录和显示数据。数据被取消标识,并被传递到安全服务器。

[0176] 在研究的持续时间内,将特别设计的床垫放在婴儿的下方。较早版本的此床垫的原始结构和力学原理已在先前的稿件(Bloch-Salisbury等人,2009年)中进行了充分介绍。对于这项研究,在床垫或“隔离区”的上面的三分之一内应用了一种以衰减的刺激为特征的较新设计,以最小化颅骨振动。结构设计利用了牢固地附接到音板的低频低音音圈。通过将

坚固的粘弹性开孔泡沫材料选为主体,将音板划分成两个区域,向隔离区音板添加质量以提供被动惯性阻尼并在床垫的主体中产生空隙从而防止振动的横向传输来完成将“刺激区”与“隔离区”的机械分离。新型双区床垫的输出性能的特征在于,利用平衡工程刺激发生器来驱动系统,并且使用MTI-2100光学测量系统来记录床垫产生的表面位移。在10个位置处进行了测量:每个区中五个位置,包括刺激和隔离区的几何中心。在两个区之间发现了72%的躯干到头(torso-to-head)衰减系数,或者其是原始床垫设计的5.7倍改进。

[0177] 另外的测量证实了“刺激区”继续递送先前描述的治疗刺激:30-60Hz和12微米RMS $\pm 10\%$ 。此外,该床垫具有与原始床垫相同的大小、覆盖范围和明显的坚固性。

[0178] 研究设置在7AM和8AM之间开始,这取决于婴儿的喂养计划。在进行护理评估期间,将床垫放在婴儿下面,并且完成所有装备的设置。注意要确保婴儿被正确定位在床垫头部隔离区下方,因为刺激只能在肩膀以下施用。然后开始给婴儿喂食,并且让他们休息30分钟,然后再开始协议(protocol)。一旦喂食后阶段已结束,就关闭或打开床垫,以对胸部提供温和刺激(这在婴儿之间是随机化的)。交替进行30分钟时间的刺激或无刺激持续两个小时,这时上午环节结束,以为中午喂食和评估做准备。

[0179] 图20图示了示出整个研究中每个婴儿的状况协议的曲线图。在第二后喂食阶段之后重复该协议,并且在下一个评估时段去除装备,以尽可能少地打扰婴儿。在中午管饲喂养期间,移开一名婴儿以进行肌肤接触。

[0180] TrendFace中记录的数据被导出到单独的程序中以进行全面分析(LabChart 7Pro,AdInstruments,科罗拉多州科罗拉多斯普林斯)。对于每个主题,将文件解析成打开和关闭会话,并且作为30分钟的分箱进行分析。使用软件的数据盘功能计算平均 FiO_2 、 etCO_2 、 SpO_2 、HR、峰值AWP和平均AWP。另外,通过用施用机械呼吸的频率减去在呼吸机AWP信号上记录的所有峰值的频率得到婴儿的自发呼吸。还使用软件中提供的统计功能为每个信号计算标准偏差。

[0181] O_2 去氧饱和期被注解为 SpO_2 测量值低于85%阈值的情况。这些事件的频率和持续时间是手动找到并记录的。 O_2 数据已经作为有效记录时间的百分比而被呈现(即,在排除干预的情况下)。因为临床上被用来记录血氧水平的红外换能器具有充分记录的延迟,因此无论条件如何,在每个时期的开始时都将 SpO_2 信号的前10秒从分析中去除。

[0182] 排除简短数据时段的标准如下:对影响信号记录或生成极端运动的对婴儿的任何处理(即,重新定位、换尿布、气管内抽吸、延长的血气测试或短暂的信号丢失)。此类事件期间的所有通道上的数据均未包括在分析中,并且因此根据适当的30分钟时段内的所计算的有效记录时间而推断。当去氧饱和和发作跨越变化的条件时(例如,去氧饱和在开条件下开始并且在关条件期间消退),发生了 SpO_2 数据排除的特殊情况。在这些情况下,去氧饱和在其开始的时期过程中进行了总计,而继续进入下一个条件的部分则从所有总计中排除。

[0183] 为了分析具有两个分量的数据变量,使用配对的t检验来确定统计差异。这被用来报告开与关条件之间的参数差异。皮尔逊系数还被用来确定氧合稳定性与婴儿体重之间的相关性和方向性。值被表达为平均值和标准偏差。 $P < 0.05$ 的值被认为具有统计学意义。图示了所有受试者的结果的图形摘要利用了开和关条件下绘制的平均值比率。变量的百分比减少被报告为1减去该比率($\times 100$)。还报告了95%的置信区间,以确认可能的平均值范围。

[0184] 图21是单个婴儿在一个小时内的改善的示例,其中条件已从刺激开变为刺激关。

阈值带指示100%-85%的氧气范围,低于该范围被认为是去氧饱和事件。这示出了当床垫被切换到关条件时,婴儿的 O_2 饱和度的变化性增加,从而指示氧合作用恶化。

[0185] 研究体重示出与刺激的效果有关,该刺激的效果由同一婴儿在床垫上的时段对比不在床垫上的时段的 SpO_2 标准偏差之比计算得出。具体而言,如图22中图示的,对于极低出生体重的婴儿,治疗刺激的效果可能会降低,这提示要考虑基于婴儿质量调节刺激。

呼吸支持装置

[0186] 本公开还可以提供附加的系统,从而为婴儿提供人工呼吸支持。该系统可以使用驱动床垫致动器的随机信号(根据图9和图10)来优化呼吸支持设备内部的肺泡气体交换。图23示出了根据本公开的实施例的示例性呼吸支持系统2300。呼吸支持系统2300可以包括压力支持系统2302;婴儿面部附件2304;气道通道2306;气体交换隔室2308;刺激床垫2310;随机信号2312;控制器2314;以及更改信号2316。

[0187] 根据本公开的各种实施例(包括,例如,图8A-10的描述),随机信号2312F(t)可以控制隔离床垫2310的振动。床垫控制器可以使用随机信号2312F(t)来基于从婴儿(未绘出)身上的传感器接收到的输入确定应当何时使用床垫2310的触觉震动刺激来恢复婴儿的呼吸。

[0188] 随机信号2312可以被划分以提供重复信号作为对控制器2314的输入。控制器2314可以提供从随机信号2312导出的可调节参数,以产生(1)随机信号2314的时移指定量 τ , (2)偏移值 δ ,以及(3)低通滤波器和高通滤波器。这些可调节参数有助于控制器2314可以发送以驱动压力支持机构2302的更改信号2316F'(t+ τ)+ δ 。

[0189] 为了确定更改信号2316F'(t+ τ)+ δ ,可以使用数值建模来近似肺泡气体交换。例如,更改信号2316可以通过肺泡的几何表示或流体结构相互作用来进行近似。数值建模在临床上可能不是最佳的,因为该建模不是针对接受治疗的婴儿而个性化的,并且没有计及诸如年龄、性别和特定疾病状态之类的生物力学参数。特别地,支气管肺发育不良会导致依从性降低和气道阻力增加,这可以使婴儿接受和响应正压支持机构2302变得复杂。因此,在本公开的一些实施例中,基于模型的估计可以包括临床测量来为更改信号2316F'(t+ τ)+ δ 提供第一近似。

[0190] 在本公开的另一个实施例中,可以使用无模型优化方法来确定更改信号2316F'(t+ τ)+ δ 。极值失真方法可以通过优化测量结果来估计更改信号2316F'(t+ τ)+ δ 。例如,可以使用标准脉冲体积描记法对所测量的氧饱和度进行优化。临床医生通常旨在达到最佳的氧饱和度范围,并且因此极值畸变方法可以迭代地对输入刺激进行整形以实现所需结果。例如,对于怀孕后30周龄的婴儿,其氧饱和度的最佳范围可以是88-94%。可以将随机信号2312F(t)朝向更改信号2316F'(t+ τ)+ δ 进行迭代重新整形,以实现所需范围的氧饱和度。重新整形还可以计及使能量传递最小化,诸如使压力支持系统2302的气压波动的均方根最小化,其中固定偏移量 δ 在5和10cm的 H_2O 之间变化。

[0191] 往回参考图23的呼吸支持系统2300,压力支持机构2302可以基于更改信号2316通过调整空气的压力和流动特性来使可吸入空气移动到婴儿的肺中。气压可以被配置成进入婴儿面部附件2304。婴儿可以被配置成通过婴儿面部附件2304来呼吸所提供的气压。婴儿面部附件2304也可以连接到气道2306和肺泡气体交换隔室2308。可以根据更改信号2316和诸如肺泡-动脉氧梯度之类的临床指标,在隔室2308中优化肺泡气体交换。

[0192] 因此,示例性呼吸支持系统2300可以经由随机信号来调节肺泡气体交换,以向婴儿提供适当的气压。呼吸支持系统2300可以使气流与通过床垫递送的随机机械扰动相协调。例如,可以在患者接收到机械刺激的同时增加气压。在一些示例中,可能存在循环性的空气压力增加和减少,其中该循环的最大值与机械刺激相一致。

本公开的计算机和硬件实现方式

[0193] 最初应该理解的是,本文中的公开内容可以用任何类型的硬件和/或软件来实现,并且可以是预编程的通用计算设备。例如,可以使用服务器、个人计算机、便携式计算机、瘦客户端或任何合适的一个或多个设备来实现该系统。本公开和/或其组件可以是在单个位置处的单个设备,或者是在单个或多个位置处的多个设备,它们使用任何适当的通信协议通过任何介质(诸如电缆、光纤电缆或以无线方式)连接在一起。

[0194] 还应该注意的是,本公开在本文中被图示和讨论为具有实行特定功能的多个模块。应当理解的是,仅出于清楚的目的基于它们的功能仅仅示意性地图示了这些模块,并且这些模块不一定表示具体的硬件或软件。就这一点而言,这些模块可以是被实现成基本上实行所讨论的特定功能的硬件和/或软件。而且,这些模块可以在本公开内组合在一起,或者基于期望的特定功能而被划分成附加的模块。因此,本公开内容不应该被解释成限制本发明,而仅应该被理解成说明了本发明的一个示例实现方式。

[0195] 计算系统能够包含客户端和服务端。客户端和服务端通常彼此远离并且典型地通过通信网络进行交互。客户端与服务端之间的关系凭借运行在相应的计算机上并且具有与彼此的客户端-服务端关系的计算机程序而产生。在一些实现方式中,服务端将数据(例如,HTML页面)发送到客户端设备(例如,出于向与客户端设备交互的用户显示数据以及从该用户接收用户输入的目的)。在服务端处能够从客户端设备接收到在客户端设备处生成的数据(例如,用户交互的结果)。

[0196] 本说明书中描述的主题的实现方式能够实现在计算机系统中,该计算机系统包括后端组件(例如,作为数据服务器),或者其包括中间件组件(例如,应用服务器),或者其包括前端组件(例如,具有用户通过其能够与本说明书中描述的主题的实现方式交互的图形用户接口或Web浏览器的客户端计算机),或者一个或多个这样的后端组件、中间件组件或前端组件的任何组合。系统的组件能够通过数字数据通信的任何形式或介质(例如,通信网络)来互连。通信网络的示例包括局域网(“LAN”)和广域网(“WAN”)、互联网络(例如,互联网)以及对等网络(例如,自组织对等网络)。

[0197] 在本说明书中描述的操作和主题的实现方式能够以数字电子电路系统来实现,或者以计算机软件、固件或硬件(包括在本说明书中公开的结构及其结构等同物)来实现,或者以它们中的一个或多个的组合来实现。本说明书中描述的主题的实现方式能够作为在计算机存储介质上编码用于由数据处理装置执行或者用以控制数据处理装置的操作的一个或多个计算机程序(即,计算机程序指令的一个或多个模块)来实现。替代地或者此外,程序指令可以被编码在人工生成的传播信号上,例如,机器生成的电信号、光信号或电磁信号,其被生成以对信息进行编码以用于传输到合适的接收器装置以供数据处理设备执行。计算机存储介质能够是如下各项或者被包括在如下各项中:计算机可读存储设备、计算机可读存储基板、随机或串行存取存储器阵列或设备、或者其中的一个或多个的组合。此外,虽然计算机存储介质不是传播信号,但是计算机存储介质可以是在人工生成的传播信号中编码

的计算机程序指令的源或目的地。计算机存储介质还能够是如下各项或者被包括在如下各项中：一个或多个单独的物理组件或介质（例如，多个CD、磁盘或其他存储设备）。

[0198] 本说明书中描述的操作能够被实现为由“数据处理装置”对存储在一个或多个计算机可读存储设备上的数据或从其他源接收到的数据执行的操作。

[0199] 术语“数据处理装置”涵盖用于处理数据的所有种类的装置、设备和机器，包括作为示例的可编程处理器、计算机、片上系统或前述各项的多个或组合。该装置可以包括专用逻辑电路，例如，FPGA（现场可编程门阵列）或ASIC（专用集成电路）。除了硬件之外，该装置还能够包括为正在考虑的计算机程序创建执行环境的代码，例如，构成处理器固件、协议栈、数据库管理系统、操作系统、跨平台运行时环境、虚拟机或它们中的一个或多个的组合的代码。设备和执行环境能够实现各种不同的计算模型基础设施，诸如web服务、分布式计算和网格计算基础设施。

[0200] 计算机程序（也被称为程序、软件、软件应用、脚本或代码）能够以任何形式的编程语言编写，包括编译或解释语言、声明或过程语言，并且它能够以任何形式部署，包括作为独立程序或作为模块、组件、子程序、对象或适合用在计算环境中的其他单元。计算机程序可以但不需要对应于文件系统中的文件。程序能够被存储在保存其他程序或数据的文件的一部分中（例如，存储在标记语言文档中的一个或多个脚本）、在专用于正在考虑的程序的单个文件中，或者在多个协调文件（例如，存储一个或多个模块、子程序或代码的部分的文件）中。计算机程序能够被部署成在一台计算机或者位于一个站点或跨多个站点分布并通过通信网络互连的多台计算机上执行。

[0201] 本说明书中描述的过程和逻辑流程能够通过如下来执行：一个或多个可编程处理器执行一个或多个计算机程序以通过对输入数据进行操作并且生成输出来执行动作。过程和逻辑流程还能够由专用逻辑电路系统来执行，并且装置也能够被实现为专用逻辑电路系统，该专用逻辑电路系统例如是FPGA（现场可编程门阵列）或ASIC（专用集成电路）。

[0202] 作为示例，适合于执行计算机程序的处理器包括通用和专用微处理器两者以及任何种类的数字计算机的任何一个或多个处理器。通常，处理器将从只读存储器或随机存取存储器或两者接收指令和数据。计算机的必需元件是用于根据指令实行动作的处理器和用于存储指令和数据的一个或多个存储器设备。通常，计算机还将包括用于存储数据的一个或多个大容量存储设备，或操作地耦合以从一个或多个大容量存储设备接收数据或者将数据传递到一个或多个大容量存储设备，或者这两者，该大容量存储设备例如是磁盘、磁光盘或光盘。然而，计算机不需要具有这样的设备。此外，能够将计算机嵌入在另一设备中，例如，移动电话、个人数字助理（PDA）、移动音频或视频播放器、游戏控制台、全球定位系统（GPS）接收器或便携式存储设备（例如，通用串行总线（USB）闪存驱动器），仅举几个例子。适用于存储计算机程序指令和数据的设备包括所有形式的非易失性存储器、介质和存储器设备，包括作为示例的半导体存储器设备，例如，EPROM、EEPROM和闪存设备；磁盘，例如，内部硬盘或可移动磁盘；磁光盘；以及CD-ROM和DVD-ROM盘。处理器和存储器能够由专用逻辑电路系统补充或者并入专用逻辑电路系统中。

结论

[0203] 上述各种方法和技术提供了许多执行本发明的方式。当然，要理解的是，根据本文中所述的任何特定实施例，不一定可以实现所描述的所有目的或优点。因此，例如，本领域

技术人员将意识到,可以以实现或优化本文中所教导的一个优点或一组优点的方式来实行方法,而不必实现本文中所教导或建议的其他目的或优点。本文中提到了各种各样的替换方式。要理解的是,一些实施例具体包括一个、另一个或几个特征,而其他实施例具体排除一个、另一个或几个特征,而仍有其他实施例通过包括一个、另一个或几个有利特征来减轻特定特征。

[0204] 另外,技术人员将意识到来自不同实施例的各种特征的适用性。相似地,本领域普通技术人员可以以各种组合的形式采用上面讨论的各种元件、特征和步骤以及每个这样的元件、特征或步骤的其他已知等效方式,以根据本文中描述的原理来实行方法。在各种实施例中,各种元件、特征和步骤当中的一些将被具体地包括,而其他将被特定地排除。

[0205] 尽管已经在某些实施例和示例的上下文中公开了本申请,但是本领域技术人员将理解的是,本申请的实施例超出了具体公开的实施例,延伸至其他替换实施例和/或用途和修改及其等同方式。

[0206] 在一些实施例中,在描述本申请的特定实施例的上下文中使用的术语“一”、“一个”和“该”以及类似的引用(尤其是在某些所附权利要求的上下文中)可以被解释为覆盖单数和复数两者。本文中对值的范围的列举仅意图用作单独地指代落入该范围内的每个单独的值的简写方法。除非本文中另行指示的,否则每个单独的值都被并入说明书中,就好像它在本文中被单独引用一样。除非本文中另行指示或以其它方式与上下文明显矛盾,否则本文中描述的所有方法可以以任何合适的次序实行。相对于本文中的某些实施例所提供的任何和所有示例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅意图更好地说明本申请,并且不对以其他方式要求保护的本申请的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应该被解释为指示对实践本申请来说必不可少的任何未要求保护的要素。

[0207] 本文中描述了本申请的某些实施例。在阅读上述描述后,对那些实施例的变化对于本领域普通技术人员将变得显而易见。设想的是,技术人员可以酌情采用这样的变化,并且可以以与本文中具体描述不同的方式来实践本申请。因此,本申请的许多实施例包括适用法律所准许的所附权利要求中记载的主题的所有修改和等同方式。此外,除非在本文中另外指示或以其他方式与上下文明显矛盾,否则本申请涵盖上述元素在其所有可能的变化中的任何组合。

[0208] 已经描述了主题的特定实现方式。其他实现在以下权利要求的范围内。在一些情况下,权利要求中列举的动作能够以不同的顺序执行并且仍然实现期望的结果。另外,附图中描绘的过程不一定需要所示出的特定顺序或连续顺序来实现期望的结果。

[0209] 本文中引用的所有专利、专利申请、专利申请的出版物以及其他材料(诸如文章、书籍、规范、出版物、文档、事物和/或类似的)均出于所有目的通过引用整体地并入本文中,除了与之相关联的任何申请文件历史,与本文档不一致或与之冲突的任何申请文件历史,或可能对现在或以后与本文档相关联的最广泛的权利要求范围产生限制性影响的任何申请文件历史记录文献。作为示例,如果关联于任何并入材料的术语的描述、定义和/或使用与关联于本文档的术语的描述、定义和/或使用之间有任何不一致或冲突,则应该以在本文档中的术语的描述、定义和/或使用为准。

[0210] 最后,要理解的是,本文中公开的本申请的实施例是本申请的实施例的原理的说明。可以采用的其他修改可以在本申请的范围内。因此,作为示例而非限制,可以根据本文

中的教导来利用本申请的实施例的替换配置。因此,本申请的实施例不限于精确地如所示出和描述的那些。

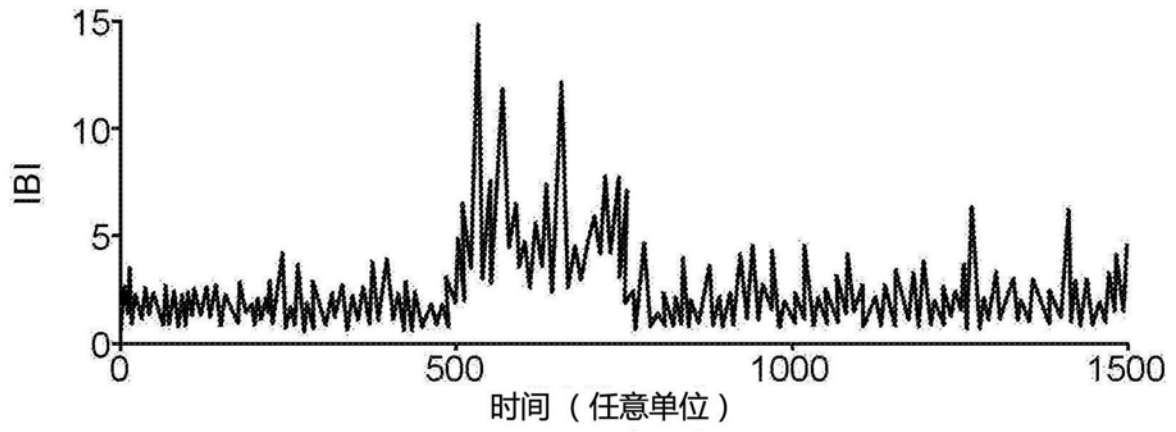


图 1A

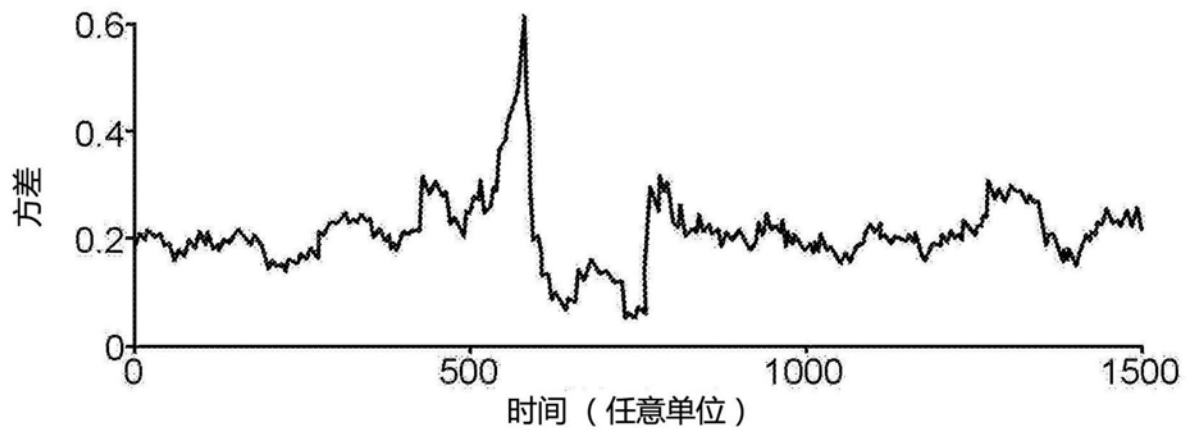


图 1B

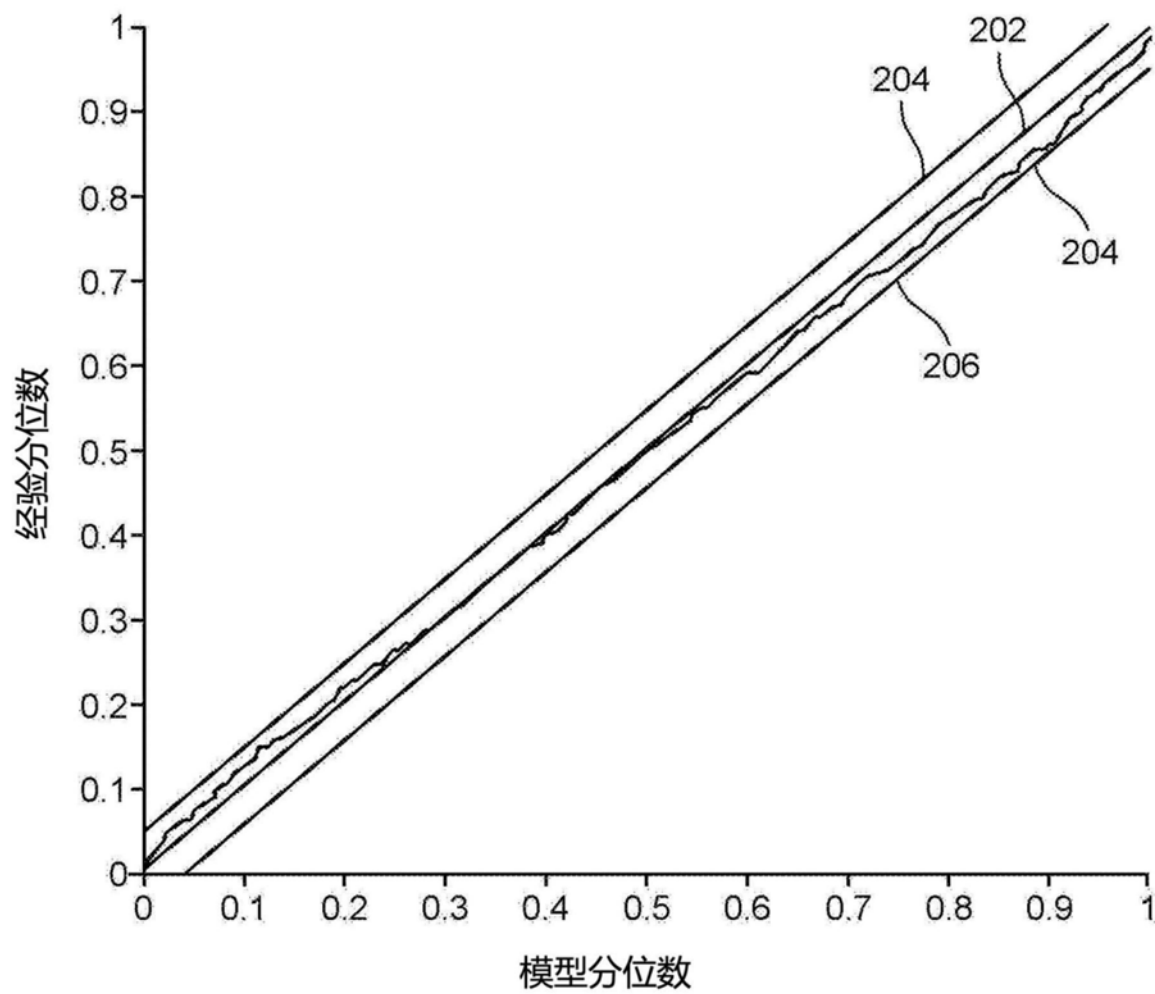


图2

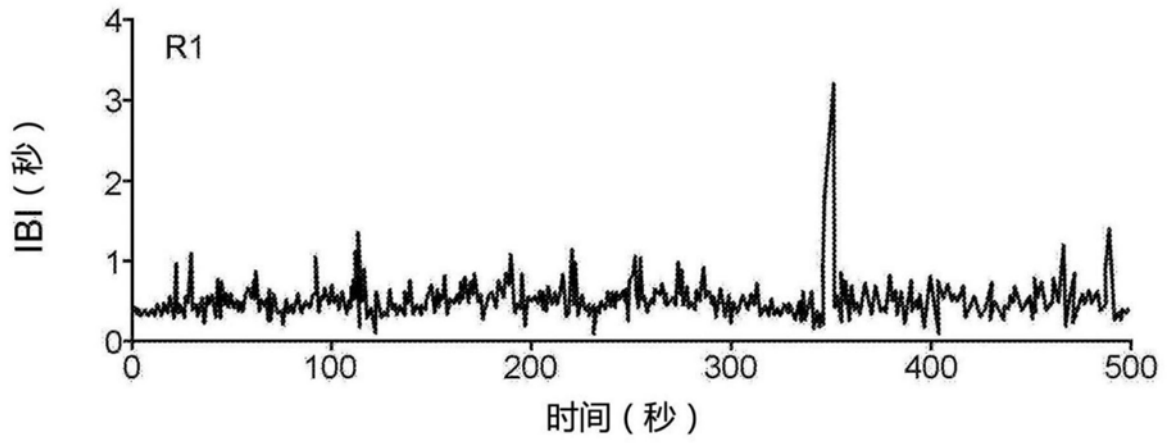


图 3A

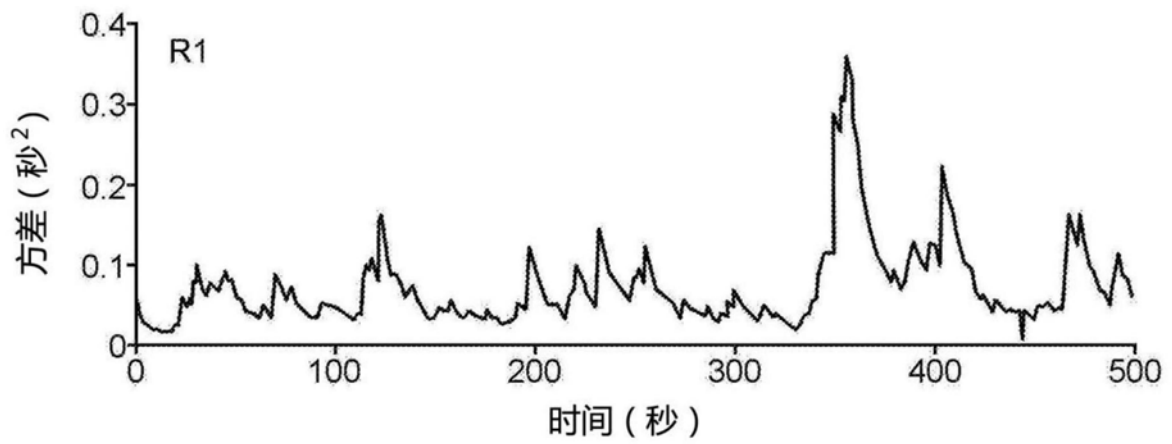
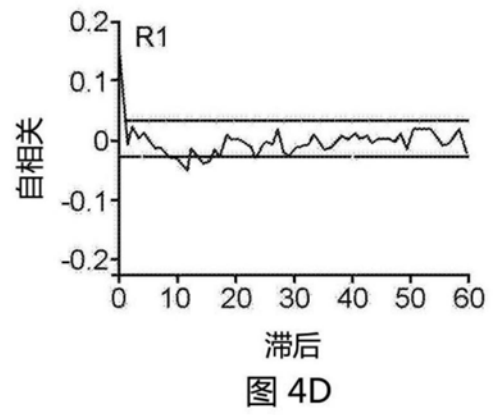
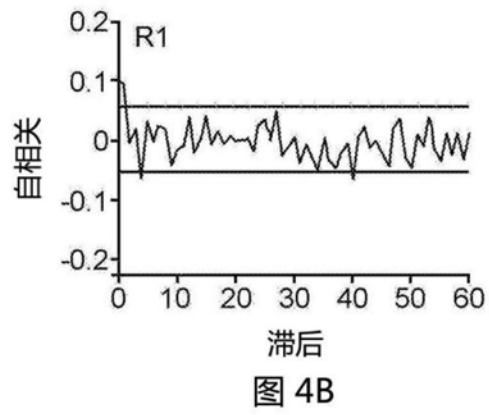
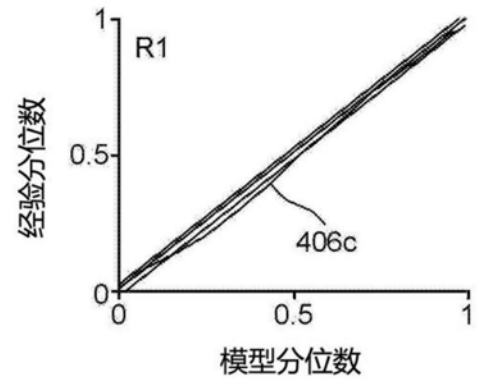
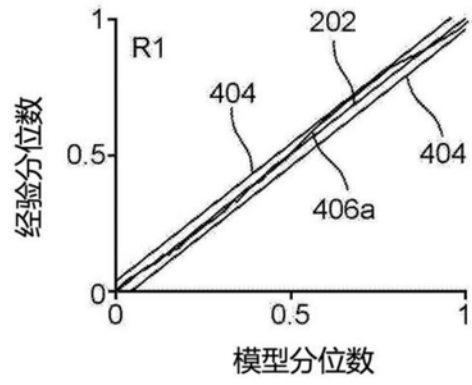


图 3B

图3



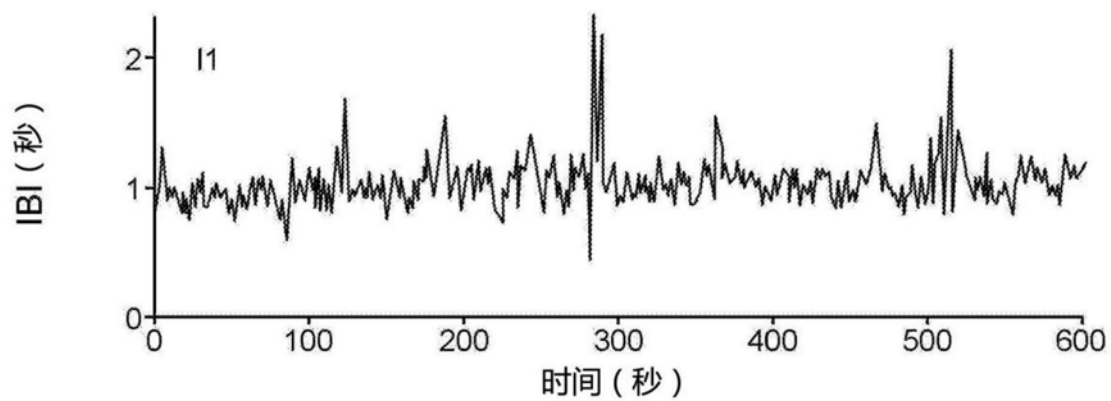


图 5A

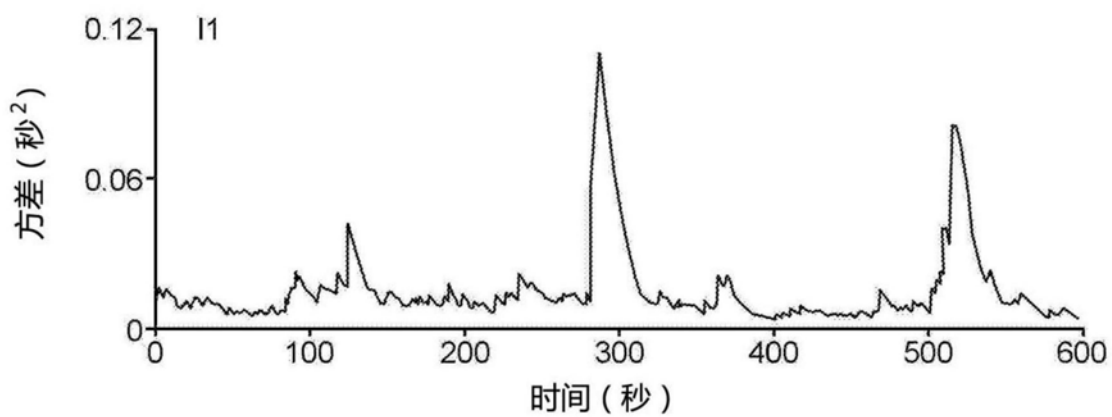
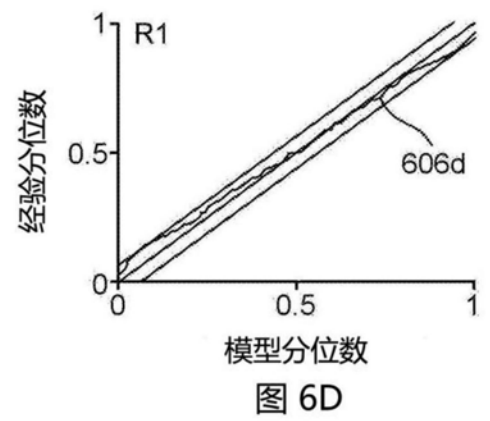
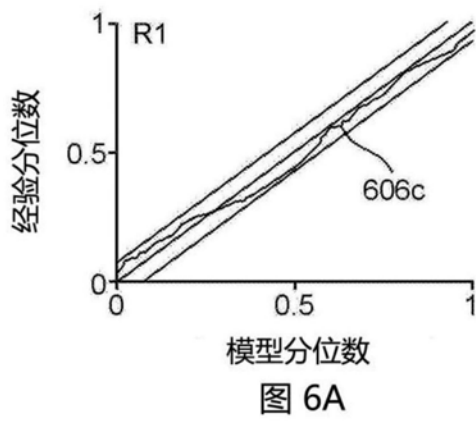
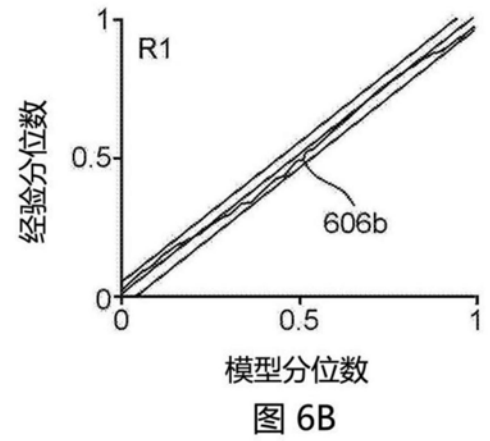
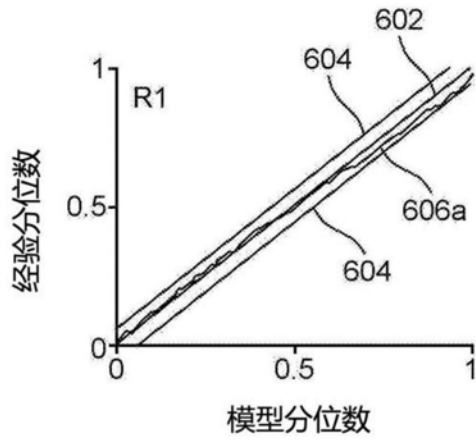


图 5B



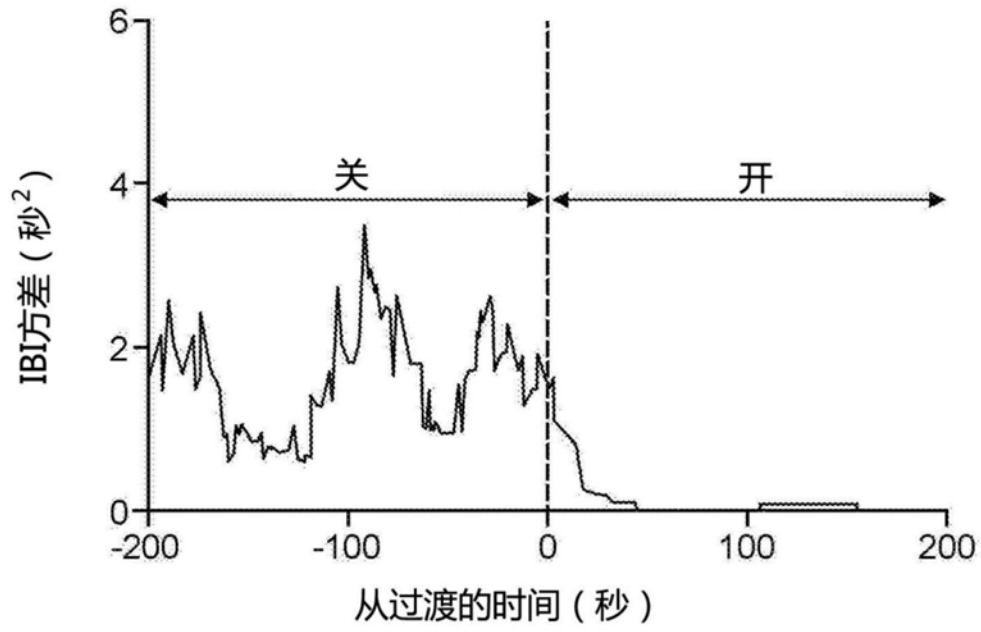


图 7A

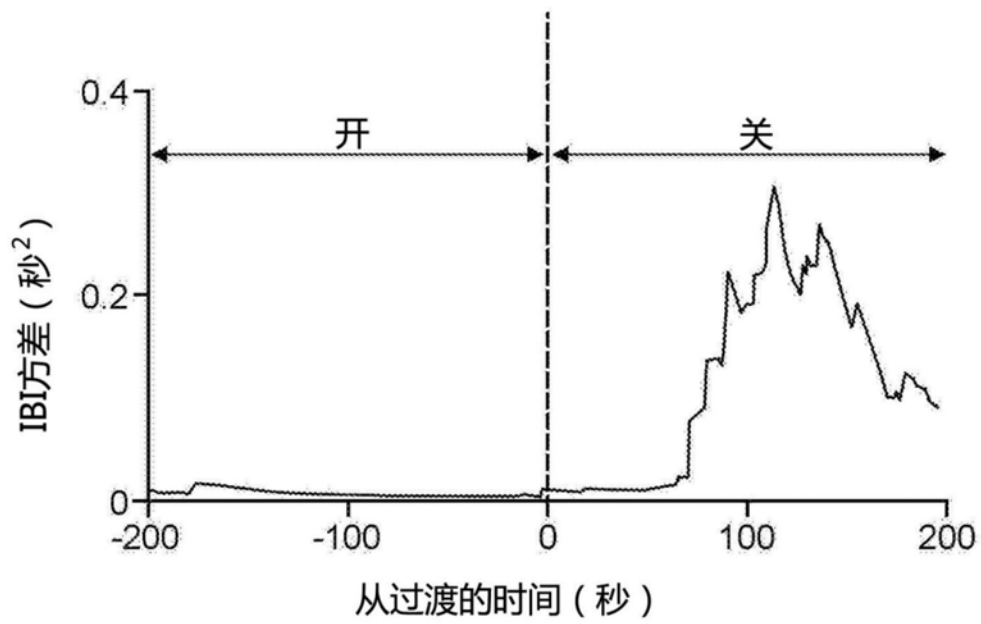


图 7B

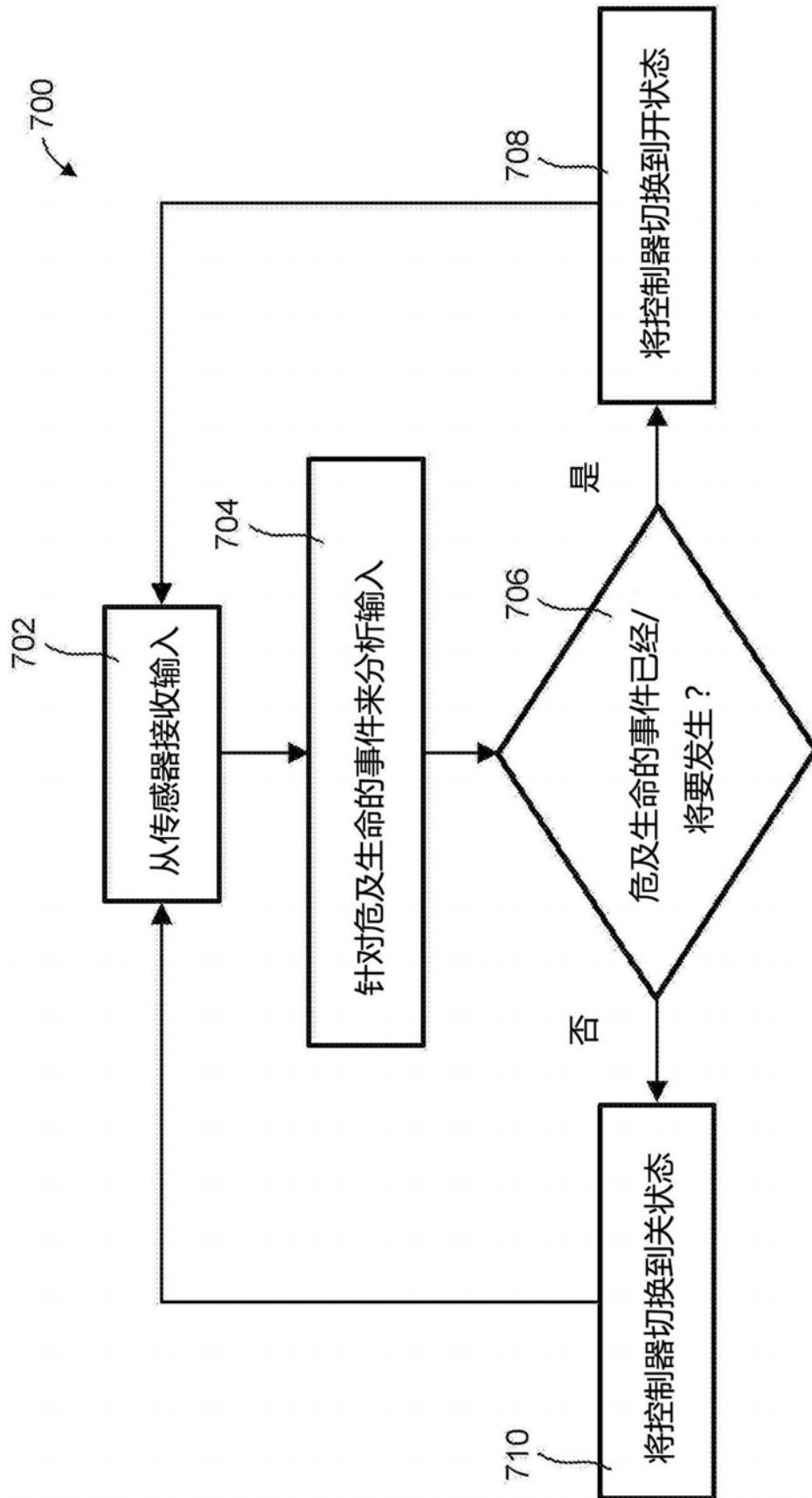


图8A

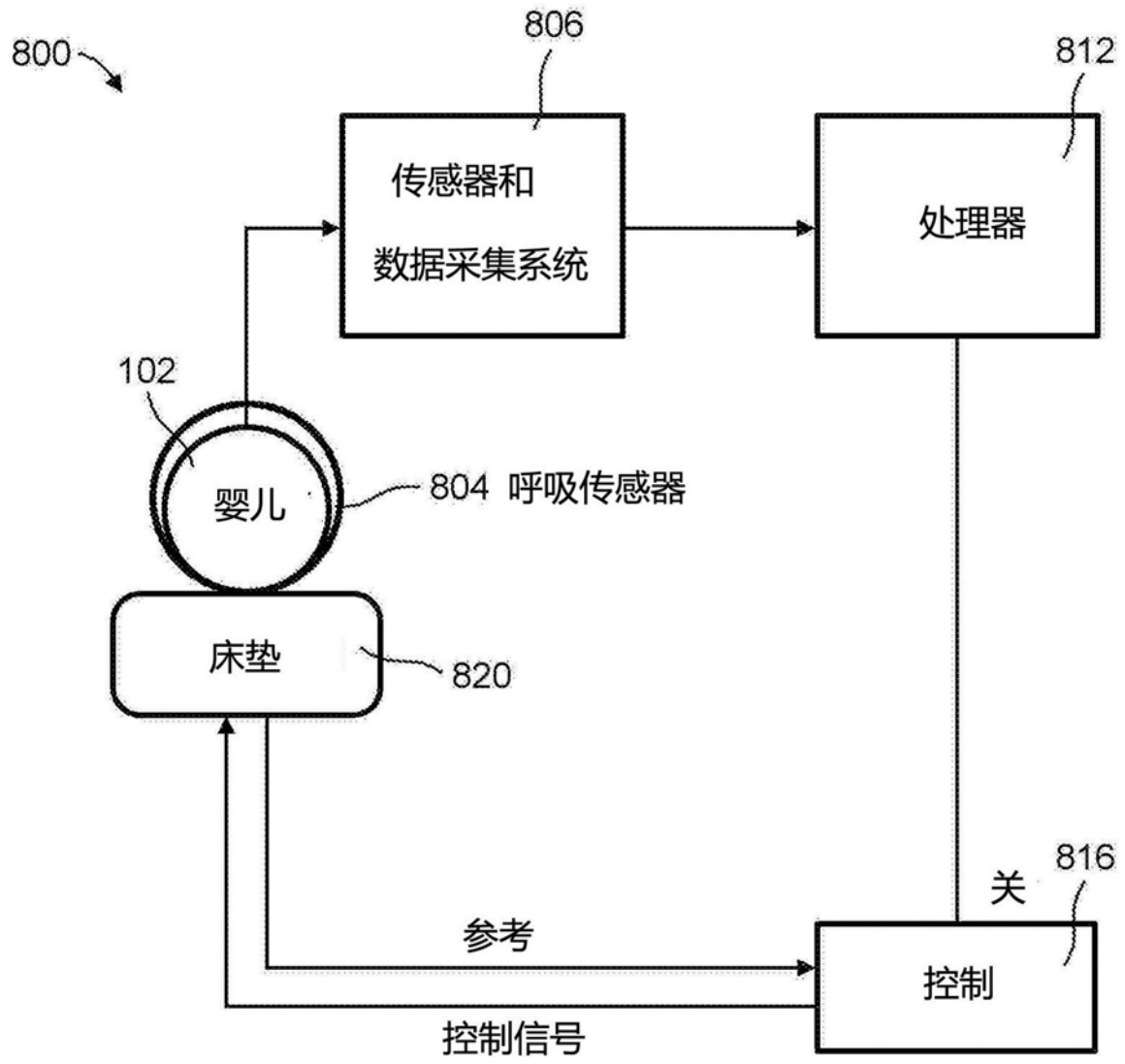


图8B

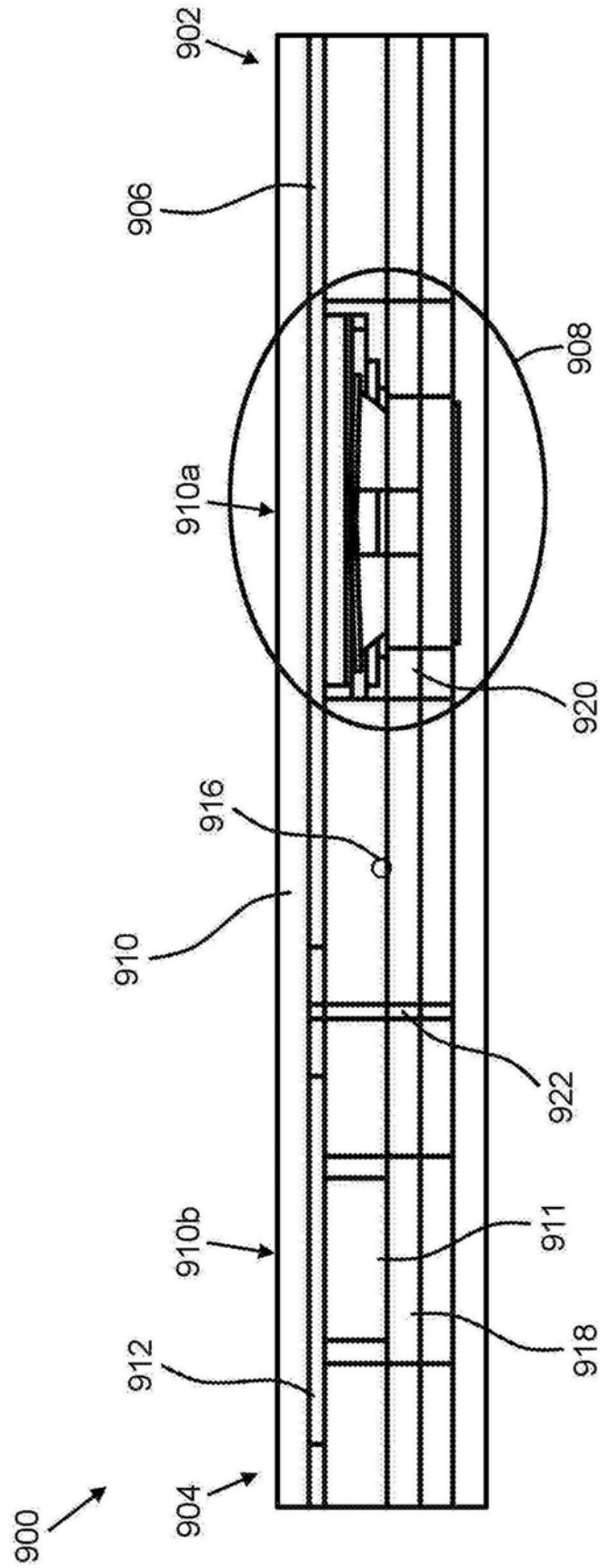


图9

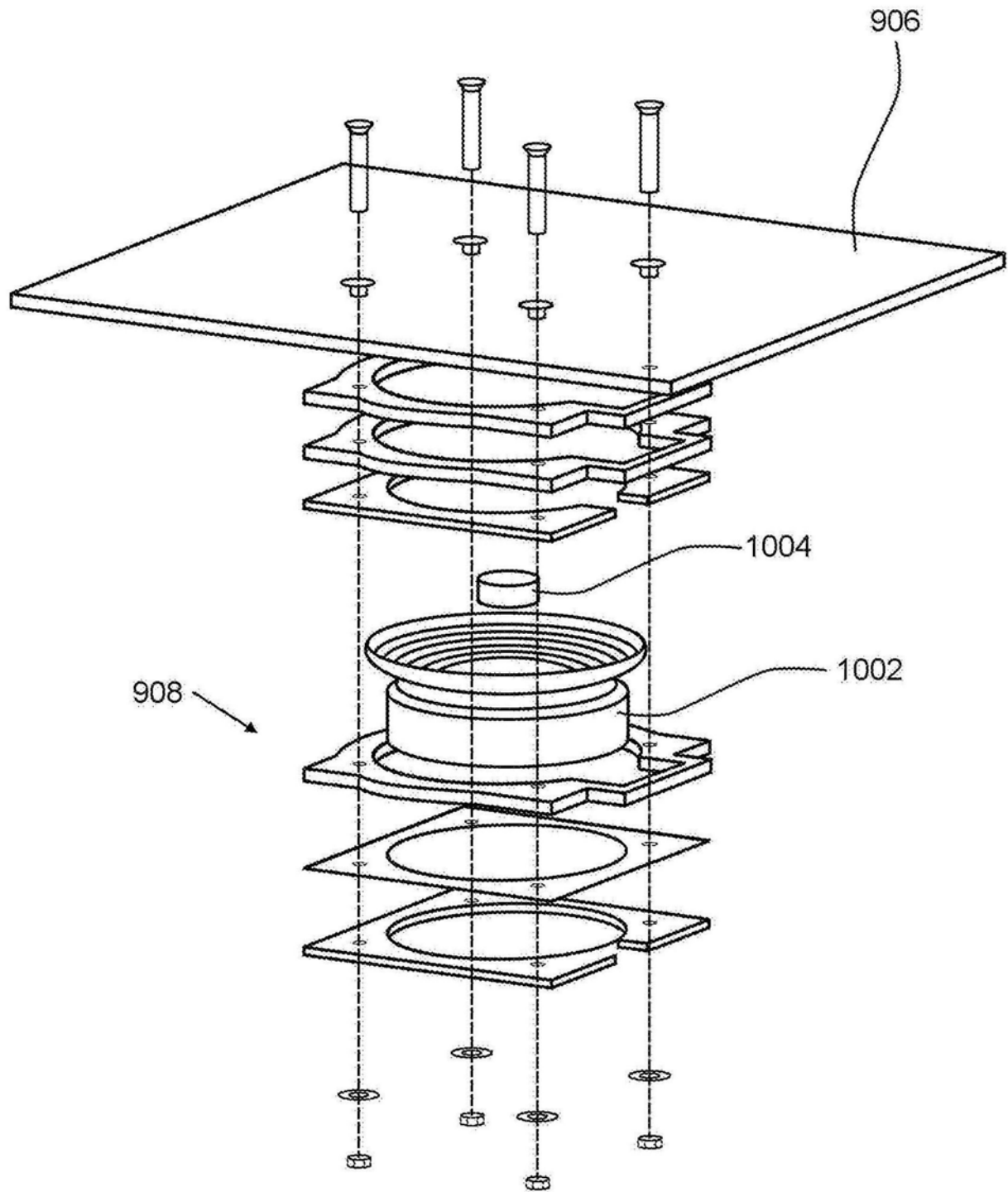


图10

在治疗设置 (30 Hz-60 Hz) 下的Wyss床垫的PSD和隔离特性：每个5个测量结果

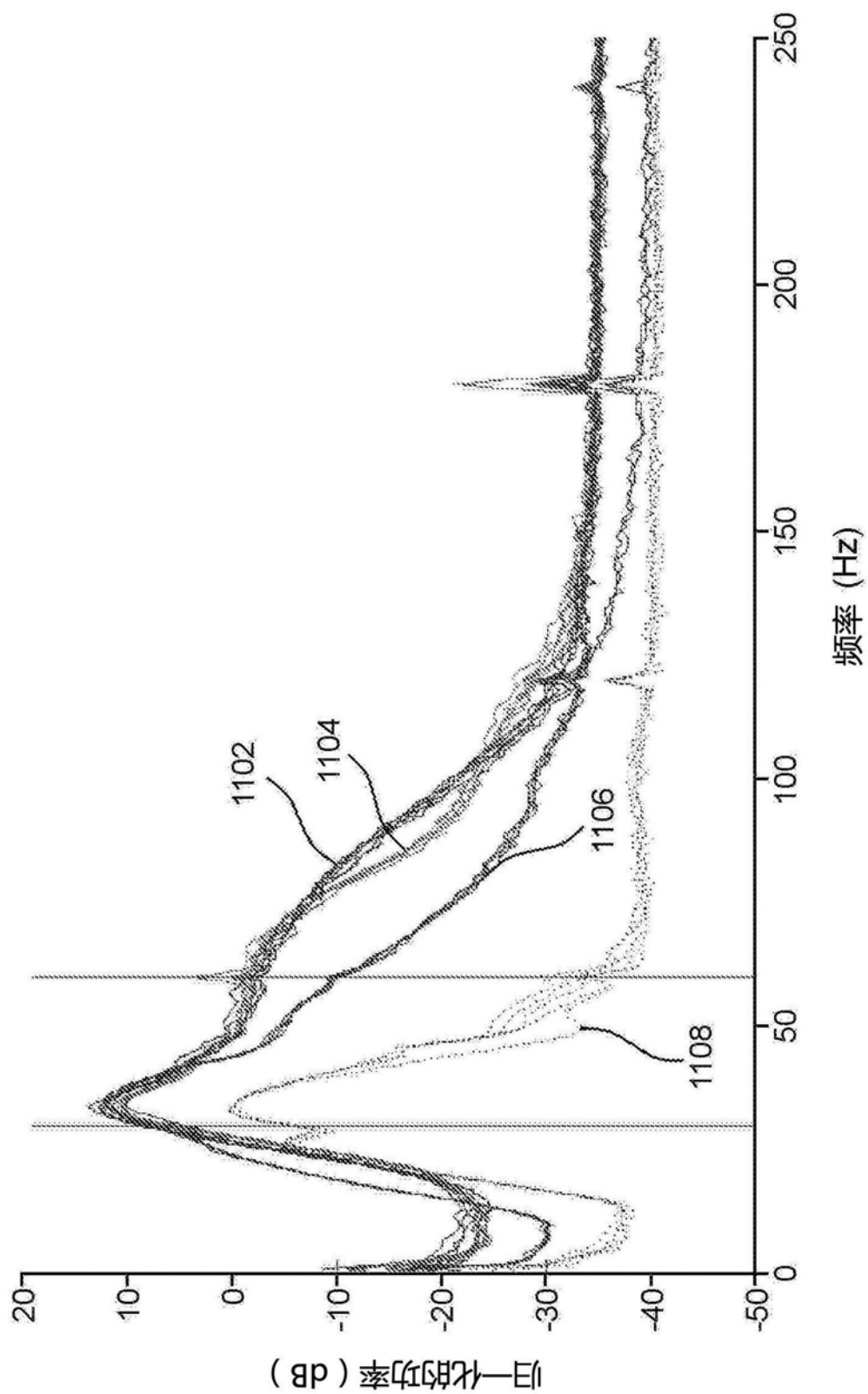


图11

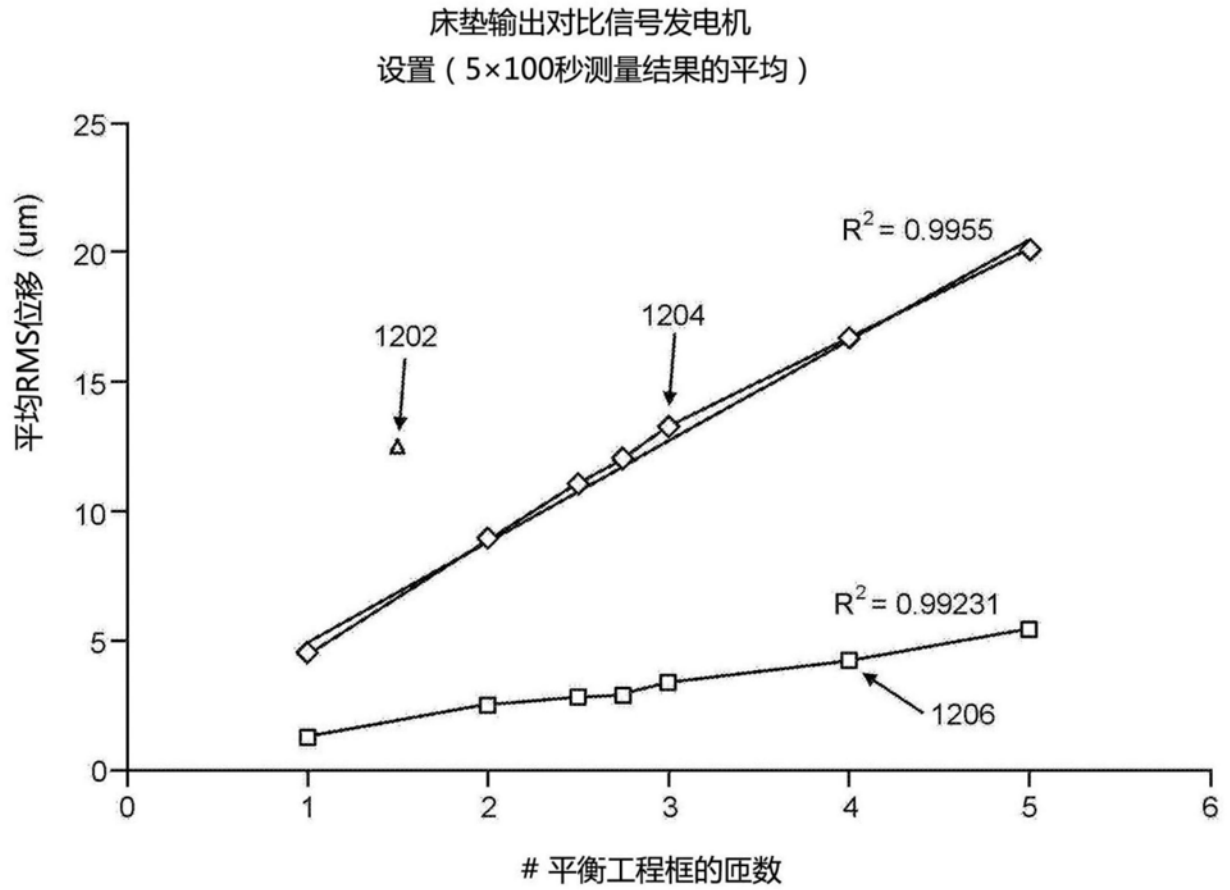


图12

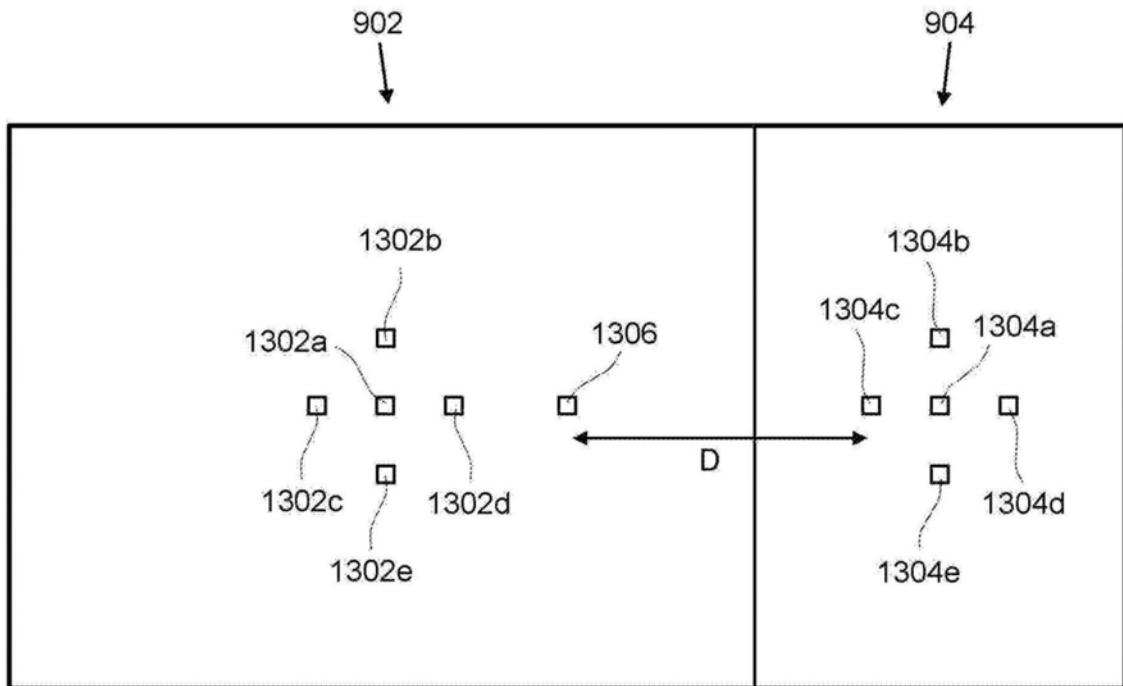


图13

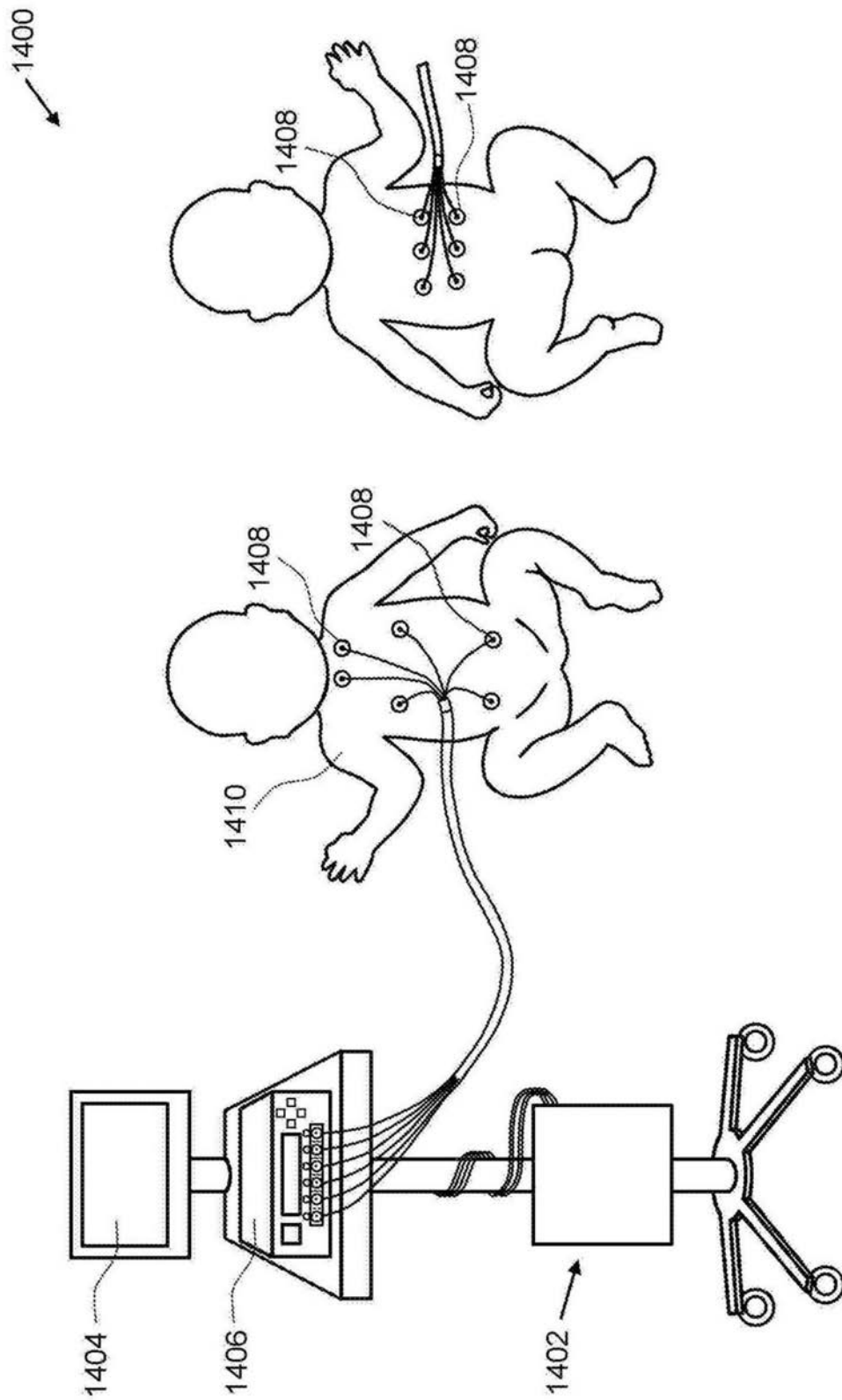


图14

图14

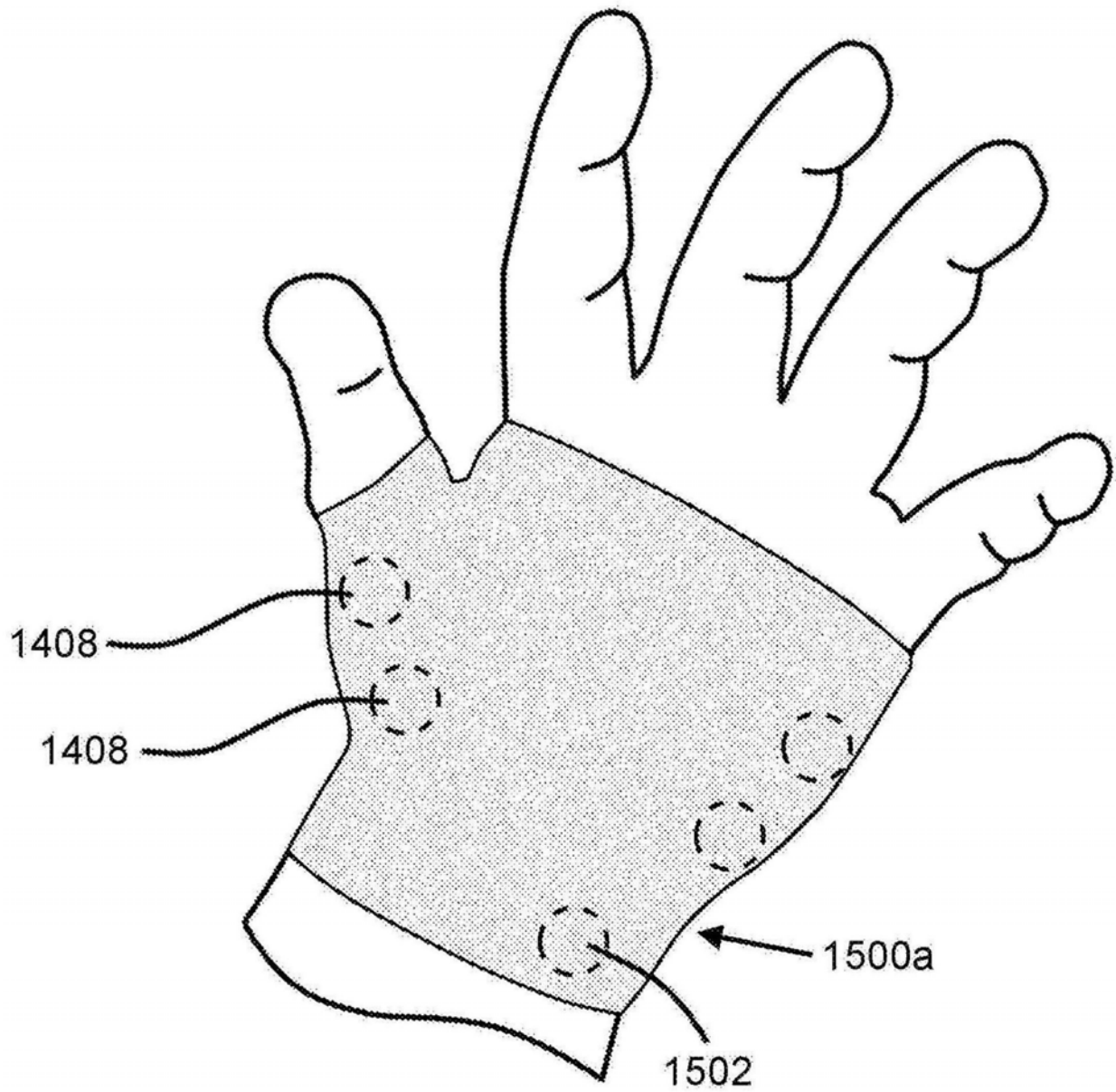


图15A

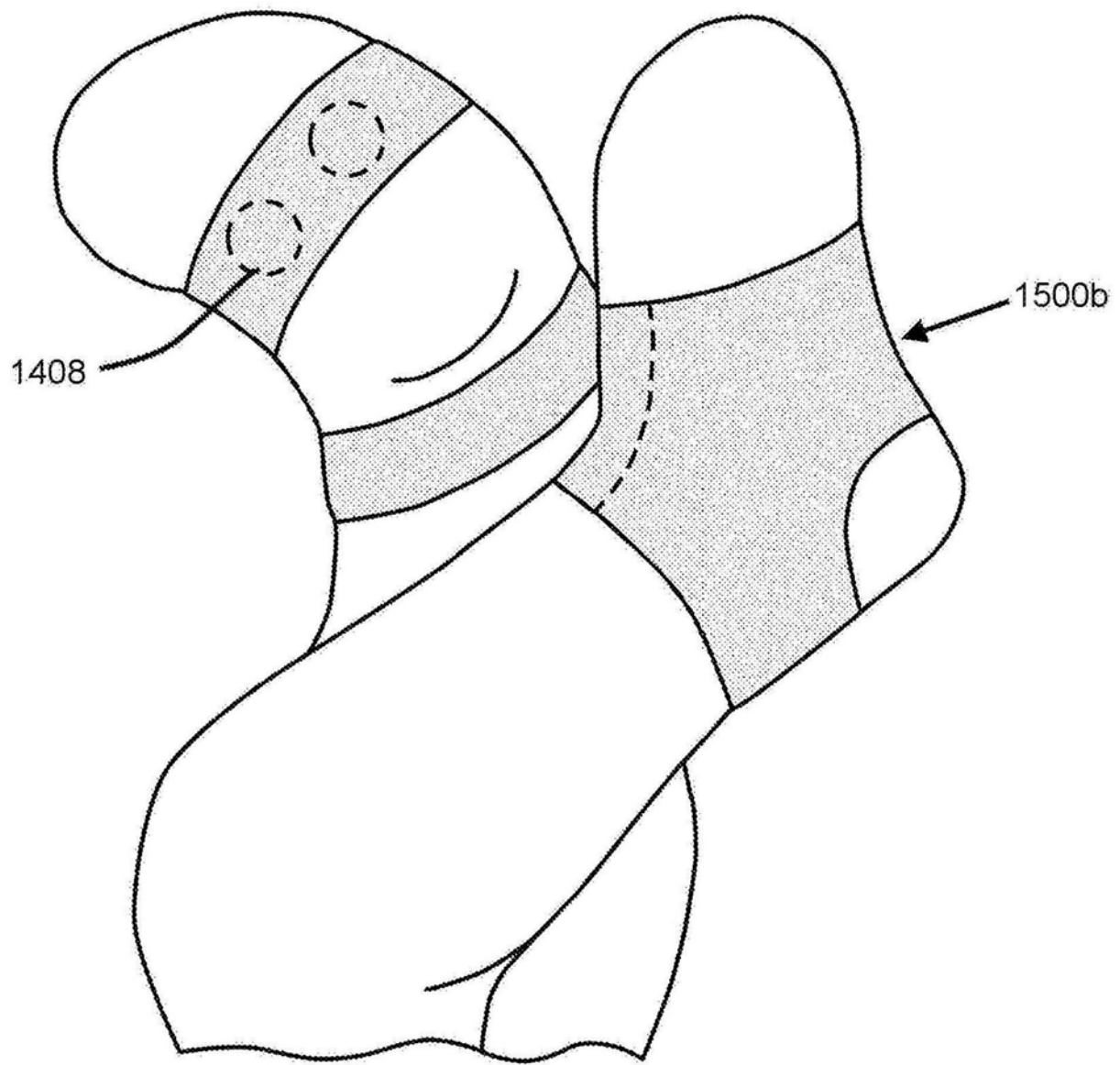


图15B

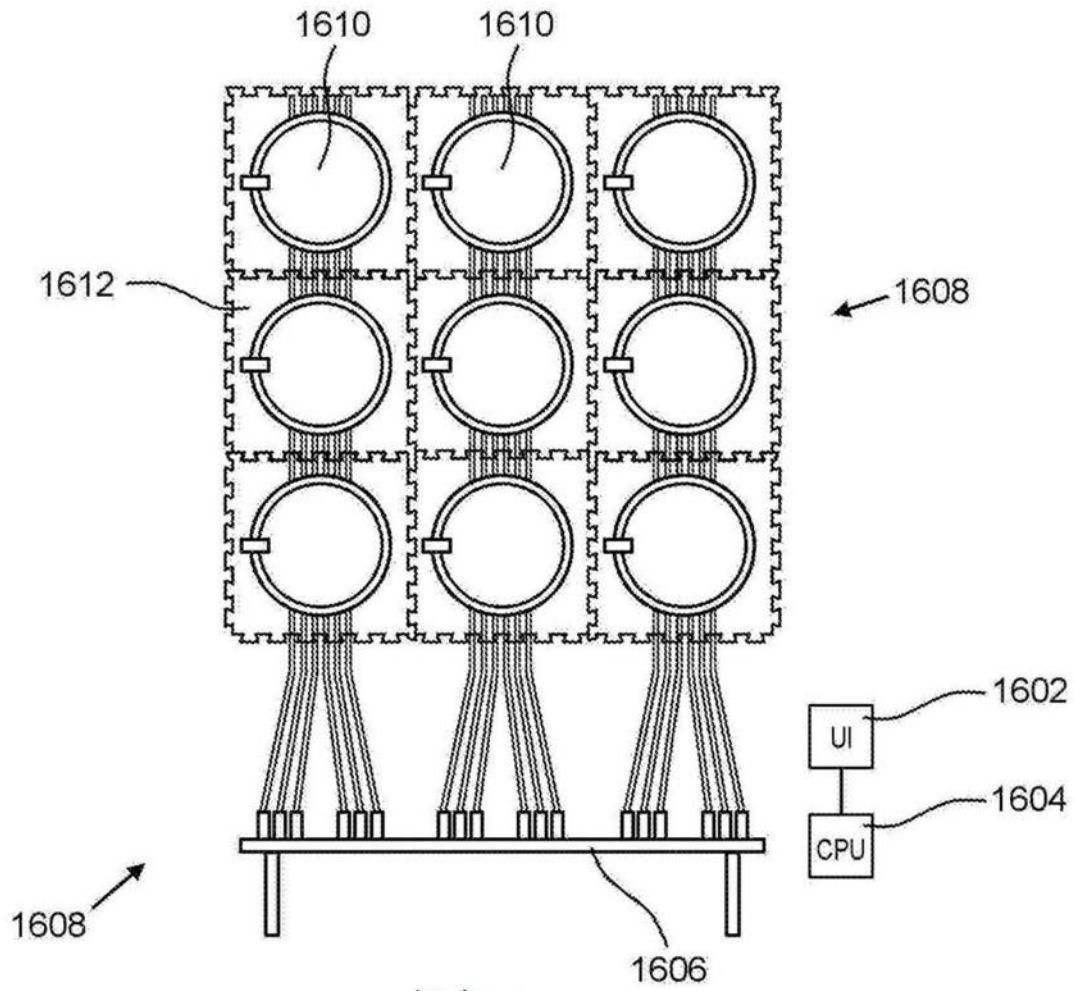


图16A

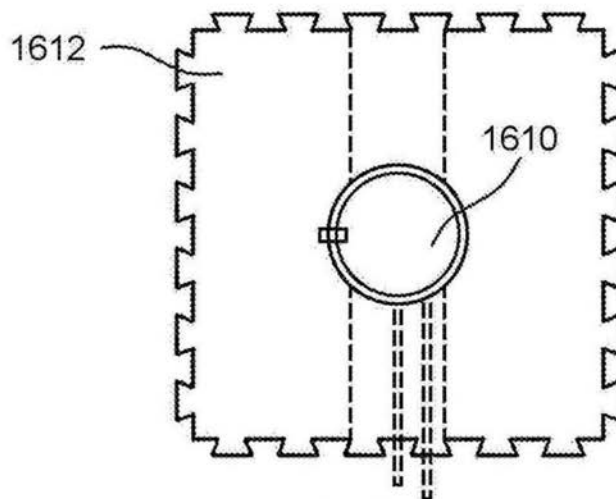


图16B

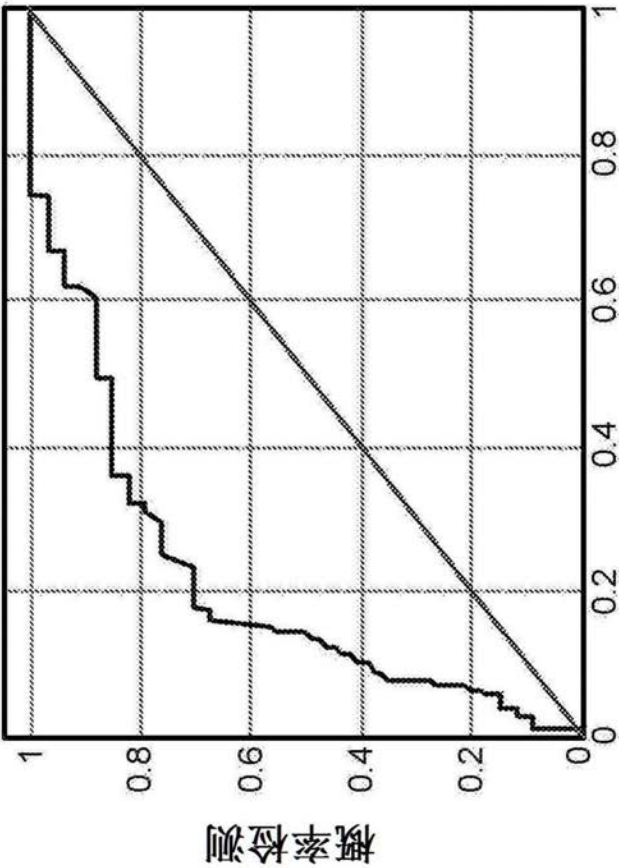


图 18

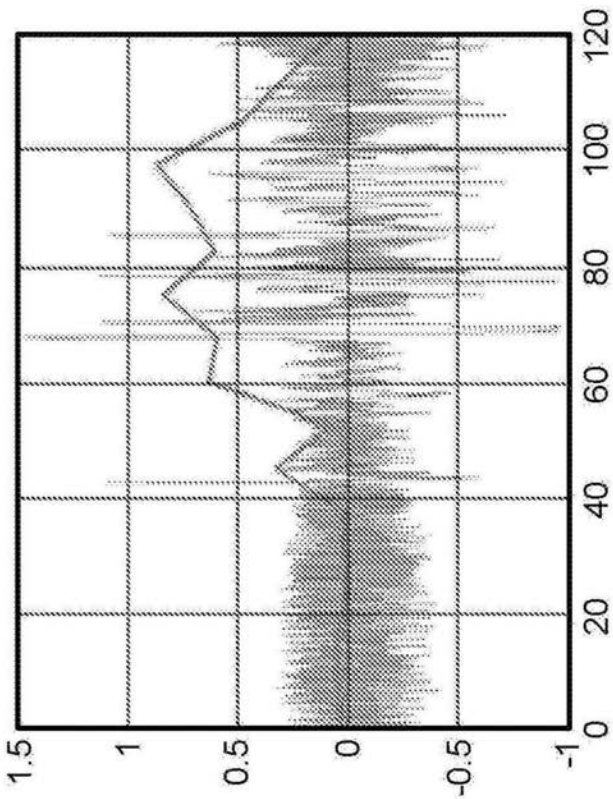


图 17

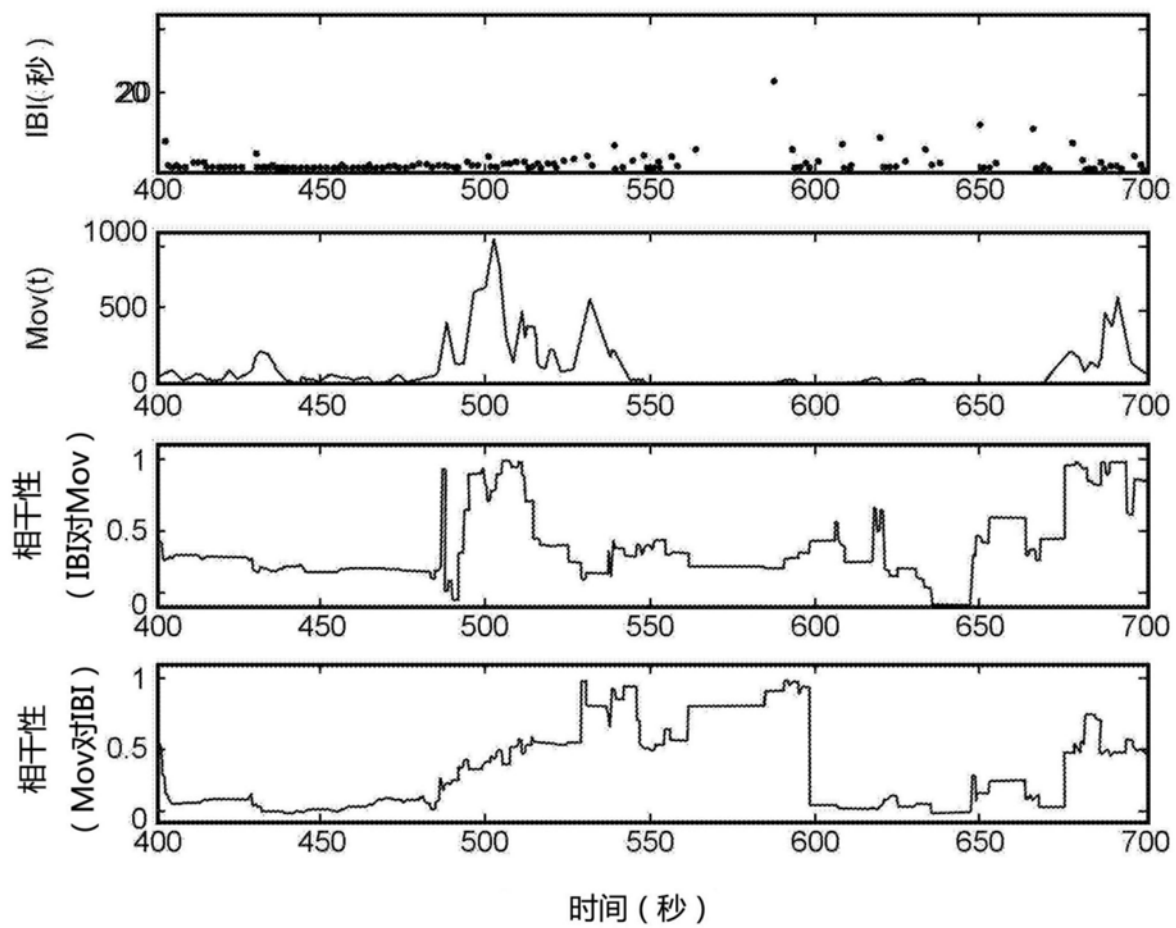


图19

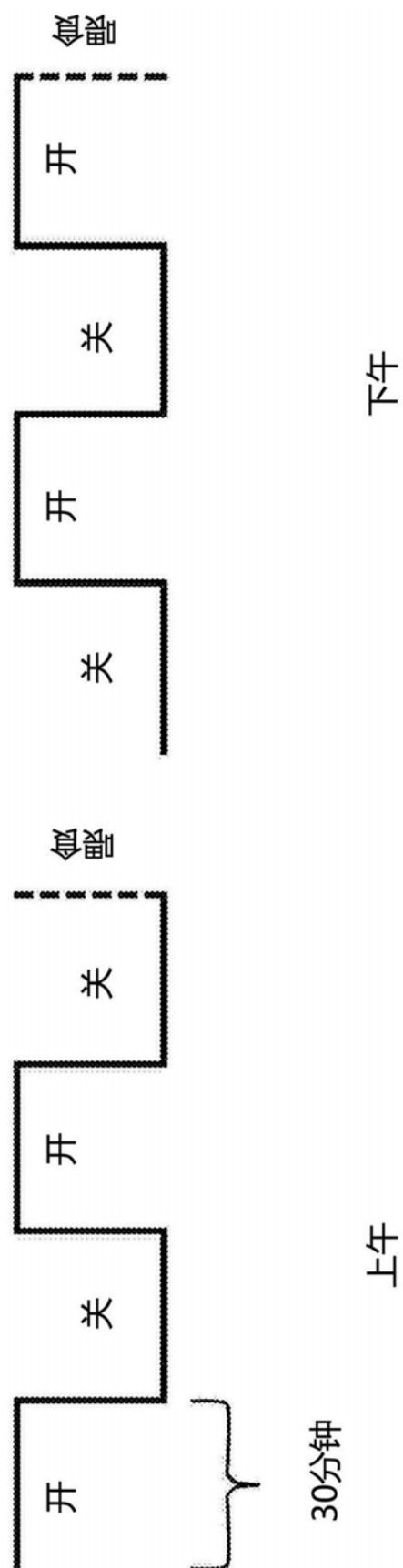


图20

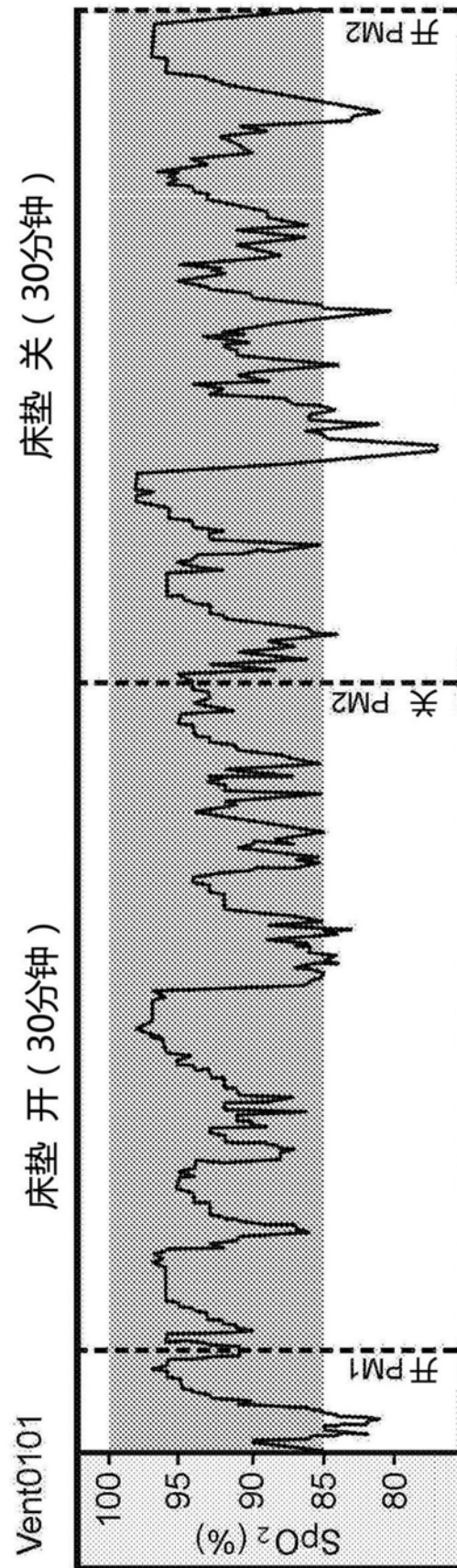


图21

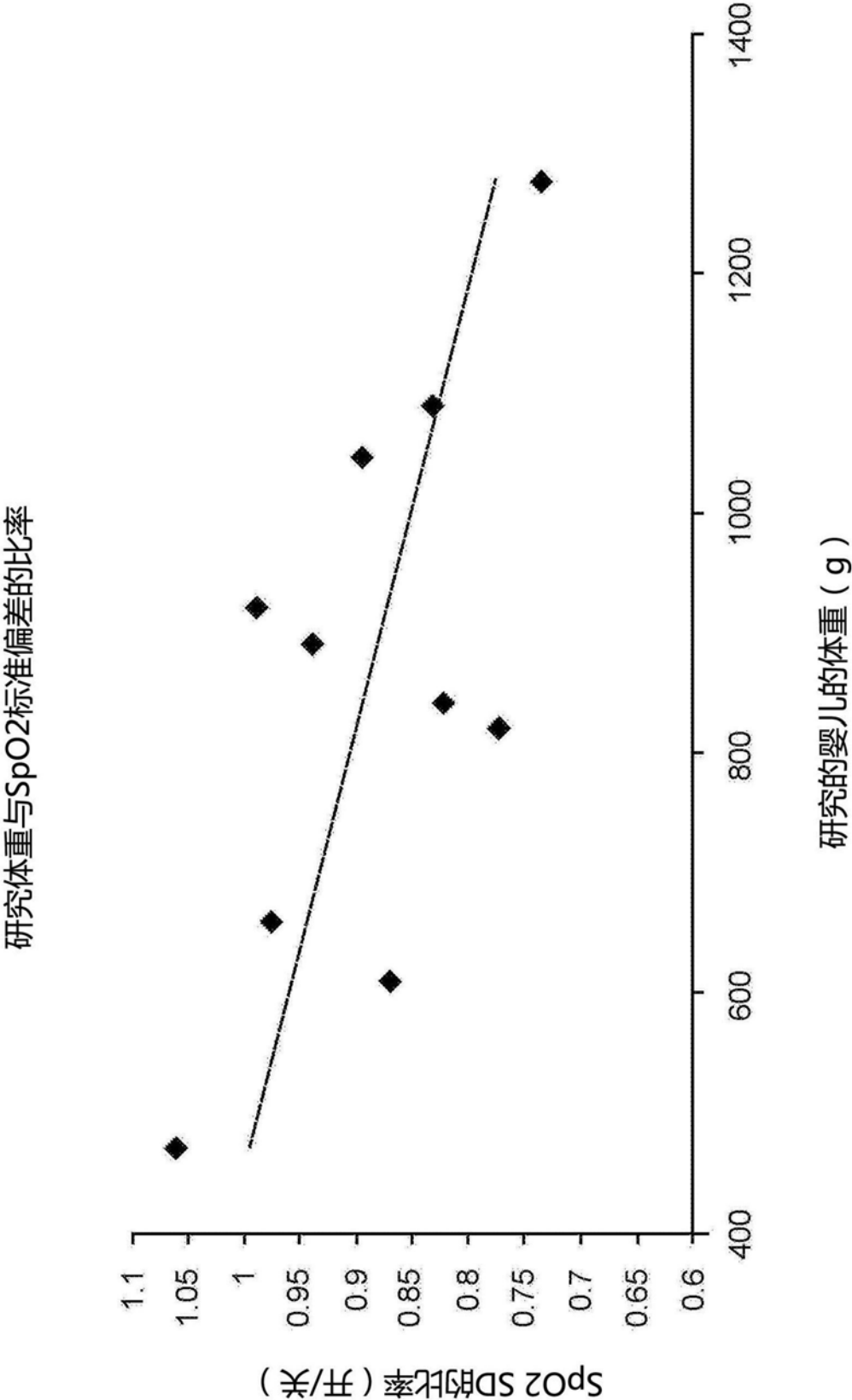


图22

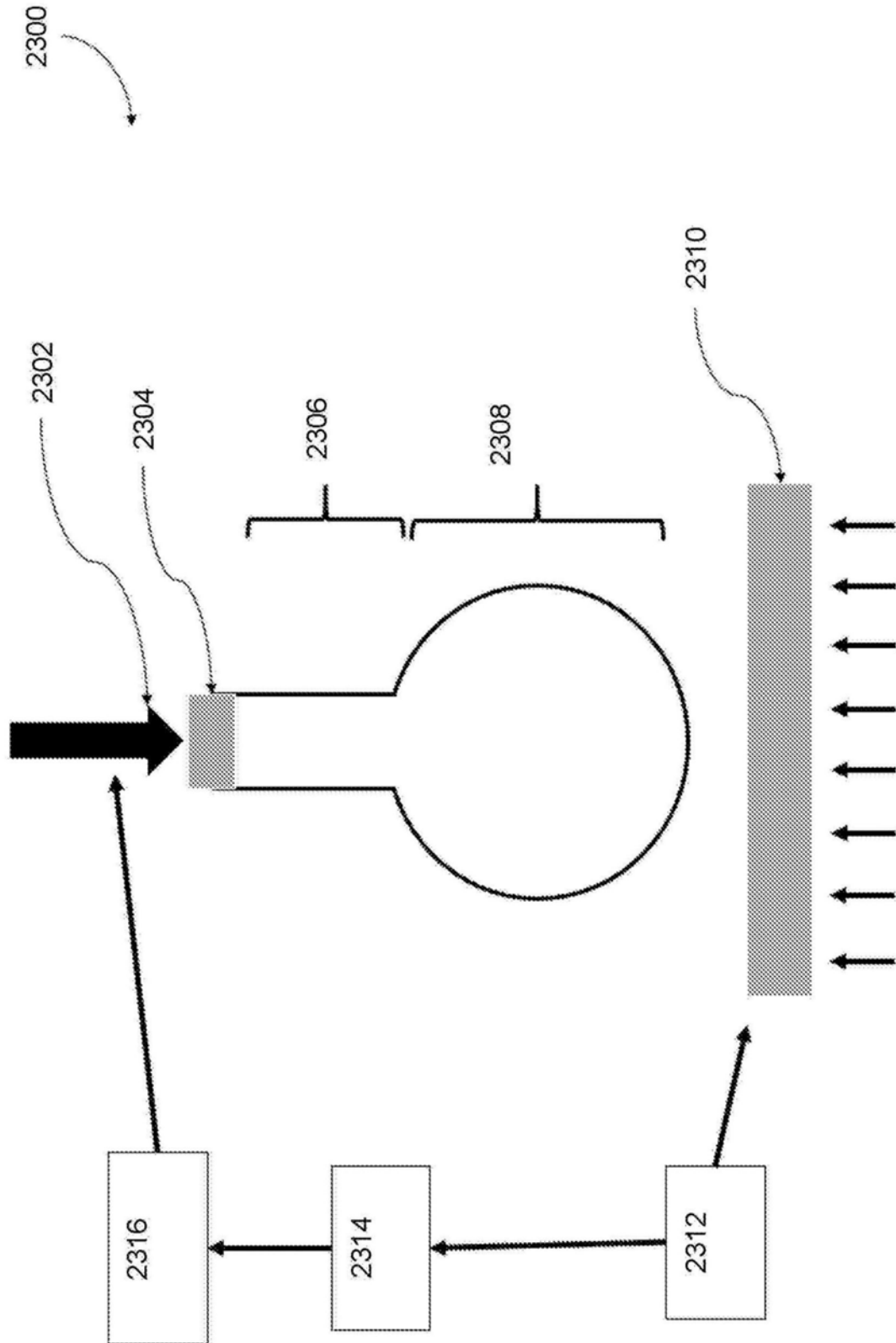


图23

专利名称(译)	用以改善婴儿呼吸的随机刺激		
公开(公告)号	CN111065319A	公开(公告)日	2020-04-24
申请号	CN201880059857.7	申请日	2018-08-14
[标]申请(专利权)人(译)	哈佛大学校长及研究员协会 马萨诸塞大学		
申请(专利权)人(译)	哈佛学院院长等 马萨诸塞大学		
当前申请(专利权)人(译)	哈佛学院院长等 马萨诸塞大学		
[标]发明人	JB尼米		
发明人	J·B·尼米 D·佩达法		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/01 A61B5/0205 A61B5/03 A61B5/08 A61F5/56 A61H1/00 A61H23/02		
CPC分类号	A61B5/01 A61B5/0205 A61B5/02108 A61B5/0816 A61B5/082 A61B5/14542 A61B5/4818 A61B5/4836 A61B5/726 A61B5/7264 A61B2503/04 A61B2562/0219 A61B2562/0261 A61H23/02 A61H31/00 A61H2201/0146 A61H2201/0173 A61H2201/1207 A61H2201/1619 A61H2201/1635 A61H2201/164 A61H2201/165 A61H2201/5007 A61H2201/5058 A61H1/00 G16H50/20		
代理人(译)	苏培华		
优先权	62/546401 2017-08-16 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

发明人已经开发出用于向患者提供随机刺激以改善其呼吸的系统和方法。例如，发明人已发现了被供氧的婴儿改善他们的呼吸包括通过在随机的、机械刺激期间减少去氧饱和总量。先前认为，随机刺激只能通过鼓励主动起搏器活动来改善呼吸。因此，发明人已经开发出改善婴儿呼吸的系统和方法。

