



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103917159 B

(45)授权公告日 2017.02.15

(21)申请号 201280045473.2

(22)申请日 2012.07.19

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103917159 A

(43)申请公布日 2014.07.09

(30)优先权数据

61/509,651 2011.07.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.03.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2012/050262 2012.07.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/011515 EN 2013.01.24

(73)专利权人 艾欧敏达有限公司

地址 以色列赫兹利亚

(72)发明人 阿米尔·B·盖瓦

阿米特·雷切斯 罗内恩·加多特

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 余刚 张英

(51)Int.Cl.

A61B 5/048(2006.01)

A61B 5/0484(2006.01)

(56)对比文件

CN 102906752 A,2013.01.30,

CN 102014742 A,2011.04.13,

US 2005165327 A1,2005.07.28,

US 2010191139 A1,2010.07.29,

WO 2005079332 A2,2005.09.01,

审查员 高瑞玲

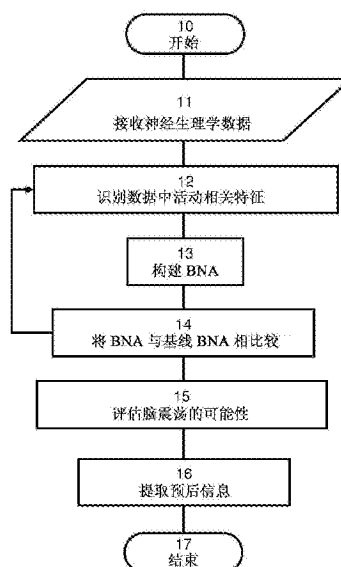
权利要求书3页 说明书25页 附图11页

(54)发明名称

用于估算脑震荡的方法和系统

(57)摘要

公开了由从受试者脑获取的神经生理学数据估算脑震荡可能性的方法。该方法包括：识别数据中的活动相关特征；构建具有多个节点的受试者特异性脑网络活动(BNA)图案，其中每个节点都代表活动相关特征的特征，并且为每对节点分配连通性权重；计算描述所构建的BNA图案和对所述受试者特异的基线BNA图案之间的比较的BNA图案的相似性；和响应于BNA图案相似性评估脑震荡的可能性。



1. 一种用于由获取自受试者脑的神经生理学数据估算脑震荡可能性的系统, 所述系统包括:

 数据处理器, 被配置用于:

 接收所述神经生理学数据;

 识别所述数据中的活动相关特征;

 构建脑网络活动图案, 其是受试者特异性的从而构建受试者特异性脑网络活动图案, 所述受试者特异性脑网络活动图案具有多个节点, 其中每个节点代表所述活动相关特征的特征, 并且为每对节点分配连通性权重;

 计算描述所构建的脑网络活动图案和对所述受试者特异的基线脑网络活动图案之间的比较的脑网络活动图案相似性; 和

 响应于所述脑网络活动图案相似性评估脑震荡的可能性。

2. 根据权利要求1所述的系统, 其中, 所述基线脑网络活动图案是基于表征识别为具有正常脑功能的一组受试者的特性的一组脑网络活动图案。

3. 根据权利要求1所述的系统, 其中, 所述基线脑网络活动图案是基于表征识别为具有脑震荡的一组受试者的特性的一组脑网络活动图案。

4. 根据权利要求1所述的系统, 其中, 所述数据处理器被配置用于将受试者特异性脑网络活动图案的所述构建和脑网络活动图案相似性的所述计算重复至少一次。

5. 根据权利要求1所述的系统, 其中, 所述数据处理器被配置用于将受试者特异性脑网络活动图案的所述构建和脑网络活动图案相似性的所述计算重复至少一次, 其中, 基于不同的参考数据或模型但是使用受试者的相同的神经生理学数据构建每个受试者特异性脑网络活动图案, 其中, 将每个受试者特异性脑网络活动图案与和不同脑状况相关的基线脑网络活动图案相比较, 并且其中所述评估响应于至少两个脑网络活动图案相似性。

6. 根据权利要求5所述的系统, 其中, 至少一种基线脑网络活动图案表征已识别为具有正常脑功能的一组受试者的特性, 而至少一种基线脑网络活动图案表征已识别为患有脑震荡的一组受试者的特性。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的系统, 其中, 所述数据处理器被配置用于基于至少所述脑网络活动图案的相似性确定震荡指数。

8. 根据权利要求1-6中任一项所述的系统, 其中, 所述数据处理器被配置用于构建对应于不同时间间隔的几个脑网络活动图案, 并且在时间轴上显示出所述脑网络活动图案。

9. 根据权利要求1-6中任一项所述的系统, 其中, 所述数据处理器被配置用于至少响应于所述脑网络活动图案相似性, 提取有关脑状况的预后信息。

10. 根据权利要求1-6中任一项所述的系统, 其中, 所述识别所述活动相关特征包括, 识别所述受试者的神经生理学数据中的特征以及特征之间的关系, 并且将所述特征和所述特征之间的关系与参考神经生理学数据的特征和特征之间的关系相比较。

11. 根据权利要求10所述的系统, 其中, 所述参考神经生理学数据对应于选自由以下组成的组的数据: 从受试者组或亚组中获取的数据、先前从相同受试者获取的历史数据和从神经生理学模型合成的数据。

12. 根据权利要求10所述的系统, 其中, 提供所述参考神经生理学数据的所述特征和特征之间的关系作为至少一个先前注释的脑网络活动图案。

13. 根据权利要求1-6中任一项所述的系统, 其中所述节点代表数据特征的向量的簇, 并且其中所述连通性权重包括基于至少一个簇性质计算的权重指数, 所述性质选自由以下组成的组: (i) 相应的对簇中的向量数目; (ii) 所述相应的对簇中的向量数目之间的变异性; (iii) 与所述相应对簇的每个簇有关的时间窗口宽度; (iv) 分离所述相应对簇的潜伏时间差异; (v) 与所述相应对簇有关的信号振幅; (vi) 与所述相应对簇有关的信号频率; 和 (vii) 限定所述簇的空间窗口宽度。

14. 根据权利要求1-6中任一项所述的系统, 其中, 所述神经生理学数据包括在治疗之前、期间和/或之后获取的数据。

15. 根据权利要求14所述的系统, 其中, 所述数据处理器被配置用于通过将至少使用所述基线脑网络活动图案和基于在治疗之前获取的数据构建的受试者特异性脑网络活动图案计算的脑网络活动图案相似性与至少使用所述基线脑网络活动图案和基于在治疗之后获取的数据构建的受试者特异性脑网络活动图案计算的脑网络活动图案相似性相比较来评估所述治疗的效果。

16. 根据权利要求14所述的系统, 其中, 所述数据处理器被配置用于通过将对应于在治疗之前获取的数据的脑网络活动图案与对应于在治疗期间和/或之后获取的数据的脑网络活动图案相比较来评估所述治疗的效果。

17. 根据权利要求14所述的系统, 其中, 所述治疗包括使用活性剂的药理学治疗。

18. 根据权利要求17所述的系统, 其中, 所述治疗还包括使用安慰剂的安慰剂治疗, 并且其中所述数据处理器被配置用于通过将对应于在所述安慰剂治疗期间和/或之后获取的数据的脑网络活动图案与对应于在所述药理学治疗期间和/或之后获取的数据的脑网络活动图案相比较来评估所述药理学治疗的效果。

19. 根据权利要求14所述的系统, 其中, 所述治疗包括选自由以下组成的组的至少一种治疗: 外科手术、康复治疗、神经反馈、EMG生物反馈、经颅磁刺激(TMS)和直接电极刺激。

20. 根据权利要求19所述的系统, 其中, 所述康复治疗包括选自由以下组成的组的至少一种治疗: 光疗和高压疗法。

21. 根据权利要求19所述的系统, 其中, 所述神经反馈包括EEG神经反馈。

22. 根据权利要求1-6中任一项所述的系统, 其中, 所述数据处理器被配置用于在所述受试者进行或概念化进行选自低水平认知任务和高水平认知任务组成的组的任务之前、期间和/或之后, 从所述受试者的脑获取所述神经生理学数据。

23. 一种用于由获取自受试者脑的神经生理学数据估算脑震荡可能性的系统, 所述系统包括:

数据处理器, 用于:

识别所述数据中的活动相关特征;

构建第一脑网络活动图案, 其是受试者特异性的从而构建第一受试者特异性脑网络活动图案, 所述第一受试者特异性脑网络活动图案具有多个节点, 其中每个节点代表所述活动相关特征的特征, 并且为每对节点分配连通性权重, 所述受试者特异性脑网络活动图案与脑震荡有关;

计算描述所述第一受试者特异性脑网络活动图案和注释为对应于脑震荡的第一基线脑网络活动图案之间的比较的第一脑网络活动图案相似性; 并且

将所述相似性与描述先前构建的所述受试者的受试者特异性脑网络活动图案与所述第一基线脑网络活动图案之间的比较的第一记录的相似性进行比较；和

响应于所述记录的相似性以及所述计算的相似性之间差异来评估脑震荡的可能性。

24. 根据权利要求23所述的系统，其中，所述数据处理器被配置用于

构建与正常脑功能有关的第二受试者特异性脑网络活动图案；

计算描述所述第二受试者特异性脑网络活动图案和注释为对应于正常脑功能的第二基线脑网络活动图案之间的比较的第二脑网络活动图案相似性；和

将所述第二脑网络活动图案相似性与描述先前构建的所述受试者的受试者特异性脑网络活动图案和所述第二基线脑网络活动图案之间的比较的第二记录的相似性进行比较；

其中所述评估也响应于所述第二记录的相似性和计算的所述第二脑网络活动图案相似性之间的差异。

25. 根据权利要求23和24中任一项所述的系统，其中，所述数据处理器被配置用于在所述受试者进行或概念化进行选自低水平认知任务和高水平认知任务组成的组的任务之前、期间和/或之后，从所述受试者的脑获取所述神经生理学数据。

26. 一种用于分析神经生理学数据的系统，包括数据处理器，所述数据处理器被配置为从储存计算机程序的计算机可读介质加载所述计算机程序，并且响应地执行以下操作中的至少一种：

接收神经生理学数据；

识别所述数据中的活动相关特征；

构建脑网络活动图案，其是受试者特异性的从而构建受试者特异性脑网络活动图案，所述受试者特异性脑网络活动图案具有多个节点，其中每个节点代表所述活动相关特征的特征，并且为每对节点分配连通性权重；

计算描述所述构建的脑网络活动图案和对所述受试者特异的基线脑网络活动图案之间的比较的脑网络活动图案相似性；和

响应于所述相似性评估脑震荡的可能性。

用于估算脑震荡的方法和系统

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2011年7月20日提交的美国临时专利申请号US61/509651的优先权的权益,将其内容以其整体通过引用结合于此。

[0003] 于2011年1月18日提交的专利合作条约申请号PCT/IL2011/000055的内容如在本文中充分说明的通过引用结合于此。

[0004] 技术领域和背景技术

[0005] 本发明在其一些实施方式中涉及神经生理学,并且更具体但不排他地涉及用于估算脑震荡的可能性的方法和系统。

[0006] 轻度创伤性脑损伤(mTBI)一般被称为脑震荡或简单地称为“震荡”,描述了反过来会导致脑损伤的头部损害。它最经常是由直接接触头部而发生,但是也可以由间接损伤(例如,挥鞭伤或头部猛烈震动)造成。

[0007] 脑是柔软的凝胶样结构,其覆盖有致密的血管网络并且含有数亿个神经细胞和互相连接的纤维的复杂组成。脑是封闭在颅骨中并垫衬有脑脊液的受到良好保护的身体部分。头部创伤,如对头部的直接冲击或其快速运动可以导致脑在颅骨上的回弹,从而潜在地导致了脑结构和血管的撕裂和扭曲的、从而导致脑中神经细胞电活动的功能扰乱以及脑内惯常信息流的破坏。头部创伤可以导致多个剪切损伤,其拉伸并撕裂柔软的神经组织并在脑的小血管中造成多个出血点。

[0008] 已经受一次脑损伤的个体对第二次脑损伤的风险更高并且对后续损伤更敏感。不考虑严重性,如果在短时间间隔内发生,则第二次脑损伤可以是危急生命的。一系列震荡的其他风险包括早衰和阿尔茨海默氏病。

[0009] 在多种身体接触的运动(如橄榄球、曲棍球和足球)中,人们担心由于对头部的冲击所造成的脑震荡。在这种身体活动期间,个体的头部或其他身体部分经常受到对头部的直接接触,这导致对个体颅骨和脑的冲击以及头或身体部分本身的移动。关于脑对直线方向和旋转方向中头部加速的反应仍有很多是未知的,并且对于具体的冲击力与损伤之间的对应性了解的更少,特别是对于由反复暴露于比导致灾难性损伤或死亡的那些水平要低的冲击力引起的损伤。

[0010] 创伤性脑损伤后神经生理学活性改变,从而在损伤后的初始阶段导致神经元过度兴奋。在1970年代首次报道了脑创伤和震荡患者的电生理学分析。据提议创伤后EEG波的相干性分析可以检测和定量弥漫性轴索损伤。

[0011] 用于识别脑损伤的方法在本领域中是已知的。

[0012] 美国专利号US7,720,530公开了用于对受试者提供就地诊断以确定震荡的出现和严重性的方法。从该受试者采集EEG信号。使用非线性信号处理算法处理信号,所述算法对所检测的信号去噪、从去噪的信号提取特征、构建用于对所提取的特征分类的判别函数和根据所分类的特征检测震荡的存在和严重性。

[0013] 美国公开的发明申请号US20100022907教导了EEG信号中的相位同步是脑损伤位点的指示。

[0014] 出于将行为功能与它们潜在定位的脑活动相关联的目的识别单个参与区或实施流分析的一般技术也是已知的。

[0015] 美国专利号US6,792,304公开了用于大量通讯评估的方法和系统。认知任务通过因特网从中央控制位点传递至多个远程测试位点。记录远程位点处的受试者对任务的脑反应并通过因特网传递回到中央控制位点。然后,中央控制位点计算每个所选位点处受试者的脑活动变化。

[0016] 美国公开专利申请号US20040059241公开了用于分类和治疗生理性脑失衡的方法。神经生理学技术用于从受试者获得一组分析脑信号,并且根据该信号确定一组数字参数。将数字参数定量地绘制成多种疗法响应度曲线。将受试者的信号和参数与无症状性和症状性参考群体相关的数据库中所包含的集合的神经生理学信息相比较,并且将比较结果用于做出治疗建议。将治疗反应模式作为因变量相关以提供与患病受试者临床治疗的成功结局的联系。

[0017] 国际公开号W02007/138579描述了用于建立神经心理学流型(flow pattern)的知识库的方法,该专利的内容通过引用结合于此。获得了多个研究小组对特定行为过程的信号,并且定位了参与特定行为功能的活动源。此后,识别了脑活动的模式组,并且将神经心理学分析用于分析局部源和所识别的模式。该分析包括对可能途径的识别和分级。然后,产生了一组流型并将其用作知识库。然后,将该知识库用作用于减少分级途径数目的限制。

[0018] 国际公开号W02009/069134、W02009/069135和W02009/069136描述了在受试者进行了形成刺激的任务和/或动作前后采集神经生理学数据的技术,以上专利的内容通过引用结合于此。刺激用于限定数据中的特征,并且根据所限定的特征分解数据。此后,分析特征以确定数据中的一种或多种模式。所述分解可以采用聚类以用于定位数据中的一种或多种重要特征,其中一系列聚类形成活动网络。可以分析数据模式用于限定神经模型,该模型可以用于模拟具体的病理和/或治疗对脑的影响。

[0019] 其他背景技术包括美国公开专利申请号US20050177058,其公开了其中当暴露于一组常规刺激时,采集、分析和比较相同或不同位置的一个以上受试者的EEG读数的系统。使用他们的EEG读数研究受试者的相容性,并且从中发现或验证隐藏的信息。

发明内容

[0020] 根据本发明的一些实施方式的一个方面,提供根据由受试者的脑所获取的神经生理学数据估算脑震荡的可能性的方法。该方法包括:识别数据中的活动相关特征;构建具有多个节点的受试者特异性脑网络活动(BNA)图案,其中每个节点都代表活动相关特征的特征,并且为每对节点分配连通性(connectivity)权重;计算描述所构建的BNA图案和对所述受试者特异的基线BNA图案之间的比较的BNA图案的相似性;和响应于BNA图案的相似性评估脑震荡的可能性。

[0021] 根据本发明的一些实施方式,基线BNA图案是基于表征识别为具有正常脑功能的一组受试者的特征的一组BNA图案。

[0022] 根据本发明的一些实施方式,基线BNA图案是基于表征识别为具有脑震荡的一组受试者的特征的一组BNA图案。

[0023] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括将受试者特异性BNA的构建和BNA图案相

似性的计算重复至少一次。

[0024] 根据本发明的一些实施方式,基于不同的参考数据或模型但是使用受试者的相同的神经生理学数据构建每个受试者特异性BNA,其中将每个受试者特异性BNA与和不同脑状况相关的基线BNA图案相比较,并且其中所述评估响应于至少两个BNA图案相似性。

[0025] 根据本发明的一些实施方式,至少一种基线BNA图案表征已识别为具有正常脑功能的一组受试者的特征,而至少一种基线BNA图案表征已识别为患有脑震荡的一组受试者的特征。

[0026] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括至少基于BNA图案的相似性确定震荡指数。

[0027] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括构建对应于不同时间间隔的几个BNA图案,并且在时间轴上显示出BNA图案。

[0028] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括至少响应于BNA图案相似性,提取有关脑状况的预后信息。

[0029] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括识别受试者的神经生理学数据中的特征以及特征之间的关系,并且将所述特征和所述特征之间的关系与参考神经生理学数据的特征和特征之间的关系相比较,借此识别活动相关特征。

[0030] 根据本发明的一些实施方式,该参考神经生理学数据对应于从受试者组或亚组获取的数据。

[0031] 根据本发明的一些实施方式,该参考神经生理学数据对应于先前从相同受试者获取的历史数据。

[0032] 根据本发明的一些实施方式,该参考神经生理学数据包括从神经生理学模型合成的数据。

[0033] 根据本发明的一些实施方式,作为至少一个先前注释的BNA图案提供参考数据的特征以及特征之间的关系。

[0034] 根据本发明的一些实施方式,节点代表数据特征的向量的簇,并且其中连通性权重包括基于至少一个簇的性质计算的权重指数,所述性质选自由以下组成的组:(i)相应对簇中的向量数目;(ii)相应对簇中的向量数目之间的变异性(variability);(iii)与相应对簇的每个簇有关的时间窗口宽度;(iv)分离相应对簇的潜伏时间(反应时间,latency)差异;(v)与相应对簇有关的信号振幅;(vi)与相应对簇有关的信号频率;和(vii)限定簇的空间窗口宽度。

[0035] 根据本发明的一些实施方式,神经生理学数据包括在治疗之前、期间和/或之后获取的数据。

[0036] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括通过将至少使用基线BNA图案和基于在治疗之前获取的数据构建的受试者特异性BNA图案计算的BNA图案相似性与至少使用基线BNA图案和基于在治疗之后获取的数据构建的受试者特异性BNA图案计算的BNA图案相似性相比较来评估治疗效果。

[0037] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括通过将对应用于在治疗之前获取的数据的BNA图案与对应于在治疗期间和/或之后获取的数据的BNA图案相比较来评估治疗效果。

[0038] 根据本发明的一些实施方式,该治疗包括使用活性剂的药理学治疗。

[0039] 根据本发明的一些实施方式,所述活性剂选自以下组成的组:东莨菪碱、克他命、哌甲酯(methylphenidate)、多奈哌齐、毒扁豆碱、他克林、氟西汀、卡马西平、金刚烷胺、阿扑吗啡、溴隐亭、左旋多巴、培高利特、罗匹尼罗、司来吉兰、苯海索、阿托品、东莨菪碱、格隆溴胺(glycopyrrolate)、巴氯芬、地西洋、替扎尼定和丹曲林。

[0040] 根据本发明的一些实施方式,根据任何实施方式的方法,其中所述治疗还包括使用安慰剂的安慰剂治疗,并且其中所述方法包括通过将对应于在安慰剂治疗期间和/或之后获取的数据的BNA图案与对应于在药理学治疗期间和/或之后获取的数据的BNA图案相比较来评估药理学治疗效果。

[0041] 根据本发明的一些实施方式,所述治疗包括外科手术。

[0042] 根据本发明的一些实施方式,所述治疗包括康复治疗。

[0043] 根据本发明的一些实施方式,所述治疗包括光疗。

[0044] 根据本发明的一些实施方式,所述治疗包括高压疗法。

[0045] 根据本发明的一些实施方式,所述治疗包括选自以下组成的组的至少一种治疗:神经反馈、EMG生物反馈、EEG神经反馈、经颅磁刺激(TMS)和直接电极刺激。

[0046] 根据本发明的一些实施方式的一个方面,提供根据从受试者的脑所获取的神经生理学数据估算脑震荡的可能性的方法。所述方法包括:识别数据中活动相关特征;构建具有多个节点的第一受试者特异性脑网络活动(BNA)图案,其中每个节点代表活动相关特征的特征,并且为每对节点分配连通性权重,受试者特异性BNA图案与脑震荡有关;计算描述第一BNA图案和注释为对应于脑震荡的第一基线BNA图案之间的比较的第一BNA图案相似性;将所述相似性与描述先前构建的所述受试者的受试者特异性BNA图案与所述第一基线BNA图案之间的比较的第一记录的相似性进行比较;和响应于所记录的相似性以及所计算的相似性之间的差异来评估脑震荡的可能性。

[0047] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括构建与正常脑功能有关的第二受试者特异性BNA图案;计算描述第二BNA图案和注释为对应于正常脑功能的第二基线BNA图案之间的比较的第二BNA图案相似性;和将所述第二相似性与描述先前构建的所述受试者的受试者特异性BNA图案和第二基线BNA图案之间的比较的第二记录的相似性进行比较;其中所述评估也响应于第二记录的相似性和第二计算的相似性之间的差异。

[0048] 根据本发明的一些实施方式,方法包括在受试者进行或概念化进行选自低水平认知任务和高水平认知任务组成的组的任务之前、期间和/或之后,从受试者的脑获取神经生理学数据。

[0049] 根据本发明的一些实施方式的一个方面,提供用于估算脑震荡可能性的系统,其包括配置用于接收神经生理学数据并执行如上所述并且可选地在下文中将进一步详细描述的方法的数据处理器。

[0050] 根据本发明的一些实施方式的一个方面,提供了计算机软件产品,其包括其中储存程序指令的计算机可读的介质,当通过数据处理器读取指令时,使所述数据处理器接收神经生理学数据并执行如上所述的和可选地将在下文中进一步详细描述的方法。

[0051] 根据本发明的一些实施方式的一个方面,提供了评估ADHD的可能性的方法。所述方法包括:在从受试者脑获取的神经生理学数据中识别活动相关特征;构建具有多个节点的脑网络活动(BNA)图案,其中每个节点代表活动相关特征的特征;和计算描述所构造的

BNA图案和基线BNA图案之间的比较的BNA图案相似性,基线BNA图案具有代表事件相关电位的节点,其主要位于约100ms至约200ms的特征时间窗内的多个额中位置的选自由 δ 、 θ 和 α 频带所组成的组的一个或多个频带和/或位于约300ms至约600ms的特征时间窗内的在多个枕骨、顶骨和额中位置处的 δ 频带;其中高于预定阈值的BNA图案相似性表明受试者具有ADHD的可能性。

[0052] 除非另外限定,否则本文所使用的所有技术和/或科学术语具有与本发明所属领域的技术人员一般所理解的相同的含义。尽管可以在本发明的实施方式的实践或测试中使用与本文所述那些相似或等同的方法和/或材料,但是以下描述了示例性方法和/或材料。在矛盾的情况下,将以专利说明书(包括定义)为准。另外,材料、方法和实施例仅是说明性的并且不意在进行必要的限制。

[0053] 本发明实施方式的方法和/或系统的实施可以包括手动、自动地进行或完成所选的任务,或者以它们的组合进行或完成。此外,根据本发明所述的方法和/或系统的实施方式的实际仪器和设备,可以使用操作系统,通过硬件、通过软件或通过固件或者通过它们的组合实施几个所选的任务。

[0054] 例如,用于执行根据本发明实施方式的所选任务的硬件可以作为芯片或电路实现。作为软件,根据本发明实施方式的所选任务可以作为使用任何适合的操作系统通过计算机执行的多个软件指令来实现。在本发明的示例性实施方式中,通过数据处理器(如用于执行多个指令的计算平台)进行根据如本文所述的方法和/或系统的示例性实施方式的一个或多个任务。可选地,数据处理器包括用于存储指令和/或数据的易失存储器和/或用于存储指令和/或数据的非易失存储器,例如,磁性硬盘和/或可移动介质。可选地,还提供了网络连接。还可选地提供了显示器和/或用户输入设备,如键盘或鼠标。

附图说明

[0055] 仅通过举例的方式,参考附图在本文中描述本发明的一些实施方式。现在具体参考附图,强调指出通过举例说明并且出于对本发明实施方式说明性讨论的目的显示了特别之处。在这点上,对于本领域技术人员来说,与附图一起的说明使得可以如何实践本发明的实施方式变得显而易见。

[0056] 在附图中:

[0057] 图1是根据本发明多个示例性实施方式,适合于估算脑震荡可能性的方法的流程图;

[0058] 图2A是根据本发明的一些实施方式,描述用于识别一组受试者的活动相关特征的程序的流程图;

[0059] 图2B是根据本发明的一些实施方式,用于确定脑活动特征之间关系的程序的示意图;

[0060] 图2C-图2E是根据本发明的一些实施方式,使用图2B中所示程序构造的BNA图案的抽象说明;

[0061] 图3是显示根据本发明的一些实施方式,可以从神经生理学数据提取的脑网络活动(BNA)图案的代表性实例的示意图;

[0062] 图4是可以根据本发明的一些实施方式使用以提供脑震荡指数的图示;

[0063] 图5是根据本发明的一些实施方式,适合于估算脑震荡可能性的另一种方法的流程图;

[0064] 图6A-图6C示出对三位患有震荡的不同受试者进行的实验结果,其中在注意力测试期间采集神经生理学数据;和

[0065] 图7A-图7C示出对分别与图6A-图6C中相同的三位受试者所进行的实验结果,其中在工作记忆测试期间采集神经生理学数据。

具体实施方式

[0066] 本发明在其一些实施方式中涉及神经生理学,并且更具体但不排他地涉及用于估算脑震荡的可能性的方法和系统。

[0067] 在详细解释本发明的至少一个实施方式之前,应理解本发明不必需将其应用限制于在以下说明中所述和/或在附图和/或实施例中所示的构造细节和组件布置和/或方法。本发明能够有其他实施方式或者能够以多种方式实践或实施。

[0068] 基于以下三个参数,通常将创伤性脑损伤(TBI)分为轻度、中度和重度TBI:1)意识变化的性质和长度,2)失忆(记忆力丧失)的长度和3)格拉斯哥昏迷量表(GCS)。通常,划分为震荡的脑损伤(mTBI)是意识长度小于20分钟并且失忆为24小时或以下,并且GCS得分高于13。

[0069] 本发明人认识到实用的震荡诊断工具尚不可得,并且甚至使用上述标准诊断震荡是困难的,这是因为震荡的体征和症状经常是非常微细的并且难以检测。另外,多种震荡情况被其他损伤或者围绕损伤的事件掩盖,进一步混淆了准确的诊断。本发明人发现在常规实践中,震荡被低估或误诊,从而导致了患者潜在的长期后果,包括认知缺陷、社会心理问题和继发性并发症,如抑郁。

[0070] 诊断辅助的缺乏在运动背景中是特别明显的并且可以在儿童和年轻的成年人中导致反复性损伤。

[0071] 本发明人已设计了使用神经生理学数据的适合于估算震荡可能性的技术。震荡最通常会遭受运动相关的损伤,并因此对运动相关的脑损伤的关注高于以往。但是,震荡也在老年人群中达到高峰。因此,本发明的实施方式关注对于参与运动活动的成年或年幼受试者以及对于老年受试者(例如,大于60岁),对脑震荡可能性的评估。

[0072] 图1是根据本发明多个示例性实施方式,适合于根据神经生理学数据估算脑震荡可能性的方法的流程图。应理解除非另外定义,否则可以同时或以多种执行顺序的组合顺序地执行下文所述的运算。具体地,流程图的顺序不认为是限制性的。例如,可以以不同的顺序(例如,逆序)或者基本同时执行在以下说明或在流程图中以具体顺序出现的两种或更多种运算。另外,如下所述的几种运算是可选的并且可以不执行。

[0073] 可以通过配置用于接收数据和进行如下所述的运算的数据处理系统(例如,专用电路或者通用计算机)实现至少一部分运算。

[0074] 实现本发明实施方式的方法的计算机程序一般地可以在分销介质上分销给用户,所述介质如(但不限于)软盘、光盘、闪存装置和便携式硬盘。计算机程序可以从分销介质复制到硬盘或类似的中间存储介质。可以通过以下方式运行计算机程序:从它们的分销介质或它们的中间存储介质将计算机指令加载到计算机的执行存储器中,从而配置计算机以根

据本发明的方法动作。所有这些运算是计算机系统领域技术人员所熟知的。

[0075] 可以具体地以多种形式表现本发明实施方式的方法。例如,它可以具体表现在用于实施方法运算的有形介质,如计算机。它可以具体表现在用于执行方法运算的计算机可读介质,包括计算机可读指令。它还可以具体表现在布置在有形介质上运行计算机程序或者执行计算机可读介质上的指令的具有数字计算机能力的电子设备。

[0076] 待分析的神经生理学数据可以是直接从被研究的受试者的脑获取的任何数据。“直接”获取的数据的意义在于它显示了脑组织本身的电学、磁性、化学或结构特征。神经生理学数据可以是直接从单一受试者的脑获取的数据,或者是直接(但不必需同时)分别从多个受试者(例如,研究小组)的多个脑获取的数据。

[0077] 可以通过对于与单一脑对应的每个数据部分分别进行如下所述的运算来进行来自多个脑的数据分析。但是,可以对不止一个脑总体地进行一些运算。因此,除非另外明确说明,否则以单数形式提及的“受试者”或“脑”不必表示分析单个受试者的数据。以单数形式提及的“受试者”或“脑”还涵盖了对应于几个受试者中的一个的数据部分的分析,该分析也可以应用于其他部分。

[0078] 可以在获取后立即分析数据(“在线分析”),或者可以记录并储存数据并随后分析(“离线分析”)。

[0079] 适合于本发明的神经生理学数据类型的代表性实例非限制地包括脑电图(EEG)数据、磁脑电描记法(MEG)数据、计算机辅助层析X射线摄影(CAT)数据、正电子发射断层成像术(PET)数据、磁共振成像(MRI)数据、功能性MRI(fMRI)数据、超声数据、单光子发射断层照相(SPECT)数据、脑机接口(BCI)数据和来自神经假体(neuroprostheses)的神经水平的数据。可选地,所述数据包括两种或更多种不同类型数据的组合。

[0080] 在本发明的多个示例性实施方式中,神经生理学数据与使用分别布置在受试者头皮上多个不同位置的多个测量装置采集的信号有关。在这些实施方式中,数据类型优选地是EEG或者MEG数据。测量装置可以包括电极、超导量子干涉器件(SQUID)等。在每个这种位置获取的数据部分还称为“通道”。在一些实施方式中,神经生理学数据与使用放置在脑组织本身中的多个测量装置采集的信号有关。在这些实施方式中,数据类型优选地是侵入式EEG数据,也称为层脑电图描记录法(electrocorticography, ECoG)数据。

[0081] 可选地并且优选地,至少在受试者进行任务和/或动作之前和之后采集神经生理学数据。在本发明的一些实施方式中,至少在受试者有任务和/或动作的概念但没有实际进行任务之前和之后采集神经生理学数据。当受试者患有可能防止任务和/或动作的实际执行的一些类型的身体和/或认知缺陷时,这些实施方式是有用的,例如,如可以在对多种脑损伤(如中风)的反应中所见的。尽管如此,如果需要,这些实施方式可以用于任何受试者。

[0082] 与任务和/或动作(无论是实际进行的还是概念化的)有关的神经生理学数据可以用作事件相关量度,如事件相关电位(ERP)或事件相关场(ERF)。优选地,任务和/或动作(无论是实际进行的还是概念化的)对刺激起反应,并且数据获取与刺激同步以建立反应的时间线并且响应于该时间线来提取数据特征。通常,但是不必,数据采集是持续的从而使得在任务和/或动作的实施或概念化之前、期间和之后连续采集神经生理学数据。

[0083] 考虑了多种类型的任务,包括低水平和高水平认知任务和/或动作两者。任务/动作可以是单个的、连续的或持续的。持续的低水平认知任务/动作的实例非限制地包括看电

影;单个低水平认知任务/动作的实例非限制地包括向受试者提供音频信号(例如,简单的声音);并且连续的低水平认知任务/动作的实例非限制地包括反复播放音频信号。应理解对于重复性任务,受试者最终可能会适应并将不太注意(称为驯化的过程),但是脑仍将会有反应。更高水平的认知任务/动作的实例非限制地包括所谓的“Go/NoGo任务”,其中要求受试者如果听到高音声音时按按钮,其中如果听到低音声音时,则受试者将不按按钮。该任务是本领域中已知的并且在多种认知研究中使用。

[0084] 刺激和刺激反应的多种方案在本领域中是已知的,本发明的一些实施方式考虑了所有这些规程。刺激反应神经心理学测试非限制地包括Stroop任务、威斯康星卡片分类测试等;仅基于刺激的测试非限制地包括失配负波、脑干诱发反应测听法(BERA)等。还考虑了仅基于反应的测试,如(但不限于)扫视(saccade)分析、运动相关电位(MRP)、N-back记忆任务以及其他工作记忆任务,例如,Sternberg记忆任务、“序列7(serial seven)”测试(从100倒数,中间跳过7),Posner注意力任务等。

[0085] 应理解它不意欲将本发明的范围仅限制到与刺激、任务和/或动作有关的神经生理学数据。本发明的实施方式还可以应用于描述自发性脑活动的神经生理学数据。还考虑了其中在特定活动期间获取神经生理学数据、但是这种获取与刺激不同步的实施方式。

[0086] 现参考图1,方法在10开始并且可选地并且优选地继续至11,在此接收神经生理学数据。可以直接从受试者记录数据,或者可以从外部源接收数据,如其上储存有数据的计算机可读储存介质。

[0087] 方法继续至12,在此确定数据特征之间的关系,从而识别活动相关特征。这可以使用本领域中已知的任何程序进行。例如,可以使用如国际公开号W02007/138579、W02009/069134、W02009/069135和W02009/069136中所述的程序,以上专利的内容通过引用结合于此。根据本发明的一些实施方式,参考图2A在下文中描述适合于执行12的程序的详细说明。

[0088] 粗略地说,活动相关特征的提取包括数据的多维分析,其中分析数据以提取数据的空间和非空间特征。

[0089] 优选地,空间特性描述获取各个数据的位置。例如,空间特性可以包括受试者头皮上测量装置(例如,电极、SQUID)的位置。

[0090] 还考虑了其中空间特性估算脑组织内产生神经生理学数据的位置的实施方式。在这些实施方式中,使用了源定位程序,其可以包括(例如)低分辨率电磁断层扫描术(LORETA)。在上述国际公开中描述了适合于本发明实施方式的源定位程序,这些专利通过引用结合于此。适合于本发明实施方式的其他源定位程序见于Greenblatt等人,2005,“Local Linear Estimators for the Bioelectromagnetic Inverse Problem,”IEEE Trans.Signal Processing,53(9):5430;Sekihara等人,“Adaptive Spatial Filters for Electromagnetic Brain Imaging(Series in Biomedical Engineering),”Springer,2008;和Sekihara等人,2005,“Localization bias and spatial resolution of adaptive and non-adaptive spatial filters for MEG source reconstruction,”NeuroImage25:1056;以上文献的内容通过引用结合于此。

[0091] 另外,考虑了其中空间特性估算上皮层(epicortical)表面上位置的实施方式。在这些实施方式中,处理在受试者头皮上位置处采集的数据从而将头皮电位分布绘制到上皮层表面上。这种绘制技术在本领域中是已知的并且在文献中被称为皮层电位成像(CPI)或

者皮层源密度(CSD)。适合于本发明实施方式的绘制技术见于Kayser等人,2006,"Principal Components Analysis of Laplacian Waveforms as a Generic Method for Identifying ERP Generator Patterns:I.Evaluation with Auditory Oddball Tasks,"Clinical Neurophysiology117(2):348;Zhang等人,2006,"A Cortical Potential Imaging Study from Simultaneous Extra-and Intra-cranial Electrical Recordings by Means of the Finite Element Method,"Neuroimage,31(4):1513;Perrin等人,1987,"Scalp Current Density Mapping:Value and Estimation from Potential Data,"IEEE transactions on biomedical engineering,BME-34(4):283;Ferree等人,2000,"Theory and Calculation of the Scalp Surface Laplacian,"www.csi.uoregon.edu/members/ferree/tutorials/SurfaceLaplacian;和Babiloni 等人,1997,"High resolution EEG:a new model-dependent spatial deblurring method using a realistically-shaped MR-constructed subject's head model,"Electroencephalography and clinical Neurophysiology102:69。

[0092] 在任何上述实施方式中,根据需要,可以使用离散或连续的空间坐标系表示空间特性。当坐标系是离散的时,它通常对应于测量装置的位置(例如,头皮、上表皮表面、大脑皮层或脑中更深处的位置)。当坐标系是连续的时,它优选地描述头皮或上表皮表面或其一些样品版本的大致形状。可以通过作为三维空间中的一组点并且足以描述表面拓扑结构的点-云来表示样品表面。对于连续的坐标系,可以通过在测量装置位置之间的分段内插法获得空间特性。分段内插法优选地利用相对于表面的平滑分析函数或一组平滑分析函数。

[0093] 在本发明的一些实施方式中,对于每种空间特性,分别获得了非空间特性。例如,对每个通道可以分别获得非空间特性。当空间特性是连续的时,优选地对连续区内的一组离散点获得非空间特性。通常,这组离散点至少包括用于分段内插法的点,但是也可包括表面样品版本内的其他点。

[0094] 非空间特性优选地包括时间特性,它是通过根据获取时间将数据分段获得的。分段导致产生多个数据段,每个数据段对应于其中获取各个数据段的时段(epoch)。时段的长度取决于表征f型神经生理学数据特性的时间分辨率。例如,对于EEG或者MEG数据,典型的时段长度为约1000ms。

[0095] 可以通过数据分解技术获得其他非空间特性。在本发明的多种示例性实施方式中,对于每个空间特性的每个数据段分别进行分解。因此,对于特定的数据通道,将分解(例如)顺序应用于该特定通道的每个数据段(例如,首选应用于对应于第一时段的数据段,然后应用于对应于第二时段的数据段等)。对于其他通道也进行这种顺序分解。

[0096] 可以通过识别数据中的峰图案,或更优选地通过波形分析(如,但不限于,小波分析)的方式来分解神经生理学数据。在本发明的一些实施方式中,峰识别伴随着所述峰的时空相邻部分的限定。所述相邻部分可以定义为其中存在所述峰的空间区域(二维或三维)和/或其间发生所述峰的时间间隔。优选地,限定空间区域和时间间隔二者,从而对每个峰联系时空相邻部分。限定这些相邻部分的优势在于它们提供了有关数据随时间和/或空间的分布结构的信息。可以基于所述峰的性质确定所述相邻部分的大小(就各个维度而言)。例如,在一些实施方式中,所述相邻部分的大小等于所述峰的半峰全宽(FWHM)。相邻部分的其他定义不排除在本发明的范围之外。

[0097] 优选地,波形分析伴随着滤波(例如,带通滤波),从而使得所述波分解为多个重叠的信号峰组,它们共同构成波形。滤波器本身可以可选地是重叠的。

[0098] 当神经生理学数据包括EEG数据时,在滤波期间可以使用一种或多种下列频带: δ 带(通常从约1Hz至约4Hz)、 θ 带(通常从约3Hz至约8Hz)、 α 带(通常从约7Hz至约13Hz)、低 β 带(通常从约12Hz至约18Hz)、 β 带(通常从约17Hz至约23Hz)和高 β 带(通常从约22Hz至约30Hz)。还考虑了较高频带,如,但不限于 γ 带(通常从约30Hz至约80Hz)。

[0099] 在波形分析后,优选地提取波形特征,如,但不限于时间(潜伏时间)、频率和可选地振幅。优选地作为离散值获得这些波形特征,从而形成组分是单个波形特征的向量。使用离散值是有利的,这是因为它减少了用于进一步分析的数据量。还考虑了其他减少技术,如但不限于统计归一化(例如,通过标准得分或通过采用任何统计矩)。归一化可以用于降噪并且当所述方法应用于获取自不止一个受试者的数据时和/或当测量装置和脑之间的接触面在不同受试者之间或单个受试者的不同位置处改变时,也是有用的。例如,当在EEG电极中存在不均匀的阻抗匹配时,统计归一化可以是有用的。

[0100] 特性的提取产生多个向量,每个向量包括作为向量组分的空间特性(例如,各个电极或其他测量装置的位置)和从分段和分解获得的一个或多个非空间特性。这些向量中的每一个都是数据的特征,并且其特性服从某种关系(例如,因果关系,其中两个向量与与一个向量有关的位置到与另一个向量有关的位置的信息流一致)的任何一对向量构成了两种活动相关特征。

[0101] 因此,所提取的向量限定了多维空间。例如,当所述组分包括位置、时间和频率时,向量限定三维空间,并且当所述组分包括位置、时间、频率和振幅时,向量限定四维空间。更高的维数不排除在本发明的范围之外。

[0102] 当将分析应用于一个受试者的神经生理学数据时,数据的每个特征表示为由所述向量限定的多维空间内的点,并且每组活动相关特征表示为一组点,以使所述组的任何一点处于沿时间轴距所述组中的一个或多个其他点的特定距离内(下文中还称为“潜伏时间差异”)。

[0103] 当将分析应用于从受试者组或亚组获取的神经生理学数据时,数据的特征优选地表示为上述多维空间中的离散点簇。当将分析应用于单个受试者的神经生理学数据时,还可以限定点簇。在这些实施方式中,对于提供给受试者的单独的刺激,分别提取波形特征的向量,从而限定多维空间内的点簇,其中所述簇内的每个点对应于对在不同时间应用的刺激的反应。单独的刺激可选地并且优选地形成一组反复出现的相同或相似的刺激,或者一组不必相同但是属于相同类型的刺激(例如,一组不必相同的视觉刺激)。在不同的时间使用不同的刺激不排除在本发明的范围之外。

[0104] 还考虑了上述说明的组合,其中从多个受试者采集数据,并且对于所述受试者中的一个或多个,对独立于时间的刺激(即,在单独的时间应用的刺激)提取波形特征的向量。在这些实施方式中,簇含有对应于不同受试者的点以及对应于对单独刺激起反应的点。例如,考虑其中从10位受试者采集数据的情况,其中在数据获取期间向每位受试者提供5次刺激。在这种情况下,数据集包括 $5 \times 10 = 50$ 个数据段,每个对应于一个受试者对一个刺激的反应。因此,在多维空间内的簇中,可以包括多至 5×10 个点,每个代表从数据段中的一个中提取的特征向量。

[0105] 无论代表多个受试者的特征和/或代表对提供给单个受试者的刺激的多种反应的特征,簇沿给定空间轴的宽度描述了相应数据特性(时间、频率等)的活动窗的大小。作为代表性实例,考虑了簇沿时间轴的宽度。可选地并且优选地,通过所述方法使用这种宽度以描述潜伏时间范围,在该范围内事件对多个受试者发生。类似地,簇沿频率轴的宽度可用于描述表明事件对多个受试者发生的频带;簇沿位置轴(例如,对于对应于2D位置图的数据,两个位置轴,并且对于对应于3D位置图,三个位置轴)的宽度可用于限定一组相邻的电极,在该电极事件对多个受试者发生,并且簇沿振幅轴的宽度可用于限定表明事件对多个受试者发生的振幅范围。

[0106] 对于受试者组或亚组,可以如下所示识别活动相关特征。将沿时间轴的单个簇优选地识别为表示在通过如所说明的簇宽度限定的时间窗口内发生的单一事件。可选地并且优选地,缩窄该窗口以排除一些界外值点,从而重新限定表现各个数据特征的特性的潜伏时间范围。对于沿时间轴的一连串簇,其中系列中的每个簇的宽度(沿时间轴)在特定的限制内,优选地实施图案提取程序以用于识别服从其中连通性关系的那些簇。广泛地说,这种程序可以搜索簇中的对簇,其中在所述簇之间的足够数目的点之间存在连通性关系。

[0107] 图案提取程序可以包括任何类型的聚类过程,其非限制地包括基于密度的聚类程序、基于最近邻的聚类程序等。在Cao等人,2006,"Density-based clustering over an evolving data stream with noise,"Proceedings of the Sixth SIAM International Conference on Data Mining.Bethesda,Maryland,p.328-39中描述了适合于本发明实施方式的基于密度的聚类程序。在[R.O.Duda,P.E.Hart and D.G.Stork,"Pattern Classification"(第二版),A Wiley-Interscience Publication,2000]中描述了适合于本发明实施方式的最近邻聚类程序。当采用最近邻聚类程序时,识别簇然后聚集以在所述簇中形成基于时空距离的元簇(meta-clusters)。因此,元簇是所识别簇的簇。在这些实施方式中,元簇是数据的特征,并且在元簇中识别活动相关特征。

[0108] 图2A是根据本发明的一些实施方式,描述用于识别一组受试者的活动相关特征的程序12的流程图。程序12开始于40并持续至41,在此识别分离的簇。本发明的实施方式考虑了子空间聚类(其中在多维空间的特定投影上识别簇)和完整空间聚类(其中在整个多维空间上识别簇)。从计算时间来看,子空间聚类是优选的,而从特征一般性来看,完全空间聚类是优选的。

[0109] 子空间聚类的一个代表性实例包括分别对每个预先确定的频带和每个预先确定的空间位置,沿时间轴的簇识别。可选地并且优选地,所述识别的特征在于具有固定和预先确定的窗口宽度的移动时间窗。EEG数据的典型窗口宽度对于 δ 带为约200ms。可选地,应用对簇中点的最小个数的限制,从而不会将小簇排除在所述分析之外。通常,排除小于X个点的簇,其中X等于组中受试者的约80%。可以在程序期间修正点的最小个数。一旦限定了初始簇的组,则优选地降低时间窗口宽度。

[0110] 子空间聚类的另一种代表性实例包括相对于空间-时间子空间,优选地分别对每个预先确定的频带的簇识别。在该实施方式中,通过(例如)如上文详细说明的在测量装置的位置之间的分段内插法,使用连续空间坐标系表示所提取的空间特性。因此,每个簇与时间窗口以及空间区域有关,其中空间区域可以或可以不在测量装置位置的中心。在一些实施方式中,至少一种簇与位于除了测量装置的位置之外的位置中心的空间区域有关。通常,

空间-时间子空间是三维的,其具有一个时间维度和两个空间维度,其中每个簇与时间窗口和可以对应于(例如)头皮表面、上皮层表面等的形状的表面上二维空间区域有关。还考虑了四维空间-时间空间,其中每个簇与时间窗口和至少部分对应于内部脑的体积上的三维空间区域有关。

[0111] 子空间聚类的另一种代表性实例包括相对于频率-空间-时间子空间的簇识别。在该实施方式中,代替分别对每个预先确定的频带搜索簇,所述方法还允许在非预先确定的频率识别簇。因此,认为频率是子空间内连续的坐标。如在空间-时间子空间的实施方式中,使用连续空间坐标系表示所提取的空间特性。因此,每个簇与时间窗口、空间区域和频带有关。如上文详细说明的,空间区域可以是二维或三维的。在一些实施方式中,至少一个簇与空间区域有关,其集中在除了测量装置位置之外的位置,并且至少一个簇与频带有关,其包括 δ 、 θ 、 α 、低 β 、 β 、高 β 和 γ 带中的两种或更多种的频率。例如,簇可以与一部分 δ 带和一部分 θ 带、或一部分 θ 带和一部分 α 带、或一部分 α 带和一部分低 β 带等上的频带跨度有关。

[0112] 可选地并且优选地,程序12继续至42,在此选择了一对簇。可选地并且优选地,程序继续至43,在此对于以所选的对表示的每个受试者,可选地计算相应事件之间的潜伏时间差(包括零差)。程序继续至44,在此将限制应用于所计算的潜伏时间差,从而拒绝处于预定阈值范围(例如,0-30ms)之外的潜伏时间差,而接受处于预定阈值范围内的潜伏时间差。程序继续至决策45,在此程序决定所接受的差异数目是否足够大(即,大于一些数,例如,大于组中受试者的80%)。如果所接受的差异数目不够大,则程序继续至46,在此程序接受所述对簇并将它识别为一对活动相关特征。如果所接受的差异数目足够大,则程序继续至47,在此所述程序拒绝所述对。本发明实施方式所述的程序从46或47循环返回至42。

[0113] 图2B示出用于确定数据特征之间关系和识别活动相关特征的说明性实例。以包括时间和位置的二维空间投影,提供了说明。该实例用于其中空间特性为离散的实施方式,其中分别对于每个预先确定的频带和每个预先确定的空间位置,簇的识别是沿时间轴的。技术人员将知道如何使说明适用于其他维度,例如,频率、振幅等。图2B示出其中从编号为1至6的6位受试者(或从在不同时间提供6次刺激的单个受试者)采集数据的方案(scenario)。为使说明清楚起见,沿表示为“数据段号”的纵轴将不同数据段的数据(例如,从不同受试者,或者从相同受试者但对不同时间的刺激采集的数据)分离。对于每个数据段,空心圆表示在记为“A”的一个具体位置(通过测量装置,例如,EEG电极)记录的事件,而实心圆盘表示在记为“B”的另一个具体位置记录的事件。

[0114] 时间轴表示各个事件的潜伏时间,如(例如)从向受试者提供刺激的时间测量的。在本文中,事件的潜伏时间表示为 $t^{(i)}_A$ 和 $t^{(i)}_B$,其中 i 代表段索引($i=1, \dots, 6$),而A和B代表位置。为了说明清楚起见,图2B中未示出潜伏时间,但是本领域的技术人员根据本文所述的详细内容将知道如何将潜伏时间添加到附图中。

[0115] 对于位置A和B中的每一个,限定了时间窗口。表示为 Δt_A 和 Δt_B 的这些时间窗对应于沿时间轴的簇宽度,并且根据需要,它们彼此可以是相同或不同的。还限定了两个单一事件之间的潜伏时间差窗口 Δt_{AB} 。该窗口对应于簇之间(例如,它们的中心之间)沿时间轴的间距。窗口 Δt_{AB} 表示为具有虚线段和实线段的间隔。虚线段长度表示窗的下边界,而间隔的全长代表窗的上边界。 Δt_A 、 Δt_B 和 Δt_{AB} 是用于确定是否接受在A和B记录为活动相关特征的一对事件的标准的一部分。

[0116] 时间窗口 Δt_A 和 Δt_B 优选地用于识别组中的单一事件。如图所示的,对于段号1、2、4和5中的每一个,两个事件均落入各自的时间窗口中(数学上,这可以写成: $t^{(i)}_A \in \Delta t_A, t^{(i)}_B \in \Delta t_A, i=1、2、4、5$)。另一方面,对于段号3,在A记录的事件在 Δt_A 之外($t^{(3)}_A \notin \Delta t_A$),而在B记录的事件在 Δt_B 内($t^{(3)}_B \in \Delta t_B$),而对于段号6,在A记录的事件在 Δt_A 内($t^{(6)}_A \in \Delta t_A$),而在B记录的事件在 Δt_B 之外($t^{(6)}_B \notin \Delta t_B$)。因此,对于位置A,将单一事件定义为从段号1、2、4、5和6获得的一簇数据点,而对于位置B,将单一事件定义为从段号1-5获得的一簇数据点。

[0117] 潜伏时间差窗 Δt_{AB} 优选地用于识别活动相关特征。在本发明的多种示例性实施方式中,将每个段的潜伏时间差 $\Delta t^{(i)}_{AB}(i=1、2、\dots、5)$ 与潜伏时间差窗 Δt_{AB} 相比较。在本发明的多个示例性实施方式中,如果(i)对中的特征的每一个都属于单一事件,并且(ii)相应的潜伏时间差落入 Δt_{AB} 内,则认为这一对特征是活动相关对。在图2B的图示中,认为从段号4和5记录的每个对是一对活动相关特征,这是因为对于这些段中的每一个都满足所述两条标准($\Delta t^{(i)}_{AB} \in \Delta t_{AB}, t^{(i)}_A \in \Delta t_A, t^{(i)}_B \in \Delta t_A, i=4、5$)。从段号1-3记录的对未通过潜伏时间差标准,这是因为 $\Delta t^{(1)}_{AB}$ 、 $\Delta t^{(2)}_{AB}$ 和 $\Delta t^{(3)}_{AB}$ 中的每一个都在 Δt_{AB} 之外($\Delta t^{(i)}_{AB} \notin \Delta t_{AB}, i=1、2、3$)。因此,拒绝这些对。注意,在本发明的实施方式中,尽管得自段号6的对通过了潜伏时间差标准,但是所述对被拒绝了,这是因为它不能通过时间窗口标准($\Delta t^{(6)}_{AB} \notin \Delta t_{AB}$)。

[0118] 在本发明的多个示例性实施方式中,程序还接受了对应于在两个或更多不同位置发生的数据的同时事件的对。尽管这些事件彼此之间没有因果关系(因为所述位置之间没有信息流),但是通过所述方法标注了相应的特征。不受任何具体理论的束缚,尽管未被所述方法识别出,但是本发明人认为数据的同时事件有原因地与另一个事件相关。例如,相同的物理刺激可以在脑的两个或更多个位置产生同时事件。

[0119] 所识别的活动相关特征对(如在46所接受的)可以作为基本图案处理,其可以用作在特征空间内构建复杂图案的基本单元。在本发明的多个示例性实施方式中,所述方法继续至48,在此两对或更多对活动相关特征相结合(join)(例如,连接(concatenate))以形成两种以上特征的图案。在所述对的特征之间,用于联系的标准可以是类似的,如通过向量所表明的。例如,在一些实施方式中,如果它们具有共同的特征,则将两对活动相关特征相连接。通过符号,这可以用如下所示的式子表示:对“A-B”和“B-C”具有作为共同特征的“B”,那么将它们相连接以形成复合(complex,复杂)图案A-B-C。

[0120] 优选地,对相连接的特征组进行阈值程序,例如,当组中X%或更多的受试者包含在相连接的组中时,那么接受所述组,而当组中少于X%的受试者包含在相连接的组中时,那么拒绝所述组。阈值X的典型值为约80。

[0121] 因此,三种或更多的特征的每种图案对应于所限定的一系列簇,从而该系列中的任一种簇处于和该系列中一种或多种其他簇不同的具体潜伏时间差中。一旦分析了所有对簇,则程序12继续至终止程序49,在此程序结束。

[0122] 再次参考图1,在13构建了受试者特异性脑网络活动(BNA)图案。在对所述方法提供更详细的说明之前,将解释BNA图案的一般概念。

[0123] 图3是根据本发明的一些实施方式、可以从神经生理学数据提取的BNA图案20的代表性实例。BNA图案20具有多个节点22,每个节点代表一个活动相关特征。例如,节点可以代

表特定位置处和特定时间窗口或潜伏时间范围内并且可选地具有特定振幅范围的特定频带(可选地两种或更多种特定频带)。

[0124] 一些节点22通过边24连接,每个边代表位于各自边末端的节点之间的因果关系。因此,BNA图案表示为具有节点和边的图。在本发明的多种示例性实施方式中,BNA图案包括多个离散的节点,其中仅通过节点表示关于数据特征的信息,而仅由边表示有关所述特征之间关系的信息。

[0125] 图3示出头皮的模板26内的BNA图案20,允许将节点的位置与脑的多个脑叶相联系(额叶28、中叶30、顶叶32、枕叶34和颞叶36)。可以通过它们的多种特性来标记BNA图案中的节点。如果需要,还可以使用彩色编码或形状编码成像技术。例如,可以使用一种颜色或形状显示对应于特定频带的节点,并且可以使用另一种颜色或形状来显示对应于另一种频带的节点。在图3的代表性实例中,存在两种颜色。红色节点对应于 δ 波,绿色节点对应于 θ 波。

[0126] BNA图案(如所示的图案20)可以描述单个受试者或者受试者组或亚组的大脑活动。在本文中将描述单个受试者脑活动的BNA图案称为受试者特异性BNA图案,而在本文中将描述受试者组或亚组的脑活动的BNA图案称为组BNA图案。

[0127] 当BNA图案20是受试者特异性BNA图案时,仅将从各自受试者数据提取的向量用于构建BNA图案。因此,每个节点对应于多维空间中的点,并且因此表示脑中的活动事件。当BNA图案20是组BNA图案时,一些节点可以对应于多维空间中的一簇点,并因此代表在受试者组或亚组中普遍的活动事件。由于组BNA图案的统计性质,组BNA图案中的节点(在本文中称为“顺序”)和/或边(在本文中称为“尺寸”)的数目通常(但不必需)大于受试者特异性BNA图案的顺序和/或尺寸。

[0128] 作为构建组BNA图案的简单实例,考虑了图2B中所示的简化方案,其中“段”对应于受试者组或亚组中不同的受试者。在本发明的实例中,组数据包括与位置A和B有关的两个单一事件。这些事件中的每一个在多维空间中形成簇。在本发明的多种示例性实施方式中,由组BNA中的节点表示每个簇(在本文中称为簇A和B)。将两个簇A和B识别为活动相关特征,因为在这些簇内存在通过了对于这种关系的标准的一些单个点(在本实例中,4号和5号受试者对)。因此,在本发明的多种示例性实施方式中,通过边连接对应于簇A和B的节点。图2C中示出所得到的组BNA图案的简化说明。

[0129] 由于组BNA图案描述几个受试者中的脑活动,因此它通常对具有一些可能涉及状况、特性、联系(从属关系,affiliation)等的共同分类的受试者组或亚组构建。可以根据组分类注释这些组BNA图案。

[0130] 在本文中,术语“注释的BNA图案”将用于表示与注释信息有关的BNA图案。注释信息可以与BNA图案分开储存(例如,在计算机可读介质上单独的文件中)。注释信息优选地是全局注释,其中将整个BNA图案识别为与具体的脑相关病症或病况对应。例如,注释信息可以涉及具体病症或病况的存在、不存在或水平。还考虑了其中注释信息涉及与应用于所述受试者的治疗有关的具体的脑相关病症或病况的实施方式。例如,BNA图案可以注释为与所治疗的脑相关病症对应。这种BNA图案还可以用治疗特性来注释,其包括剂量、持续时间和治疗后所经历的时间。BNA图案可以可选地并且优选地注释为与未治疗的脑相关病症对应。

[0131] 如本文所使用的,术语“治疗”包括终止、基本抑制、减缓或逆转病况的发展,基本改善病况的临床或美学症状,或者基本防止病况的临床或美学症状的出现。治疗可以包括

任何类型的介入,包括侵入性和非侵入性两者,其非限制地包括药理学介入、手术介入、放射性介入、康复性介入等。

[0132] 可替代地或者另外地,BNA图案可以识别为与具体的个体组(例如,具体的性别、种族本源、年龄组等)相对应,其中注释信息涉及该个体组的特性。在本发明的一些实施方式中,注释信息包括全局注释,其中将BNA图案中几个位置处的节点识别为具体病症、病况和/或组的指示。

[0133] 与组BNA图案不同,受试者特异性BNA图案中的节点均基于从各个受试者数据提取的向量。可选地并且优选地,通过将各个受试者采集的数据的特征和特征之间的关系与参考数据的特征和特征之间的关系相比较来构建受试者特异性BNA图案。参考数据可以包括组数据和/或单个受试者(优选地被分析的相同受试者)的数据,和/或(例如)通过神经生理学模型所产生的合成数据。

[0134] 当参考数据包括组数据时,将和受试者数据有关的点和点之间的关系与和组数据有关的簇和簇之间的关系相比较。例如,考虑图2B中所示的简化方案,其中“段”对应于受试者组或亚组中不同的受试者。簇A不包括3号受试者的贡献,并且簇B不包括6号受试者的贡献,这是因为对于这些受试者,各个点不能通过时间窗口标准。因此,在本发明的多种示例性实施方式中,当对3号受试者构建受试者特异性BNA图案时,它不包括对应于位置A的节点,而当对6号受试者构建受试者特异性BNA图案时,它不包括对应于位置B的节点。另一方面,位置A和B两者均表示为对于1、2、4和5号受试者中任一个所构建的受试者特异性BNA图案中的节点。

[0135] 对于各个点接受为一对活动相关特征的那些受试者(在本发明的实例中,4号和5号受试者),优选地通过边连接相应节点。图2D中显示了对于这种情况的受试者特异性BNA图案的简化说明。

[0136] 注意,对于这种两个节点的简化实例,图2D的受试者特异性BNA类似于图2C的组BNA。对于多个节点,如所说明的,组BNA图案的顺序和/或尺寸通常大于受试者特异性BNA图案的顺序和/或尺寸。如下文中进一步详细说明书的,可以通过由边表示的活动相关特征之间的关系度来显示受试者特异性BNA图案和组BNA图案之间的其他差异。

[0137] 对于各个点被拒绝的受试者(在本发明的实例中,1号和2号受试者),优选地未通过边连接相应节点。图2E中示出对于这种情况的受试者特异性BNA图案的简化说明。

[0138] 当参考数据包括单个受试者的数据时,对于独立于时间的刺激,分别提取波形特征的向量以限定点簇,其中所述簇内的每个点对应于对在不同时间应用的刺激的响应,如上文中进一步详细说明书的。在这些实施方式中,用于构建受试者特异性BNA图案的程序优选地与如上所述的用于构建组BNA图案的程序相同。然而,由于所有数据均采集自单个受试者,因此BNA图案是受试者特异性的。

[0139] 因此,本发明的实施方式考虑了两种类型的受试者特异性BNA图案:第一类型描述了特定受试者与受试者组或亚组的结合,它是对于具体受试者的组BNA图案的表现,而第二类型描述了未将所述受试者与受试者组或亚组相结合的具体受试者的数据。前一种类型的BNA图案在本文中称为结合的受试者特异性BNA图案,而后一种类型的BNA图案在本文中称为未结合的受试者特异性BNA图案。

[0140] 对于未结合的受试者特异性BNA图案,可选地并且优选地在将数据平均并将它转

化为数据的一个单一向量之前,优选地对一组反复出现的单个刺激进行分析,即一组单一试验。另一方面,对于组BNA图案,可选地并且优选地将组中每个受试者的数据平均,然后将其转化为数据向量。

[0141] 注意,尽管未结合的受试者特异性BNA图案一般对于具体受试者是唯一的(在构建受试者特异性BNA图案时),但是可以由不止一种结合的受试者特异性BNA图案来表征相同受试者,这是因为受试者可以对不同组具有不同的结合。例如,考虑了健康受试者组和均患有相同脑病症的不健康受试者组。还考虑了可以或可以不属于那些组中之一的受试者Y。对于受试者Y,本发明的实施方式考虑了几种受试者特异性BNA图案。第一种BNA图案是未结合的受试者特异性BNA图案,如所说明的,它对于该受试者一般是唯一的,这是因为它是由仅采集自受试者Y的数据所构建的。第二种BNA图案是根据受试者Y的数据与健康组的数据之间的关系构建的结合的受试者特异性BNA图案。第三种BNA图案是根据受试者Y的数据与非健康组的数据之间的关系构建的结合的受试者特异性BNA图案。这些BNA图案中的每一个对于评价受试者Y的状况是有用的。第一种BNA图案对于(例如)监控受试者脑功能随时间的变化可以是有用的(例如,监控脑可塑性等),这是因为它允许将BNA图案与先前构建的未结合的受试者特异性BNA图案进行比较。第二种和第三种BNA图案对于确定受试者Y和各个组之间的结合水平可以是有用的,借此确定所述受试者脑病症的可能性。

[0142] 还考虑了其中用于构建受试者特异性BNA图案的参考数据对应于先前从相同受试者采集的历史数据的实施方式。除了BNA图案与相同受试者而不是受试者组的历史相结合之外,这些实施方式类似于与结合的受试者特异性BNA图案有关的上述实施方式。

[0143] 另外考虑了其中参考数据对应于在以后的某一时间从相同受试者获取的数据的实施方式。这些实施方式使得能够研究先前获取的数据是否会发展成随后获取的数据。具体和非限制性实例是对于相同受试者的几个治疗过程(例如,N个过程)的情况。在开始的几个治疗过程(例如,从过程1至过程 $k_1 < N$)中获取的数据可以用于构建对应于中间过程(例如,从过程 $k_2 > k_1$ 至过程 $k_3 > k_2$)的第一结合的受试者特异性BNA图案的参考数据,而在最后的几个治疗过程(例如,从过程 k_4 至过程N)中获取的数据可以用于构建对应于上述中间过程的第二结合的受试者特异性BNA图案的参考数据,其中 $1 < k_1 < k_2 < k_3 < k_4$ 。对于相同受试者的这两种结合的受试者特异性BNA图案可用于确定从治疗早期到治疗晚期的数据发展。

[0144] 还考虑了其中参考数据包括从神经生理学模型合成的数据的实施方式。对脑的特定状况来说,模型可以基于与脑中多个功能区域之间预期的时空流型有关的先验知识。

[0145] 可以通过处理从足够大的样本规模中采集的训练神经生理学数据并采用统计分析和/或机器学习技术构建预测模型来构建神经生理学模型。训练神经生理学数据源可以是提供有关脑中神经学活动的信息的任何类型。代表性实例非限制地包括EEG数据、MEG数据、CAT数据、PET数据、MRI数据、fMRI数据、超声数据、SPECT数据、BCI数据和来自神经假体的神经水平的数据。可选地,模型是基于两种或更多种不同类型数据的组合构建的。训练组还可以包括文献数据。

[0146] 可选地可以从不同研究小组的受试者编制训练组,其非限制地包括至少一个对照组和至少一个具有类似行为(例如,由于病理状况以具体方式进行的病理动作或活动,或者受试者要求进行的非病理动作)的目标受试者组。用于产生适合于本发明的一些实施方式

的神经生理学模型的技术见于国际公开号W02009/069135,其转让给与本发明申请相同的受让人并且以其全部内容作为参考并入。

[0147] 可以构建能够拟合训练组的几种模型并通过(例如)可能性评分来打分,从而反映模型拟合训练组的可能性。可以选择具有最高得分的模型并使用计算机化引擎以产生用作参考数据的合成神经生理学数据。

[0148] 在本发明的多种示例性实施方式中,所选择的一个或多个模型接收与被研究的受试者有关的输入并在对预期得自该受试者的合成神经生理学数据的反应中产生。所选择的模型可选地并且优选地接收有关受试者预期所属的分类组的输入,以及与作为参考所需的合成数据类型有关的请求。

[0149] 作为代表性实例,考虑了经常从事身体接触运动活动的被分析受试者。假设期望构建与脑震荡有关的受试者特异性BNA。在该举例说明的情况中,所选择的模型优选地接收有关所述受试者所属的分类组的输入(例如,年龄、性别和运动类型)以及用于产生作为对具体分类组的脑震荡状况特性的合成数据的请求。本发明实施方式所述的方法将通过神经生理学所产生的合成数据用作用于构建结合的受试者特异性BNA的参考数据。如所说明的,相同受试者可以具有不止一个结合的受试者特异性BNA。因此,模型另外可以接收(例如)与分类组有关的输入以及用于产生作为正常脑功能、并因此对于具体分类组的震荡的特性的合成数据的请求。本发明实施方式所述的方法可以将后一种合成数据用作用于构建与正常脑功能有关的受试者特异性BNA的参考数据。

[0150] 可选地并且优选地,对所构建的BNA图案中的每对节点(或等价地每个边)分配连通性权重模式,借此提供加权的BNA图案。在图2C和图2D和图3中由连接两节点的边的厚度显示连通性权重。例如,较厚的边可以对应于较高的权重而较薄的边可以对应于较低的权重。

[0151] 在本发明的多种示例性实施方式中,连通性权重包括基于下列簇性质中的至少一种计算的权重指数WI:(i)参与相应簇对的受试者数目,其中为较大的受试者数目分配较大的权重;(ii)对的每个簇中的受试者数目之间的差异(称为对的“差异水平”),其中为较低差异水平分配较大的权重;(iii)与相应簇中的每一个有关的时间窗口宽度(参见,例如,图2A中的 Δt_A 和 Δt_B),其中为较窄的窗口分配较大的权重;(iv)两个簇之间的潜伏时间差(参见图2A中的 Δt_{AB}),其中为较窄的窗口分配较大的权重;(v)与相应的簇有关的信号振幅;(vi)与相应的簇有关的信号频率;和(vii)限定簇的空间窗口的宽度(在其中坐标系为连续的实施方式中)。对于任何的簇性质,除了性质(i)和(ii)之外,优选地使用所述性质的一个或多个统计学可观察的属性,如,但不限于簇的平均值、中值、上限、下限和偏差。

[0152] 对于组BNA图案或未结合的受试者特异性BNA图案,连通性权重优选地等于如基于簇性质计算的权重指数WI。

[0153] 对于结合的受试者特异性BNA图案,优选地基于权重指数WI以及一个或多个受试者特异性和对特异性的量(quantity)(表示为SI)分配一对节点的连通性权重。以下提供了这些量的代表性实例。

[0154] 在本发明的多种示例性实施方式中,对结合的受试者特异性BNA图案的一对节点分配通过将WI与SI结合计算的连通性权重。例如,可以通过 $WI \cdot SI$ 给出结合的受试者特异性BNA图案中的对的连通性权重。当对给定节点对计算不止一个量(比如说N个量)时,可以

给该对分配不止一个连通性权重,例如, $WI \cdot SI_1$ 、 $WI \cdot SI_2$ 、……、 $WI \cdot SI_N$,其中 SI_1 、 SI_2 、……、 SI_N 是N个计算的量。可替代地或者另外地,可以通过(例如)平均、相乘等将给定对的所有连通性权重合并。

[0155] 量SI可以是(例如)表现受试者特异性对和相应簇之间关系的特性的统计得分。统计得分可以是任何类型的,其非限制地包括离均差(deviation from average)、绝对偏差、标准得分等。计算了统计得分的关系可以涉及用于计算权重指数WI的一种或多种性质,其非限制地包括潜伏时间、潜伏时间差、振幅、频率等。

[0156] 与潜伏时间或潜伏时间差有关的统计得分在本文中称为同步得分并表示为SIs。因此,可以通过计算(i)相对于相应簇的组平均潜伏时间对受试者所获得的点的潜伏时间(例如,在以上实例中, $t^{(i)}_A$ 和 $t^{(i)}_B$),和/或(ii)相对于两个相应簇之间的组均潜伏时间的对受试者所获得的两个点之间的潜伏时间差(例如, $\Delta t^{(i)}_{AB}$)的统计得分,获得根据本发明的一些实施方式的同步得分。

[0157] 与振幅有关的统计得分在本文中称为振幅得分并表示为SIa。因此,通过计算相对于相应簇的组均振幅对受试者所获得的振幅的统计得分获得根据本发明的一些实施方式的振幅得分。

[0158] 与频率有关的统计得分在本文中称为频率得分并表示为SI f。因此,通过计算相对于相应簇的组平均频率对受试者所获得的频率的统计得分获得了根据本发明的一些实施方式的频率得分。

[0159] 与位置有关的统计得分在本文中称为位置得分并表示为SI l。这些实施方式在其中采用连续坐标系的实施方式中是特别有用的,如上文进一步详细说明了。因此,通过计算相对于相应簇的组平均位置对受试者所获得的位置的统计得分获得了根据本发明的一些实施方式的位置得分。

[0160] 与其他性质有关的统计得分的计算不排除在本发明的范围之外。

[0161] 根据本发明的一些实施方式,以下是用于计算量SI的技术的说明。

[0162] 当SI是同步得分SIs时,可选地并且优选地,计算基于与通过电极对的时空限制组相匹配的离散时间点($Time_{subj}$,如果存在)。在这些实施方式中,这些点的时间可以与对于每个区域参与组模式($Time_{pat}$)的离散点的时间的平均和标准偏差相比较以提供区域同步得分 SIs_r 。然后,可以通过(例如)将对中两个区域的区域同步得分平均来计算同步得分SIs。形式上,该程序可以写成:

$$[0163] \quad SIs_r = 0.5 + \frac{std(Time_{pat})}{2 * (abs(Time_{pat} - Time_{subj}) + std(Time_{pat}))}; SIs = \frac{1}{r} \sum SIs_r$$

[0164] 可选地并且优选地,以类似的方式计算振幅得分SIa。开始,将各个受试者的离散点的振幅(Amp_{subj})与对于每个区域参与组模式(Amp_{pat})的离散点的振幅的平均和标准偏差相比较以提供区域振幅得分 SIa_r 。然后,可以通过(例如)将所述对中两个区域的区域振幅得分平均来计算振幅得分:

$$[0165] \quad SIa_r = 0.5 + \frac{std(Amp_{pat})}{2 * (abs(Amp_{pat} - Amp_{subj}) + std(Amp_{pat}))}; SIa = \frac{1}{r} \sum SIa_r$$

[0166] 然后,可以将一个或多个BNA图案的相似性S计算为BNA图案节点的加权平均,如下

所示：

$$[0167] \quad Ss = \frac{\sum_i (W_i * SIs_i)}{\sum_i W_i}$$

$$[0168] \quad Sa = \frac{\sum_i (W_i * SIa_i)}{\sum_i W_i}$$

$$[0169] \quad Sf = \frac{\sum_i (W_i * SIf_i)}{\sum_i W_i}$$

$$[0170] \quad SI = \frac{\sum_i (W_i * SIi_i)}{\sum_i W_i}$$

[0171] 形式上,可以计算另一种相似性Sc,如下所示:

$$[0172] \quad Ic = \frac{\sum_i (W_i * SIc_i)}{\sum_i W_i},$$

[0173] 其中SIci是二元量,如果在受试者数据中存在对i,则它等于1,否则等于0。

[0174] 在本发明的一些实施方式中,量SI包括所记录的活动之间的关联值。在一些实施方式中,关联值描述了在与对有关的两个位置处对具体受试者所记录的活动之间的相关性,并且在一些实施方式中,关联值描述了在与对有关的任何位置处对具体受试者所记录的活动和在相同位置处记录的组活动之间的相关性。在一些实施方式中,关联值描述了活动之间的因果关系。

[0175] 用于计算关联值(如因果关系(causality relation))的程序在本领域中是已知的。在本发明的一些实施方式中,采用Granger理论[Granger C W J,1969,"Investigating Causal Relations By Econometric Models And Cross-Spectral Methods,"Econometrica,37(3):242]。适合于本发明实施方式的其他技术见于Durka等人,2001,"Time-frequency microstructure of event-related electroencephalogram desynchronisation and synchronisation,"Medical&Biological Engineering&Computing,39:315;Smith Bassett等人,2006,"Small-World Brain Networks"Neuroscientist,12:512;He等人,2007,"Small-World Anatomical Networks in the Human Brain Revealed by Cortical Thickness from MRI,"Cerebral Cortex17:2407;和De Vico Fallani等人,"Extracting Information from Cortical Connectivity Patterns Estimated from High Resolution EEG Recordings:A Theoretical Graph Approach,"Brain Topogr19:125;以上所有文献的内容通过引用结合于此。

[0176] 可以将对BNA图案分配的连通性权重计算为连续变量(例如,使用具有连续范围的函数),或计算为离散变量(例如,使用具有离散范围的函数或使用查找表格)。在任何情况

下,连通性权重可以具有多于两个可能值。因此,根据本发明多个示例性实施方式,加权的BNA图案具有至少三个、或至少四个、或至少五个、或至少六个边,对每个边分配不同的连通性权重。

[0177] 一旦构建了受试者特异性BNA图案,则可以将其输送到显示装置,如计算机显示器或打印机。可替代地或者另外地,可以将BNA图案输送到计算机可读介质。

[0178] 再参考图1,所述方法继续至14,在此将受试者特异性BNA图案(例如,图案20)与对相同受试者特异的基线BNA图案进行比较。基线BNA图案可以是对相同受试者在不同时间(例如,更早的时间)构建的图案。优选地,在13构建的BNA和基线BNA两者均描述了特定受试者(虽然在不同时间)与相同受试者组或亚组的结合。在本发明的多种示例性实施方式中,所构建的BNA图案和基线BNA图案两者均是与脑震荡有关的受试者特异性BNA图案。可替代地,所构建的BNA图案和基线BNA图案两者均可以是与正常脑功能有关的受试者特异性BNA图案。

[0179] 在本发明的一些实施方式中,方法循环返回至12或13,从而最终构建了两种或更多种受试者特异性BNA图案。这些实施方式允许利用不止一种结合。因此,基于不同的参考数据或模型但使用受试者相同的神经生理学数据构建了每个受试者特异性BNA,并且将每个受试者特异性BNA与和不同脑状况有关的不同基线BNA进行比较。

[0180] 在本发明的代表性实施方式中,方法构建了与脑震荡有关的第一结合的受试者特异性BNA图案,和与正常脑功能有关的第二受试者特异性BNA图案。将所构建的BNA图案中的每一个与各自的基线BNA图案相比较。具体地,将第一BNA图案与和脑震荡有关的基线BNA图案相比较,而将第二BNA图案与和正常脑功能有关的基线BNA图案相比较。

[0181] 根据本发明的一些实施方式,BNA图案之间的比较优选地是定量的。在这些实施方式中,BNA图案之间的比较包括计算BNA图案相似性。可选地并且优选地,基于BNA图案的连通性权重值计算BNA图案相似性。例如,可以通过将受试者特异性BNA图案的连通性权重取平均值来获得BNA图案相似性。当将不止一种类型的连通性权重分配给BNA图案20中的每对节点时,优选地分别对每种类型的连通性权重对BNA图案求平均值。可选地并且优选地,可以将一个或多个平均值合并(例如,相加、相乘、求平均值等)以提供合并的BNA图案相似性。可替代地,可以将平均值的代表(例如,最大平均值)定义为BNA图案相似性。

[0182] 相似性可以表示为连续变量或离散变量。在本发明的多种示例性实施方式中,相似性是非二元数(non-binary number)。换言之,方法计算了两个BNA图案相似或不同的程度,而不是确定两个BNA图案是否相似或不同。例如,相似性可以表示为作为0至1之间非整数的百分比(例如,0相当于完全不同,而1相当于BNA图案和本身之间的比较)等。

[0183] 在其中对相同受试者获得了几个受试者特异性BNA图案的实施方式中,优选地将每个受试者特异性BNA图案与相应的基线BNA图案相比较。可选地并且优选地,方法选择了彼此最匹配的一对BNA图案。可选地,方法可以为进行比较的每对BNA图案分配得分。这种得分可以(例如)是一种或多种BNA图案相似性S,如上文进一步详细描述的。因此,在本发明的多种示例性实施方式中,52包括计算至少一种BNA图案相似性S,其描述了BNA图案20和基线BNA图案之间的相似性。

[0184] BNA图案相似性可以用作定量描述受试者对各自组的成员水平的分类得分。当使用不同的组数据对相同受试者构建不止一个受试者特异性BNA图案时,该实施方式是特别

有用的,其中分类得分可用于评估受试者对每个组的成员水平(membership level)。因此,另外可以将每个收缩的受试者特异性BNA图案与组BNA图案进行比较,或者可替代地与各自受试者特异性基线BNA图案相比较。

[0185] 方法继续至15,在此响应于所计算的相似性评估脑震荡的可能性。例如,可以至少部分基于所获得的相似性计算震荡指数。震荡指数可以是相似性本身或者它可以是基于相似性计算的。例如,当在与脑震荡有关的BNA图案之间发现了高水平的相似性时,方法可以发布报告:受试者患有脑震荡的可能性较高。

[0186] 当比较是在与震荡有关的BNA图案之间和在与正常脑功能有关的BNA图案之间时,两种相似性水平均可用于评估。例如,由 $S_{\text{震荡}}$ 和 $S_{\text{正常}}$ 表示各个相似性水平,其中 $S_{\text{异常}}$ 和 $S_{\text{正常}}$ 均在0至1之间,震荡指数 $I_{\text{震荡}}$ 可以计算为:

[0187]
$$I_{\text{震荡}} = (S_{\text{震荡}} + (1 - S_{\text{正常}})) / 2.$$

[0188] 以上公式的改变不排除在本发明的范围之外。

[0189] 一旦评估了可能性,根据需要,可以将它传输至计算机可读介质或显示装置或打印装置。例如,震荡指数可以通过比例尺以图形形式提供给用户。图4中示出这种图示的代表性实例。

[0190] 可选地并且优选地,相似性水平还可以用作特定受试者的预后指示。具体地,对相似性水平随时间变化的观察可以用作预后指示。例如,当相对于正常基线,相似性水平随时间提高时,提高的速率可以用作预后指示。

[0191] 因此,可选地并且优选地,方法响应于所计算的相似性提取16预后信息。基线BNA图案还可以与注释信息有关,所述信息与治疗;可选地并且优选地连同治疗特性,例如,剂量、持续时间和治疗后所经历的时间有关。所构建的BNA图案与这类基线BNA图案之间的比较可以提供与受试者对治疗的响应和/或对特定受试者的治疗效力有关的信息。可选地并且优选地,这种比较可以结合特定治疗用于提取预后信息。与该基线BNA图案互补的BNA图案是注释为对应于未治疗的脑相关病症的BNA图案。可选地并且优选地,方法将BNA图案20与注释为对应于所治疗的脑相关病症的至少一种基线BNA图案以及注释为对应于未治疗的脑相关病症的至少一种基线BNA图案相比较。

[0192] 根据需要,可以将预后信息传输至计算机可读介质或显示装置或打印装置。

[0193] 方法在17结束。

[0194] 本发明实施方式的BNA图案比较技术还可以用于诱导脑功能的改善。在本发明的一些实施方式中,在更高水平的认知测试中对受试者(一般地)实时构建了结合的受试者特异性BNA图案。可以为受试者提供构建的BNA图案或其一些图示并将它们用作反馈。例如,作为认知动作的结果,当受试者的BNA图案变得与健康组的特征性BNA图案更相似,则受试者可以将向该受试者提供这种结果用作正反馈。相反,作为认知动作的结果,当受试者的BNA图案变得对脑病症组的特征性BNA图案更相似时,则受试者可以将向该受试者提供这种结果用作负反馈。可选地并且优选地,使用外部刺激电极,可以利用BNA图案结合神经反馈的实时分析来改善皮层刺激。

[0195] 图5是根据本发明多个示例性实施方式,适合于根据神经生理学数据估算脑震荡可能性的另一种方法的流程图。方法在10开始并且可选地并且优选地继续至11,在此接收神经生理学数据,如上文进一步详细说明的。方法继续至12,在此确定数据的特征之间的关

系从而识别活动相关特征,并且方法继续至13,在此如上文进一步详细描述的构建了受试者特异性BNA图案。在本发明的实施方式中,使用作为组数据或合成数据的参考数据构建受试者特异性BNA图案。所构建的受试者特异性BNA与脑震荡有关。

[0196] 方法继续至51,在此将受试者特异性BNA图案(例如,图案20)与注释为对应于脑震荡的组BNA图案相比较。可以如上所述进行比较,从而计算BNA图案的相似性。方法继续至52,在此将相似性与描述先前构建的相同受试者的受试者特异性BNA图案和相同组BNA图案之间的比较的所记录的相似性进行比较。方法继续至53,在此响应于所记录的相似性和所计算的相似性之间的差异评估脑震荡的可能性。因此,方法50和上述方法10之间的差异为在方法50中,评估基于在所计算的相似性中所观察的变化而不必需是受试者特异性BNA图案中的变化。另一种差异是所使用的基线BNA图案的类型。在方法10中,基线BNA图案优选地是受试者特异性的。在方法50中,基线BNA图案是组BNA图案。

[0197] 可选地并且优选地,方法可以从52循环返回到12或13以构建另一个受试者特异性BNA图案。例如,方法可以构建13受试者特异性BNA图案,它与正常脑功能有关,并且将它51与注释为对应于正常脑功能的组BNA图案相比较以提供第二相似性水平。然后,方法可以将52第二相似性与各自的第二记录的相似性相比较。在这些实施方式中,评估也基于第二记录的相似性和第二计算的相似性之间的差异。例如,当对应于脑震荡的相似性随时间提高,并且对应于正常脑功能的相似性随时间降低,则方法可以评估有可能受试者患有震荡。

[0198] 可选地并且优选地,方法50继续至16,在此如上文进一步详细描述的,响应于所计算的相似性,提取预后信息。

[0199] 方法在57结束。

[0200] 还可以合并方法10和方法50。在这些实施方式中,将受试者特异性与受试者特异性基线和组注释基线两者相比较。每个比较还提供了有关脑震荡可能性的评估。根据需要,可以将所有获得的评价传输至计算机可读介质或显示装置或打印装置。

[0201] 根据本发明的一些实施方式的一个方面,提供了用于分析神经生理学数据的系统。系统包括数据处理器,例如,专用电路或通用计算机,其配置用于接收神经生理学数据和进行至少一些本文的运算。

[0202] 根据本发明的一些实施方式的一个方面,提供了用于评价注意力不足过动症(ADHD)的可能性的方法。方法包括:在获取自受试者脑的神经生理学数据中识别活动相关特征,构建BNA图案,和计算描述所构建的BNA图案和基线ADHD BNA图案之间的比较的BNA图案相似性。相对于用于估算脑震荡可能性的方法,可以如上进行活动相关特征的识别和/或BNA图案的构建。可替代地或者另外地,可以根据PCT申请号PCT/IL2011/000055教导的内容识别活动相关特征和/或BNA图案构建,该专利的内容通过引用结合于此。

[0203] 在本发明的多种示例性实施方式中,基线ADHD BNA图案具有表示事件相关电位的节点,其主要位于特征时间窗口在约100ms至约200ms内的多个额中位置处的一个或多个频带,频带选自 δ 、 θ 和 α 频带。在本发明的一些实施方式中,基线ADHD BNA图案具有表示事件相关电位的节点,其主要位于特征时间窗口在约300ms至约600ms内的多个枕骨、顶骨和额中位置处的 δ 频带。

[0204] 一旦计算了所构建的BNA图案和基线ADHD BNA图案之间的BNA相似性,则它可以用于评估可能性。例如,高于预定阈值的BNA图案相似性可以表示受试者患有ADHD的可能性。

[0205] 可选地并且优选地,通过至少部分基于所构建的BNA图案和基线ADHD BNA图案之间的相似性确定ADHD指数来提取可能性。ADHD指数可以是相似性本身或者它可以是基于相似性计算的。在本发明的多种示例性实施方式中,ADHD指数是基于所构建的BNA图案和注释为异常的BNA图案之间的相似性、以及所构建的BNA图案和基线ADHD BNA图案之间的相似性计算的。例如,由 $S_{\text{正常}}$ 表示前一种相似性而由 S_{ADHD} 表示后一种相似性,其中 $S_{\text{正常}}$ 和 S_{ADHD} 均在0至1之间,并且ADHD指数 I_{ADHD} 可以计算为:

[0206] $I_{\text{ADHD}} = (S_{\text{ADHD}} + (1 - S_{\text{正常}})) / 2$.

[0207] 上述公式的改变不排除在本发明的范围之外。

[0208] 脑病症指数可以通过比例尺以图形形式提供给用户。图38中示出对于ADHD的情况的这种图示的代表性实例。

[0209] 如本文所使用的,术语“约”表示 $\pm 10\%$ 。

[0210] 单词“示例性”在本文中用于表示“用作实例、例子或说明”。描述为“示例性”的任何实施方式不必需视为优选的或者比其他实施方式有利和/或排除从其他实施方式引入特征。

[0211] 单词“可选地”在本文中用于表示“在一些实施方式中提供,而在其他实施方式中不提供”。本发明的任何具体的实施方式可以包括多种“可选的”特征,除非这些特征相互矛盾。

[0212] 术语“包含(comprises)”、“含有(comprising)”、“包括(includes)(including)”、“具有(having)”以及它们的同根词表示“包括但不限于”。

[0213] 术语“由……组成”表示“包括并且限于……”。

[0214] 术语“基本由……组成”表示组合物、方法或结构可能包括其他成分、步骤和/或部分,但是只有在其他成分、步骤和/或部分不会实质性改变所主张的组合物、方法或结构的基本和新颖性特征时才包括。

[0215] 除非在上下文中明确说明,否则如本文所使用的,单数形式的“一个(a)”、“一种(an)”和“该(the)”包括复数引用。例如,术语“化合物”或“至少一种化合物”可以包括多个化合物,其包括它们的混合物。

[0216] 在整个发明申请中,可以以范围形式提供本发明的多种实施方式。应理解以范围形式进行说明仅是为了方便和简洁,并不应将其视作对本发明范围刻板的限制。因此,应认为范围的说明具有具体公开的所有可能的子范围以及该范围内的单个数值。例如,范围的说明(如1至6)应认为具有具体公开的子范围,如从1至3、从1至4、从1至5、从2至4、从2至6、从3至6等,以及该范围内的单个数值,例如,1、2、3、4、5和6。不考虑范围的宽度,这都是适用的。

[0217] 每当在本文中指明数值范围时,它表示在所指明的范围内包括任何引用的数值(分数或整数)。短语“在第一指明的数值和第二指明的数值之间的范围内”和“在第一指明的数值至第二指明的数值的范围内”在本文中可互换使用,并且表示包括第一和第二指明的数值以及它们之间所有的分数和整数。

[0218] 应理解为了清楚起见,在单独的実施方式的背景中描述的本发明的某些特征也可在单一实施方式中以组合提供。相反地,为了简便起见,在单一實施方式的背景中描述的本发明的多种特征也可单独提供或者以任何适合的子组合形式提供,或者如在本发明任何其

他的实施方式中适合的形式提供。在多种实施方式的背景中描述的某些特征不应认为是那些实施方式的基本特征,除非在没有那些要素时该实施方式不能实施。

[0219] 如上文所描述的和如在以下权利要求部分中所主张的本发明的多个实施方式和方面在下列实施例中获得了实验支持。

[0220] 实施例

[0221] 现在参考以下实施例,并连同上述说明,以非限制的方式描述了本发明的一些实施方式。

[0222] 该实施例描述了用于震荡所引起的认知障碍的模型。该模型基于向健康受试者施用东莨菪碱。

[0223] 向受试者施用了0.4mg的东莨菪碱和安慰剂药物。根据本发明实施方式所教导的,构建了两个组BNA图案(一个安慰剂组的BNA图案和一个东莨菪碱组的BNA图案)和几个受试者特异性BNA图案。

[0224] 受试者实施了几个任务,其包括听觉oddball测试和工作记忆测试。

[0225] 在听觉oddball目标检测测试中,要求受试者对在一系列标准刺激中很少并且不规则发生的听觉目标刺激做出响应。标准刺激为1000Hz音调的形式,而目标刺激处于2000Hz音调的形式。两个连续刺激(标准和目标)之间的间隔为1.5秒。每个受试者暴露于一系列刺激,其中80%是标准刺激,10%是目标刺激。另外10%是背景声音(称为“新型刺激”)。

[0226] 在工作记忆测试中,要求每个受试者记住人脸图像(称为“线索”)。两秒钟后,再次向受试者提供人脸图像(称为“探针”)并要求确定探针是否与线索匹配。

[0227] 在三个时间点进行测试和数据获取:(i)施用安慰剂后立即,(ii)施用0.4mg东莨菪碱后1小时,和(iii)两周后,从而允许完全清除药物。将由施用安慰剂后获取的数据构建的BNA用作基线BNA。药物的作用是暂时的,从而允许本发明人模拟震荡阶段(当药物的药物动力学处于峰值水平)和恢复后(当药物已从受试者中清除)。

[0228] 图6A-图6C示出对应于三个不同受试者的结果。在oddball测试期间采集数据。图6A-图6C中的每一个示出注释为正常的组基线BNA图案和在时间点(ii)和(iii)获取的两个受试者特异性BNA图案。还示出对照组的BNA图案。柱状图示出与基线的相似性水平。在柱状图上,正常范围表示为矩形。更具体地,矩形表示最小重要性差异(MID),它是由正常组数据计算的。在模拟震荡前后BNA得分在MID范围之外的这种情况下,认为单个受试者的两次测量之间的任何变化是显著性变化。认为MID内的变化是非显著性的,并且可以看作系统的噪音。显示了存在明显的显著性变化。

[0229] 图7A-图7C示出对相同的三位受试者进行的实验的结果。在工作记忆测试期间采集数据。图7A-图7C中的每一个示出注释为正常的组基线BNA图案和在时间点(ii)和(iii)处获取的两个受试者特异性BNA图案。还示出对照组的BNA图案。柱状图示出对基线的相似性水平。如以上对图6A-图6C所描述的,在柱状图上将正常范围表示为矩形。

[0230] 如在图6A-图6C和7A-图7C中所示出的,对于恶化状况,对正常基线的相似性水平降低,表明脑震荡的可能性较高。该实施例表面本发明实施方式评估脑震荡可能性的能力。

[0231] 尽管已结合其具体实施方式说明了本发明,但是显然多种替代、修改和改变将对本领域技术人员是显而易见的。因此,它旨在包含落入随附权利要求的精神和广泛范围内的所有这些替代、修改和改变。

[0232] 在本说明书中提及的所有专利公开、专利和专利申请以与具体并且单独指明每个专利公开、专利或专利申请通过引用结合于此的相同程度,以其全部内容通过引用结合于本说明书中。另外,不应将本发明申请中的任何参考文献的引用或确定视为允许该参考文献作为对本发明的现有技术可用。在使用章节标题的程度上,不应将它们视为必要的限制。

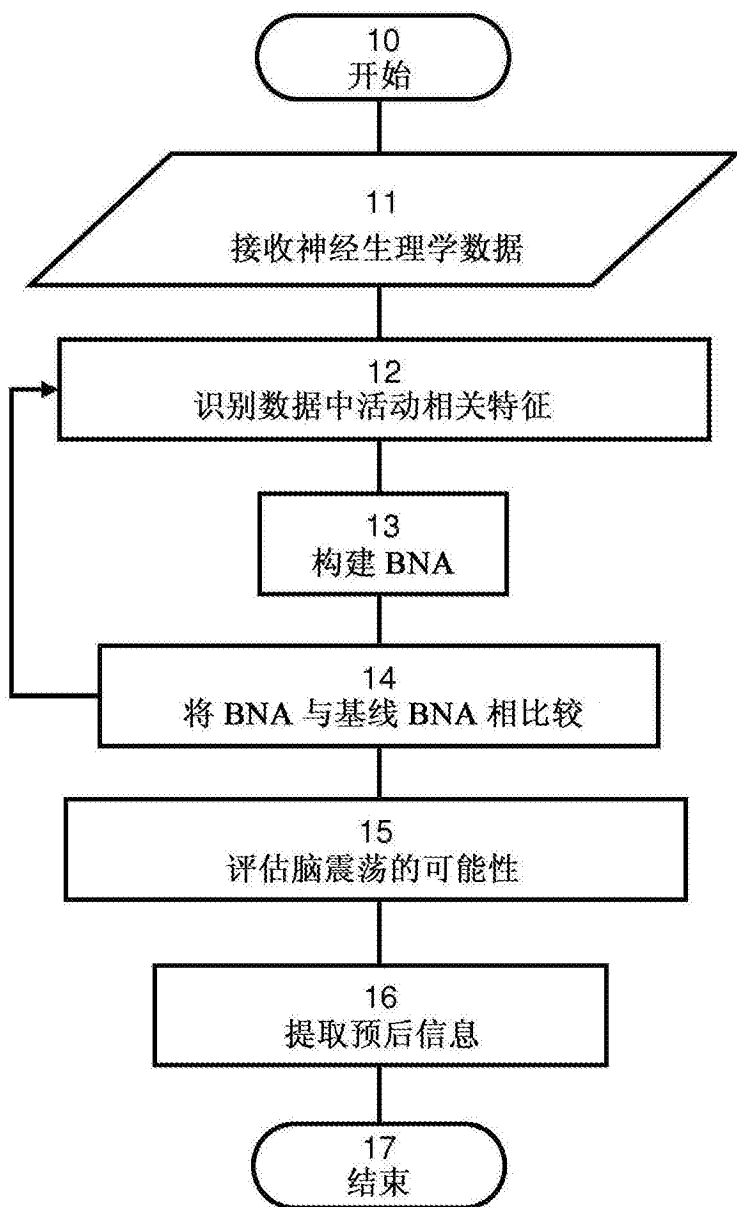


图1

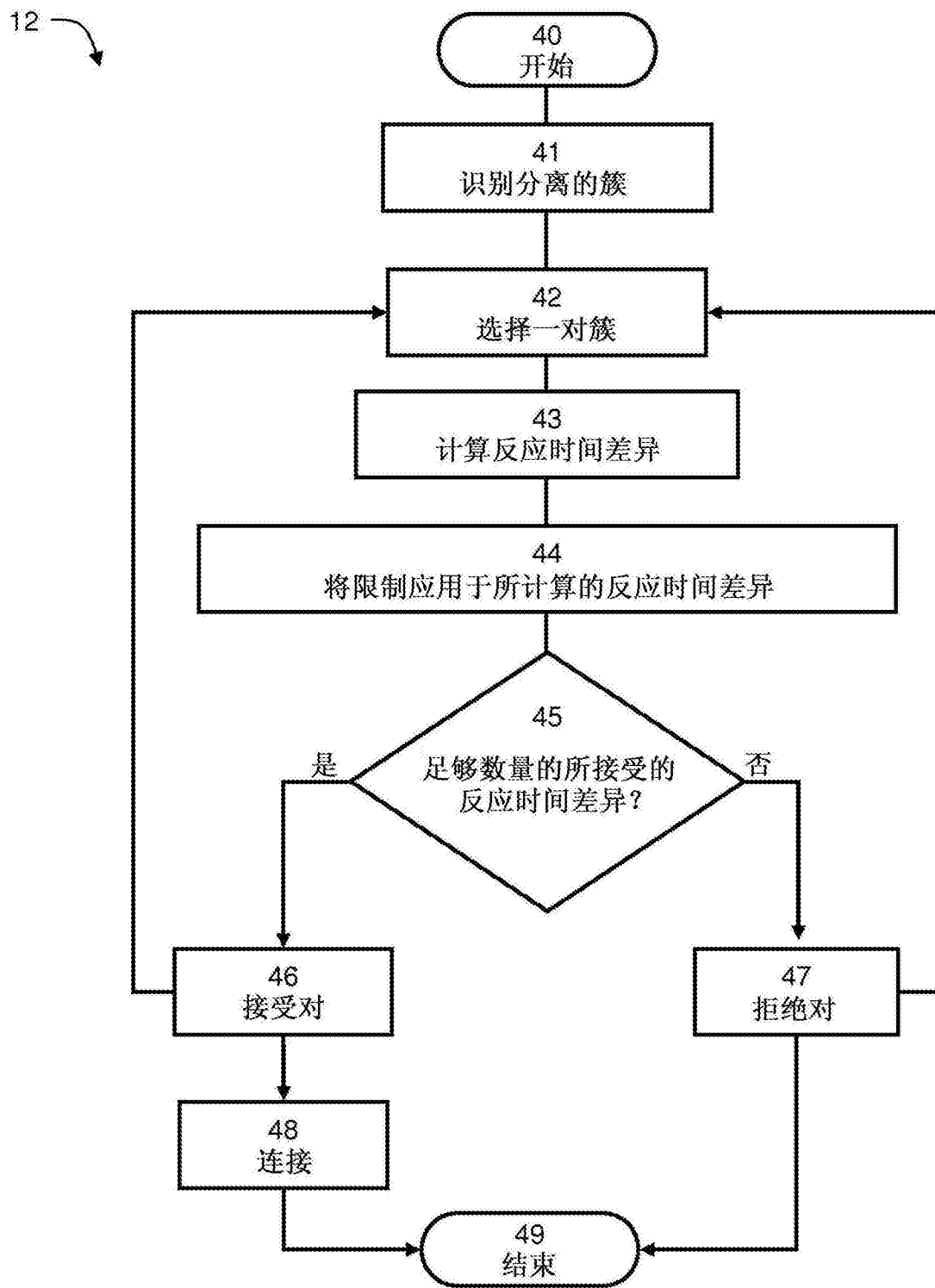


图2A

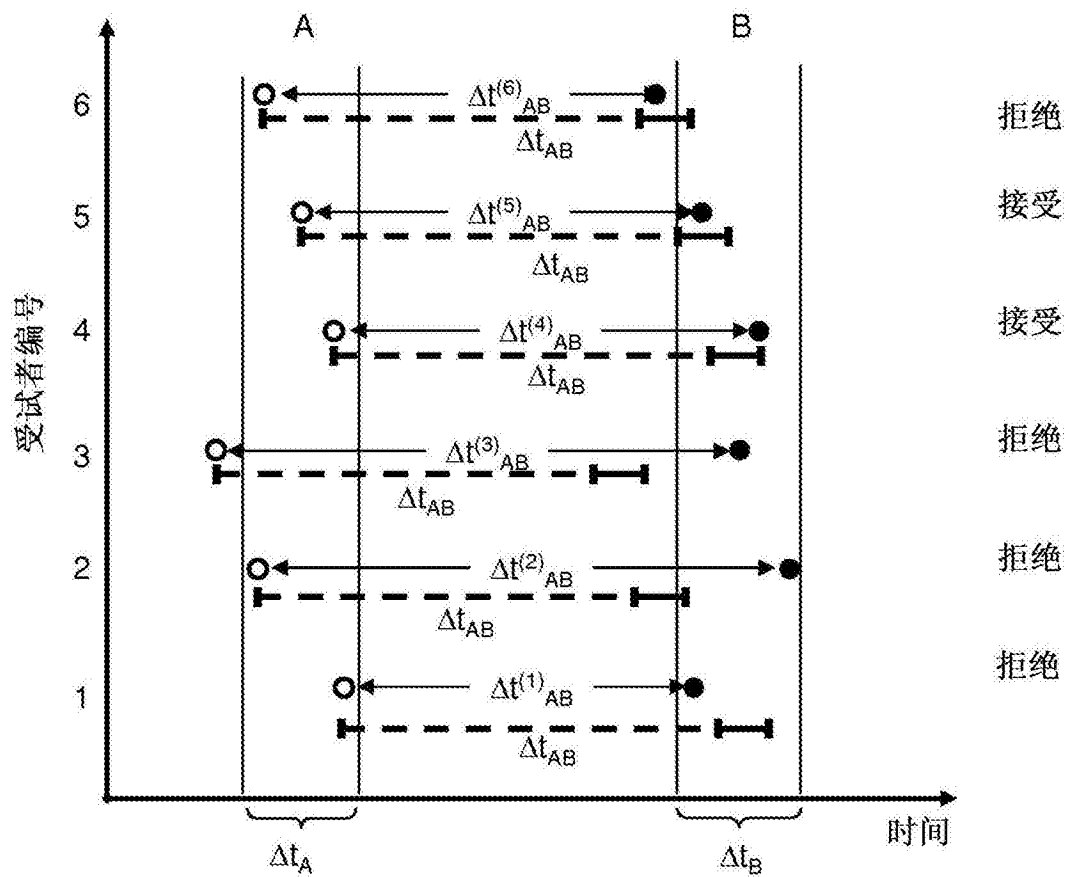


图2B



图2C

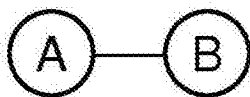


图2D



图2E

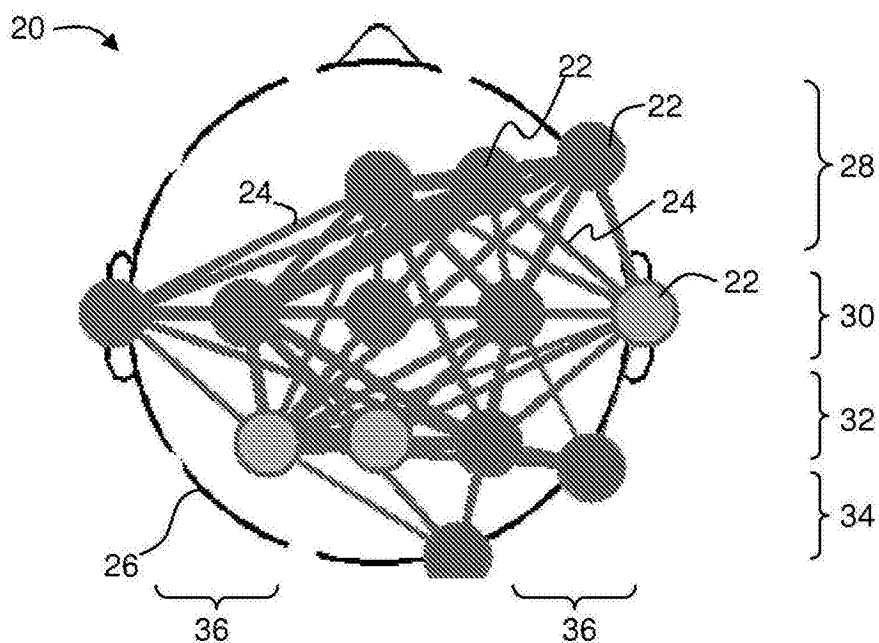


图3



图4

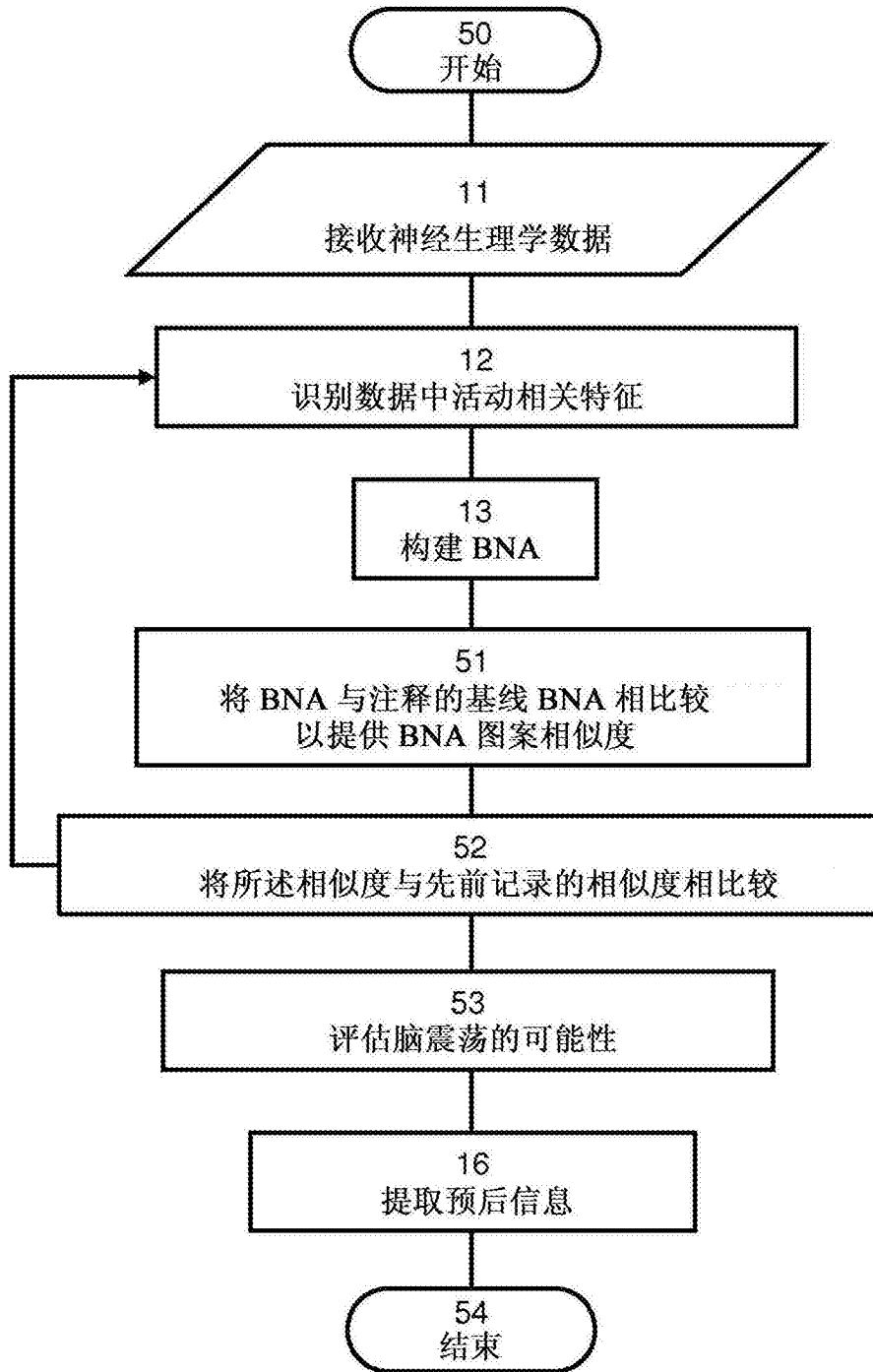


图5

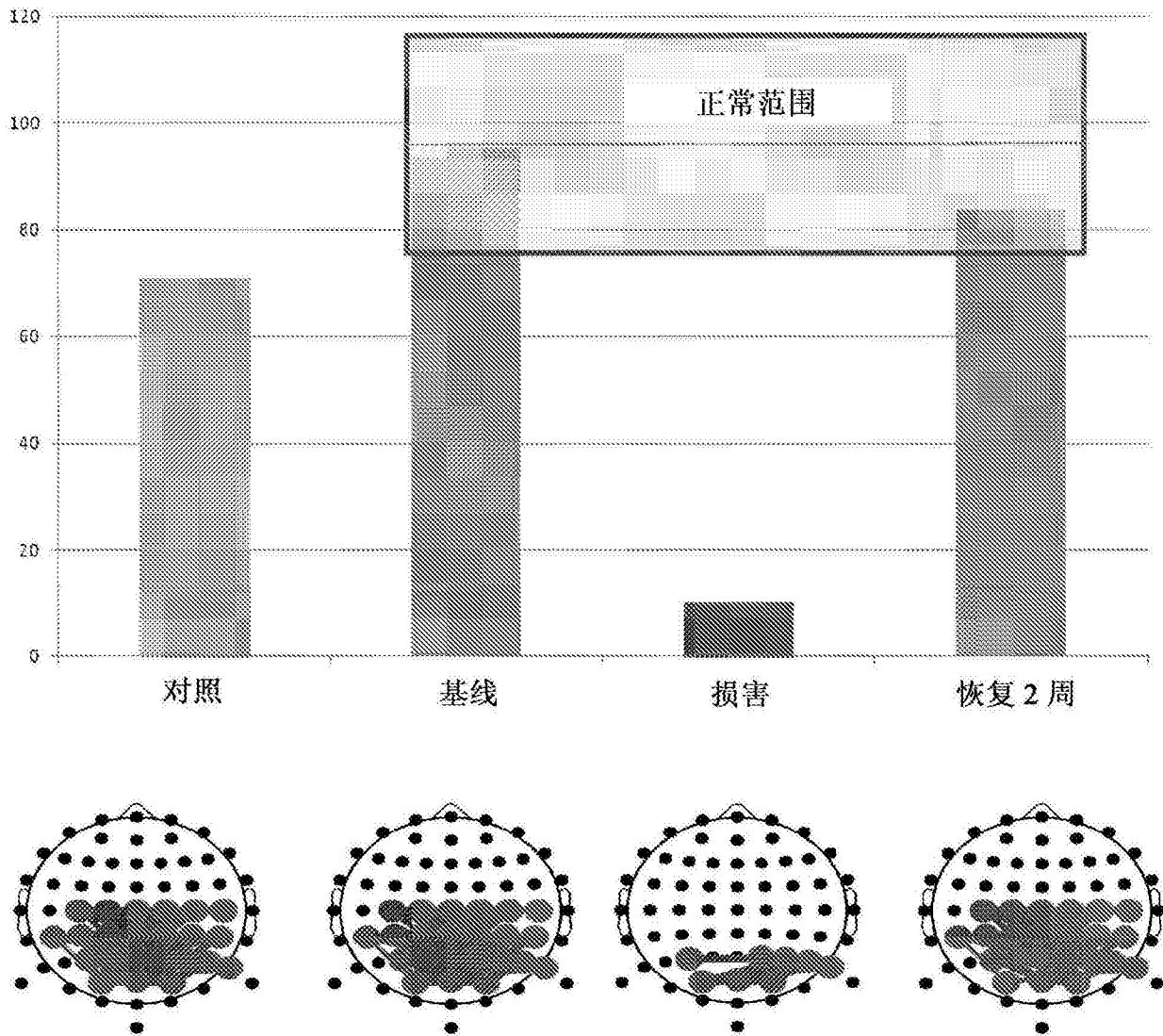


图6A

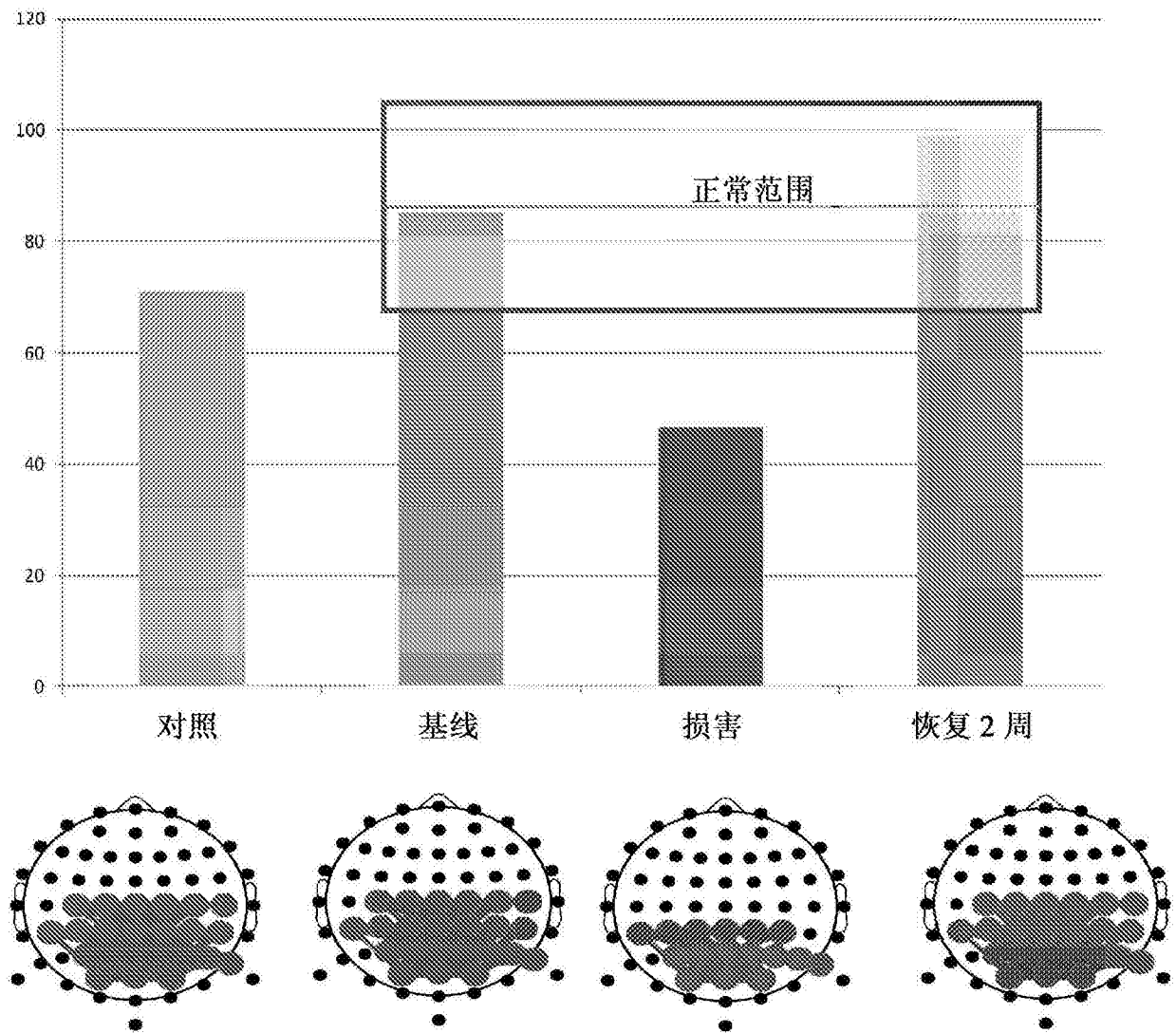


图6B

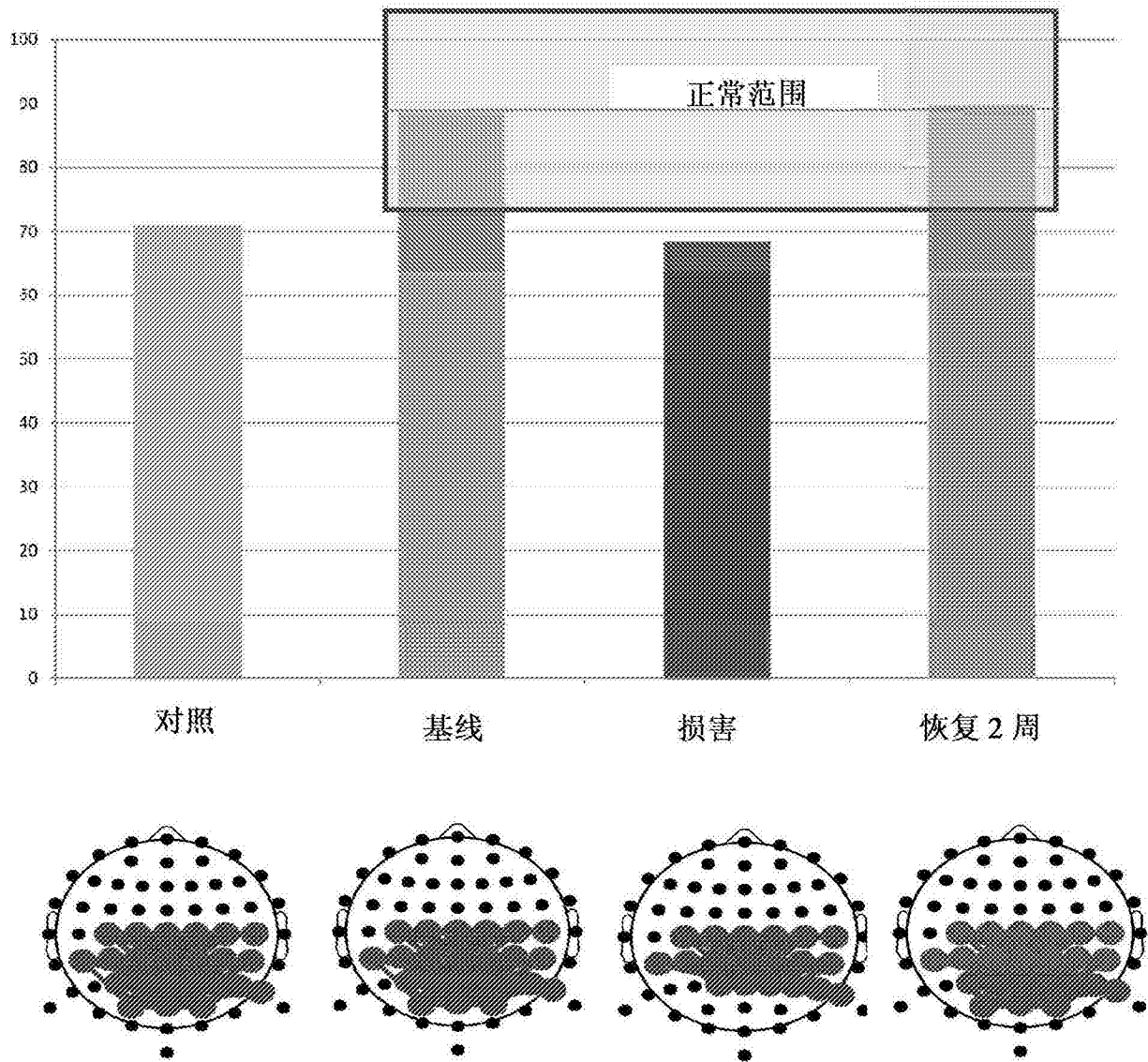


图6C

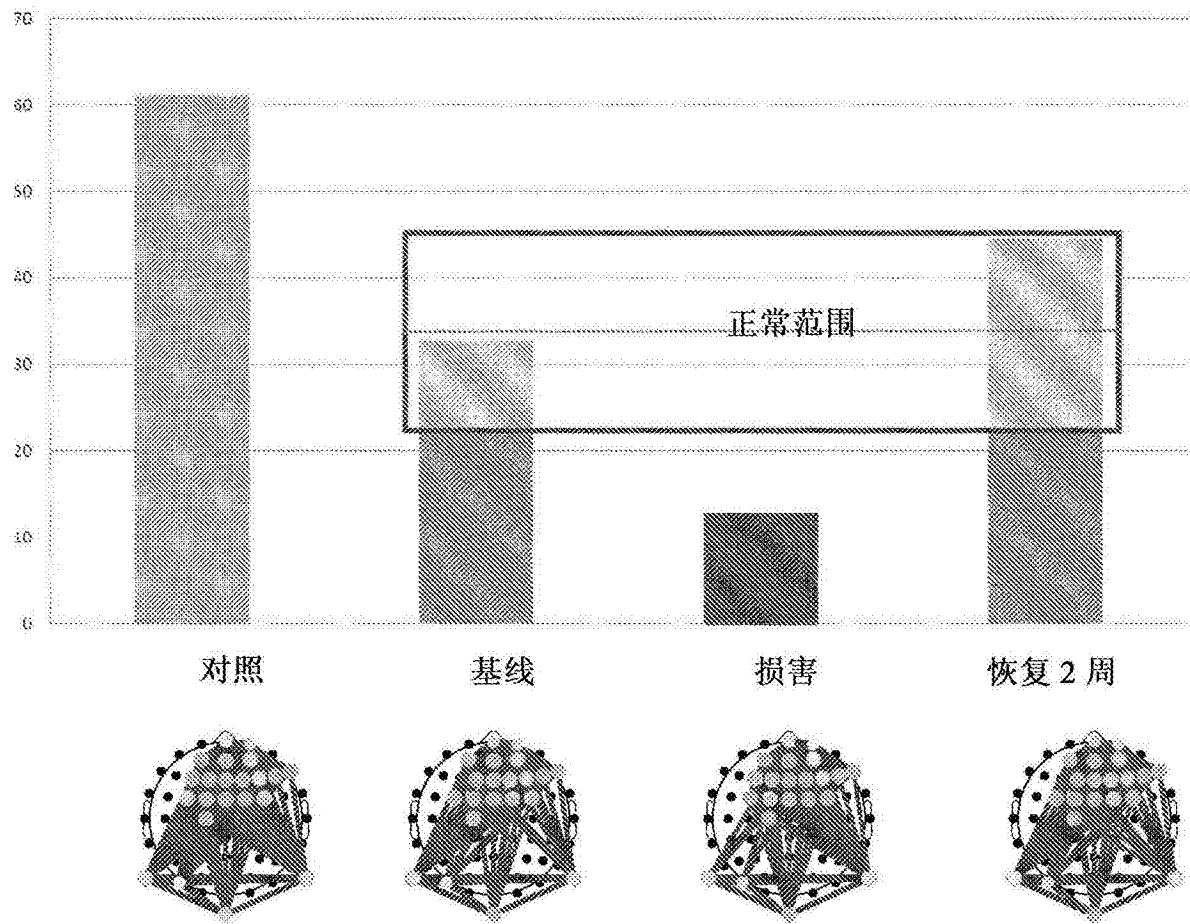


图7A

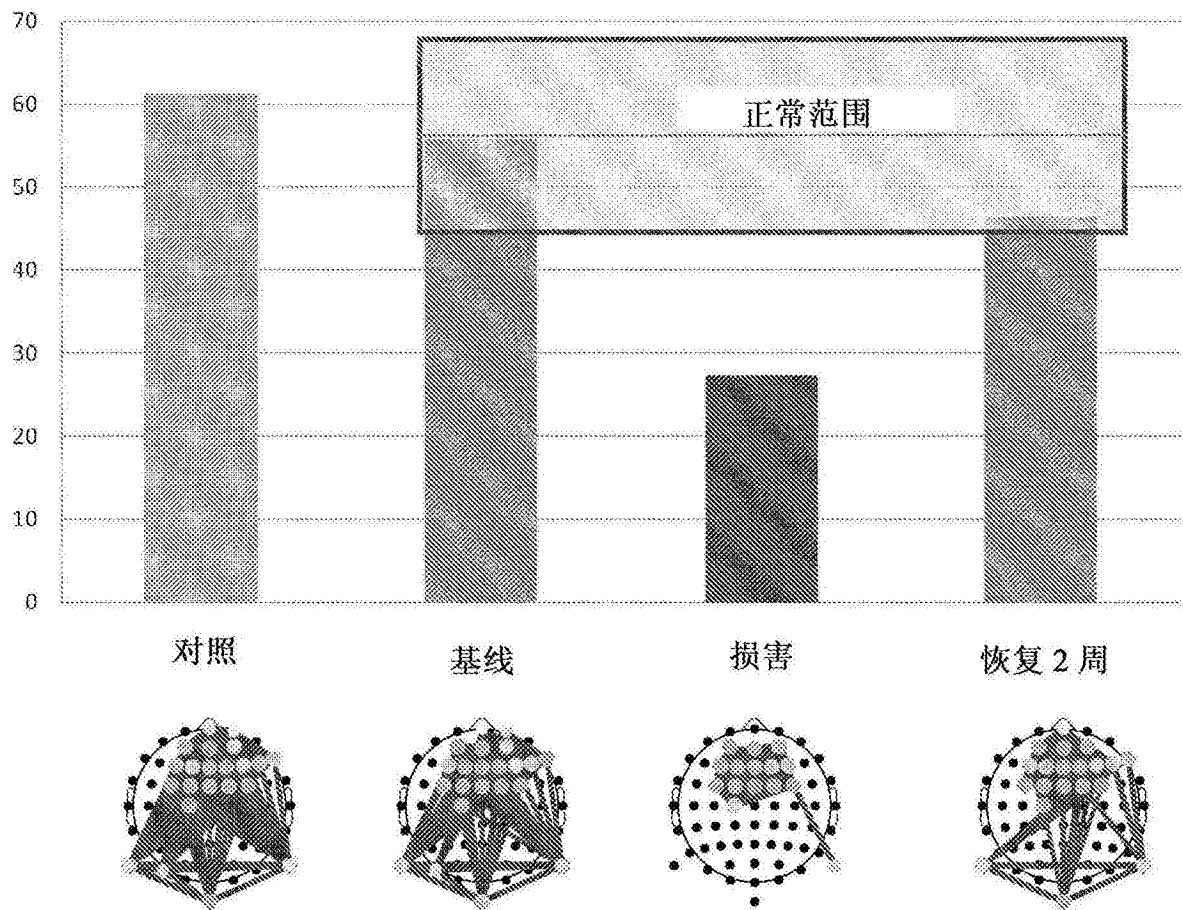


图7B

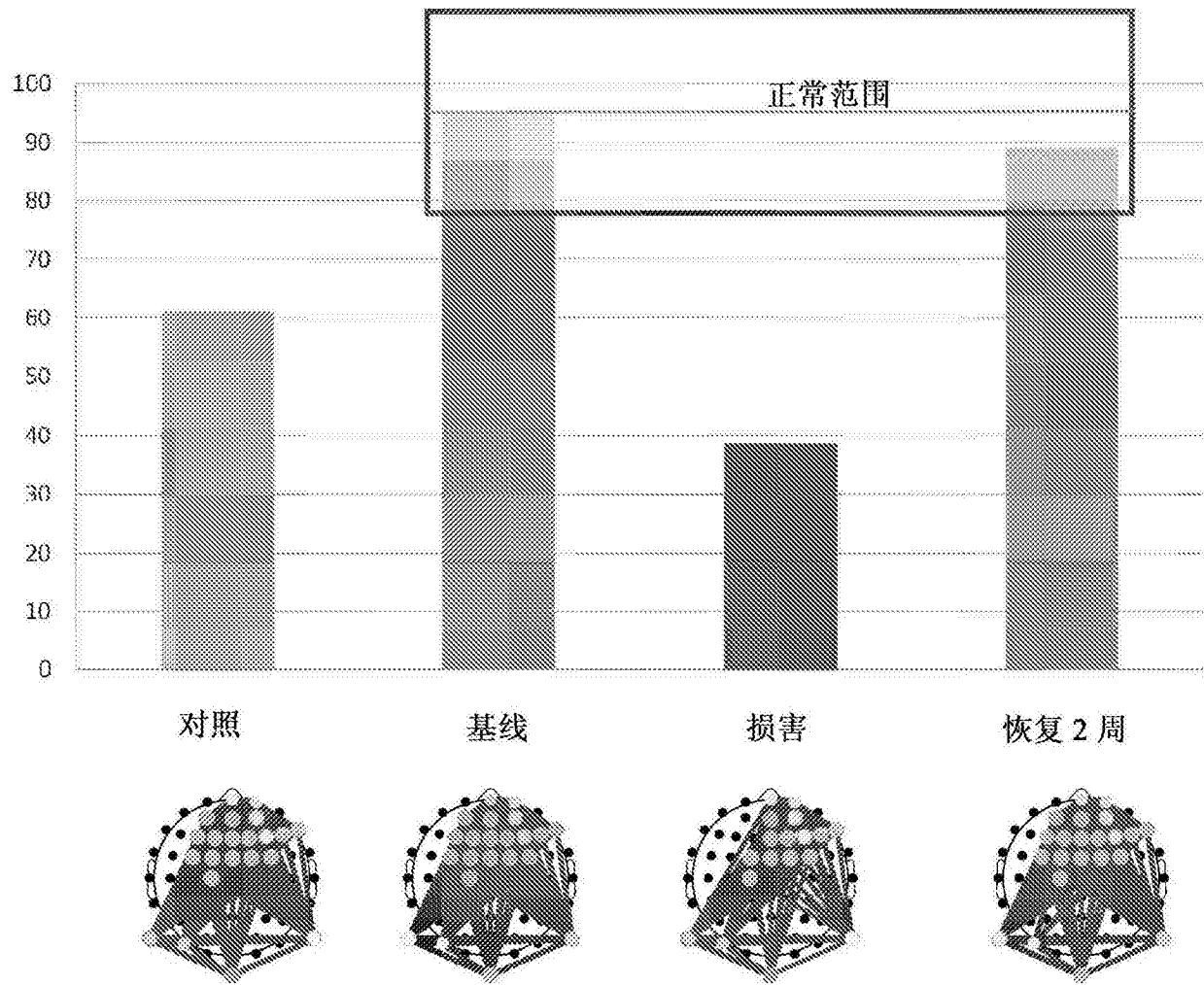


图7C