



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107624049 A

(43)申请公布日 2018.01.23

(21)申请号 201680028705.1

(22)申请日 2016.04.05

(30)优先权数据

15162993.8 2015.04.09 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/057383 2016.04.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/162314 EN 2016.10.13

(71)申请人 皇家飞利浦有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72)发明人 S.阿斯瓦迪 K.H.J.德里莫雷

V.L.d.C.维特托里诺德阿梅达

R.M.阿亚尔特斯 M.A.德萨姆伯

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 李唐 陈岚

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/11(2006.01)

G01N 33/50(2006.01)

G01N 33/569(2006.01)

G01N 33/72(2006.01)

G01N 33/74(2006.01)

G06F 19/00(2011.01)

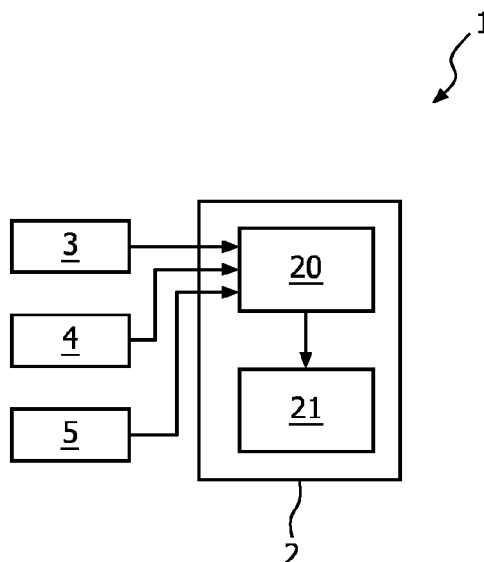
权利要求书2页 说明书12页 附图13页

(54)发明名称

用于检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的装置、系统和方法

(57)摘要

本发明涉及用于以简单且可靠的方式检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的装置、系统和方法。对于该目的,所述装置包含用于获得与人的白细胞计数相关的白细胞计数数据、与人的血红蛋白水平相关的血红蛋白水平数据和与人的皮质醇水平相关的皮质醇水平数据的输入单元(20),和用于基于获得的白细胞计数数据、血红蛋白水平数据和皮质醇水平数据来检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的分析仪(21)。



1. 用于检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的装置,所述装置包含:
 - 输入单元(20),其经配置以获得与人的白细胞计数相关的白细胞计数数据、与人的血红蛋白水平相关的血红蛋白水平数据和与人的皮质醇水平相关的皮质醇水平数据,和
 - 分析仪(21),其经配置以基于获得的白细胞计数数据、血红蛋白水平数据和皮质醇水平数据来检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳。
2. 如权利要求1中所请求保护的装置,
其中所述分析仪(21)被配置为监测获得的白细胞计数数据、血红蛋白水平数据和皮质醇水平数据中的至少一种、优选全部随时间的趋势。
3. 如权利要求1中所请求保护的装置,
其还包含经配置为如果检测到疲劳则发出疲劳信息、用户信息、疗法建议和/或决策支持的接口(22)。
4. 如权利要求1中所请求保护的装置,
其中所述分析仪(21)被配置为测定疲劳水平且随时间监测疲劳水平。
5. 如权利要求4中所请求保护的装置,
其还包含经配置为如果检测到高于预定的和/或人相关的疲劳水平阈值的疲劳水平则发出疲劳信息的接口(22)。
6. 如权利要求1中所请求保护的装置,
其中所述分析仪(21)被配置为额外使用与人的时间生物学相关的时间生物学信息用于检测疲劳。
7. 如权利要求1中所请求保护的装置,
其中所述输入单元(20)被配置为获得与人的一种或多种活动相关的人活动数据,
其中所述分析仪(21)被配置为额外地使用获得的人活动数据来检测疲劳。
8. 如权利要求7中所请求保护的装置,
其中所述输入单元(20)被配置为获得人活动数据,包括进食习惯、运动频率、活动水平、睡眠障碍、讲话模式、眼球运动和身体姿势中的一种或多种。
9. 如权利要求1中所请求保护的装置,
其中所述输入单元(20)被配置为获得与人的一种或多种生理参数相关的生理数据,
其中所述分析仪(21)被配置为额外地使用获得的生理数据来检测疲劳。
10. 如权利要求9中所请求保护的装置,
其中所述输入单元(20)被配置为获得生理数据,包括来自血液或其他生物材料诸如唾液、尿液、泪液或毛发的生物标志物数据、褪黑素浓度、红细胞计数、血液中的抗氧化剂浓度、生命体征测量诸如血压、心率、呼吸频率或皮肤电传导中的一种或多种。
11. 如权利要求1中所请求保护的装置,
其中所述分析仪(21)被配置为对于获得的数据确定与预定范围、特别是人相关的范围的各自偏差,用于组合,特别是添加所述偏差且用于基于组合的偏差来检测疲劳、特别是疲劳水平。
12. 用于检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的方法,所述方法包括:
 - 获得与人的白细胞计数相关的白细胞计数数据、与人的血红蛋白水平相关的血红蛋白水平数据和与人的皮质醇水平相关的皮质醇水平数据,和

- 基于获得的白细胞计数数据、血红蛋白水平数据和皮质醇水平数据来检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳。

13. 用于检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的系统,所述系统包含:

- 经配置为计数人的白细胞的白细胞计数器 (3),
- 经配置为测定人的血红蛋白水平的血红蛋白水平传感器 (4),
- 经配置为测定人的皮质醇水平的皮质醇水平传感器 (5),
- 如权利要求1中请求保护的经配置为基于获得自白细胞计数器、血红蛋白水平传感器和皮质醇水平传感器的数据来检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的装置 (2, 2', 2'')。

14. 如权利要求13中所请求保护的系统,

所述系统进一步包含摄像机 (9)、麦克风 (8)、身体可穿戴传感器 (11) 和固定传感器 (10) 中的一种或多种,其经配置为获得与人的一种或多种活动相关的人活动和/或与人的一种或多种生理参数相关的生理数据。

15. 计算机程序,其包含程序代码模块,当所述计算机程序在计算机上执行时,所述程序代码模块用于使所述计算机执行如权利要求12中所请求保护的方法的步骤。

用于检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的装置、系统和方法

发明领域

[0001] 本发明涉及用于检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的装置、系统和方法。

[0002] 发明背景

各种类型的疾病如癌症、慢性炎性病况(例如类风湿性关节炎、炎性多发性硬化症)和非炎性病况如帕金森氏病和/或此类疾病的治疗可引起患者中的疾病相关疲劳。疾病相关疲劳影响患者的状况(身体和精神上),并且因此影响随后的疾病发展以及随后的治疗。

[0003] 癌症相关疲劳(CRF)是大多数癌症患者在放疗/化疗治疗期间经历和其后在相当长的时间内经常经历的高度普遍和虚弱的症状。CRF影响患者的身体、精神和情感能力,并且因此对他们的生活质量具有重大影响。CRF被描述为影响日常活动和生活质量的疲倦、虚弱或缺乏精力的主观感觉。在健康人中,疲劳响应于身体或生理应激具有保护功能。然而,在癌症患者中,疲劳已经失去其功能,并且不会随着休息而减弱。

[0004] 此外,通常做法是,接受化疗治疗的患者对其自己的“幸福”进行评价,并使用该判断作为在潜在危及生命的中性粒细胞减少的风险的情况下寻求医疗护理的基础。

[0005] 疲劳通常被报告为癌症肿瘤活动和癌症治疗惯例诸如化疗或放射疗法的作用。这通常叠加在参与处理癌症的生理和心理应激上,这通过以下事实证明:相对于普通人群,具有癌症的个体受到各种昼夜节律紊乱(例如睡眠障碍和失眠)不成比例地影响。

[0006] 这种组合效应形成问题的核心,其通过以下事实证明:访问医院的所有化疗患者中只有一部分实际上需要住院治疗。这一方面由于不必要的住院治疗费用而在许多国家造成对医疗系统的负担,同时也促成在这些住院治疗期间由容纳癌症患者的需求所引起的资源限制/短缺,导致另一组患者的治疗不足。

[0007] 在化疗或其他癌症相关治疗诸如放疗期间过程中,非常重要的是了解患者的整体状况,如总体健康和幸福以及特定疗法(药物治疗)的治疗(和副)作用所定义。这对于追踪患者的状况和管理其治疗以及防止昂贵和不必要的住院治疗是特别必要的。

[0008] 目前使用几种策略来评价癌症患者的疲劳状态;然而,他们在大多数情况下是不客观的。这可能大部分由于在癌症疗法管理的临床指南中将CRF定义为主观症状。作为结果,已经开发了许多主观方法来评价癌症患者的幸福状况,包括43种英文可用的自我评价问卷调查(具有55种不同的名称,例如BFI量表、简要疲劳详细目录;EORTC QLQ C30 FS,欧洲癌症研究和治疗组织生活质量问卷调查疲劳分量表;FSS,疲劳严重度量表;FACT F,癌症治疗疲劳的功能评价分量表;POMS F,情绪状态疲劳概况分量表等)。这些自我评价的结果通常与医生的生理评估(例如,现场检测(at-point-of-care))组合,以便开发癌症患者的疲劳状态的评价。然而,该方法是临时性的,并且不允许连续地测量CRF。然而,近年来,在使用体动记录仪的癌症患者的疲劳的更客观量度中存在越来越多的兴趣。已经进行了几项研究,包括报告具有显著的休息/活动节律的个体具有更好的生活质量且报告在癌症治疗期间的显著更少的疲劳的研究。

[0009] CRF的充分治疗以下述开始:鉴定促成因素,且形成CRF历史,所述CRF历史涵盖其

严重度、模式、贡献和缓解因素,以及它们对日常活动的影响。依靠由患者提供的数据经受显著的波动和错误,其正是源自在处理疲劳监测中的正在调查的来源。尽管已经进行重大尝试来对数据获取过程(通过疲劳指南)和工具(问卷调查)进行标准化的事实,但这仍然是重大的挑战。此外,此类主观方法仅在疲劳开始后才有益,并且没有预测性价值,因而也没有预防性价值。

[0010] US 8,639,639公开了与预测多因素疾病、病症或病况中的可能结果相关的方法、系统和设备。所述方法包括接受输入值,所述输入值代表多因素疾病、病症或病况的一种或多种诊断因素,和基于输入值来预测可能的结果,其中基于所述输入值来预测可能的结果包括构建所述多因素疾病、病症或病况的两种或更多种诊断因素的分类树,并且进行所述两种或更多种诊断因素的判别分析。

[0011] Gerber LH, Stout N, McGarvey C,等人, Factors predicting clinically significant fatigue in women following treatment for primary breast cancer, Supportive Care in Cancer, 2011;19(10):1581-1591公开了在被新诊断为原发性乳腺癌(BrCa)的妇女中评价多种变量,以确定生物和/或功能措施是否可能与临床显著性疲劳(CSF)的发展相关。客观测量和描述性变量包括病史、身体检查、肢体体积、血红蛋白、白细胞计数和葡萄糖。

[0012] 发明概述

本发明的一个目的是提供用于客观和早期检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的改进的装置、系统和方法。

[0013] 在本发明的第一个方面,呈现用于检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的装置,所述装置包含

- 用于获得与人的白细胞计数相关的白细胞计数数据、与人的血红蛋白水平相关的血红蛋白水平数据和与人的皮质醇水平相关的皮质醇水平数据的输入单元,和
- 用于基于获得的白细胞计数数据、血红蛋白水平数据和皮质醇水平数据来检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的分析仪。

[0014] 在本发明的一个进一步方面,呈现相应的方法。

[0015] 在本发明的又一个进一步方面,呈现用于检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的系统,所述系统包含:

- 用于计数人的白细胞的白细胞计数器,
- 用于测定人的血红蛋白水平的血红蛋白水平传感器,
- 用于测定人的皮质醇水平的皮质醇水平传感器,
- 如本文公开的用于基于获得自白细胞计数器、血红蛋白水平传感器和皮质醇水平传感器的数据来检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的装置。

[0016] 在本发明的又进一步方面,提供计算机程序,其包含:程序代码模块,当所述计算机程序在计算机上执行时,所述程序代码模块用于使计算机执行本文公开的方法的步骤;以及非暂时性计算机可读记录介质,其在其中存储计算机程序产品,所述计算机程序产品当由处理器执行时使本文公开的方法被执行。

[0017] 在从属权利要求中定义本发明的优选实施方案。应当理解,所请求保护的方法、系统、计算机程序和介质具有与从属权利要求中请求保护的系统和所定义的相似和/或相同

的优选实施方案。

[0018] 根据本发明,至少三种主要参数,包括人的白细胞计数、人的血红蛋白水平和人的皮质醇水平用于客观地评价疾病相关/疗法相关的疲劳。这有助于评价人的状况,例如同时该人正在经历疗法。基于此客观评价,可以调整人的治疗。此外,其实现治疗干预的更有效的时机,且因此增加患者的健康。再此外,考虑疲劳参数的短期(即从小时到小时,从日到日)和长期(从周到周,从月到月)波动和变化,人的连续或半连续监测是可能的。

[0019] 使用至少提出的参数,人可以在每次疗法阶段之后,例如,在每次化疗/放疗阶段之后,追踪他的状态,其目的是预测、识别并因此减轻副作用。该方法也可以检测恢复进展中的任何异常,导致治疗对人的生命的负面影响的显著减少。

[0020] 在一个实施方案中,所述分析仪被配置为监测获得的白细胞计数数据、血红蛋白水平数据和皮质醇水平数据中的至少一种、优选全部随时间的趋势。通过监测趋势,疲劳的早期检测是可能的。

[0021] 在另一个实施方案中,所述装置还包含用于如果检测到疲劳则发出疲劳信息、用户信息、疗法建议和/或决策支持的接口。疲劳信息可以包括是否已经检测到疲劳和已经检测到疲劳的程度的信息,例如,告知该人疲劳是疗法的预期副作用。用户信息可以包括信息,例如对于医生,告知用户疲劳,例如如随时间检测的疲劳水平。治疗建议可以包括为人和/或用户建议如何继续或修改疗法或者应当应用哪些其他疗法,例如以降低疲劳水平。决策支持可以包括这样的信息,例如对于医生,支持他作出关于该人的决策,例如如何继续疗法。

[0022] 在一个实施方案中,所述分析仪被配置为测定疲劳水平且用于随时间监测疲劳水平。这使得能够早期识别该人是否患有疲劳。疲劳水平可以例如通过如下来确定:提供疲劳的检测中使用的每种参数的评分,且通常评估不同的评分以获得反映或代表疲劳水平的组合评分。

[0023] 同样在该实施方案中,所述装置还可以包含用于如果检测到高于预定和/或人相关的疲劳水平阈值的疲劳水平则发出疲劳信息的接口。疲劳水平阈值可以是通用阈值,但可以替代地针对单独的人,例如,基于疾病和/或疗法的类型以及人的个人特征,诸如年龄、体重和身高、性别、健康状况和记录、遗传易感性等进行调整。

[0024] 优选地,所述分析仪被配置为额外使用与人的时间生物学相关的时间生物学信息用于检测疲劳。已经发现,人的时间生物学的参数与疾病或疗法相关的疲劳有关。例如,代表癌症治疗的时间毒性的影响的昼夜节律(其由患者在细胞水平的生物钟决定)与疲劳相关。随时间监测上述三种参数可以提供关于疲劳水平和/或治疗程序的患者特异性时间生物学方面的所需信息。其他参数包括睡眠障碍、肌肉疲劳、心率、温度、休息活动和皮质醇/褪黑素分泌。这些参数可以通过各种传感器测量,或者可以通过由人使用的可用装置(诸如智能电话、智能手表、智能贴片(smart patch)、照相机等)来收集。因此,时间生物学信息的使用和与疲劳的联系进一步改进疲劳的正确、早期和客观的检测。此外,可以预测该人的恢复率。

[0025] 在又一个实施方案中,所述输入单元被配置为获得与人的一种或多种活动相关的人活动数据(本文也称为“软数据”),其中所述分析仪被配置为额外地使用获得的人活动数据来检测疲劳。所述人活动数据可以包括饮食或进食习惯、运动频率、活动水平、睡眠障

碍(例如,通过基于活动的例如夜间的不安动作或脑信号,例如 δ 波测量等)、讲话模式、眼睛运动和身体姿势的一种或多种。因此,提出的系统可以包含用于获取相应数据的额外对应的传感器或装置。这些传感器可能“嵌入”或以其他方式连接(有线,无线,经由云,等)至系统。

[0026] 所述输入单元也可以被配置为获得与人的一种或多种生理参数相关的生理数据(本文也称为“硬数据”),其中所述分析仪被配置为额外地使用获得的生理数据来检测疲劳。所述生理数据可以包括来自血液或其他生物材料诸如唾液、尿液、泪液或毛发的生物标志物数据、褪黑素浓度、红细胞计数(指示贫血)、血液中的抗氧化剂浓度、生命体征测量诸如血压、心率、呼吸频率或皮肤电传导中的一种或多种。同样为了获取各个数据,所提出的系统可以包含相应的传感器或装置。因此,在这些实施方案中,已知方法和装置的问题通过疾病或疗法相关的疲劳参数的多组分监测来解决。

[0027] 在又一个实施方案中,所述分析仪被配置为对于获得的数据确定与预定范围(特别是人相关的范围)的各自偏差,用于组合,特别是添加所述偏差且用于基于组合偏差检测疲劳、特别是疲劳水平。该组合可以通过各种多标准决策分析技术(例如加权求和、加权乘积模型、综合指数随机化方法等)来获得。

[0028] 附图简述

本发明的这些和其他方面将从下文描述的实施方案显而易见,且将参考下文描述的实施方案进行阐述。在以下附图中

图1显示根据本发明的系统和装置的第一个实施方案的示意图,

图2显示根据本发明的系统和装置的第二个实施方案的示意图,

图3显示根据本发明的系统和装置的第三个实施方案的示意图,

图4显示说明测定疲劳水平的生物标志物的相互关系的图,且

图5至12显示说明疾病和/或疗法的正常进程和影响的各种参数的图。

[0029] 发明详述

图1显示根据本发明的用于检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的系统1和装置2的第一个实施方案的示意图。除了装置2之外,系统1包含用于计数人的白细胞的白细胞计数器3、用于测定人的血红蛋白水平的血红蛋白水平传感器4和用于测定人的皮质醇水平的皮质醇水平传感器5。基于获得自白细胞计数器3、血红蛋白水平传感器4和皮质醇水平传感器5的数据,该装置检测该人是否患有疾病相关和/或疗法相关的疲劳,或者是否是此疲劳的早期阶段。此外,可以随时间监测该人的疲劳水平。

[0030] 装置2包含用于获得与人的白细胞计数相关的白细胞计数数据、与人的血红蛋白水平相关的血红蛋白水平数据和与人的皮质醇水平相关的皮质醇水平数据的输入单元20。分析仪21处理获得的人的白细胞计数数据、血红蛋白水平数据和皮质醇水平数据输入数据,并检测该人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳。输入数据可以是任何种类的数据接口,其从相应的传感器(即,该系统的传感器3-5)直接获得数据,例如,通过无线或有线连接,以即时(on the fly)处理数据,并立即检测该人是否患有疲劳或处于早期阶段。或者,可以将数据存储或缓冲,例如,在存储介质、医院的数据库等中,用于随后通过装置2处理。

[0031] 分析仪21可以是特别编程用于进行分析的单独装置或计算机的处理器。

[0032] 白细胞计数器3和血红蛋白水平传感器4可以是使用适合于离体血液分析的现有

方法对取自人的血液探针中的血细胞进行计数的传感器。或者,可以进行各种非侵入性血液计数,其中大多数允许体内测试。这些方法包括电方法(如例如Electrical admittance cuff for noninvasive and simultaneous measurement of haematocrit, arterial pressure and elasticity using volume-oscillometric method, Yamakoshi K1, Tanaka S, Shimazu H., Med.BioI>Eng.Comput.1994 Jul;32(4 Suppl):S99-107中所述)或超声方法(如例如Noninvasive in vivo measurements of hematocrit.Secomski W等人, J. Ultrasound Med. 2003 Apr;22(4):375-84中所述)以及有或没有标记技术的白细胞或红细胞计数方法的各种已知的光学测量(如例如Direct measurement of microvessel hematocrit, red cell flux, velocity, and transit time, Sarelius IH, Duling BR. Am J. Physiol,1982, Dec;243(6):H1018-26和Noninvasive imaging of flowing blood cells using label free spectrally encoded flow cytometry, Lior Golan等人, Biomed Opt Express, 2012, Jun 1, 3(6) 1455-1464中所述)。

[0033] 皮质醇水平传感器5可以是传感人的血液、唾液、泪液、毛囊、毛干、皮组织或尿液探针中的皮质醇水平的传感器。

[0034] 系统1可以用于不时地或定期地或甚至连续地进行疲劳的检测,例如,随时间监测趋势。对于该目的,所述分析仪21可以被配置为监测获得的白细胞计数数据、血红蛋白水平数据和皮质醇水平数据中的至少一种、优选全部随时间的趋势。

[0035] 图2显示根据本发明的系统1'和装置2'的第二个实施方案的示意图。在该实施方案中,将系统1'的所有元件集成至单个设备6中,所述单个设备6可以是固定或移动设备,例如,可以由人穿戴或可以由医师使用以访问患者的设备。

[0036] 在一个实施方案中,设备6可以是与如WO 2014/024176 A1中所述的用于家庭监测患者的血液学参数的装置相同或相似的类型,或者是与商业装置Minicare H-2000(其为经历化疗的患者的远程监测系统)相同或类似的类型。使用体液、特别是血液的一个或多个探针7来获取白细胞计数数据、血红蛋白水平数据和皮质醇水平数据。对于该目的,将适当的传感器3、4、5并入设备6中,使得人可以进行自我诊断。

[0037] 所述装置2'还包含用于如果检测到疲劳则发出疲劳信息、用户信息、疗法建议和/或决策支持的接口22。疲劳信息可以包括测定的疲劳水平、疲劳水平随时间的趋势或是否检测到疲劳的信息。用户信息可以包括如何和/或何时使用系统1'的信息或检测到疲劳、但检测到的疲劳水平是预期的并且对于人正在经历的疗法类型是“正常的”的信息。疗法建议可以包括建议是否和如何应当继续、改变或停止人的疗法,例如是否应予修改化疗。决策支持可以包括针对医生关于检测到的疲劳并且支持医师作出是否和如何应当修改疗法的决策的信息。

[0038] 所述分析仪21可以进一步被配置为测定疲劳水平且用于随时间监测疲劳水平,其中所述接口22可以被配置为用于如果检测到高于预定和/或人相关的疲劳水平阈值的疲劳水平则发出疲劳信息。

[0039] 图3显示根据本发明的系统1''和装置2''的第三个实施方案的示意图。装置2''优选地以与图2中所示的装置2'相同的方式配置,并且与传感器3、4、5一起并入设备6。然而,在另一个实施方案中,装置2''以与图1中所示的装置2相同的方式与外部传感器3、4、5一起配置。

[0040] 系统1' 采用多组分方法,其组合与疲劳相关的“软”数据(其尤其是与人的一种或多种活动相关的人活动数据)和/或“硬”数据(其尤其是与人的一种或多种生理参数相关的生理数据)。因此,装置2' 的输入单元20被配置为获得此类人活动数据和/或生理数据,且分析仪21被配置为额外地使用获得的人活动数据和/或生理数据用于检测疲劳。例如,因此可以经由反映疲劳水平的癌症相关疲劳(CRF)严重度评分来实现癌症患者的疲劳状态的半连续评价。

[0041] 所述人活动数据可以包括进食习惯、运动频率、活动水平、睡眠障碍、讲话模式、眼睛运动和身体姿势中的一种或多种,且所述生理数据可以包括来自血液或其他生物材料诸如唾液、尿液、泪液或毛发的生物标志物数据、褪黑素浓度、红细胞计数、血液中的抗氧化剂浓度、生命体征测量诸如血压、心率、呼吸频率或皮肤电传导中的一种或多种。为了获得这些,使用额外传感器,如图3中所示,包括麦克风8、摄像机9、其他固定和/或可穿戴传感器10(例如生命体征相机、智能床、智能椅等)和可穿戴装置11(例如智能手表、智能手机、谷歌眼镜(Google Glass)、智能贴片、电极头盖帽等)中的一种或多种。

[0042] 可穿戴和不可穿戴装置可以直接地、经由有线或无线网络(例如WiFi网络)、经由云12或简单地经由远程集线器(hub)组件连接至装置2'。因此,也可以控制各种传感器3-5、8-11中的一种或多种何时、多长和多频繁应当采集传感器数据并将其提供给装置2'。

[0043] 含有患者病史以及来自先前疗法周期或来自开始疗法之前的数据的数据库13也可以连接至装置2',例如,也经由云12连接。疲劳水平(例如通过CRF严重度评分反映)可以与数据库13组合使用,以通过设计个性化的运动例程、营养建议和放松疗法来管理癌症患者的疗法。此外,医师可以使用疲劳水平来帮助下一轮化疗的安排,并关于入院进行建议。

[0044] 更具体地,可以使用提出的装置,优选地用额外的麦克风和摄像机以及用其他可穿戴和/或不可穿戴装置以以下方式来获得“软”数据(人活动数据):

1. 进食频率 - 食物消耗不足或过度消耗可以导致疲劳。这可以使用智能手表中的加速计与活动/动作分类器一起来测量,以鉴定与饮食相关的手至头动作。

2. 运动/强烈的身体活动频率 - 低水平的强烈身体活动和运动与增加的疲劳相关。这可以使用可穿戴装置(例如,智能贴片、智能手表、智能手机或谷歌眼镜)中的加速计与动作分类算法一起来测量。

3. 眼睛抖动 - 疲劳的患者由于其不能维持视觉固定而将具有眼部漂移、眼部微震颤和微跳动,其不同于未疲劳的患者。这可以使用相机和眼动分类算法来测量。

4. 犹豫不决时间 - 由于聚焦受损和精神模糊,更加疲劳的患者将花费更长的时间来完成问卷调查。因此,疲劳将影响患者阅读问卷调查并输入其应答所需的时间。阅读和输入时间可以用作疲劳的迹象。这可以使用装置上的计时器进行测量。

5. 姿势摇摆 - 疲劳的患者将具有增加的姿势不稳定。疲劳以各种方式影响身体的姿势控制。已经显示由于肌肉疲劳导致的身体疲劳影响外周本体感觉系统、本体感觉的中心处理以及神经肌肉系统的力发生能力,其控制进行姿势调整的运动脉冲。另一方面,精神疲劳损害了外周本体感觉系统和本体感觉的中央处理,其摆脱至神经肌肉系统的输入和反馈,并导致姿势稳定性降低。这可以使用相机和/或可穿戴装置(诸如智能电话、智能贴片、

谷歌眼镜或智能手表)上嵌入的加速计与动作分类器一起进行测量,以区分摇摆与其他动作。

6. 静息眼球运动 - 疲劳的个体将具有下垂的眼皮,并且将比不疲劳的个体更频繁地眨眼。可以使用嵌入至装置中的相机以及眨眼分类算法来测量眨眼。

7. 睡眠障碍 - δ 波与深度睡眠相关。通过使用EEG头盖帽和分类算法监测睡眠期间的 δ 波形成,可以鉴定睡眠的深度,并且确定癌症患者是否已经具有安静的睡眠。也可以使用智能手表或智能贴片装置的加速计和活动/动作分类器来测量睡眠障碍。

8. 负面或疲倦词语的讲话频率 - 当个体疲倦或受应激时,他们经常使用更多的负面的词语或与疲劳相关的词语,例如“我xxx” - 累死了、累了、感到压力等。这可以使用装置或可穿戴装置(智能手机、智能手表、谷歌眼镜)中的麦克风和讲话分类算法进行测量。

9. 讲话强度 - 疲劳通过引起声压水平的降低、讲话的语速和准确时间的增加或减少(即较慢说话、具有更长暂停、产生更多错误)来影响讲话。此外,它还引起声能的时间分布的变化。这可以使用Minicare H-2000装置或可穿戴装置(智能手机、智能手表、谷歌眼镜)中的麦克风和声音强度分类算法进行测量。

10. 讲话错误频率 - 当个体累了或感到压力时,他们当讲话时经常更频繁地出现错误。这可以使用装置或可穿戴装置(智能手机、智能手表、谷歌眼镜)中的麦克风和讲话分类算法进行测量。

11. 打字错误频率 - 在装置上填写每日癌症问卷调查时,更疲劳的患者将出现更多的打字错误。这可以通过在装置上执行打字错误分类算法来测量,所述打字错误分类算法当癌症患者每天完成问卷调查时分析癌症患者的键盘输入。

12. 滑动时间(当电子解锁装置时) - 更疲劳的患者将具有较慢的滑动模式,并且当解锁装置时更可能会出现重复的错误,这是由于集中精神受损和精神模糊。这可以使用装置上的计时器进行测量。

[0045] 可以使用提出的装置,优选地用额外的麦克风和摄像机以及用其他可穿戴和/不可穿戴装置以以下方式来获得“硬”数据(生理数据):

1. 活动计数 - 低水平的活动与增加的疲劳相关。这可以使用可穿戴装置(例如,智能贴片装置、智能手表、智能手机或谷歌眼镜)中的加速计与动作分类算法一起来测量。

2. 抗氧化剂(例如维生素C或E)浓度 - 低水平的抗氧化剂诸如维生素C(即抗坏血酸)、维生素E(α -生育酚)、辅酶Q(泛醌)、胡萝卜素类等与增加的应激和疲劳水平相关。使用装置的嵌入血液分析设备,可以测定各种抗氧化剂的血液浓度。

3. 呼吸频率 - 呼吸频率随个体的疲劳水平增加而增加,并且在癌症患者中是癌症患者在生命的最后几天或几周期间的常见症状。这可以使用可穿戴装置(例如,智能贴片装置、智能手表、智能手机或谷歌眼镜)中的加速计与动作分类算法一起来测量。

4. 皮质醇水平 - 皮质醇是由肾上腺代谢释放的类固醇激素,其触发机制,导致在紧急状况下产生用作能量源的化合物。皮质醇是经验证的应激的标志物。已经在所有化疗患者中报告了血液皮质醇浓度的增加(最高达64%)。此外,在预测化疗期间的急性和延迟恶心中的内源性皮质醇水平之间存在联系。使用装置的嵌入血液分析设备,可以测量皮质醇血液浓度水平。

5. 褪黑素水平 - 褪黑素是一种由松果体产生的激素,其调节身体的睡眠-清醒周期。

褪黑素水平在整天波动。使用装置的嵌入血液分析设备,可以测量褪黑素血浆浓度水平。

6. 皮肤电反应 (GSR) - 增加的GSR与增加的应激和疲劳相关。这可以使用智能手表或其他可穿戴装置中的皮肤电极进行测量。

7. 静息心率 (HR) - 升高的HR可以与贫血相关。HR可以使用各种非接触式和接触式方法进行测量,所述方法包括生命体征相机,以及集成在智能手表或智能贴片中的绿色光电血管容积图 (PPG) 和加速计传感器。

8. 静息心率变异性 (HRV) 指数 - 降低的HRV与增加的疲劳相关。HRV可以使用各种方法进行测量,所述方法包括生命体征相机,以及集成在智能手表或智能贴片中的绿色PPG和加速计传感器。

9. 红细胞 (RBC) 计数 - 低红细胞计数与贫血相关。每当患者分析其血液时,使用装置的嵌入血液分析设备,可以测定RBC计数。

10. 皮肤温度 - 由于热失调 (发热),皮肤温度随着疲劳程度增加而增加。这可以使用集成在戴在患者手腕周围的智能手表中的温度传感器来测量。

11. 收缩血压 (BP) - 收缩BP随应激和疲劳程度增加而增加。这可以使用以智能手表中的绿色PPG传感器获得的脉冲到达时间来测量。其也可以从心电图 (ECG) 或BP袖带测量来获得。

[0046] 在另一个实施方案中,在疗法期间和完成疗法之后,可以从如下表1中例举的‘软’和‘硬’数据的组合来确定客观疲劳严重度评分,所述疗法可以是化疗、放疗或其他疗法模式,诸如放疗。在该示例性实施方案中,对于每种‘软’和‘硬’参数,相对于期望的‘正常’范围的偏差在0-3的标度上评分,并且最后,将所有得分相加以得到CRF严重度评分。示例性评分系统可以是:非常温和的CRF (0-20分),轻度CRF (21-35分),中度CRF (36-50分)和严重CRF (> 50分)。此外,所有参数(例如,红细胞计数)的‘正常’值/范围可能受到因素诸如性别和BMI以及患者特定因素影响,其意味着应当通过例如在开始癌症疗法之前或基于先前的癌症疗法周期进行测量来建立基线。基于在医院、例如在常规门诊患者访问期间进行的测量,可以通过额外的输入来增加评分。每种参数的权重基于患者的病史、其当前的健康状况、参数的时间变化率(即,其是否基于小时至小时、天至天或周至周而变化)以及参数对疲劳临床诊断的相对重要性。

[0047] 表1显示如何对各种参数进行加权和组合以产生疲劳严重度评分的实例。重要的是注意,所有参数(例如,RBC计数)的‘正常’值/范围可能受到因素诸如性别和BMI以及患者特定因素影响,这意味着应当建立基线。

CRF 严重度评分	权重	0 正常*	1	2	3
活动计数[每天的计数]	1.0	>900	600-899	300-599	<300
抗氧化剂浓度[$\mu\text{M/L}$]	1.0	50-60	40-50	30-40	<30
维生素C	1.0	10-40	8-10	5-8	<5
维生素E	1.0	10-40	8-10	5-8	<5
呼吸频率[bpm]	0.5	≤ 25	26-29	30-35	>35
皮质醇水平[mcg/dL]	1.0	3-23	23-30	30-35	>35
GSR [$k\Omega$]	1.0	100-200	200-250	250-300	>300
静息 HR [bpm]	1.0	60-70	70-80	90-100	>100
静息 HRV 指数[-]	1.0	80-90	70-80	60-70	<60
褪黑素浓度[pg/ml]	1.0	白昼的时间 1.9-3.5	3.5-6.0	6.0-9.0	>9.0
RBC 计数 [$\times 10^6$ 个细胞/mL]	1.0	4.7-6.4	4.0-4.7	3.5-4.0	<3.5
皮肤温度[$^{\circ}\text{C}$]	0.5	34-36	33-34	32-33	<32
收缩 BP [mmHg]	1.0	120-130	130-135	135-140	>140
进食频率[tpd]	0.5	3-5	2-3	1-2	≤ 1
运动 加强的活动频率[tpd]	1.0	3	2	1	0
眼睛抖动[漂移数min]	0.5	<5	5-10	10-15	>15
犹豫不决时间[s]	0.5	<5	5-10	10-20	>20
姿势摇摆[身体摆动数或摇摆数 min]	0.5	<3	3-6	6-9	>9
静息眼球运动[每分钟的眨眼数]	1.0	10-20	20-30	30-40	>40
睡眠障碍[每秒的 δ 波数]	1.0	2-4	1-2	0.5-1	<0.5
负面或疲倦词语的讲话频率[wpm]	0.5	0-1	1-5	5-10	>10
讲话错误[错误数min]	0.5	≤ 1	1-5	5-10	>10
讲话强度[dB]	1.0	70-80	65-70	60-65	<60
滑动时间[s]	0.5	<2	2-5	5-10	>10
打字错误[错误数min]	0.5	1	1-5	5-10	>10

表 1

其中:BP = 血压;bpm = 每分钟的呼吸数/心跳数;dB = 分贝;deg. = 度;GSR = 皮肤电反应;HR = 心率;HRV = 心率变异性;mcl = 微升;mcg = 微克;pg = 皮克;RBC = 红细胞;tpd = 每

天的次数;wpm =每分钟的词语数。

[0048] 基于获得的疲劳严重度评分,可以进行适当且个性化的临床干预,以改善疲劳管理且防止不必要的住院治疗。这可涉及护士或全科医师的家访,安排门诊患者访问和住院治疗(如果需要)。此外,疲劳严重度评分可以用于帮助确定癌症患者是否准备好进行其下一轮疗法,并且检测对预测有用的疲劳趋势。另外,基于获得的数据,可以设计个性化的程序来以各种方式支持癌症患者,包括营养建议(包括适当的补充剂)、放松例程和/或针对性的运动例程,其目的在于对抗疲劳、恶心、肌肉量减少、骨密度降低、抑郁症。

[0049] 许多研究已显示,一般为活性且在针对性的运动之后,例如,建立肌肉强度,尤其有助于预防抑郁症且加强癌症患者的总体健康感觉。这种全面的支持包将具有超出疲劳的身体和精神益处,因为恶心和脱发也通常与癌症治疗患者中的抑郁症相关。

[0050] 在又一个实施方案中,所述分析仪21被配置为额外使用与人的时间生物学相关的时间生物学信息用于检测疲劳。考虑疲劳的生物标志物之间的相互关系,可以使用算法来从诊断、在整个化疗/放疗期间以及在监测后时期过程中预测患者的疲劳水平。这种患者的个性化疲劳评分将基于对疲劳、例如癌症相关疲劳(CRF)高度特异性的几种关键参数中的一些的客观测量,因为它们与身体的免疫和代谢系统相关。在具体实施中,可以使用如图2中所示类型的设备来获得这些参数。在一个实施方案中,可以使用以下参数:

1. WBC(白细胞)计数,CRP(C-反应蛋白);
2. HG(血红蛋白),与贫血相关的红细胞计数;
3. T(温度);
4. AO(抗氧化剂):非靶向组织,诸如肌肉,在化疗期间受到氧化应激的严重影响,导致毒性且使肌肉衰弱;
5. ΔC (皮质醇浓度的变化)和/或其他免疫系统参数诸如CRP;
6. ΔM (褪黑素浓度的变化);
7. CR(昼夜节律),其代表癌症治疗的“慢性”的影响(对于概念的描述和相关性,参见下文)。

[0051] 用于处理这些参数的示例性算法可以是:

$$F(t) = g*CR + \sum ((a*WBC) + (b*HG) + (c*T) + (d*AO) + (e*\Delta C) + (f*\Delta M))$$

其中F是时间变化个性化疲劳评分,且t是接受化学/放射疗法之后的时间。系数(通过a - g表示)代表每种参数的“权重”。 $t < 0.0$ 将是指治疗阶段之前的时间,且对于 $t < 0.0$ 的上述参数的值可以充当个性化基线水平。

[0052] 每种参数的正常范围通过临床数据已知。上述参数中的三种(WBC、HG和T)是用于评价癌症治疗对免疫系统的影响的严重度的有效参数。皮质醇和褪黑素是相关的经验证的生物标志物,其在24小时时段内的波动表明HPA轴的健康,其对疲劳水平和睡眠质量具有显著影响。

[0053] 每种参数的临床接受的阈值水平与现有数据的统计分析的组合提供了这些参数的波动趋势,并且可用于测定由上示公式中的系数代表的参数的“权重”。

[0054] CR(昼夜节律)代表癌症治疗的时间毒性的影响,其由患者在细胞水平的生物钟决定。该概念定义癌症治疗药物对健康细胞的毒性作用,其进而由选择用于癌症治疗的“钟表

时间”决定。

[0055] 图4显示说明疲劳公式中的参数的相互关系和其与癌症治疗的慢性的联系的图。

[0056] 癌症相关的疲劳评分可以被转化为严重度排序,其指示疲劳状态是严重的,轻度的还是低度的。这些水平中的每一个都可以用于为患者提供具体的建议,例如营养或运动建议、睡眠或活动建议、医师咨询或住院治疗。此外,当检测到一些临界值时,可以生成警报消息。该工具将根据建议授权临床医生、照顾者和患者。

[0057] 具体而言,可以支持医生进行临床决策,即基于个性化数据安排下一治疗阶段的时间,建议寻求及时的医疗干预来预防危及生命的副作用诸如中性粒细胞减少。此外,可以支持患者(和/或护理人员)来管理他们的日常生活,使得他们能够基于所需的活动水平及其预期的疲劳水平来计划和/或调整事件,导致对他们的生活质量具有更多的控制,其也可以帮助减轻与CRF相关的焦虑和心理障碍。

[0058] 此外,癌症患者的存活率与昼夜皮质醇和褪黑素相关。已经观察到昼夜皮质醇节律是独立的预后因素,因为早期死亡率与‘扁平’昼夜皮质醇节律相关。此外,皮质醇和褪黑素测量可以用当前数据进行,表明它们可以用作癌症疾病的预测和预后生物标志物。

[0059] 以下应当简要解释癌症治疗的昼夜节律和慢性。人代谢由人类的内在时钟(即昼夜节律(24h-25h))调节。昼夜节律是同步人体的所有生物系统的系统,并且该系统的任何破坏改变精神、身体、生物功能和免疫系统。脑中的视交叉上核(SCN)中心是控制心率、温度、休息-活动和皮质醇/褪黑素分泌的昼夜节律中心。

[0060] 它们各自在不同程度上有贡献,以达到平衡;这些因素可以包括在群集中,而不是逐个地靶向每种因素。该系统的失调导致失眠、应激和睡眠障碍,最终导致疲劳。此外,昼夜节律破坏诱导肿瘤发生、应激,并下调人体的防御和修复机制。

[0061] 大多数或所有这些因素最终促成增加副作用,并使化疗治疗的效率最小化,导致生活质量下降。

[0062] 癌症患者具有许多与其疾病和治疗相关的症状,诸如患者、护理人员和临床医生必须管理的疼痛、疲劳、昼夜节律和睡眠障碍。此外,不同类型的癌症导致疾病管理的不同阶段的不同需求。

[0063] 当预期患者经历手术或新/辅助化疗时,患者以不同程度表现出睡眠障碍,特别是对于早期乳腺癌。此外,在肺癌中,再次观察到昼夜节律和睡眠障碍以不同程度在早期阶段和晚期阶段中失调。已经发现昼夜节律破坏和睡眠障碍以及因此免疫系统的抑制与癌症生物学相关。

[0064] 此外,较低的早晨能量与较高的疲劳有关。在接受较高剂量的辐射的患者中,辐射诱导的疲劳较高。然而,观察到,与晚上相比,早晨的疲劳评分较低。

[0065] 肌肉疲劳是肌肉特异性的,并且涉及肌肉功能的丧失,分为两种组分:肌肉疲劳和肌肉无力。监测抗氧化剂可以提供关于肌肉疲劳的数据,因为由癌症或化疗剂介导的氧化应激是药物诱导的毒性的潜在机制。癌症患者中的化疗诱导的氧化应激反映了肌肉衍生的氧化剂升高,这是患者经历的肌肉无力的潜在机制。

[0066] 氧化剂的循环生物标志物充当体内氧化应激水平的指标,并且可以表示肌肉衍生的氧化剂的升高。在骨骼肌中,已知暴露于升高的氧化剂引起肌肉无力,并加速疲劳速率,另一方面,抗氧化剂暴露延迟疲劳速率,支持这种联系。

[0067] 图5至12显示说明疲劳的影响的各种参数的图。

[0068] 图5显示自诊断开始和开始治疗后的总白细胞计数。

[0069] 图6显示如具有白细胞减少症的患者中受自胰腺癌的术后肝转移的肝动脉灌注化疗影响的WBC。

[0070] 图7显示Clock突变体小鼠中的外周循环白细胞的昼夜变化。图7A显示白细胞(WBC)的总数,图7B显示淋巴细胞数,图7C显示嗜中性粒细胞数。空心圆和实心圆分别是来自野生型和Clock突变体小鼠的值。空心条和实心条分别表示灯开启和关闭。

[0071] 图8显示血清和唾液中典型的皮质醇浓度,并且说明昼夜节律效应。

[0072] 图9显示癌症治疗过程期间的白细胞计数。此处意味着:1 CT - 第一次化疗周期;2 CT - 第二次化疗周期;3 CT - 第三次化疗周期;Wk - 周;D - 天;PaII RT - 姑息性放射疗法;MT - 节拍疗法。

[0073] 图10显示病例3的血细胞计数的实验室值:(A)嗜中性粒细胞;(B)淋巴细胞;(C)白细胞,WBC;(D)血小板;(E)红细胞,RBC;(F)血红蛋白,Hgb;(G)血细胞比容,Hct;(H)前列腺特异性抗原(PSA)水平。将患者招募入乙酸阿比特龙(CYP17抑制剂)试验,持续90天,由垂直虚线表示。患者还在化疗当天接受G-CSF (NeuIasta),除了用乙酸阿比特龙治疗期间。实心三角形表示化疗日;空心正方形表示禁食(fasting);箭头表示睾酮应用(霜剂1%)。实验室值的正常范围通过水平虚线表示。

[0074] 图11显示病例3在化疗后的自我报告的副作用。数据代表5个周期的单独化疗的平均值相比于7个周期的化疗禁食治疗的平均值。

[0075] 图12显示一天过程中的褪黑素水平的进程。

[0076] 所公开的发明可用于患者在癌症的治疗以及慢性炎性病况(例如类风湿性关节炎、慢性疲劳综合征、炎性多发性硬化症、原发性Sjögren综合征和系统性红斑狼疮)和非炎性病况(例如,帕金森氏病、非炎性慢性疲劳综合征等)的治疗期间和之后的疾病管理,在所述病况中,已经将疲劳鉴定为疾病的症状和/或治疗的副作用之一。

[0077] 尽管已经在附图和前面的描述中详细地说明和描述了本发明,但此类说明和描述将被认为是说明性的或示例性的而不是限制性的;本发明不限于所公开的实施方案。本领域技术人员可以在实施请求保护的发明中通过研究附图、公开内容和所附权利要求来理解和实现所公开的实施方案的其他变型。

[0078] 在权利要求中,词语“包含”并不排除其他要素或步骤,并且不定冠词“一个/种(a)”或“一个/种(an)”不排除多个/种。单个要素或其他单元可以实现权利要求中所述的几项的功能。在相互不同的从属权利要求中记载某些措施的单纯事实并不表示这些措施的组合不能有利地使用。

[0079] 计算机程序可以存储/分布在合适的非暂时介质,诸如与其他硬件一起提供或作为其他硬件的部分提供的光学存储介质或固态介质,但也可以以其他形式分布,诸如经由互联网或其他有线或无线电信系统。

[0080] 权利要求中的任何参考标记不应被解释为限制范围。

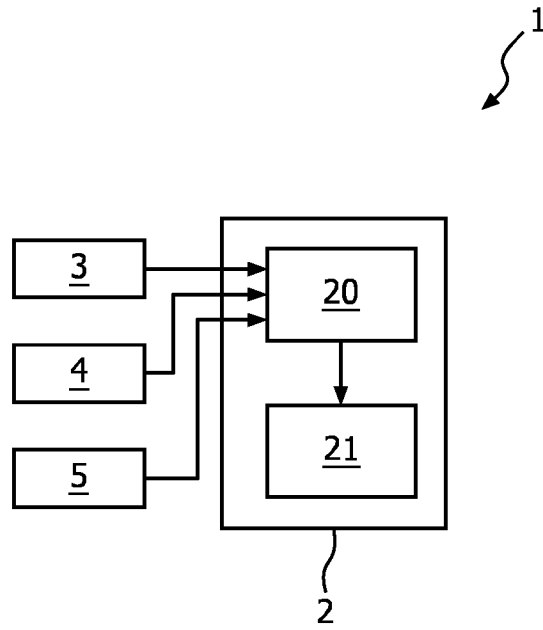


图 1

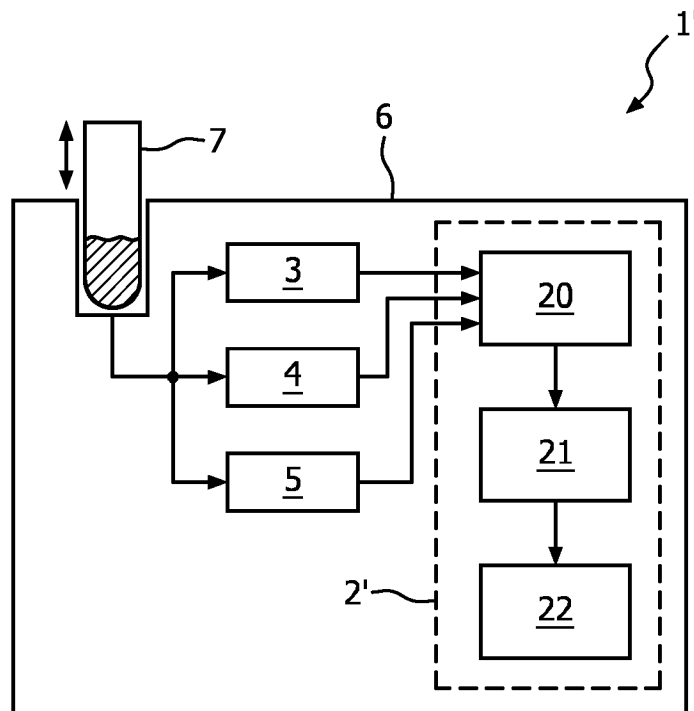


图 2

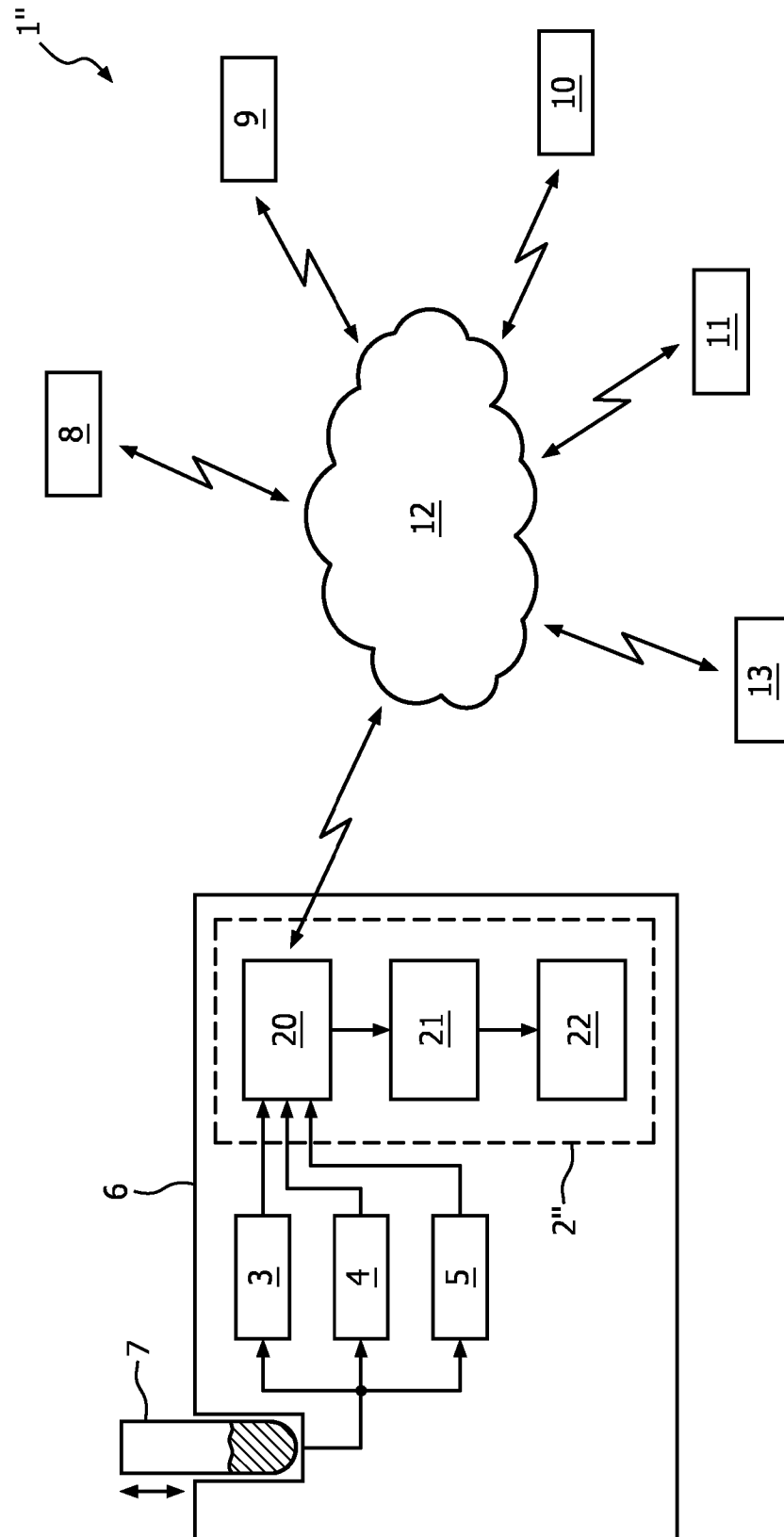


图 3

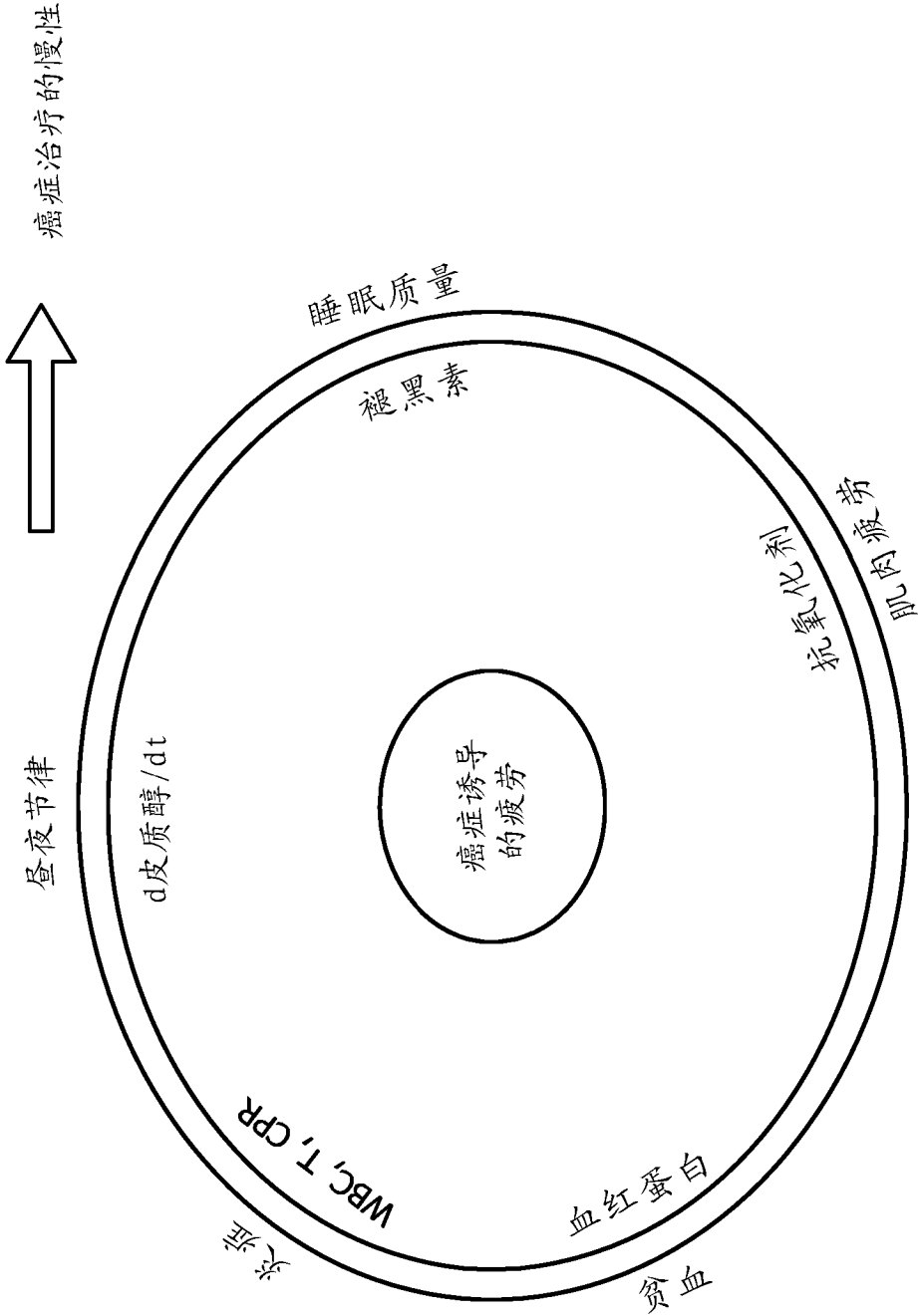


图 4

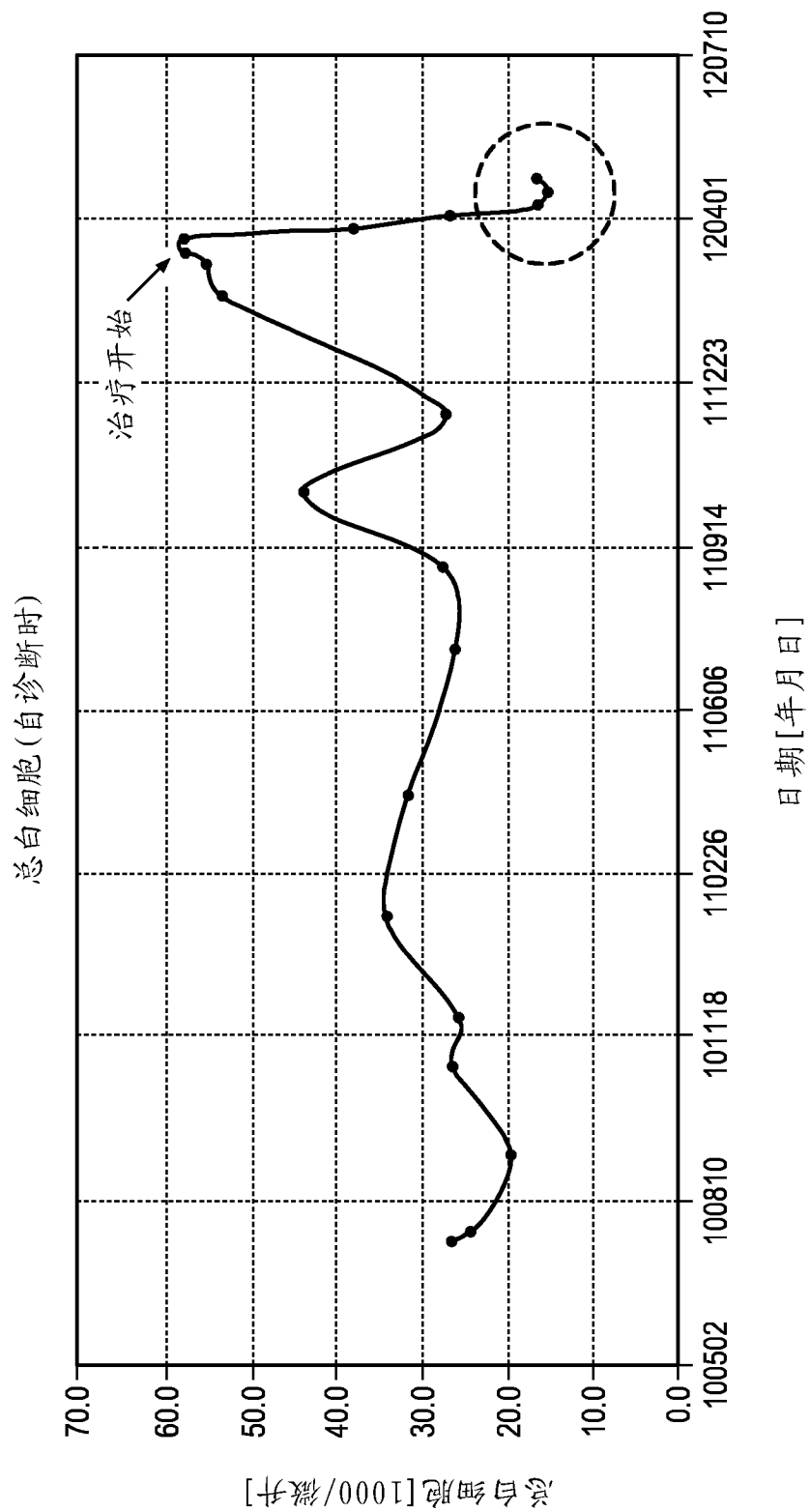


图 5

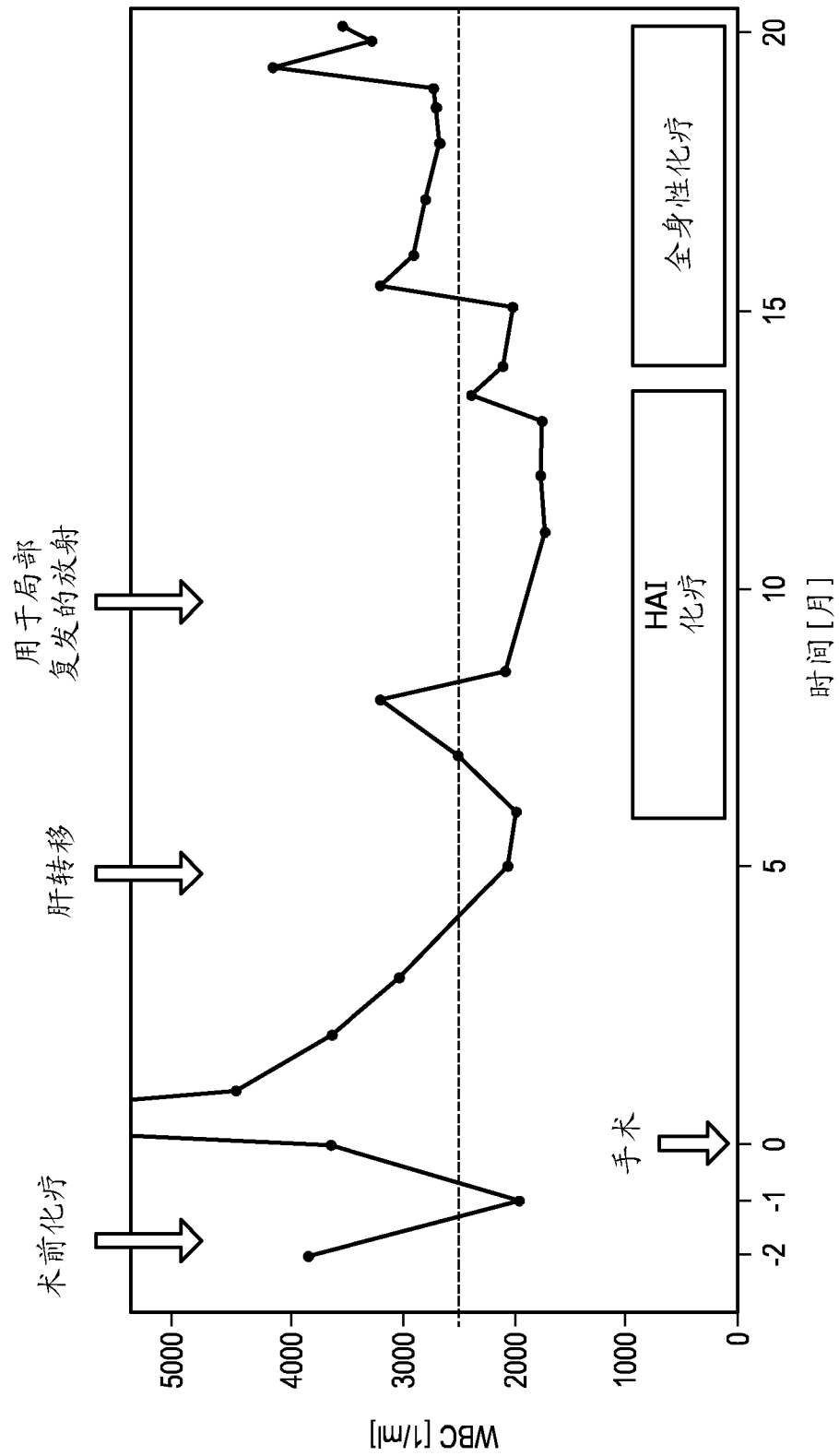


图 6

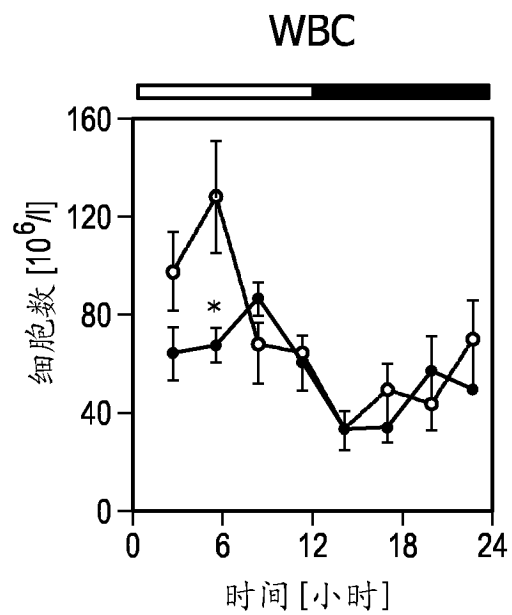


图 7A

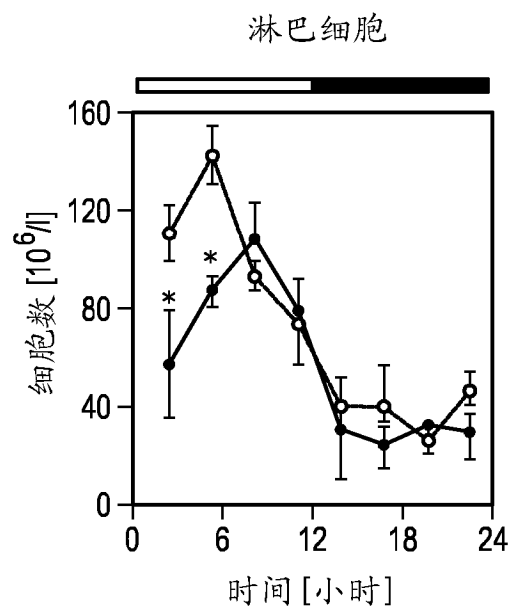


图 7B

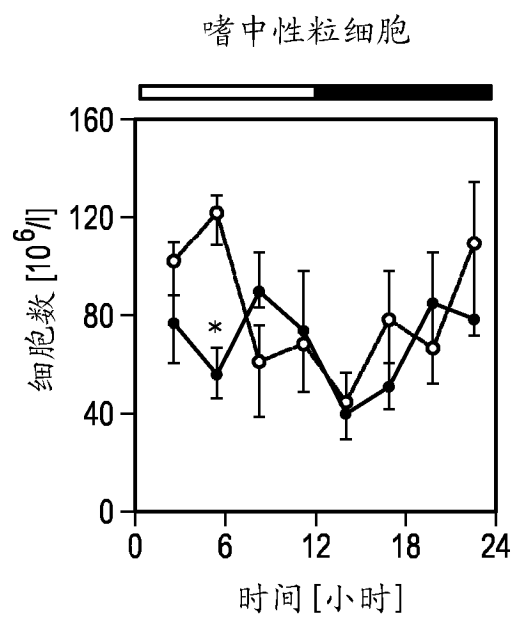


图 7C

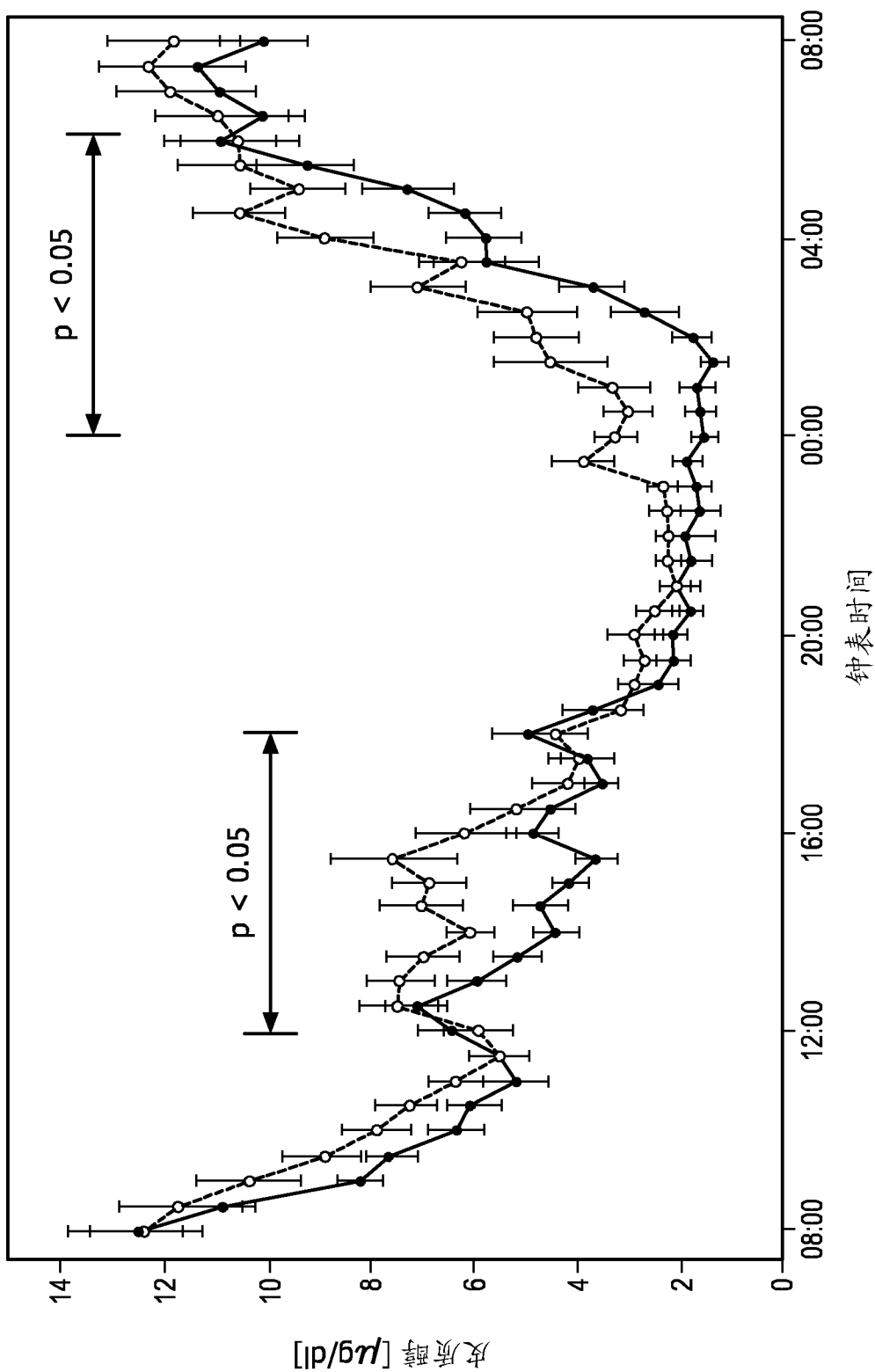


图 8

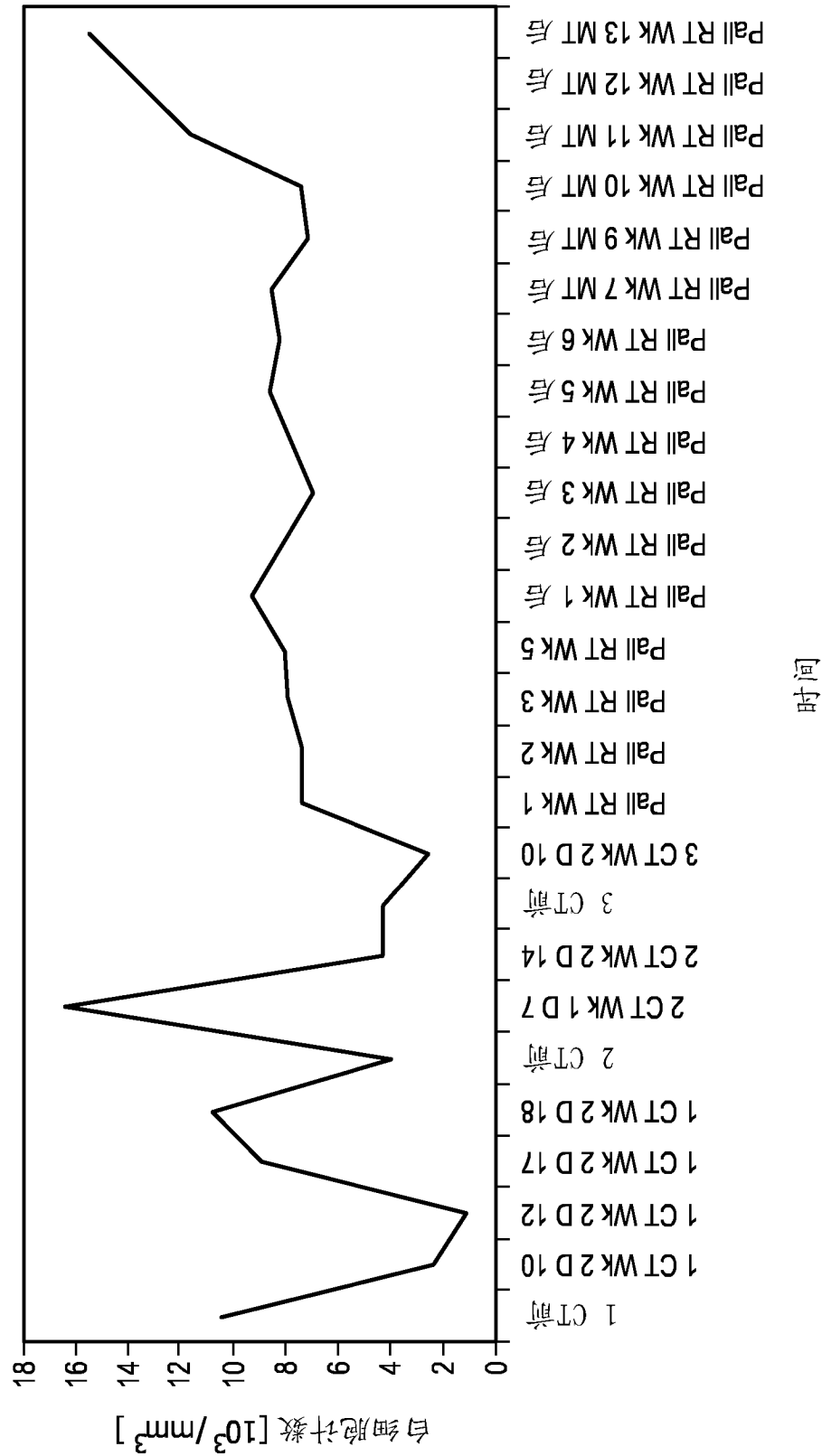


图 6

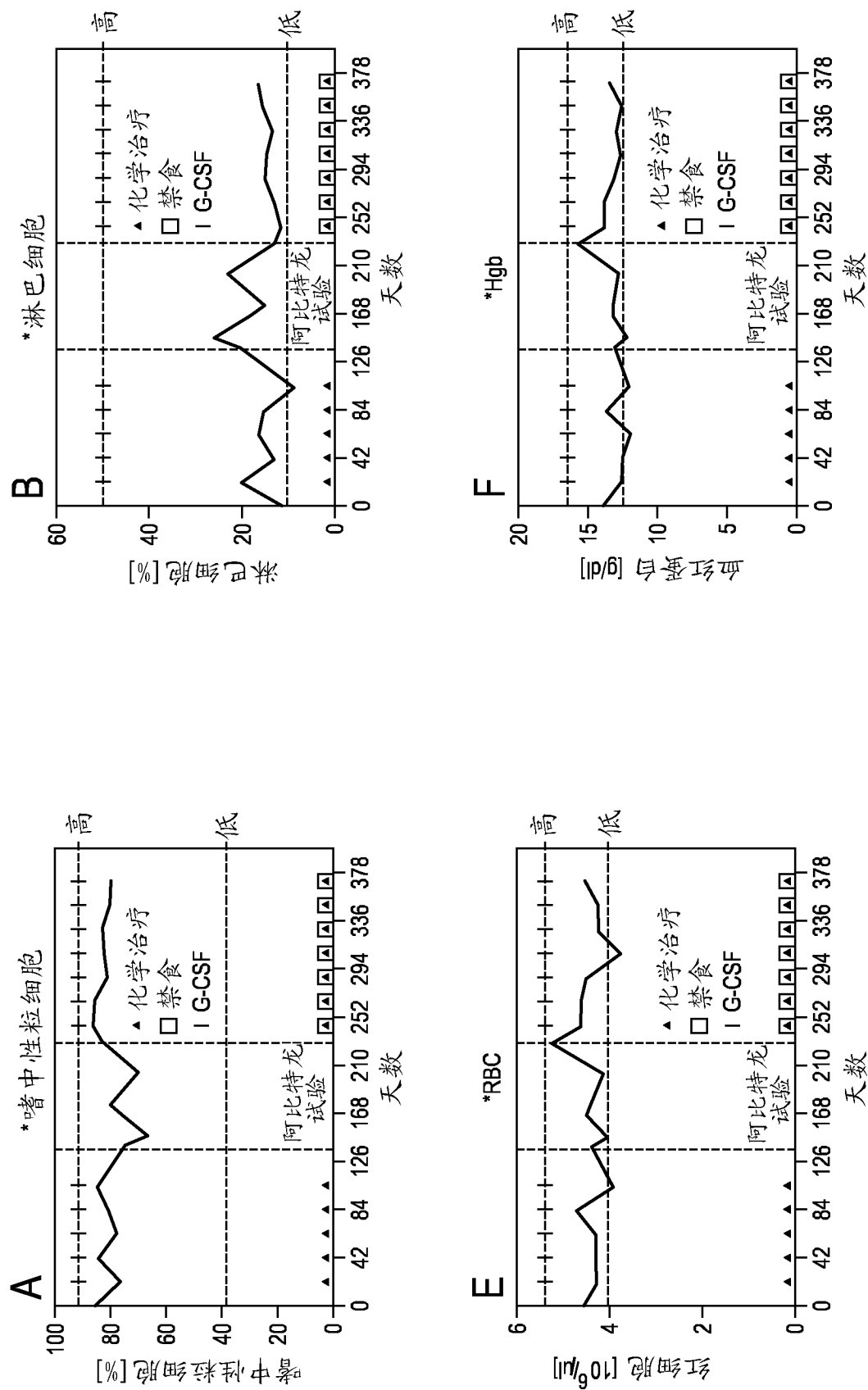


图 10

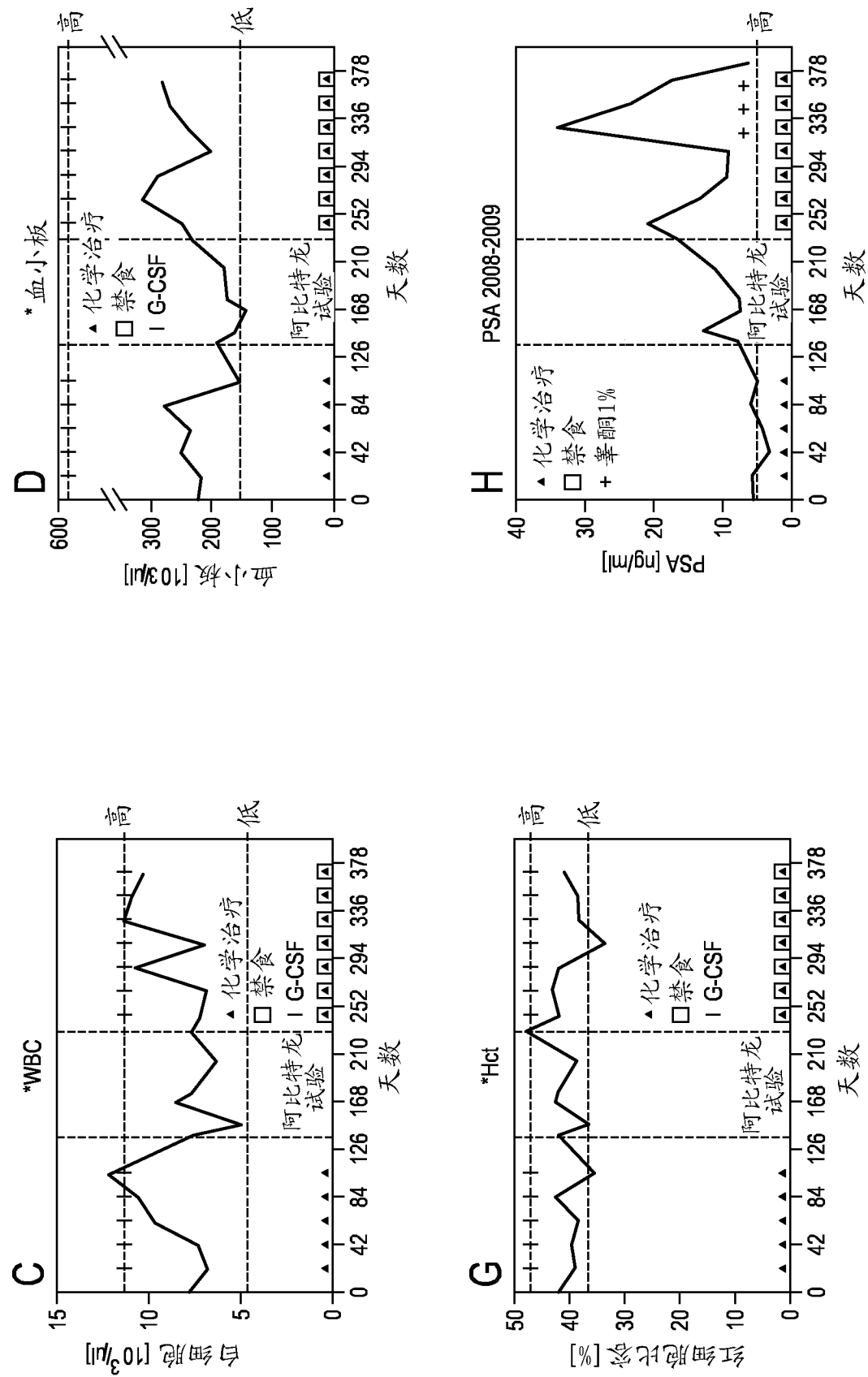


图 10 (续)

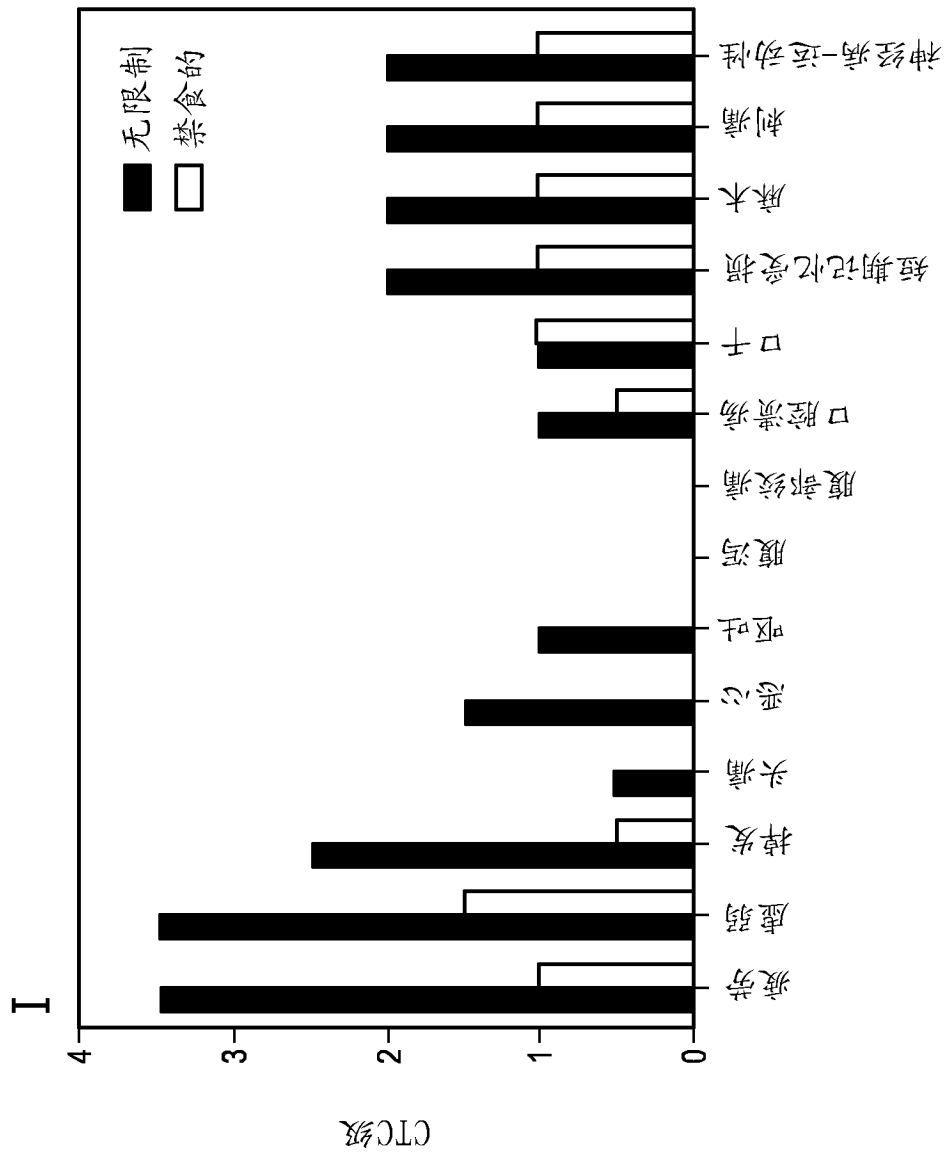


图 11

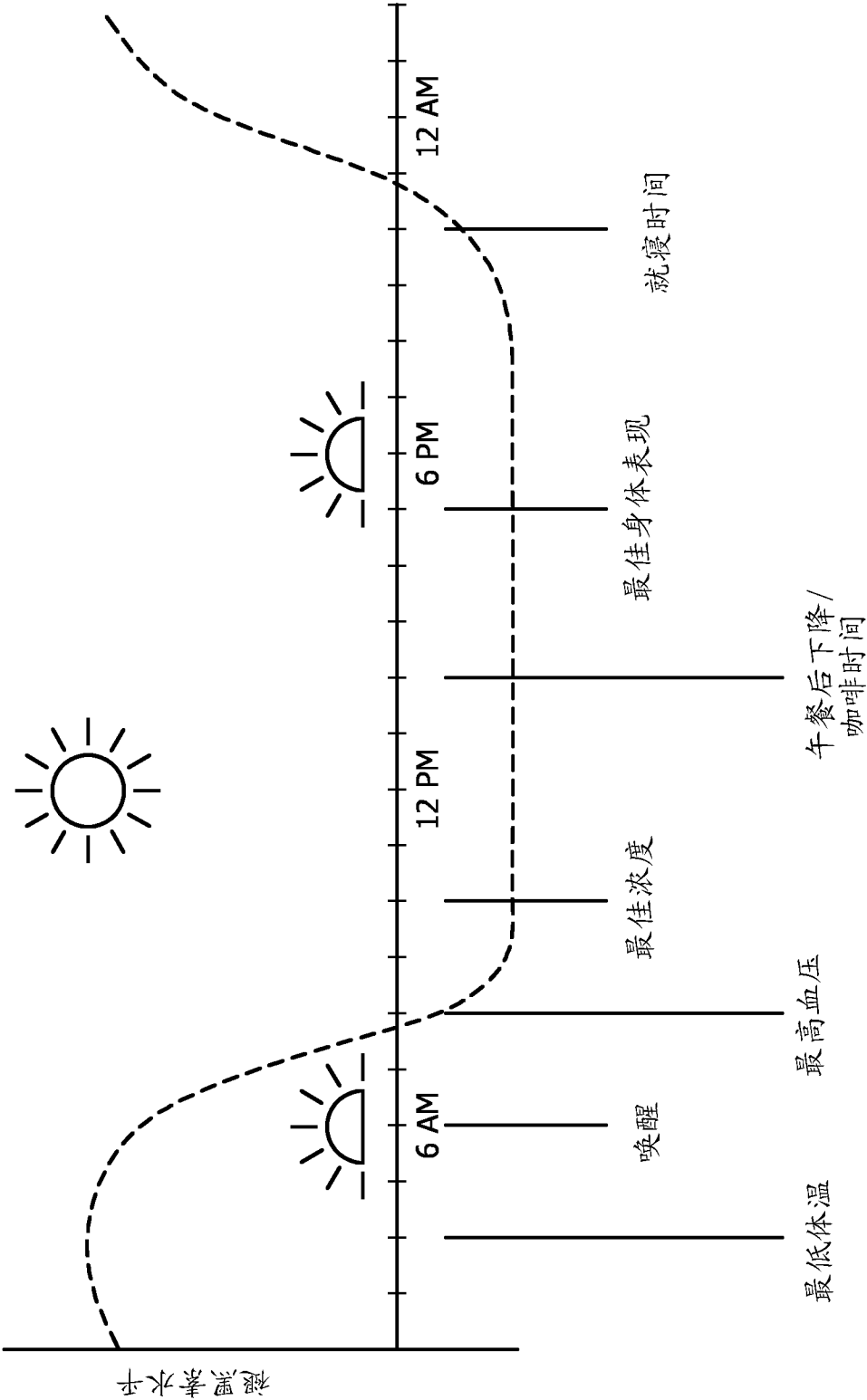


图 12

专利名称(译)	用于检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的装置、系统和方法		
公开(公告)号	CN107624049A	公开(公告)日	2018-01-23
申请号	CN201680028705.1	申请日	2016-04-05
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦有限公司		
[标]发明人	S 阿斯瓦迪 K H J 德里莫雷 V L D C 维特托里诺德阿梅达 R M 阿亚尔特斯 M A 德萨姆伯		
发明人	S.阿斯瓦迪 K.H.J.德里莫雷 V.L.D.C.维特托里诺德阿梅达 R.M.阿亚尔特斯 M.A.德萨姆伯		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/11 G01N33/50 G01N33/569 G01N33/72 G01N33/74 G06F19/00		
CPC分类号	A61B5/1118 A61B5/4848 G01N33/5094 G01N33/56972 G01N33/721 G01N33/743 G16H50/20 A61B5/01 A61B5/0205 A61B5/021 A61B5/02405 A61B5/0533 A61B5/1116 A61B5/14546 A61B5/163 A61B5/4803 A61B5/4809 A61B5/4815 A61B5/4857 A61B5/4866 A61B5/4884 A61B5/7282 G16H10/20 G16H10/60 G16H50/30		
代理人(译)	李唐 陈岚		
优先权	2015162993 2015-04-09 EP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及用于以简单且可靠的方式检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的装置、系统和方法。对于该目的，所述装置包含用于获得与人的白细胞计数相关的白细胞计数数据、与人的血红蛋白水平相关的血红蛋白水平数据和与人的皮质醇水平相关的皮质醇水平数据的输入单元(20)，和用于基于获得的白细胞计数数据、血红蛋白水平数据和皮质醇水平数据来检测人的疾病相关和/或疗法相关的疲劳的分析仪(21)。

