



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109715049 A

(43)申请公布日 2019.05.03

(21)申请号 201780037917.0

(22)申请日 2017.04.18

(30)优先权数据

62/324,269 2016.04.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.12.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/028147 2017.04.18

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/184609 EN 2017.10.26

(71)申请人 塞罗拉公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 亚当·J·西蒙

大卫·M·德维尔比斯

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 康建峰 杨林森

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

A61B 5/04(2006.01)

A61B 5/0478(2006.01)

A61B 5/0484(2006.01)

A61B 5/16(2006.01)

A61B 7/04(2006.01)

权利要求书2页 说明书11页 附图15页

(54)发明名称

用于创伤性脑损伤的多模态生理刺激和评估的协议和签名

(57)摘要

公开了用于评估脑功能的系统和方法,其包括:在用户进行一系列认知、感觉、激活和/或刺激任务时用一个或多个电子模块电子地记录用户的生物信息。该方法包括:从所记录的生物信息中提取一个或多个数据特征以获得提取的数据特征。该方法包括:针对每个任务来分析提取的数据特征,以开发用户的一个或多个脑状况的预测结果评估,其中,预测结果评估是下述中的至少之一:a)损伤确定;b)脑损伤指数;或c)脑健康评估。根据预测结果评估向用户提供药物治疗。

任务号	Lehigh协议任务描述	任务持续时间
1	欢迎	~30秒
2	闭眼	1分钟
3	睁眼	1分钟
4	分级症状检查表	可变
5	SCAT取向	可变
6	SAC即时回忆(5个词语的3轮测试)	可变
7	SAC专注力	可变
8	BESS稳固表面	可变
9	BESS泡沫表面	可变
10	停顿	可变
11	SAC延迟回忆	可变
12	K-D 2x3扫视测试	可变
13	6 Hz双耳节拍听觉刺激 (397/403 Hz)	30 秒
14	12 Hz双耳节拍听觉刺激 (393/406 Hz)	30 秒
15	光刺激(闪屏3 Hz)	30 秒
16	视觉追踪/注视任务	60 秒

1. 一种评估脑功能的方法,包括:

在用户进行一系列认知、感觉、激活和/或刺激任务时用一个或多个电子模块电子地记录所述用户的生物信息;

从记录的生物信息中提取一个或多个数据特征以获得提取的数据特征;

针对每个任务来分析所述提取的数据特征,以开发所述用户的一个或多个脑状况的预测结果评估,其中,预测结果评估是下述中的至少之一:a) 损伤确定;b) 脑损伤指数;或c) 脑健康评估;以及

根据所述预测结果评估向所述用户提供医药治疗。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述损伤确定是损伤、未损伤或脑健康评估的任一分类。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述脑损伤指数是脑震荡指数。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述一系列任务部分地包括Lehigh协议。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中,一个提取的数据特征或多个提取的数据特征被用于编辑所述预测结果评估。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述生物信息是EEG数据流、反应时间和准确性的认知数据流、脑震荡症状的自我报告、麦克风数据流和基于加速度计的平衡数据流。

7. 一种系统,包括:

一个或多个电子模块,其被配置成安装在用户上,所述一个或多个电子模块包括活动脑波传感器,所述活动脑波传感器收集至少一个通道的脑电图(EEG)脑波数据流;

多个生物传感器,其同时记录来自所述用户的生物传感器数据,所述多个生物传感器包括:在一系列任务期间记录人类语音以捕获人类对象的言语反应的麦克风;以及记录眼运动、眼扫视和生物识别信息的图像传感器;以及

刺激设备,其向所述用户施加视觉刺激、听觉刺激、美食刺激、嗅觉刺激和/或运动刺激中的至少之一,

其中,所述多个生物传感器同时测量所述用户对由所述刺激设备根据至少一个任务而施加的刺激的反应,所述至少一个任务产生在脑损伤的对象和脑未损伤的对象之间的统计性不同结果以供所述电子模块记录。

8. 根据权利要求7所述的系统,其中,所述至少一个任务包括双耳12Hz节拍任务,并且所述电子模块测量下述中的至少之一:在双耳12Hz节拍任务期间的38-40Hz范围内的相对功率;在双耳12Hz节拍任务期间的30-45Hz范围内的相对功率;以及在双耳12Hz节拍任务期间的相对 θ 功率。

9. 根据权利要求7所述的系统,其中,所述至少一个任务包括闭眼任务,并且所述电子模块测量所述闭眼任务期间的相对4-6Hz功率或相对 θ 较低功率。

10. 根据权利要求7所述的系统,其中,所述至少一个任务包括脑震荡标准化评估(SAC)延迟回忆任务,并且所述电子模块测量所述SAC延迟回忆任务期间的伪像。

11. 根据权利要求7所述的系统,其中,所述至少一个任务包括脑震荡标准化评估(SAC)专注力任务,并且所述电子模块测量所述SAC专注力任务期间的相对54-56Hz功率。

12. 根据权利要求7所述的系统,其中,所述至少一个任务包括平衡失误评分系统(BESS)稳固表面任务,并且所述电子模块测量所述BESS稳固表面任务期间的绝对46-48Hz

功率和所述BESS稳固表面任务期间的绝对48-50Hz功率中的至少之一。

13. 根据权利要求7所述的系统,其中,所述至少一个任务包括双耳6Hz节拍任务,并且所述电子模块测量6Hz双耳节拍主驱动频率和第一谐波。

14. 根据权利要求7所述的系统,其中,所述至少一个任务包括双耳12Hz节拍任务,并且所述电子模块测量12Hz双耳节拍主驱动频率和第一谐波和/或第二谐波。

用于创伤性脑损伤的多模态生理刺激和评估的协议和签名

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年4月18日提交的美国临时专利申请第62/324,269号的优先权。该申请的内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开内容涉及通过在系统中使用激活的任务和刺激来动态评估个体的脑状态和功能的脑健康诊断和分析。

背景技术

[0004] 脑和中枢神经系统的正常运转对健康、愉快且富有成效的生活至关重要。脑和中枢神经系统的紊乱是最可怕的疾病之一。例如中风、阿尔茨海默病和帕金森病的许多神经系统紊乱都是潜伏性且渐进性的,随着年龄的增长变得越来越普遍。其他的例如精神分裂症、抑郁症、多发性硬化症和癫痫症在较年轻时出现,并且在个体的一生中会持续存在和发展。神经系统的突然的灾难性损伤例如脑外伤、感染和中毒也会在任何年龄在任何时间处影响任何个体。

[0005] 大多数神经系统功能障碍源于个体基因类型、环境与个人习惯之间的复杂的相互作用,因此通常以高度个体化的方式发生。然而,尽管预防性医疗保健的重要性日益增加,但是客观评估个体自身神经系统健康状况的便利手段尚未广泛应用。因此,需要新的监测脑和神经系统的健康状况的方法,以用于一般的健康监测、功能障碍的早期诊断、疾病发展的跟踪以及治疗和新疗法的发现和优化。

[0006] 不同于心血管和代谢紊乱——其中个体化健康监测生物标志例如血压、胆固醇和血糖长期以来已成为家喻户晓的术语,不存在这样的方便的脑和神经系统健康生物标志。例如正电子发射断层扫描(PET)、功能性磁共振成像(fMRI)和神经精神或认知测试的量化神经生理学评估方法涉及大量的操作者专业知识、基于住院患者或临床的测试以及大量的时间和花费。可能适于作为神经系统功能的简单生物标志发挥更广泛作用的一种潜在技术是根据多种不同形式的数据对脑进行多模态评估,包括测量脑产生和发射电信号的能力的脑电图(EEG)。然而,正式的基于实验室的EEG方法通常需要大量的操作者培训、繁琐的设备,并且主要用于针对癫痫的测试。

[0007] 需要替选和创新的生物标志方法来提供可以极大地改善神经系统和精神紊乱的预防、诊断和治疗的个人脑健康量化测量。迫切需要产生帕金森病、阿尔茨海默病、脑震荡和其他神经系统和精神状况的生物标志的独特多模态设备和测试。

发明内容

[0008] 公开了用于评估脑功能的系统、设备和方法,其包括:在用户进行一系列认知、感觉、激活和/或刺激任务时用一个或多个电子模块电子地记录用户的生物信息。该方法包括:从记录的生物信息中提取一个或多个数据特征以获得提取的数据特征。该方法包括:

针对每个任务来分析提取的数据特征,以开发用户的一个或更多脑状况的预测结果评估,其中,预测结果评估是下述中的至少之一:a) 损伤确定;b) 脑损伤指数;或c) 脑健康评估。根据预测结果评估向用户提供医药治疗。

[0009] 在示例性实施方式中,该系统包括一个或更多个电子模块,其被配置成安装在用户上。电子模块包括活动脑波传感器,其收集脑电图 (EEG) 至少一个通道的脑波数据流。还提供了多个生物传感器,其同时记录来自用户的生物传感器数据。多个生物传感器包括:在一系列任务期间记录人类语音以捕获人类对象的言语反应的麦克风;以及记录眼运动、眼扫视和生物识别信息的图像传感器。还提供了刺激设备,其向用户施加视觉刺激、听觉刺激、美食刺激、嗅觉刺激和/或运动刺激中的至少之一。在使用期间,多个生物传感器同时测量用户对由刺激设备根据至少一个任务而施加的刺激的反应,所述至少一个任务产生在脑损伤的对象和脑未损伤的对象之间的统计性不同结果以供电子模块记录。

[0010] 在示例性实施方式中,示出为产生脑损伤的对象和脑未损伤的对象之间的统计性不同结果的任务包括双耳12Hz节拍任务。在这些任务期间,电子模块测量下述中的至少之一:在双耳12Hz节拍任务期间的38-40Hz范围内的相对功率;在双耳12Hz节拍任务期间的30-45Hz范围内的相对功率;以及在双耳12Hz节拍任务期间的相对 θ 功率。统计性不同任务还包括至少:闭眼任务,其中电子模块测量闭眼任务期间的相对4-6Hz功率或相对 θ 较低功率;脑震荡标准化评估 (SAC) 延迟回忆任务,其中电子模块测量SAC延迟回忆任务期间的伪像;脑震荡标准化评估 (SAC) 专注力任务,其中电子模块测量SAC专注力任务期间的相对54-56Hz功率;平衡失误评分系统 (BESS) 稳固表面任务,其中电子模块测量BESS稳固表面任务期间的绝对46-48Hz功率和BESS稳固表面任务期间的绝对48-50Hz功率中的至少之一;双耳6Hz节拍任务,其中电子模块测量6Hz双耳节拍主驱动频率和第一谐波;以及/或者双耳12Hz节拍任务,其中电子模块测量12Hz双耳节拍主驱动频率和第一谐波和/或第二谐波。

附图说明

[0011] 参照以下附图可以更好地理解本公开内容的实施方式。

[0012] 图1A至图1B是示出包括脑震荡评估的Lehigh协议的十六 (16) 个任务的示意图,包括未示出BESS泡沫表面任务与延迟回忆任务之间的初始“欢迎”任务或“暂停”任务的框图 (图1B)。

[0013] 图2是包括基线、对照以及脑震荡的/创伤性脑损伤的对象的数量的期中分析人口统计特征的表格表示。

[0014] 图3A在分级症状检查表 (N=230个基线对象) 中具有给定症状的基线对象数量的图形表示。

[0015] 图3B是GSC中收集的的症状的数量的散点盒须图。

[0016] 图3C是SAC总分数 (可能的最大值为30) 的散点盒须图。

[0017] 图3D是在每个位置20秒的6个位置之后的BESS总失误的散点盒须图。

[0018] 图3E是K-D测试 (2x3测试) 总的错误数量的散点盒须图。

[0019] 图3F是K-D测试 (2x3测试) 以秒为单位的总时间的散点盒须图。

[0020] 图4A是Lehigh协议 (图1) 中描述的16个任务中的每个任务的5个主EEG频带中的每一个的散点盒须图。

[0021] 图4B是在7个对象在EC期间示出在约10Hz处的主导 α 节律峰值时的来自七(7)个对象的功率谱的图形表示。

[0022] 图4C是所有的 $N=230$ 个基线对象的EC/E0比率的平均值的图形表示。

[0023] 图4D是在基线处测量的示出主频率和第一谐波抬高的6Hz和12Hz双耳节拍刺激任务功率谱的图形表示。

[0024] 图5是被设计成考虑缺失数据的Krippendorff α 即Pearson的同类相关系数的推广的集合。在每种情况下, $N=1000$ 个引导试验的分布被示出具有在该分布上方的标识为“高效”ICC的平均值。

[0025] 图6A是脑震荡对象和对照对象之间的GSC总严重程度分数的两组比较的图形表示。

[0026] 图6B是脑震荡对象和对照对象之间的SAC总分数的两组比较的图形表示。

[0027] 图6C是脑震荡对象和对照对象之间的BESS总分数的两组比较的图形表示。

[0028] 图6D是脑震荡对象和对照对象之间的K-D (2x3) 测试总时间(秒)的两组比较的图形表示。

[0029] 图6E是图5A至图5D的两组比较的表格表示,其示出对照组和脑震荡组中每个参数的中值以及通过Wilcoxon符号秩检验假阳性率(FPR) p值确定的差异的统计显著性。

[0030] 图7A是在12Hz双耳节拍听觉刺激任务期间的EEG相对 θ 频带功率(r_{θ})的两组比较的图形表示。

[0031] 图7B是在6Hz双耳节拍听觉刺激任务期间的EEG相对 θ 频带功率(r_{θ})的两组比较的图形表示。

[0032] 图7C是在K-D (2x3) 测试任务期间的EEG相对 θ 频带功率(r_{θ})的两组比较的图形表示。

[0033] 图7D是闭眼(EC)任务期间的EEG相对 α 频带功率(r_{α})的两组比较的图形表示。

[0034] 图7E是图6A至图6D的两组比较的表格表示,其示出对照组和脑震荡组中每个参数的中值以及通过Wilcoxon符号秩检验假阳性率(FPR) p值确定的差异的统计显著性。

具体实施方式

[0035] 下面将参照图1至图7来详细描述本公开内容。本领域的技术人员将理解,本文关于那些附图给出的描述仅出于示例性目的,并不旨在以任何方式限制本公开内容的范围。关于本公开内容的范围的所有问题均可以通过参考所附权利要求来解决。

[0036] 定义

[0037] “到头皮的电极”意在包括但不限于那些需要凝胶的电极、干电极传感器、非接触式传感器以及通过电磁手段测量电势或表观诱导电势的任何其他装置。

[0038] 通过“监测脑和神经系统”,意在包括但不限于正常健康和衰老的监测、脑功能障碍的早期检测和监测、脑损伤和恢复的监测、监测疾病发作、治疗进展和对治疗的反应,对于治疗和医药治疗的发现和优化,包括但不限于监测试验性化合物和注册药剂,以及在驾驶、进行体育运动或参加其他受管控的活动时监测违禁药物及其存在或对个人的影响。

[0039] 在本文中使用的“医药治疗”旨在涵盖具有潜在医疗效果的任何形式的治疗,包括但不限于任何药剂或治疗、化合物、生物制剂、医疗器械治疗、训练、生物反馈或其组合或者

对下一诊断过程的改变或变化。

[0040] 通过“EEG数据”，意在包括但不限于原始时间序列、傅立叶变换之后确定的任何频谱性质、非线性分析之后的任何非线性特性、任何小波特性和任何概要生物统计变量及其任何组合。

[0041] 在本文中使用的“感觉和认知挑战”旨在涵盖任何形式的感官刺激(针对五种感觉)、认知挑战(针对智力)和其他挑战(例如呼吸CO₂挑战、虚拟现实平衡挑战、锤击膝反射挑战等)。

[0042] 在本文中使用的“感觉和认知挑战状态”旨在涵盖接受感觉和认知挑战期间的脑和神经系统的任何状态。

[0043] 在本文中使用的“电子系统”旨在涵盖但不限于硬件、软件、固件、模拟电路、DC耦合或AC耦合电路、数字电路、FPGA、ASICs、视觉显示器、音频换能器、温度换能器、味道气味发生器或上述任何组合。

[0044] 通过“频谱带”，意在不限于标准文献约定中普遍接受的定义，使得PSD的频带通常被划分成 Δ 频带($f < 4\text{Hz}$)、 θ 频带($4 < f < 7\text{Hz}$)、 α 频带($8 < f < 12\text{Hz}$)、 β 频带($12 < f < 30\text{Hz}$)和 γ 频带($30 < f < 100\text{Hz}$)。这些频带的精确界限受制于一些解释，并且对于本领域的所有从业者而言不被认为是一成不变的。

[0045] 通过“校准”，意在将已知输入代入系统中并调整内部增益、偏移或其他可调参数以使系统达到重复性量化状态的过程。

[0046] 通过“进行质量控制”，意在用已知的输入信号对系统进行评估，并验证系统的输出是否符合预期。此外，验证针对已知输入参考信号的输出构成了质量控制的形式，其确保在关于人类对象收集数据块之前或紧之后系统处于良好工作状态。

[0047] 通过“生物标志”，意在生物或生理功能或过程的客观度量。

[0048] 通过“生物标志特征或度量”，意在表征原始基本时间序列数据的某些方面的可变生物标志度量或特征。这些术语等同于作为客观度量的生物标志并且可以互换使用。

[0049] 通过“非侵入性地”，意在不需要穿透人类对象的皮肤或组织。

[0050] 通过“诊断”，意在包括以将对象分类到分类组中的诊断的多种预期用途中的任一种，以在与其他另外的信息一起使用时辅助诊断、在不存在先验原因的情况下在高水平处进行筛查、用作预后标志、用作疾病或损伤发展标志、用作治疗反应标志，或甚至用作治疗监测终点。

[0051] 通过“电子模块”或“EM”或“可重用的电子模块”或“REM”或“多功能生物传感器”或“MFB”，意在可以用于记录在不同时间处的来自同一对象或多个对象的生物信号电子模块或设备。通过相同的术语，还意在可以使用一次并丢弃的一次性电子模块，随着小型化变得更加普遍且生产成本降低，所述一次性电子模块可以是未来的一部分。电子模块可以仅具有一个感测功能或多个(多于一个)感测功能，其中后者(多于一个)更常见。所有这些术语都是等同的，并且不限制本公开内容的范围。

[0052] 通过“生物信号(biosignals)”或“生物信号(bio signals)”或“生物信号(bio-signals)”，意在从所评估的人类对象直接得到的或从人类对象间接得到的任何直接或间接的生物信号测量数据流。用于说明目的的非限制性示例包括直接从头皮或非接触式地从头皮记录的EEG脑波数据、核心温度、从身体上佩戴的加速度计、陀螺仪和磁罗盘得到的物

理运动或平衡、来自捕获个人的声音的麦克风的聲音、来自前置相机的相机图像的流、心率、心率变异性和来自伤口脉搏血氧仪的动脉氧、沿皮肤测量的皮肤电导率、记录为键盘敲击、鼠标点击或触摸屏事件的认知任务信息。还存在许多其他的要记录的生物信号。

[0053] 通过“回到活动”，意在例如下述的类似的决策：回到任务、回到工作、回到学习、回到驾驶、保险覆盖范围决策（回到覆盖范围）或基于具有不同背景但基本上是关于人类对象试图回到早期状态以恢复他们之前参与的“活动”的同一问题的决策的任何其他的回到活动。

[0054] 通过“Lehigh协议”，意在用于单个扫描会话中以评估对象或患者的脑健康和功能的图1A和图1B中列出的那些任务中的任务或子集的组合。

[0055] 用于刺激和记录生理和脑反应的多个换能器的系统

[0056] 如本发明人在先前专利申请中所述，本公开内容的系统和方法包括用于刺激和记录脑和身体的生理反应以评估其健康和功能的多个换能器。该系统的核心是能够从非侵入性地放置在头皮上或头皮附近的电极直接记录脑波活动。此外，关于脑健康和功能的其他信息可以从测量下述数据的换能器得到：位置和运动、温度、如心率、心率变异性和动脉氧的心血管特性以及认知信息、语音、眼运动和表面皮肤电导率以及一些非限制性的其他生物信号测量数据流示例。通常需要将系统佩戴于人类对象，离开医院或医生办公室并使得能够在家中或运动场或竞技场中收集数据，因此提供根据轻便且便携的形状因子提供脑健康和功能评估的可达性。此外，有益的是具有与系统相关的最小成本使其可以在全球范围内使用以帮助那些需要脑健康和功能评估的人并且提供适当的治疗。

[0057] 一个实施方式是用于捕获多个生物传感器数据流以评估用户的大脑健康的系统。系统包括安装在用户头上或用户头部附近的电子模块，其包括收集至少一个通道的EEG脑波数据的活动脑波传感器。系统还包括多个生物传感器，其同时记录来自使用多个生物传感器的用户的生物传感器数据。生物传感器包括：在一系列任务期间记录人类语音以捕获人类对象对认知挑战或听觉刺激的言语反应的麦克风；以及记录眼运动、眼扫视和其他生物识别信息的图像或运动跟踪传感器。生物传感器可以包括3轴加速度计或6轴加速度计/陀螺仪组合，其能够测量姿势稳定性的静态和动态度量。系统还包括刺激设备，其向用户施加视觉刺激、听觉刺激、美食刺激、嗅觉刺激和/或运动刺激中的至少之一。多个生物传感器被配置成同时测量身体对由所述刺激设备施加的刺激的反应，以供电子模块记录。这里使用的系统包括于2015年9月9日提交的美国专利申请第14/773,872号——其全部内容通过引用并入本文——中公开的系统、设备和方法。

[0058] 创建疾病或损伤的多变量签名的多模态系统的使用

[0059] 使用本公开内容的系统，可以在信号预处理和信号处理之后构建提取的生物统计表，所述生物统计表包括从多种生物信号数据模式提取的特征。作为非限制性示例，在机构审查委员会的监督下招募两组对象：经历过脑震荡（mTBI）或轻度创伤性脑损伤的A组以及未经历过脑震荡（mTBI）或轻度创伤性脑损伤并且用作对照（CTL）的B组。来自A组和B组的参与者均被使用包括单电极EEG的电子REM模块同样地扫描。实施了包括图1中列出的任务的22到24分钟协议。由测试管理员手动记录扫视测试的每张卡的秒表时间和错误，而外围MCU（笔记本计算机）呈现了卡并通过麦克风记录了个人的声音和听觉反应。出于伪像检测、信号处理和特征提取的目的，参与者是不了解数据的。然后对提取的特征数据表进行质量控

制和擦除,以尽可能多地消除错误。

[0060] 例如分级症状检查表(GSC)总严重程度和症状总数量的关键生物标志中的每一个被独立评分。脑震荡标准化评估(SAC)分数被记录,总平衡失误评分系统(BESS)失误被记录,以及针对给定扫视测试的总扫视时间和错误或其他结果度量也被记录。

[0061] 根据图1中所示的协议扫描了来自大学的运动员。任务组选自文献中公开的任务以及根据本公开内容的方面的新颖任务。计算机系统和现场临床医生管理每项任务和数据并且通过软件以及在纸上记录数据,以交叉验证计算机存储的结果。数据然后被使用SilverKey通过AES-256比特加密来本地地加密并传输到云以进行分析。

[0062] 一旦在云中,每个加密的包均被解密和分析。记录的每个跟踪数据都经历了用于去除伪像的预处理阶段和用于提取信号时间序列数据的特征的信号处理阶段。最常见的分析是频谱或快速傅里叶变换(FFT)分析,然而也进行了离散和连续小波分析(参见:Ghorbanian P、Devilbiss DM、Hess T、Bernstein A、Simon、AJ、Ashrafiun H. Identification of resting and active state EEG features of Alzheimer's disease using discrete wavelet transform. Ann Biomed Eng, 2013年6月; 41(6):1243-57,以及Ghorbanian P、Devilbiss DM、Hess T、Bernstein A、Simon、AJ、Ashrafiun H. Exploration of EEG features of Alzheimer's disease using continuous wavelet transform. Med Biol Eng Comput, 2015年4月12日在线公开),在某些情况下还进行了非线性动态分析。

[0063] 首先评估来自公开文献的特征数据,以用于运动员的基线扫描。图3A示出了针对230个基线对象的报告的症状及其严重程度。图3B示出了症状的数量而非基线对象的严重程度。在图3C中,报告了基线对象中的脑震荡标准评估,其中,最大可能分数为30点。在图3D中,报告了平衡失误评分系统(BESS)失误总数。在图3E中,以图形方式示出所有基线对象的King-Devick测试(或2x3扫视测试)的数量。最后,在图3F中,将读取最佳的3个卡组的总时间报告为散点图以及盒须图的叠加。

[0064] 图4A示出了针对基线扫描集合的临床协议中的16个任务中的每个任务的 Δ 、 θ 、 α 、 β 和 γ 频带中的标准相对频谱EEG频带能量。在图4B中,可以看到文献预期了在 $N=7$ 个对象中分别示出的闭眼状态 α 频带能量高度10。在图4C中,针对每个个体计算闭眼(EC)频谱带与睁眼(E0)频谱带的比率,然后针对所有基线对象求平均值以示出构建好的峰值20。在图4D中,如具有6Hz(396/403Hz)或12Hz(393/406Hz)处的双耳节拍脑的听觉刺激所预期的,功率频谱在峰值30中示出良好的6Hz增强功率,而另一迹线在峰值40中示出12Hz处的增强能量。

[0065] 在图5中,使用作为Krippendorff α 过程的由Krippendorff开发的Pearson的同类相关系数的推广来评估各个测量的可靠性。由于在护理期间被扫描6到10次的36个对照对象的变化测量量,所以这种更通用的方法被用在以嵌入到对R进行外部调用的JMP Pro的R语言的实现中。详细信息参见以下参考文献。Krippendorff K(2004)。Content Analysis, an Introduction to Its Methodology,第2版。Thousand Oaks, CA: Sage Publications-具体在第11章,第211-256页;Krippendorff K(2004)。Human Comm. Res. 30(3):411-433; Hayes AF和Krippendorff K(2007), Comm. Methods and Measures: 77-89。

[0066] 针对每个度量数据被引导进行1000次迭代。 α 的分布被示出为以在与每个分布上方所引用的中值作为ICC近似或估计值。四个公开的任务,即GSC、SAC、BESS、2x3扫视被示出

在顶行, EEG能量的5个主相对频带被示出在底行。频率或计数是沿x轴的且计算的各个Krippendorff α 是沿每个任务分布的y轴的。

[0067] 图6示出了4个公开的任务的2组比较, 其中, 图6A示出了GSC两组比较, 图6B显示了SAC, 图6C显示了BESS, 图6D显示了2x3扫视。图6E示出了利用统计显著性的Wilcoxon秩和检验(非参数)检验的统计分析的表, 以在最右侧的列中报告假阳性率(FPR) p值。

[0068] 图7显示了正在关注的一些EEG相关特征的2组比较。特别地, 图7A示出了在12Hz双耳节拍任务两组比较期间在脑震荡对象中的相对 θ 能量下降。类似地, 图7B也示出了在6Hz双耳节拍任务两组比较期间在脑震荡对象中的相对 θ 能量下降。图7C示出了在两组比较中在2x3扫视任务期间脑震荡对象中的相对 θ 能量下降。作为相反示例, 图7D示出了在闭眼(EC)任务期间在脑震荡对象或对照对象之间的相对 θ 频带能量无变化。图7E示出了利用统计显著性的Wilcoxon秩和检验(非参数)检验的统计分析的表, 在最右侧的列中报告假阳性率(FPR) p值。

[0069] 此外, 下面的表1示出了另外的任务变量或任务特征组合, 其在单变量分析中在本地运动医疗部门中的第一临床表现上脑震荡对象和对照对象之间是统计性不同的。特别地, 可以看出在12Hz双耳节拍任务期间在38-40Hz范围内的相对功率是统计性不同的, 以及相同任务中的相对30-45Hz功率也是统计性不同的。如图7A所示, 在12Hz双耳节拍刺激任务中, 在脑震荡对象中的相对 θ 功率相对于对照对象而显著下降。另外, 在闭眼任务中相对4-6Hz功率(或相对 θ 较低功率)能量是不同的。在延迟回忆任务期间, 看似观察到许多伪影, 这是因为在第一临床表现上脑震荡对象和未损伤的比较对象之间是不同的。SAC专注力任务中的相对54-56Hz功率也是不同的。所有这些都是要用于预测模型中以将对象分类为诸如“损伤的”或“未损伤的”的类别的可能特征, 或者用作脑震荡指数或分数的预测回归中的特征。一旦对象被分类为未损伤的或损伤的(以及特定损伤), 则可以根据预测结果评估向对象提供医疗。

[0070] 表1提供了现场临床医生(仅扫描访问1)观察对象的第一临床表现的特征和任务的评估, 观察N=94个总对象, 包括A=46个TBI对象和B=48个CTL对象。具有统计概率的所有那些被示出为具有在最右侧的列(概率>F)中示出的两组ANOVA假阳性率p值。

[0071] 表1

[0072]

任务	变量	平方和	均方值	F 率	概率 > F
双耳 12Hz 音调	r_P38_40	0.001	0	4.8153	0.0308
双耳 12Hz 音调	r_P30_45	0.025	0	4.7195	0.0324
双耳 12Hz 音调	r_θ	0.008	0	3.9909	0.0487
闭眼	r_P4_6	0.006	0	4.6737	0.0332
NATASCAT: SAC. 延迟回忆	%伪像	2876.547	2876.5	4.5345	0.0376
NATASCAT: SAC. 专注力	r_P54_56	0	0	4.3912	0.0389

[0073]

NATASCAT: BESS.稳固	a_P46_48	54291616.98	54291617	4.2639	0.0417
NATASCAT: BESS.稳固	a_P48_50	18160712.5	18160712.5	4.1947	0.0434

[0074] 然后,可以将这些提取的特征结合到本公开内容的概要特征表中,并且用于与提取的脑波特征、语音识别特征、神经心理学测试数据、基于加速度计的平衡度量等一起构建多变量签名和分类器。

[0075] 示例

[0076] 尽管以上描述包含许多细节,但是这些细节不应被解释为对本发明的范围的限制,而仅作为所公开的实施方式的示例。本领域的技术人员将构想在本发明的范围内的许多其他可能的变型。以下示例将有助于使本领域的技术人员能够制造、使用和实践本发明。

[0077] 示例1. Lehigh大学运动医学脑震荡研究

[0078] 与NCAA第1分部大学合作,在机构审查委员会批准的临床协议下招收了几组对象,其中第一组对象(A组)被临床诊断患有脑震荡(mTBI)或轻度创伤性脑损伤,第二组对照组(B组)被招收时未患有任何脑震荡问题并用作未损伤的对照对象(CTL),同时也在机构审查委员会的监督下招募了来自其他运动的其他运动员(C组等)。B组对象在每个A组对象的24小时内被招募,并被要求及时进行由他们的脑损伤队友确定的相同扫描序列。如在2014年8月6日提交的美国专利申请第14/233,292号中所描述的,利用包括单电极EEG设备的电子REM模块同样地扫描来自A组、B组、C组和其他组的参与者。22-24分钟扫描协议包括了:闭眼1分钟;睁眼1分钟;SCAT-2分级症状检查表的自动应用;包括取向、即时记忆回忆、专注力、延迟记忆回忆的脑震荡标准评估(SAC)的要素;完整的平衡失误评分系统(在稳固表面和泡沫表面上);King-Devick测试卡;以400Hz为中心的6赫兹节拍频率和12赫兹节拍频率处的双耳节拍音频刺激;光刺激;以及包括移动红十字1分钟的注视任务。出于初始分析的目的,图2报告了3年研究数据的初始分析中的人口统计数据。

[0079] King-Devick测试的每张卡的秒表时间和错误由测试管理员手动记录,而外围MCU (Dell Vostro 3550笔记本电脑) 呈现了卡并通过麦克风和鼠标点击记录了个人的反应。手动记录BESS失误以及SAC反应。基于头部的REM模块持续地记录了来自相对于用于参考REF和地GND的左耳上的乳突的10-20个蒙太奇位置Fp1的前额EEG。根据哪些任务正在进行来记录由EEG数据流、认知数据流(反应时间和准确性)、脑震荡症状的自我报告和麦克风数据流组成的多模态评估。数据被本地加密之后,通过安全连接数据管道被传输到网络空间中的安全虚拟服务器。

[0080] 出于伪像检测、信号处理和特征提取的目的,信号分析科学家不了解参与者临床诊断。然后对提取的特征数据表进行质量控制和擦除,以尽可能多地消除错误。King-Devick测试的总时间根据使用最小错误数量的公开的过程来计算,然后将连续读取所有的三张卡的各个时间相加。该总时间表示一个提取的变量并且经过了逻辑分类模型。利用三次至最高达十次的脑震荡和对照二者的扫描评估来进行脑震荡运动员和对照二者的连续评估。

[0081] 示例2.EEG数据的伪像检测预处理和信号处理

[0082] EEG数据被加载到用于预处理和信号处理活动的MATLAB(Mathworks,Natick,MA)内的存储器中。

[0083] 发生预处理以删除包含伪像的样本。EEG数据可以被视为交流信号。使用具有0.5Hz和42.0Hz的阻带频率以及1.0Hz和45.0Hz的通带频率的最小二乘有限输入响应滤波器对EEG数据进行带通滤波。阻带权重和通带权重被设置为1.0。滤波器被应用两次以实现2倍衰减和0相移,第一次在信号收集的时间方向上并且第二次以收集的数据的相反顺序。针对在记录会话中收集的所有数据计算经滤波的信号的平均值(X条)和标准偏差(STD)。信号的STD值乘以用户设置的或构建到针对算法的设置中的常数值。超过相乘之后的STD值(正值和负值)的所有信号值样本都被标记为伪像。相同且超过预定长度(用户的样本数量)的所有相邻信号值样本也被标记为伪像。所有识别的伪像类型都被合并为一个伪像类型。在用户识别的时间限制内发生的伪像被组合为包括了第一伪像的开始和第二伪像的末尾的单个伪像持续时间。信号数据也被标记为在所识别的伪像的末尾与信号通过值“0”的点之间的伪像。另外,信号数据也被标记为在所识别的伪像的开始与信号通过值“0”的先前点之间的伪像。利用快速傅立叶变换(FFT)估计伪像本地的信号的频谱分量。标记为伪像的原始信号数据样本被根据计算的频谱分量生成的合成信号所取代。

[0084] 在预处理中从记录的信号中去除了伪像。接下来,在对信号进行去噪之后,分别针对记录中的每个数据段或块来计算功率谱密度,通常在每任务每数据块的30秒到3或4分钟之间。通过以下操作来计算功率谱:对数据进行分段(范围为5-15秒,通常为10秒);应用具有从1.0Hz到奈奎斯特频率(通常为256Hz,因为通常以每秒512个样本来收集数据)的通带的抗混叠滤波器;利用Blackman窗函数对数据段进行卷积;以及应用FFT算法。数据段由在向下滑动或滚动完整数据块的过程的情况下的交叠95%的数据窗口组成。计算所有交叠的滑动窗口数据段的功率谱的几何平均值,以产生任何给定的记录数据块的单个绝对功率谱。绝对频谱功率值用于生成另外的信号特征组。首先,将绝对频谱功率值除以总频谱功率,以计算相对功率谱。

[0085] 接下来,使用绝对功率谱和相对功率谱来提取用于分析的生物标志特征。在特征

提取过程中,首先,绝对频谱功率和相对频谱功率值在以下构建好的范围内被求和,以形成如文献中报道的典型能量频带: $\{\Delta 1-4\text{Hz}; \theta 4-8\text{Hz}; \alpha 8-12\text{Hz}; \beta 12-30\text{Hz}; \gamma >30\text{Hz}\}$ 。第二,计算这些频带中的绝对总功率或相对总功率的比率以产生另外的候选特征,所述候选特征包括: θ/α 、 Δ/α 、 θ/β 、 Δ/β 、 $\theta/(\alpha+\beta)$ 、 $\Delta/(\alpha+\beta)$ 、 $(\Delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 。第三,绝对频谱功率或相对频谱功率在包括2.5-4Hz的小频率区间中和在4Hz至60Hz的2Hz区间中被求和以作为备选特征。最后,计算作为特征的功率谱均值、STD、偏度和峰度。

[0086] 使用离散小波变换和连续小波变换进行类似处理,作为公开的和另外的提取特征。所有特征都导出为.csv或.txt文件,以导入到构建好的统计分析软件包中。SAS (Cary, NC) 的JMP Pro最常被使用,但也使用R语言和Matlab统计软件。

[0087] 实施方式3. 基线表征

[0088] 如前所述,图3示出了针对构建到临床研究中的公开的脑震荡器械所观察到的数据。GSC结果、SAC结果、BESS结果和2x3扫视结果示出了根据尺度类型的广泛变化。在某些情况下,观察到下限(2x3扫视错误)效应以及上限(SAC)效应。

[0089] 图4示出了临床协议的16个任务中的每个任务中的五个主频带中的EEG数据的基线表征。

[0090] 示例4. EEG数据的可靠性和有效性的度量

[0091] 如上所述,图4B、图4C和图4D各自提供了预期观察的良好确证。在图4B的情况下,看到了闭眼频谱中的主导 α 峰值10,与许多公开的文献一致。在图4C中,所有基线对象中的EC/E0比率示出了良好的主导峰值20。最后,当以6Hz双耳节拍驱动时,图4D示出了在6Hz处的抬高峰值30,而当由12Hz双耳节拍驱动时,图4D示出了在12Hz处的抬高峰值40。因此,在基线对象中观察到驱动节拍频率并且驱动节拍频率可以用作候选特征以包括在分类或回归的预测模型中。有趣的是,应当注意到,还观察到6Hz双耳节拍刺激的第一谐波,因为在6Hz双耳节拍迹线中存在峰值40并且在图4D中在12Hz迹线中也观察到峰值。可以进一步注意到,观察为24Hz处的峰值50的12Hz双耳节拍刺激的第一谐波处的轻微抬高,以及18Hz附近的6Hz双耳节拍刺激的第二谐波处的轻微抬高60。这些数据一起提供EEG度量的有效性的证据。特别地,它们提供在双耳节拍刺激任务中使用主驱动频率或其第一谐波的支持。

[0092] 图5示出了使用如前所述的Krippendorff α 形式的Pearson的同类相关系数(或ICC)的推广的可靠性估计。看到关于四种公开了的文献器械或工具(GSC、SAC、BESS、2x3扫视)的5种主EEG频带之间的相当的可靠性。

[0093] 示例5. 脑损伤对象和未损伤对象之间显著不同特征的识别

[0094] 图6验证了文献报道的工具能够平均区分脑震荡对象和对照对象。所有四种工具似乎都满足统计显著性(Wilcoxon秩和非参数方法)。此外,上面的图7和表1识别要用在预测模型中以将对象划分到类别中或进行数字索引的回归的统计显著性特征。所有这些特征以及与它们相关的任务可以单独使用,或者与图6的公开的特征多变量组合地使用,以创建多模态多变量预测模型。

[0095] 示例6. 预测回归和分类模型(预测性的)的创建

[0096] 可以完成创建预测模型以基于其来自图1中描述的16个任务组的各个扫描会话的提取特征对对象进行分类。将根据先前描述的数据收集和分析来提取特征。单独或以多变量组合的各个特征将用于本领域已知的预测方法,例如逻辑回归、基于树的方法(例如随机

森林、提升/袋装树、决策树)、判别分析例如线性或二次判别分析或者支持向量机、机器学习或神经网络。在外部验证数据集可用之前,可以使用诸如K次内部交叉验证的标准技术。需要对这些数据进行进一步的工作。

[0097] 实施方式7.生成临床报告

[0098] 一旦确定了提取的特征,则可以将提取的特征先放入临床报告中。此外,可以将提取的特征放入分类或回归预测模型中,以向被许可的医疗保健专业人员提供另外的信息和见解。这将进一步包括先前案例的搜索以及学习先前病例和信息的治疗成功的报告。这将包括标准机器学习方法,例如支持向量机、神经网络、遗传算法、逻辑回归和基于树的预测模型(例如随机森林)。

[0099] 本领域技术人员还将理解,本公开内容可以应用于其他应用,并且可以在不脱离本公开内容的范围的情况下进行修改。例如,本文描述的信号处理可以在服务器上、在云中、在电子模块中或在本地PC、平板PC、智能电话或定制手持设备上执行。因此,本公开内容的范围不旨在限于上述示例性实施方式,而仅通过所附权利要求来限制。

任务号	Lehigh协议任务描述	任务持续时间
1	欢迎	~30秒
2	闭眼	1分钟
3	睁眼	1分钟
4	分级症状检查表	可变
5	SCAT取向	可变
6	SAC即时回忆 (5个词语的3轮测试)	可变
7	SAC专注力	可变
8	BESS稳固表面	可变
9	BESS泡沫表面	可变
10	停顿	可变
11	SAC延迟回忆	可变
12	K-D 2x3扫视测试	可变
13	6 Hz双耳节拍听觉刺激 (397/403 Hz)	30 秒
14	12 Hz双耳节拍听觉刺激 (393/406 Hz)	30 秒
15	光刺激 (闪屏3 Hz)	30 秒
16	视觉追踪/注视任务	60 秒

图1A

EC 60秒	BO 60秒	SCAT2							K-D 测试 60秒	6 Hz 双耳刺激 30秒	12 Hz 双耳刺激 30秒	光刺激 30秒	视觉追踪 60秒
		GSC	SAC (取向)	SAC (即时回忆)	SAC (专注力)	BESS 稳固表面	泡沫表面	SAC (延迟回忆)					

图1B

	基线	对照	脑震荡
对象	230	36	42
平均年龄（范围）（年）	19.5 (17-23)	19.9 (18-22)	19.7 (18-22)
右手的（n）	207	31	36
性别（女性/男性）	(77 / 153)	(12 / 24)	(16 / 26)

图2

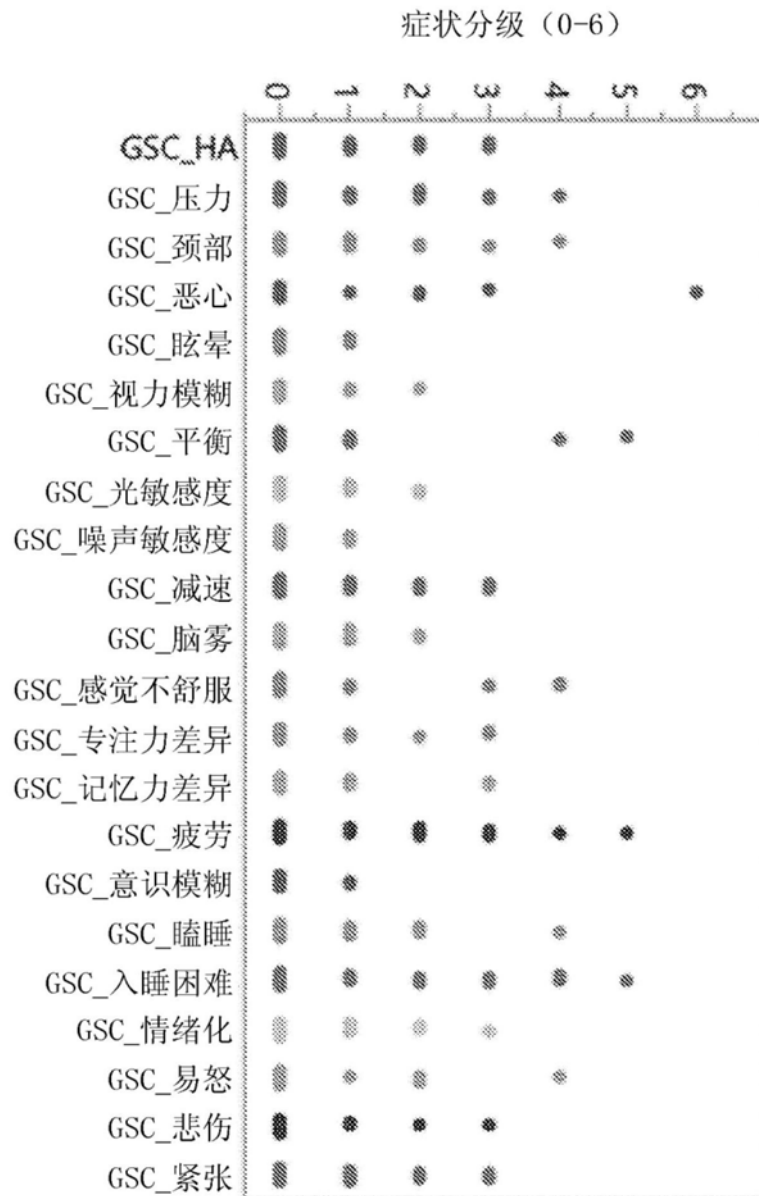


图3A

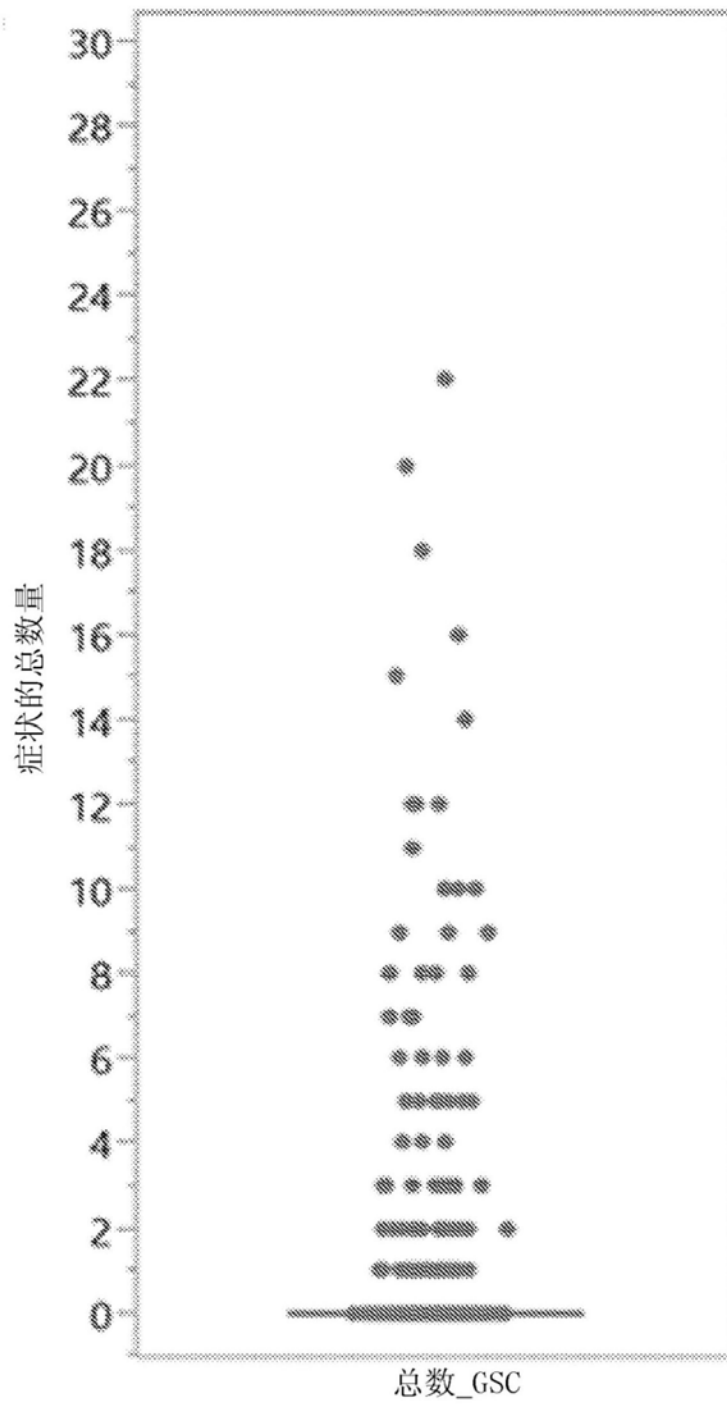


图3B

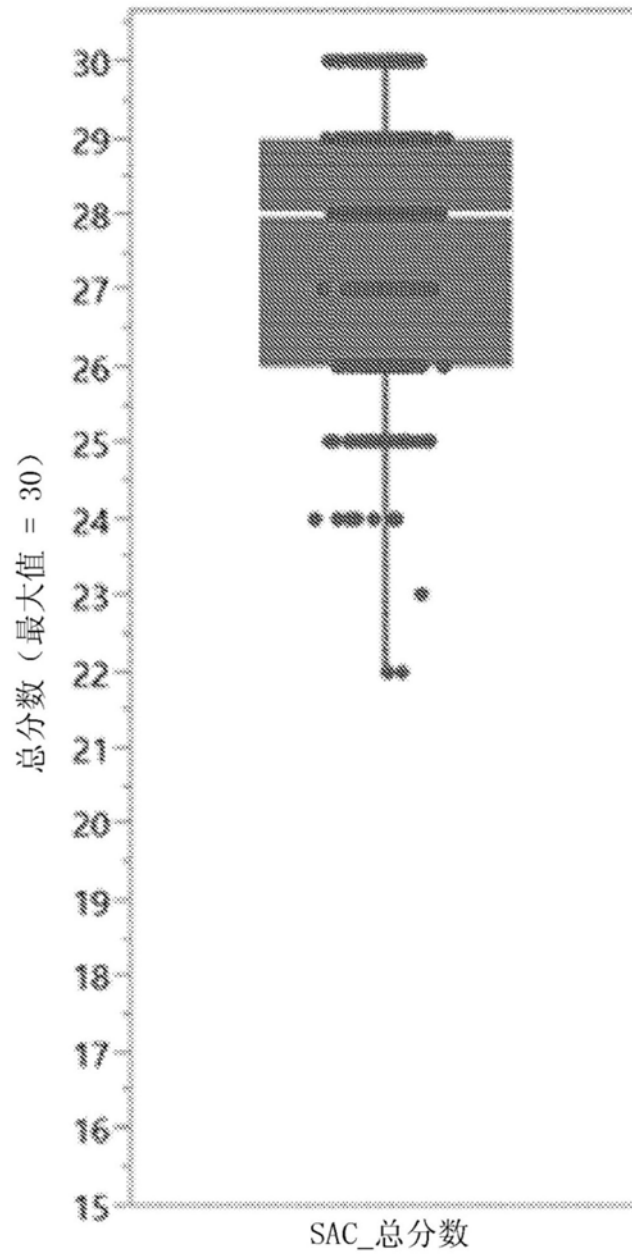


图3C

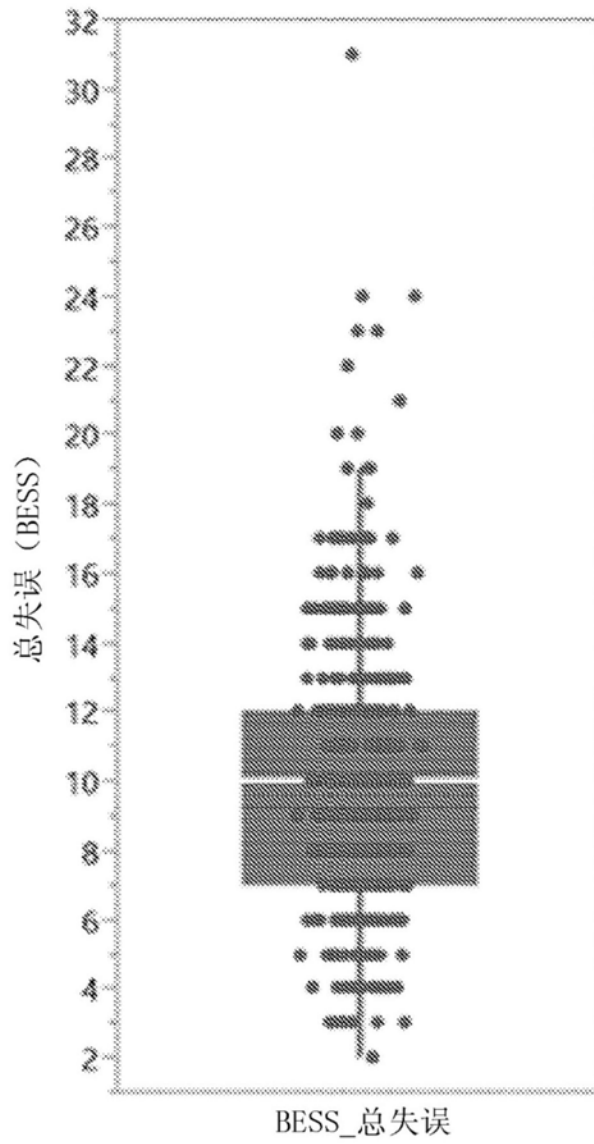


图3D

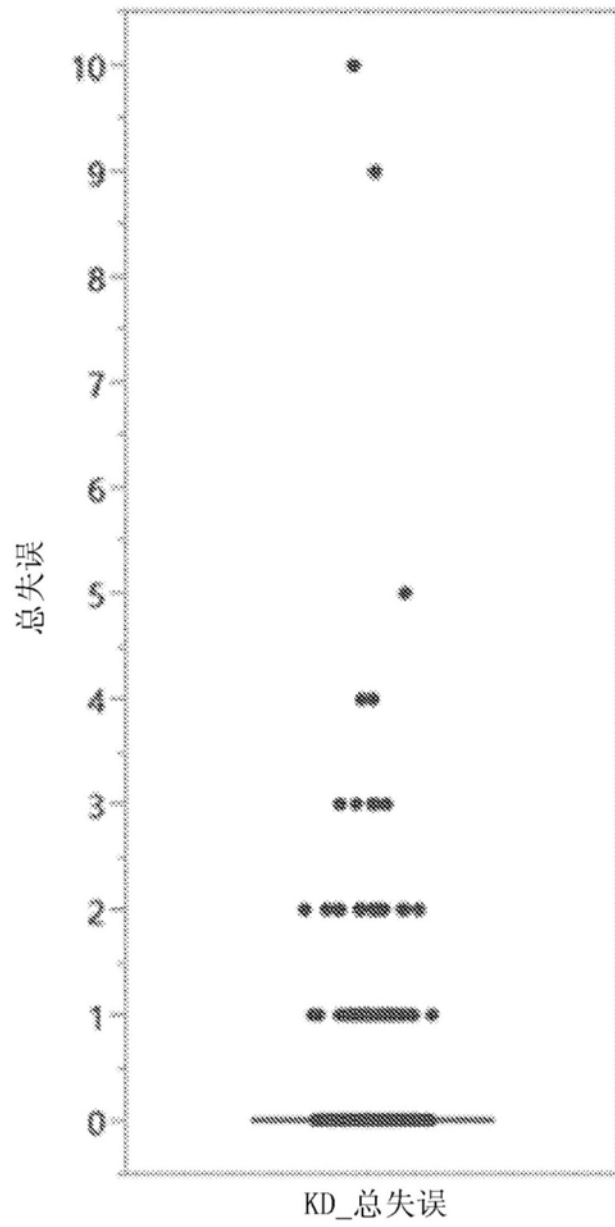


图3E

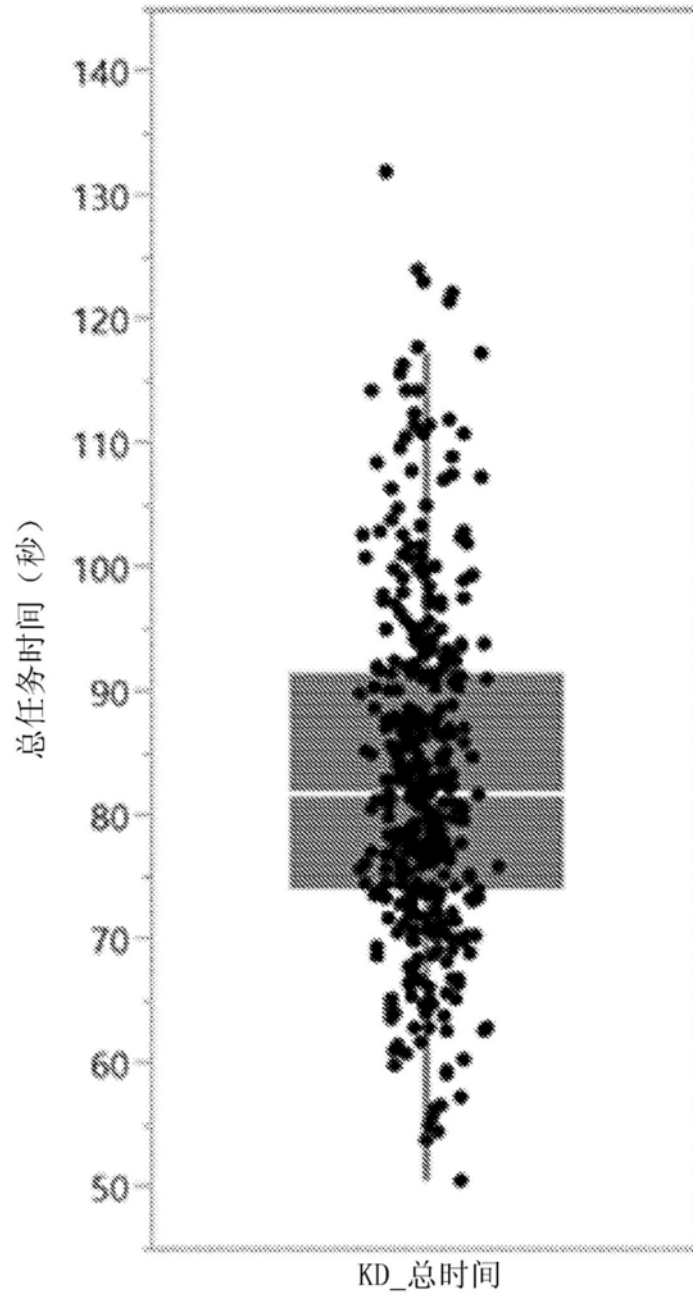


图3F

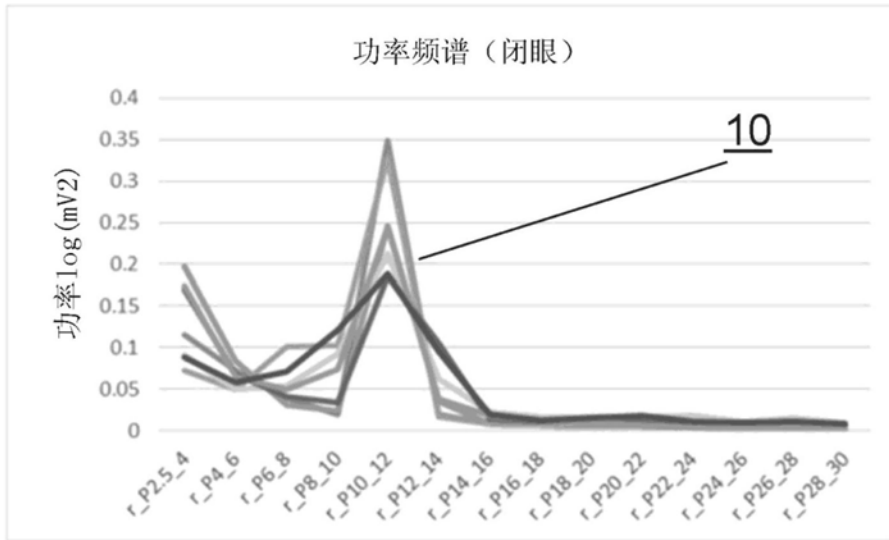


图4B

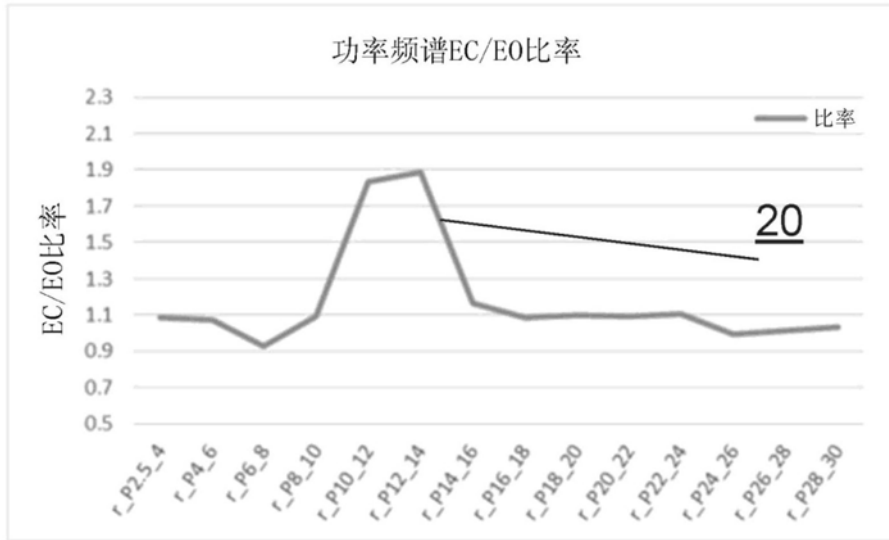


图4C

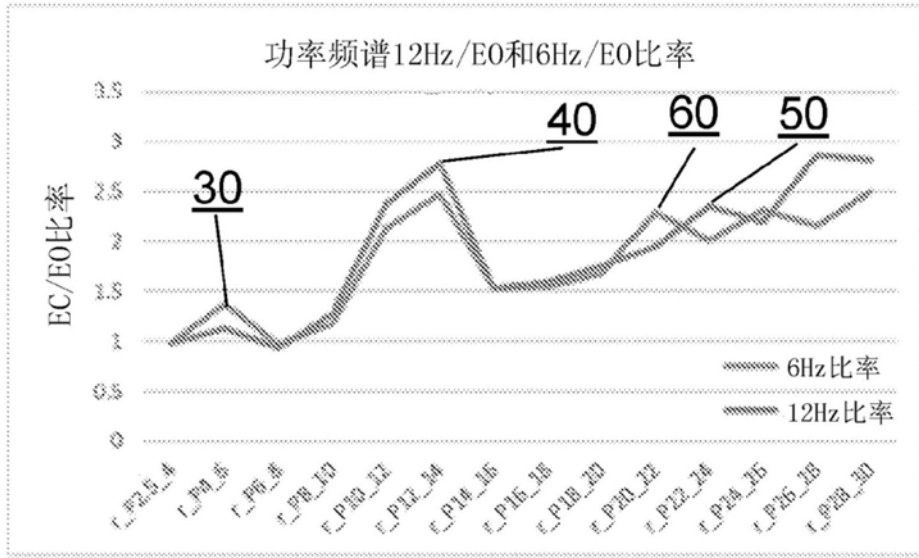


图4D

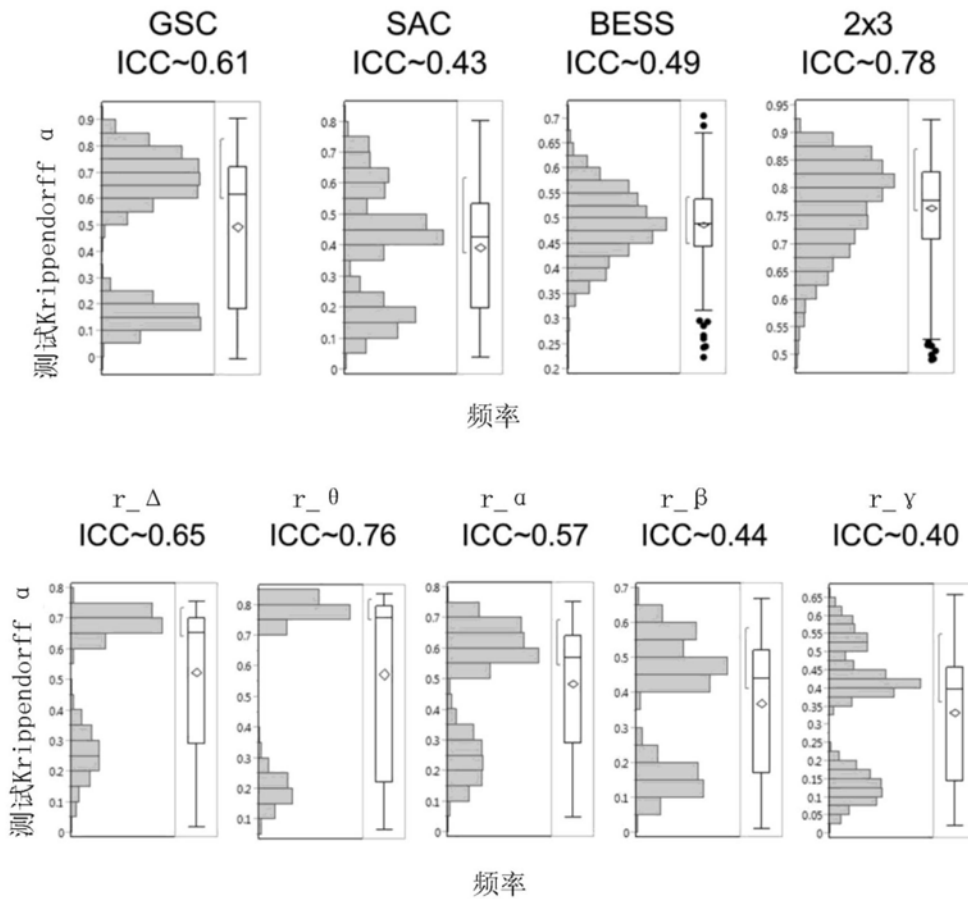


图5

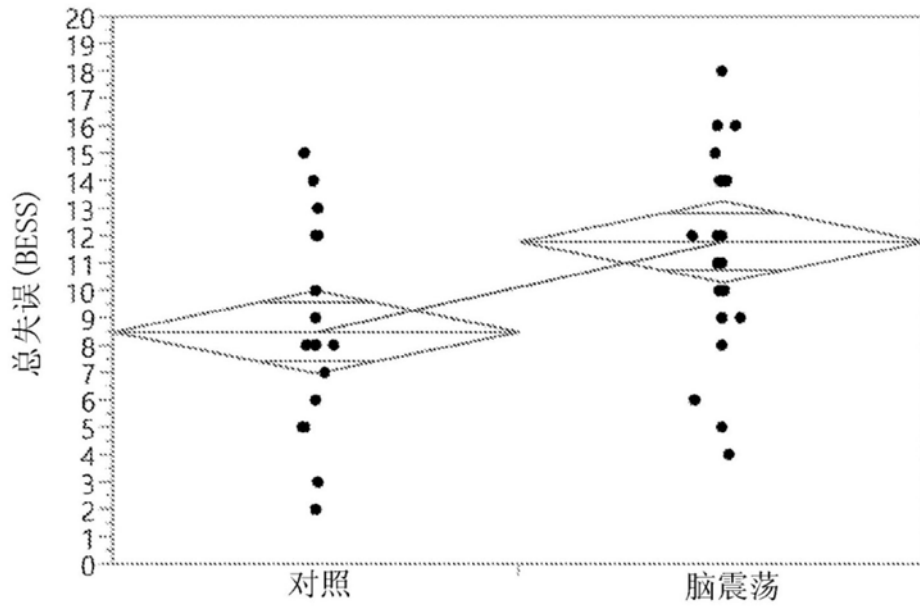


图6C

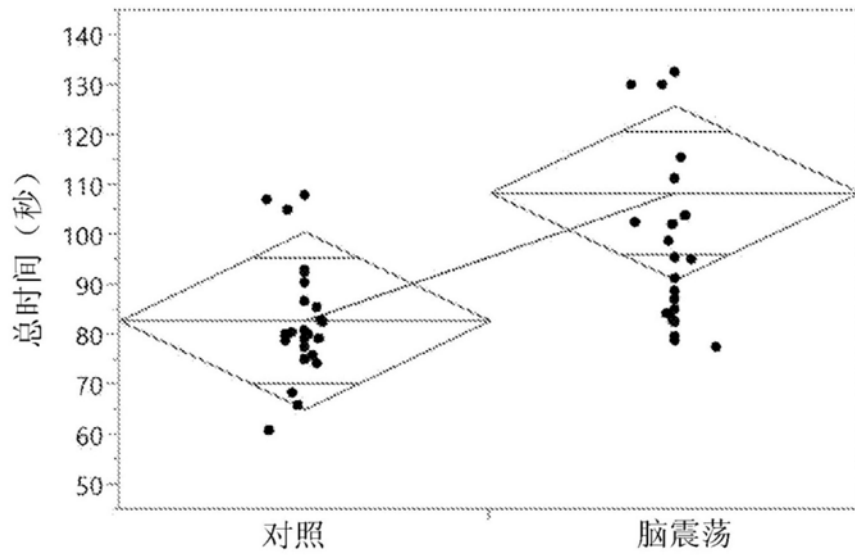


图6D

	中值		Wilcoxon
	对照	脑震荡	p值
总GSC	0	15	< 0.0001
SAC总分数	28	27	0.0109
BESS失误	8	11	0.0024
2x3总时间	80.15	95.3	0.0007

图6E

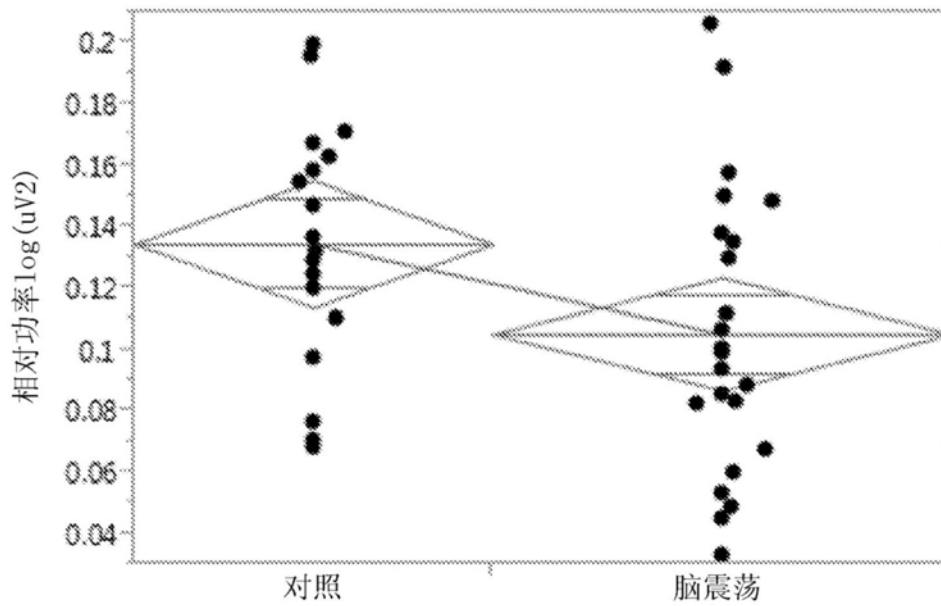


图7A

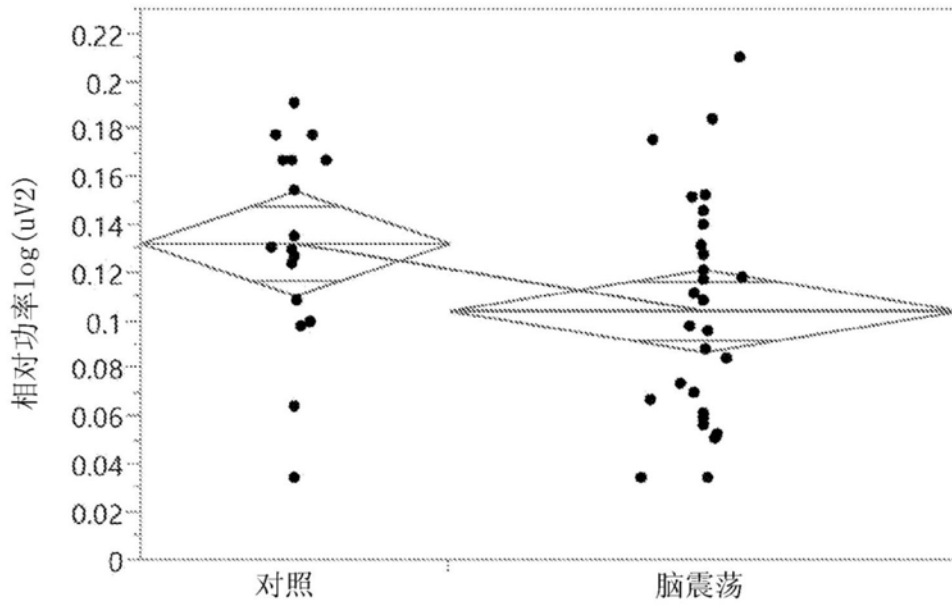


图7B

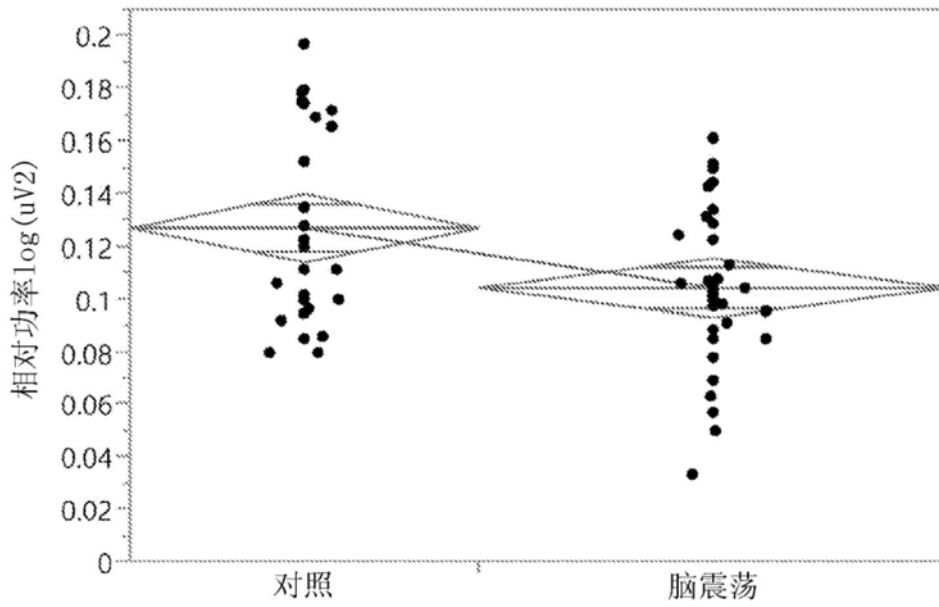


图7C

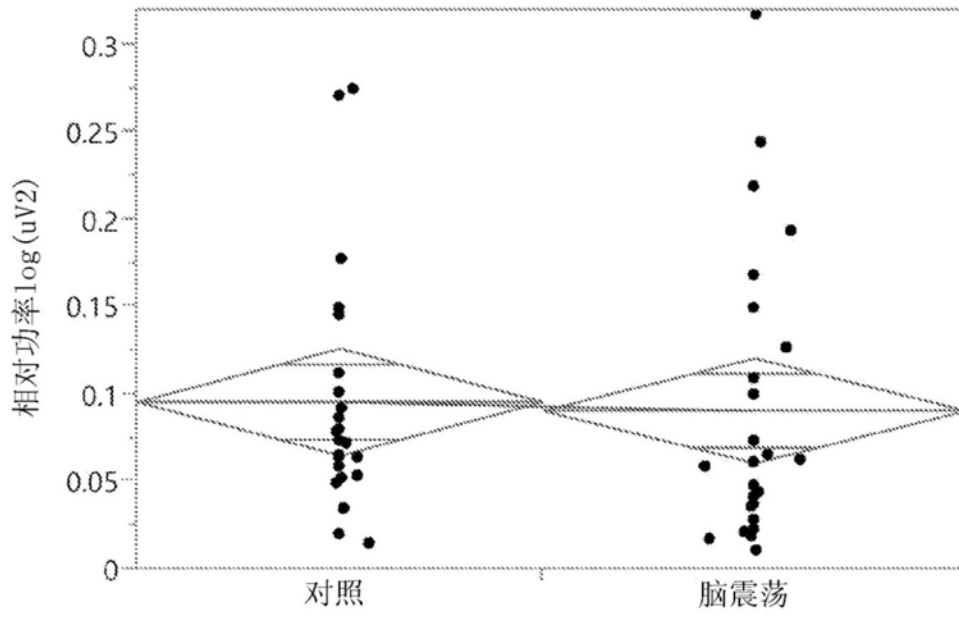


图7D

频带	任务	中值		Wilcoxon
		对照	脑震荡	p值
r θ	12 Hz音调	0.135	0.105	0.0368
r θ	6 Hz音调	0.132	0.103	0.0341
r θ	2x3测试	0.127	0.104	0.0533
r α	EC	0.076	0.062	0.303

图7E

专利名称(译)	用于创伤性脑损伤的多模态生理刺激和评估的协议和签名		
公开(公告)号	CN109715049A	公开(公告)日	2019-05-03
申请号	CN201780037917.0	申请日	2017-04-18
[标]发明人	亚当J西蒙 大卫 M 德维尔比斯		
发明人	亚当·J·西蒙 大卫·M·德维尔比斯		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/04 A61B5/0478 A61B5/0484 A61B5/16 A61B7/04		
CPC分类号	A61B5/0484 A61B5/4064 A61B5/7207 A61B5/7257		
代理人(译)	康建峰 杨林森		
优先权	62/324269 2016-04-18 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

公开了用于评估脑功能的系统和方法，其包括：在用户进行一系列认知、感觉、激活和/或刺激任务时用一个或更多电子模块电子地记录用户的生物信息。该方法包括：从所记录的生物信息中提取一个或更多数据特征以获得提取的数据特征。该方法包括：针对每个任务来分析提取的数据特征，以开发用户的一个或更多个脑状况的预测结果评估，其中，预测结果评估是下述中的至少之一：a)损伤确定；b)脑损伤指数；或c)脑健康评估。根据预测结果评估向用户提供医药治疗。

任务号	Lehigh协议任务描述	任务持续时间
1	欢迎	~30秒
2	闭眼	1分钟
3	睁眼	1分钟
4	分级症状检查表	可变
5	SCAT取向	可变
6	SAC即时回忆 (5个词语的3轮测试)	可变
7	SAC专注力	可变
8	BESS稳固表面	可变
9	BESS泡沫表面	可变
10	停顿	可变
11	SAC延迟回忆	可变
12	K-D 2x3扫视测试	可变
13	6 Hz双耳节拍听觉刺激 (397/403 Hz)	30 秒
14	12 Hz双耳节拍听觉刺激 (393/406 Hz)	30 秒
15	光刺激 (闪屏3 Hz)	30 秒
16	视觉追踪/注视任务	60 秒