



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105764407 A

(43)申请公布日 2016.07.13

(21)申请号 201480045570.0

(72)发明人 乌斯玛·萨马达尼

(22)申请日 2014.06.17

(74)专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

(30)优先权数据

61/835,927 2013.06.17 US

61/881,014 2013.09.23 US

61/929,238 2014.01.20 US

代理人 刘成春 王朋飞

(51)Int.Cl.

A61B 3/113(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.02.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/042645 2014.06.17

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/204904 EN 2014.12.24

(71)申请人 纽约大学

地址 美国纽约

申请人 美国退伍军人事务部政府代表

权利要求书11页 说明书59页 附图54页

(54)发明名称

用于评估神经系统和眼科功能以及定位神经系统病变的方法和试剂盒

(57)摘要

本发明提供了方法和试剂盒,其通过追踪个体的眼运动用于检测、筛选、定量或定位脑神经功能或传导降低或受损的病因;定位中枢神经系统病变;检测、诊断或筛选颅内压增高,在脑震荡情况下观察到的中枢神经系统生理的压力或破坏;或检测、诊断、监测特征为颅内压增高或脑震荡的疾病或病症的进展或筛选所述疾病或病症。

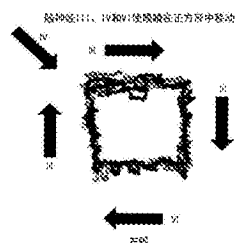


图 1A

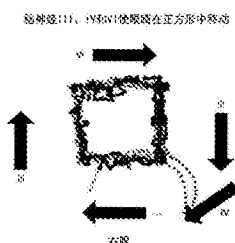


图 1B

1. 一种用于定位个体中枢神经系统病变的方法,其包括:
 - (a)追踪所述个体的双眼的眼运动;
 - (b)分析所述个体的双眼的眼运动;
 - (c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动进行比较;
 - (d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体;以及
 - (e)定位所述中枢神经系统病变。
2. 如权利要求1所述的方法,其中获得至少约100,000个眼位置样本。
3. 如权利要求1所述的方法,其中追踪响应视觉刺激的眼运动。
4. 如权利要求1所述的方法,其中追踪眼运动约30秒至约500秒的时间。
5. 如权利要求1所述的方法,其中通过生成一段时间内代表瞳孔反射瞬时角的两个分量(水平水平、垂直垂直)的数对(x,y)值并绘制其图谱,来比较所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动。
6. 如权利要求1所述的方法,其中通过由视觉刺激生成反映行进轨迹的基本上类似箱子的图来比较所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动。
7. 如权利要求1所述的方法,其中识别具有第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体,包括识别在常量的钟形曲线外围具有非共轭性量度的个体。
8. 一种诊断个体中枢神经系统病变的方法,其包括:
 - a)追踪所述个体的双眼的眼运动;
 - b)分析所述个体的双眼的眼运动;
 - c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动比较;以及
 - d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。
9. 如权利要求8所述的方法,其中获得至少约100,000个眼位置样本。
10. 如权利要求8所述的方法,其中追踪响应视觉刺激的眼运动。
11. 如权利要求8所述的方法,其中追踪眼运动约30秒至约500秒的时间。
12. 如权利要求8所述的方法,其中通过生成一段时间内代表瞳孔反射瞬时角的两个分量(水平垂直)的数对(x,y)值并绘制其图谱,来比较所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动。
13. 如权利要求8所述的方法,其中通过由视觉刺激生成反映行进轨迹的基本上类似箱子的图来比较所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动。
14. 如权利要求8所述的方法,其中识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体包括识别具有z分数大于2的个体。
15. 一种用于检测、诊断、监测以颅内压增高为特征的疾病或病症的进展或筛选所述疾病或病症的方法,其包括:
 - a)追踪所述个体的双眼的眼运动;
 - b)分析所述个体的双眼的眼运动;
 - c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动比较;以及
 - d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。
16. 如权利要求15所述的方法,其中以颅内压增高为特征的疾病或病症选自下组:创伤、脑血管意外(CVA)、动脉瘤、血管病变、肿瘤、感染过程、炎症性疾病、静脉回流破坏、假

瘤、脑积水或自发性疾病。

17. 一种试剂盒,其用于诊断或定位个体中中枢神经系统病变,以检测或筛选脑神经功能或传导降低或受损,以检测、诊断或筛选颅内压增高,或以检测、诊断、监测以颅内压增高为特征的疾病或病症的进展或筛选所述疾病或病症,所述试剂盒包括:追踪眼运动的装置,用于分析眼运动追踪数据的一个或多个工具,以及说明书。

18. 一种用于评估个体且在其上存储指令的非暂时性计算机可读介质,当通过硬件处理器执行时所述指令进行如下:

- a)接收关于所述个体的眼运动的数据;
- b)分析所述个体的眼运动数据;
- c)将所述个体的第一只眼的运动数据与所述个体的第二只眼的运动数据比较;以及
- d)识别第一只眼的运动显著不同于第二只眼的运动的个体。

19. 一种用于评估个体眼运动的共轭性或非共轭性以及聚散障碍的方法,其包括:

- a)追踪所述个体的双眼的运动;
- b)分析所述个体的双眼的运动;
- c)将所述个体的第一只眼的运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与所述个体的第二只眼的运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标进行比较;
- d)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的所有x坐标之间的差的和,或者提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的y坐标之间的差的和,或者两者均提供;以及,任选地
- e)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和。

20. 如权利要求19所述的方法,其中相比于在健康对照中或基于一个或多个健康对照的参考值中或基于测试之前某一时间的个体的参考值中第一只眼相比第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和,第一只眼相比第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和至少50%。

21. 如权利要求19所述的方法,其中进行所述追踪眼运动共120秒或以上。

22. 如权利要求19所述的方法,其中获得100,000或以上个眼位置样本。

23. 如权利要求19所述的方法,其中将所述个体的第一只眼的运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与所述个体的第二只眼的运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标进行比较,包括绘制数对(x,y)值的图谱。

24. 如权利要求19所述的方法,其中提供第一只眼相比第二只眼在整个测试时间的所有x坐标之间的差的和,或者提供第一只眼相比第二只眼在整个测试时间的y坐标之间的差的和,或者两者均提供,包括按如下计算总方差:

$$\text{Var}_{\text{Tot}} = \text{Var}_x + \text{Var}_y.$$

25. 一种用于诊断个体中特征在于或以非共轭凝视或斜视为特征的疾病的方法,其包括:

- a)追踪所述个体的双眼的运动;
- b)分析所述个体的双眼的运动;

c)将所述个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与所述个体的第二只眼的眼运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标进行比较;

d)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的所有x坐标之间的差的和,或者提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的y坐标之间的差的和,或者两者均提供;以及,任选地

e)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和。

26.如权利要求25所述的方法,其中所述疾病选自下组:创伤、脑积水、脱髓鞘、炎症、感染、退行性疾病、肿瘤/副肿瘤综合征、代谢疾病,包括糖尿病,或血管破裂如中风,出血或动脉瘤形成,以及眼科疾病。

27.如权利要求26所述的方法,其中所述眼科疾病选自斜视、结膜炎、眼肌麻痹和眼损伤。

28.一种用于评估和定量个体中枢神经系统完整性的方法,其包括:

a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

b)分析所述个体的双眼的眼运动;

c)将所述个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与所述个体的第二只眼的眼运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标进行比较;

d)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的所有x坐标之间的差的和,或者提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的y坐标之间的差的和,或者两者均提供;以及,任选地

e)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和。

29.一种用于检测、监测特征在于非共轭凝视或斜视的疾病或病症的进展或筛选所述疾病或病症的方法,其包括:

a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

b)分析所述个体的双眼的眼运动;

c)将所述个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与所述个体的第二只眼的眼运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标进行比较;

d)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的所有x坐标之间的差的和,或者提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的y坐标之间的差的和,或者两者均提供;以及,任选地

e)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和。

30.如权利要求29所述的方法,其中所述疾病选自下组:创伤、脑积水、脱髓鞘、炎症、感染、退行性疾病、肿瘤/副肿瘤综合征,代谢疾病,包括糖尿病,或血管破裂如中风,出血或动脉瘤形成,以及眼科疾病。

31.如权利要求29所述的方法,其中所述眼科疾病选自斜视、结膜炎、眼肌麻痹和眼损伤。

32.一种用于定量非共轭凝视或斜视的程度的方法,其包括:

- a)追踪所述个体的双眼的眼运动;
- b)分析所述个体的双眼的眼运动;
- c)将所述个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与所述个体的第二只眼的眼运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标进行比较;
- d)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的所有x坐标之间的差的和,或者提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的y坐标之间的差的和,或者两者均提供;以及,任选地
- e)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和。

33.一种试剂盒,其用于检测、筛选或定量非共轭凝视或斜视,用于诊断个体中特征为非共轭凝视或斜视的疾病,用于检测、监测个体中特征为非共轭凝视或斜视的疾病或病症的进展或用于筛选所述疾病或病症,或用于定量非共轭凝视或斜视的程度,所述试剂盒包括:追踪眼运动的装置,其包含用于分析眼运动追踪数据的一个或多个工具。

34.一种用于评估个体凝视的共轭性且在其上存储指令的非暂时性计算机可读介质,当通过硬件处理器执行时,所述指令进行如下:

- a)接收关于所述个体双眼的眼运动数据;
- b)分析所述个体双眼的眼运动数据;
- c)将所述个体的第一只眼的眼运动数据与所述个体的第二只眼的眼运动数据进行比较;以及
- d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。

35.如权利要求16所述的用于评估个体凝视的共轭性且在其上存储指令的非暂时性计算机可读介质,当通过硬件处理器执行指令时,所述指令还进行如下:

- a)将所述个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与所述个体的第二只眼的眼运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标进行比较;
- b)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的所有x坐标之间的差的和,或者提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的y坐标之间的差的和,或者两者均提供;以及,任选地
- c)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和。

36.一种用于评估或定量个体中结构性和非结构性创伤性脑损伤的方法,其包括:

- a)追踪所述个体的至少一只眼的眼运动;
- b)分析所述个体的至少一只眼的眼运动;
- c)将所述个体的至少一只眼的眼运动与正常或平均眼运动进行比较;以及,任选地
- d)计算所述个体的至少一只眼的眼运动相对于正常或平均眼运动的标准偏差或p值。

37.如权利要求36所述的方法,其中追踪并分析所述个体的双眼的眼运动。

38.如权利要求36所述的方法,其中收集所述个体的一只眼或双眼的眼位置的x和y坐标。

39.如权利要求36所述的方法,其中追踪所述眼运动至少约100秒或以上。

40.如权利要求36所述的方法,其中将所述个体的至少一只眼的眼运动与正常或平均

眼运动进行比较包括,将所述个体的至少一只眼的眼运动与所述个体的另一只眼的眼运动进行比较,或包括将所述个体的至少一只眼的眼运动与一个或多个其他个体或对照的眼睛的眼运动进行比较。

41.如权利要求36所述的方法,其中将所述个体的至少一只眼的眼运动与正常或平均眼运动进行比较包括,将所述个体的双眼的眼运动与一个或多个其他个体或对照的一只眼或双眼的眼运动进行比较。

42.如权利要求36所述的方法,其中所述追踪、分析和比较包括收集瞳孔位置的原始x和y笛卡尔坐标,标准化原始x和y笛卡尔坐标,并通过肉眼对数据进行分类。

43.如权利要求36所述的方法,其中所述分析和比较包括计算选自下组的一个或多个个别度量:

$$L.varYtop = Var(\bar{y}_{1,average\ k=1..5,1}) \quad (13)$$

$$R.varYtop = Var(\bar{y}_{2,average\ k=1..5,1}) \quad (14)$$

$$L.varXrit = Var(\bar{x}_{1,average\ k=1..5,2}) \quad (15)$$

$$R.varXrit = Var(\bar{x}_{2,average\ k=1..5,2}) \quad (16)$$

$$L.varYbot = Var(\bar{y}_{1,average\ k=1..5,3}) \quad (17)$$

$$R.varYbot = Var(\bar{y}_{2,average\ k=1..5,3}) \quad (18)$$

$$L.varXlef = Var(\bar{x}_{1,average\ k=1..5,4}) \quad (19)$$

$$R.varXlef = Var(\bar{x}_{2,average\ k=1..5,4}) \quad (20)$$

$$L.varTotal = Average(Var(\bar{x}_{1,average\ k=1..5}) + Var(\bar{y}_{1,average\ k=1..5})) \quad (21)$$

$$R.varTotal = Average(Var(\bar{x}_{2,average\ k=1..5}) + Var(\bar{y}_{2,average\ k=1..5})) \quad (22)$$

$$L.SkewTop = Skew(\bar{y}_{1,average\ k=1..5,1}) \quad (27)$$

$$R.SkewTop = Skew(\bar{y}_{2,average\ k=1..5,1}) \quad (28)$$

$$L.SkewRit = Skew(\bar{x}_{1,average\ k=1..5,2}) \quad (29)$$

$$R.SkewRit = Skew(\bar{x}_{2,average\ k=1..5,2}) \quad (30)$$

$$L.SkewBot = Skew(\bar{y}_{1,average\ k=1..5,3}) \quad (31)$$

$$R.SkewBot = Skew(\bar{y}_{2,average\ k=1..5,3}) \quad (32)$$

$$L.SkewLef = Skew(\bar{x}_{1,average\ k=1..5,4}) \quad (33)$$

$$R.SkewLef = Skew(\bar{x}_{2,average\ k=1..5,4}) \quad (34)$$

L.S

$$R.SkewTopNorm = SkewNorm(\bar{y}_{2,average\ k=1..5,1}) \quad (38)$$

$$L.SkewRitNorm = SkewNorm(\bar{x}_{1,average\ k=1..5,2}) \quad (39)$$

$$R.SkewRitNorm = SkewNorm(\bar{x}_{2,average\ k=1..5,2}) \quad (40)$$

$$L.SkewBotNorm = SkewNorm(\bar{y}_{1,average\ k=1..5,3}) \quad (41)$$

$$R.SkewBotNorm = SkewNorm(\bar{y}_{2,average\ k=1..5,3}) \quad (42)$$

$$L.SkewLeftNorm = SkewNorm(\bar{x}_{1,average\ k=1,3,4}) \quad (43)$$

$$R.SkewLeftNorm = SkewNorm(\bar{x}_{2,average\ k=1,3,4}) \quad (44)$$

$$BoxHeight_{j,k} = \bar{y}_{j,k,1} - \bar{y}_{j,k,3} \quad (45)$$

$$BoxWidth_{j,k} = \bar{x}_{j,k,2} - \bar{x}_{j,k,4} \quad (46)$$

$$AspectRatio_{j,k} = \frac{BoxHeight_{j,k}}{BoxWidth_{j,k}} \quad (47)$$

$$BoxArea_{j,k} = BoxHeight_{j,k} \times BoxWidth_{j,k} \quad (48)$$

$$Conj\ var\ X_{top} = \frac{\sum (\hat{x}_1)^2 - 0}{\sum \hat{x}_1}, \quad (57)$$

$$Conj\ var\ X_{rit} = \frac{\sum (\hat{x}_2)^2 - 0}{\sum \hat{x}_2}, \quad (58)$$

$$Conj\ var\ X_{bot} = \frac{\sum (\hat{x}_3)^2 - 0}{\sum \hat{x}_3}, \quad (59)$$

$$Conj\ var\ X_{lef} = \frac{\sum (\hat{x}_4)^2 - 0}{\sum \hat{x}_4}, \quad (60)$$

$$Conj\ var\ Y_{top} = \frac{\sum (\hat{y}_1)^2 - 0}{\sum \hat{y}_1}, \quad (61)$$

$$Conj\ var\ Y_{rit} = \frac{\sum (\hat{y}_2)^2 - 0}{\sum \hat{y}_2}, \quad (62)$$

$$Conj\ var\ Y_{bot} = \frac{\sum (\hat{y}_3)^2 - 0}{\sum \hat{y}_3}, \quad (63)$$

$$Conj\ var\ Y_{rit} = \frac{\sum (\hat{y}_4)^2 - 0}{\sum \hat{y}_4}, \quad (64)$$

$$Conj\ Corr\ XY_{top} = \frac{\sum \hat{x}_1 \hat{y}_1}{\sum \hat{x}_1 - 1}, \quad (65)$$

$$Conj\ Corr\ XY_{rit} = \frac{\sum \hat{x}_2 \hat{y}_2}{\sum \hat{x}_2 - 1}, \quad (66)$$

$$Conj\ Corr\ XY_{bot} = \frac{\sum \hat{x}_3 \hat{y}_3}{\sum \hat{x}_3 - 1}, \quad (67)$$

$$Conj\ Corr\ XY_{lef} = \frac{\sum \hat{x}_4 \hat{y}_4}{\sum \hat{x}_4 - 1} \quad (68)$$

44.如权利要求36所述的方法,其中所述分析和比较包括计算选自下组的一个或多个个别度量:L高度、L宽度、L面积、L varXrit、L varXlef、L varTotal、R高度、R宽度、R面积、R varYtop、R varXrit、R varXlef、R varTotal、Conj varX、Conj varXrit、Conj varXbot、Conj varXlef和Conj varYlef。

45.如权利要求36所述的方法,其中所述结构性和非结构性创伤性脑损伤是脑震荡或次级脑震荡。

46.一种用于诊断个体中特征在于或以结构性和非结构性创伤性脑损伤为特征的疾病

的方法,其包括:

- a)追踪所述个体的至少一只眼的眼运动;
- b)分析所述个体的至少一只眼的眼运动;
- c)将所述个体的至少一只眼的眼运动与正常或平均眼运动进行比较;以及,任选地
- d)计算所述个体的至少一只眼的眼运动相对于正常或平均眼运动的标准偏差或p值。

47.如权利要求46所述的方法,其中追踪并分析所述个体的双眼的眼运动。

48.如权利要求46所述的方法,其中收集个体的一只眼或双眼的眼位置的x和y坐标。

49.如权利要求46所述的方法,其中追踪所述眼运动至少约100秒或以上。

50.如权利要求46所述的方法,其中将所述个体的至少一只眼的眼运动与正常或平均眼运动进行比较包括,将所述个体的至少一只眼的眼运动与所述个体的另一只眼的眼运动进行比较,或将所述个体的至少一只眼的眼运动与一个或多个其他个体或对照的眼睛的眼运动进行比较。

51.如权利要求46所述的方法,其中将所述个体的至少一只眼的眼运动与正常或平均眼运动进行比较,其包括将所述个体的双眼的眼运动与一个或多个其他个体或对照的一只眼或双眼的眼运动进行比较。

52.如权利要求46所述的方法,其中所述追踪、分析和比较包括收集瞳孔位置的原始x和y笛卡尔坐标,标准化原始x和y笛卡尔坐标,并通过肉眼对数据进行分类。

53.如权利要求46所述的方法,其中所述分析和比较包括计算选自下组的一个或多个个别度量:

$$L.varYtop = Var(\bar{y}_{1,average \ k=1:3,1}) \quad (13)$$

$$R.varYtop = Var(\bar{y}_{2,average \ k=1:3,1}) \quad (14)$$

$$L.varXrit = Var(\bar{x}_{1,average \ k=1:3,2}) \quad (15)$$

$$R.varXrit = Var(\bar{x}_{2,average \ k=1:3,2}) \quad (16)$$

$$L.varYbot = Var(\bar{y}_{1,average \ k=1:3,3}) \quad (17)$$

$$R.varYbot = Var(\bar{y}_{2,average \ k=1:3,3}) \quad (18)$$

$$L.varXlef = Var(\bar{x}_{1,average \ k=1:3,4}) \quad (19)$$

$$L.varXlef = Var(\bar{x}_{2,average \ k=1:3,4}) \quad (20)$$

$$L.varTotal = Average (Var(\bar{x}_{1,average \ k=1:3}) + Var(\bar{y}_{1,average \ k=1:3})) \quad (21)$$

$$R.varTotal = Average (Var(\bar{x}_{2,average \ k=1:3}) + Var(\bar{y}_{2,average \ k=1:3})) \quad (22)$$

$$L.SkewTop = Skew(\bar{y}_{1,average \ k=1:3,1}) \quad (27)$$

$$R.SkewTop = Skew(\bar{y}_{2,average \ k=1:3,1}) \quad (28)$$

$$L.SkewRit = Skew(\bar{x}_{1,average \ k=1:3,2}) \quad (29)$$

$$R.SkewRit = Skew(\bar{x}_{2,average \ k=1:3,2}) \quad (30)$$

$$L.SkewBot = Skew(\bar{y}_{1,average \ k=1:3,3}) \quad (31)$$

$$R.SkewBot = Skew(\bar{y}_{2,average \ k=1:3,3}) \quad (32)$$

$$L.SkewLef = Skew(\bar{x}_{1,average \ k=1:3,4}) \quad (33)$$

$$R.SkewLef = Skew(\bar{x}_{2,average\ k=1:3,4}) \quad (34)$$

$$SkewNorm(\bar{x}_{j,k,l}) = \frac{Skew(\bar{x}_{j,k,l})}{\sigma_{\bar{x}_{j,k,l}}}, \quad (35)$$

$$SkewNorm(\bar{y}_{j,k,l}) = \frac{Skew(\bar{y}_{j,k,l})}{\sigma_{\bar{y}_{j,k,l}}}, \quad (36)$$

$$L.SkewTopNorm = SkewNorm(\bar{y}_{1,average\ k=1:3,1}) \quad (37)$$

$$R.SkewTopNorm = SkewNorm(\bar{y}_{2,average\ k=1:3,1}) \quad (38)$$

$$L.SkewRitNorm = SkewNorm(\bar{x}_{1,average\ k=1:3,2}) \quad (39)$$

$$R.SkewRitNorm = SkewNorm(\bar{x}_{2,average\ k=1:3,2}) \quad (40)$$

$$L.SkewBotNorm = SkewNorm(\bar{y}_{1,average\ k=1:3,3}) \quad (41)$$

$$R.SkewBotNorm = SkewNorm(\bar{y}_{2,average\ k=1:3,3}) \quad (42)$$

$$L.SkewLefNorm = SkewNorm(\bar{x}_{1,average\ k=1:3,4}) \quad (43)$$

$$R.SkewLefNorm = SkewNorm(\bar{x}_{2,average\ k=1:3,4}) \quad (44)$$

$$BoxHeight_{j,k} = \bar{y}_{j,k,1} - \bar{y}_{j,k,3} \quad (45)$$

$$BoxWidth_{j,k} = \bar{x}_{j,k,2} - \bar{x}_{j,k,4} \quad (46)$$

$$AspectRatio_{j,k} = \frac{BoxHeight_{j,k}}{BoxWidth_{j,k}} \quad (47)$$

$$BoxArea_{j,k} = BoxHeight_{j,k} \times BoxWidth_{j,k} \quad (48)$$

$$Conj\ var\ X_{top} = \frac{\sum (\hat{x}_1)^2 - 0}{\sum \hat{x}_1}, \quad (57)$$

$$Conj\ var\ X_{rit} = \frac{\sum (\hat{x}_2)^2 - 0}{\sum \hat{x}_2}, \quad (58)$$

$$Conj\ var\ X_{bot} = \frac{\sum (\hat{x}_3)^2 - 0}{\sum \hat{x}_3}, \quad (59)$$

$$Conj\ var\ X_{lef} = \frac{\sum (\hat{x}_4)^2 - 0}{\sum \hat{x}_4}, \quad (60)$$

$$Conj\ var\ Y_{top} = \frac{\sum (\hat{y}_1)^2 - 0}{\sum \hat{y}_1}, \quad (61)$$

$$Conj\ var\ Y_{rit} = \frac{\sum (\hat{y}_2)^2 - 0}{\sum \hat{y}_2}, \quad (62)$$

$$Conj\ var\ Y_{bot} = \frac{\sum (\hat{y}_3)^2 - 0}{\sum \hat{y}_3}, \quad (63)$$

$$Conj\ var\ Y_{rit} = \frac{\sum (\hat{y}_4)^2 - 0}{\sum \hat{y}_4}, \quad (64)$$

$$Conj\ Corr\ XY_{top} = \frac{\sum \hat{x}_1 \hat{y}_1}{\sum \hat{x}_1 - 1}, \quad (65)$$

$$\text{Conj CorrXYrit} = \frac{\sum x_2 y_2}{\sum x_2 - 1}, \quad (66)$$

$$\text{Conj CorrXYbot} = \frac{\sum x_3 y_3}{\sum x_3 - 1}, \quad (67)$$

$$\text{Conj CorrXYlef} = \frac{\sum x_4 y_4}{\sum x_4 - 1} \quad (68)$$

54. 如权利要求46所述的方法, 其中所述分析和比较包括计算选自下组的一个或多个个别度量: L高度、L宽度、L面积、L varXrit、L varXlef、L varTotal、R高度、R宽度、R面积、R varYtop、R varXrit、R varXlef、R varTotal、Conj varX、Conj varXrit、Conj varXbot、Conj varXlef和Conj varYlef。

55. 如权利要求46所述的方法, 其中所述结构性和非结构性创伤性脑损伤是脑震荡或次级脑震荡。

56. 一种用于评估或定量个体中结构性和非结构性创伤性脑损伤或诊断个体中特征在于或以结构性和非结构性创伤性脑损伤为特征的疾病的方法, 其包括:

- a) 追踪所述个体的至少一只眼的眼运动;
- b) 收集瞳孔位置的原始x和y笛卡尔坐标;
- c) 标准化原始x和y笛卡尔坐标; 以及
- d) 计算一个或多个个别度量。

57. 如权利要求56所述的方法, 其中追踪并分析所述个体的双眼的眼运动。

58. 如权利要求56所述的方法, 其中收集所述个体的双眼的瞳孔位置的x和y坐标。

59. 如权利要求56所述的方法, 其中追踪所述眼运动至少约100秒或以上。

60. 如权利要求56所述的方法, 其中所述个别度量选自下组:

$$L.\text{varYtop} = \text{Var}(\bar{y}_1, \text{average } k=1:3,1) \quad (13)$$

$$R.\text{varYtop} = \text{Var}(\bar{y}_2, \text{average } k=1:3,1) \quad (14)$$

$$L.\text{varXrit} = \text{Var}(\bar{x}_1, \text{average } k=1:3,2) \quad (15)$$

$$R.\text{varXrit} = \text{Var}(\bar{x}_2, \text{average } k=1:3,2) \quad (16)$$

$$L.\text{varYbot} = \text{Var}(\bar{y}_1, \text{average } k=1:3,3) \quad (17)$$

$$R.\text{varYbot} = \text{Var}(\bar{y}_2, \text{average } k=1:3,3) \quad (18)$$

$$L.\text{varXlef} = \text{Var}(\bar{x}_1, \text{average } k=1:3,4) \quad (19)$$

$$R.\text{varXlef} = \text{Var}(\bar{x}_2, \text{average } k=1:3,4) \quad (20)$$

$$L.\text{varTotal} = \text{Average}(\text{Var}(\bar{x}_1, \text{average } k=1:3) + \text{Var}(\bar{y}_1, \text{average } k=1:3)) \quad (21)$$

$$R.\text{varTotal} = \text{Average}(\text{Var}(\bar{x}_2, \text{average } k=1:3) + \text{Var}(\bar{y}_2, \text{average } k=1:3)) \quad (22)$$

$$L.\text{SkewTop} = \text{Skew}(\bar{y}_1, \text{average } k=1:3,1) \quad (27)$$

$$R.\text{SkewTop} = \text{Skew}(\bar{y}_2, \text{average } k=1:3,1) \quad (28)$$

$$L.\text{SkewRit} = \text{Skew}(\bar{x}_1, \text{average } k=1:3,2) \quad (29)$$

$$R.\text{SkewRit} = \text{Skew}(\bar{x}_2, \text{average } k=1:3,2) \quad (30)$$

$$L.SkewBot = Skew(\hat{y}_{1,average\ k=1:5,3}) \quad (31)$$

$$R.SkewBot = Skew(\hat{y}_{2,average\ k=1:5,3}) \quad (32)$$

$$L.SkewLef = Skew(\hat{x}_{1,average\ k=1:5,4}) \quad (33)$$

$$R.SkewLef = Skew(\hat{x}_{2,average\ k=1:5,4}) \quad (34)$$

$$SkewNorm(\hat{x}_{j,k,l}) = \frac{Skew(\hat{x}_{j,k,l})}{\sigma_{\hat{x}_{j,k,l}}}, \quad (35)$$

$$SkewNorm(\hat{y}_{j,k,l}) = \frac{Skew(\hat{y}_{j,k,l})}{\sigma_{\hat{y}_{j,k,l}}}, \quad (36)$$

$$L.SkewTopNorm = SkewNorm(\hat{y}_{1,average\ k=1:5,1}) \quad (37)$$

$$R.SkewTopNorm = SkewNorm(\hat{y}_{2,average\ k=1:5,1}) \quad (38)$$

$$L.SkewRitNorm = SkewNorm(\hat{x}_{1,average\ k=1:5,2}) \quad (39)$$

$$R.SkewRitNorm = SkewNorm(\hat{x}_{2,average\ k=1:5,2}) \quad (40)$$

$$L.SkewBotNorm = SkewNorm(\hat{y}_{1,average\ k=1:5,3}) \quad (41)$$

$$R.SkewBotNorm = SkewNorm(\hat{y}_{2,average\ k=1:5,3}) \quad (42)$$

$$L.SkewLefNorm = SkewNorm(\hat{x}_{1,average\ k=1:5,4}) \quad (43)$$

$$R.SkewLefNorm = SkewNorm(\hat{x}_{2,average\ k=1:5,4}) \quad (44)$$

$$BoxHeight_{j,k} = \hat{y}_{j,k,1} - \hat{y}_{j,k,3} \quad (45)$$

$$BoxWidth_{j,k} = \hat{x}_{j,k,2} - \hat{x}_{j,k,4} \quad (46)$$

$$AspectRatio_{j,k} = \frac{BoxHeight_{j,k}}{BoxWidth_{j,k}} \quad (47)$$

$$BoxArea_{j,k} = BoxHeight_{j,k} \times BoxWidth_{j,k} \quad (48)$$

$$Conj\ var\ X_{top} = \frac{\sum (\hat{x}_1)^2 - 0}{\sum \hat{x}_1}, \quad (57)$$

$$Conj\ var\ X_{rit} = \frac{\sum (\hat{x}_2)^2 - 0}{\sum \hat{x}_2}, \quad (58)$$

$$Conj\ var\ X_{bot} = \frac{\sum (\hat{x}_3)^2 - 0}{\sum \hat{x}_3}, \quad (59)$$

$$Conj\ var\ X_{lef} = \frac{\sum (\hat{x}_4)^2 - 0}{\sum \hat{x}_4}, \quad (60)$$

$$Conj\ var\ Y_{top} = \frac{\sum (\hat{y}_1)^2 - 0}{\sum \hat{y}_1}, \quad (61)$$

$$Conj\ var\ Y_{rit} = \frac{\sum (\hat{y}_2)^2 - 0}{\sum \hat{y}_2}, \quad (62)$$

$$Conj\ var\ Y_{bot} = \frac{\sum (\hat{y}_3)^2 - 0}{\sum \hat{y}_3}, \quad (63)$$

$$\text{Conj varYrit} = \frac{\sum (\hat{y}_4)^2 - 0}{\sum \hat{y}_4}, \quad (64)$$

$$\text{Conj CorrXYtop} = \frac{\sum \hat{x}_1 \hat{y}_1}{\sum \hat{x}_1 - 1}, \quad (65)$$

$$\text{Conj CorrXYrit} = \frac{\sum \hat{x}_2 \hat{y}_2}{\sum \hat{x}_2 - 1}, \quad (66)$$

$$\text{Conj CorrXYbot} = \frac{\sum \hat{x}_3 \hat{y}_3}{\sum \hat{x}_3 - 1}, \quad (67)$$

$$\text{Conj CorrXYlef} = \frac{\sum \hat{x}_4 \hat{y}_4}{\sum \hat{x}_4 - 1}, \quad (68)$$

61. 如权利要求21所述的方法, 其中所述个别度量选自下组: L高度、L宽度、L面积、L varXrit、L varXlef、L varTotal、R高度、R宽度、R面积、R varYtop、R varXrit、R varXlef、R varTotal、Conj varX、Conj varXrit、Conj varXbot、Conj varXlef和Conj varYlef。

62. 如权利要求56所述的方法, 其中所述结构性和非结构性创伤性脑损伤是脑震荡或次级脑震荡。

63. 一种用于检测、筛选或定量个体中结构性和非结构性创伤性脑损伤的试剂盒, 其包括: 追踪眼运动的装置, 用于分析眼运动追踪数据例如算法或计算机程序的一个或多个工具, 以及说明书。

64. 一种用于评估或定量个体中结构性和非结构性创伤性脑损伤或诊断个体中特征在于或以结构性和非结构性创伤性脑损伤为特征的疾病且在其上存储指令的非暂时性计算机可读介质, 当通过硬件处理器执行时, 所述指令进行如下:

- a) 接收关于所述个体的一只眼或双眼的眼运动的数据;
- b) 分析所述个体的一只眼或双眼的眼运动数据;
- c) 将所述个体的一只眼或双眼的眼运动数据与正常或平均眼运动比较; 以及, 任选地
- d) 计算所述个体的一只眼或双眼的眼运动相对于正常或平均眼运动的标准偏差或p值。

65. 如权利要求64所述的用于评估或定量个体中结构性和非结构性创伤性脑损伤或诊断个体中特征在于或以结构性和非结构性创伤性脑损伤为特征的疾病且在其上存储指令的非暂时性计算机可读介质, 当通过硬件处理器执行时, 所述指令还进行如下:

- a) 追踪所述个体的至少一只眼的眼运动;
- b) 收集瞳孔位置的原始x和y笛卡尔坐标;
- c) 标准化原始x和y笛卡尔坐标; 以及
- d) 计算一个或多个个别度量。

用于评估神经系统和眼科功能以及定位神经系统病变的方法和试剂盒

技术领域

[0001] 本发明涉及用于评估脑神经II、III、IV和VI的生理功能,筛选、诊断和定量颅内压增高的程度、小脑幕疝、脑震荡、正常压脑积水、颅后窝占位效应(mass effect)、视神经病、神经退行性疾病,以及诊断、定位和监测颅内病变和疾病过程进展的方法和试剂盒。本发明还涉及用于评估或定量凝视或斜视共轭性或非共轭性,筛选、诊断和评估特征在于此或以此为特征的神经疾病的方法和试剂盒。此外,本发明涉及用于评估或定量结构性和非结构性创伤性脑损伤,及筛选、诊断和评估其的方法和试剂盒。

背景技术

[0002] 眼运动追踪

[0003] 自动化眼运动追踪已用于营销和广告研究、瘫痪个体的辅助装置和视频游戏的研发。所述装置的空间校准需要个体具有相对完整的眼运动性,这意味着脑神经II(视神经)、III(动眼神经)、IV(滑车神经)和VI(外展神经)的功能及其相关神经核以及充分的脑功能能够启动用于校准的认知和意志力。利用校准的眼运动追踪来检测认知功能障碍,其继发于温和的外伤性脑损伤后的轴突剪切(Lee et al.,Brain research.2011;1399:59-65; Contreras et al.,Brain Research 2011;1398:55-63 and Maruta et al.,The Journal of Head Trauma Rehabilitation 2010;25(4):293-305)。

[0004] 其他人也已经成功地证明了眼运动数据的临床应用(Lee et al.,Brain Research.2011;1399:59-65;Contreras et al.,Brain Research 2011;1398:55-63; Maruta et al.,The Journal of Head Trauma Rehabilitation 2010;25(4):293-305)。Trojano et al.,J Neurol 2012(在线发表,在出版前)最近描述了最低程度意识和长期的植物人群体中未校准的眼运动测定。从来自11个健康对照个体中的报告数据评价了慢性意识紊乱,而不是颅内压的急剧变化。在60Hz而不是500Hz对眼运动进行采样,这有效地100倍地降低了这些数据的指数,并且报道了没有空间校准的数据的这些组之间正确的(on-target)定位和偏离目标的(off-target)定位的差异。而且,他们使用了以准周期性方式移动的静态刺激物。

[0005] 颅内压增高

[0006] 如果未经治疗,由于脑积水、脑损伤、中风或占位病变引起的颅内压(ICP)急剧增高会导致永久的神经损伤或死亡。脑积水,全球最常见的小儿神经外科病症,作为理解ICP增高的影响的模型已经对其进行了深入研究。在大约公元前400年,希波克拉底首次描述了与脑积水有关的视觉障碍和复觉(Aronyk,Neurosurg Clin N Am.1993;4(4):599-609)。1860年Albrecht von Graefe描述了视神经乳头水肿、视神经盘水肿以及与ICP增高相关(Pearce,European neurology 2009;61(4):244-249)。在后放射影像学年代,视神经和视神经盘(脑神经II)和眼能动性(脑神经III、IV和VI)的急性和慢性病理在脑积水的儿童中进行了良好表征(Dennis et al.,Arch Neurol.Oct 1981;38(10):607-615;Zeiner et

al., Childs Nerv Syst. 1985;1(2):115-122 和 Altintas et al., Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology=Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2005;243(12):1213-1217)。在经治疗的脑积水患者中视野可能损伤(Zeiner et al., Childs Nerv Syst. 1985;1(2):115-122), 相对于治疗后状态, 急性脑积水儿童中闪光诱发反应存在增强的潜在因素(Sjostrom et al., Childs Nerv Syst. 1995;11(7):381-387)。在一些急性脑积水患者中, 临床上眼能动性的明显破坏可能先于计算机断层(CT)扫描发现(Tzekov et al., Pediatric Neurosurgery 1991;17(6):317-320 和 Chou et al., Neurosurgery Clinics of North America 1999;10(4):587-608)。

[0007] 数个潜在的机制可能促成由于脑积水导致的脑神经功能障碍。由于视神经(II)可以用检眼镜检查直接可视化和用超声波间接可视化, 因此对其的分析最常见。视神经水肿比眼底变化出现的更早, 并在 ICP 增高的治疗后消散(Gangemi et al., Neurochirurgia 1987;30(2):53-55)。在兔模型中, 不过 30 分钟, 波动升高的神经压力就会导致轴突运输以及视神经受损(Balaratnasingam et al., Brain Research 2011;1417:67-76)。轴浆流停滞和神经内局部缺血可能发生在暴露于慢性 ICP 增高的视神经内(Lee et al., Current Neurology and Neuroscience Reports. Feb 23 2012)。

[0008] 目前, 颅内压增高的诊断依赖于历史、健康体检、放射影像成像以及可能地对蛛网膜下腔或通过分流器(shunt)或显示装置配置的插管针头(cannulated needle tap)与其连接的结构直接侵入性评估。对于受试者而言评价视神经乳头水肿的瞳孔化学扩张是不愉快的, 其依赖于检查者的经验并且其使瞳孔映像的进一步检查模糊。视神经乳头水肿不一定是脑积水的敏感标记, 且在一项研究中其出现在有分流障碍(shunt malfunction)的 14% 的患者中(Nazir et al., J Aapos 2009;13(1):63-66), 与脑神经 III 和 IV 相比, 这与脑神经 II 的相对短的颅内过程相一致。假设蛛网膜下腔的划分是用于解释视神经乳头水肿出现在 ICP 未增高的患者中, 而没有出现在 ICP 增高的患者中的原因(Killer et al., Clinical&Experimental Ophthalmology 2009;37(5):444-447)。

[0009] 眼运动的共轭性

[0010] 可以想象, 空间校准过程可掩盖眼能动性中的缺陷。如果眼运动中存在持久的和可复制的弱点, 则由于校准过程, 摄影机可能将眼睛在向着其弱点方向移动的能力解释为在其方向全部可能的运动范围。也就是说, 如果指示个体观看一个位置但持续地只移动到中途, 则当追踪随后的眼运动时校准过程可能会考虑这一点, 并将至中途点的运动解释为在正常运动的全范围内发生。如果在校准期间一只眼睛只会使其中途作为目标, 而另一只眼睛完全在目标上, 则当一只随着另一只进行一半眼运动时, 摄影机可将两只眼解释为一起运动。因此双眼空间校准可能会妨碍非共轭凝视的检测, 除非使用分视设备(dichoptic apparatus)单独校准每只眼睛(Schotter, et al., PLoS One, 2012;7:e35608)。

[0011] 共轭凝视是双眼同时同向的运动。认为通过以下四种不同的机制来控制共轭凝视: 扫视系统, 允许自愿方向的凝视; 寻求系统, 允许个体跟随运动的物体; 视动系统, 恢复凝视, 而不管外界的运动; 以及前庭眼反射系统(VOR系统), 校正头部运动以保持世界的稳定视觉图像。

[0012] 非共凝视或斜视是眼睛不能一起在同一方向上转动。眼睛正常的协调运动产生共

视凝视,其中眼睛与双眼三维视觉一致。不一致导致这一视觉损失。使用固定在不同点上的每只眼的视轴,如果两个图像非常紧密对准,则通常产生复视(或视觉重影)或并且复视可被认为是模糊图像。但是,如果来自较弱眼的图像由较高的皮质中心压制,则仅存在一个具有视敏度损失的图像(或模糊图像)。病理通常位于动眼肌中或其神经通路中,所述神经通路包括内侧纵束、脑桥旁正中网状结构、延髓网状结构、上丘或脑神经III、IV或VI或它们的核心。

[0013] 通常由初级保健医生、神经学家、眼科医师、神经外科医师、急诊医学医生和创伤外科医生进行眼运动共轭性评估,以快速评估整体神经系统功能。在稳定的患者中,眼科医师和神经学家进行更详细的检查,以评估眼睛的排列,如遮盖试验和希施贝格角膜反射试验。用于评估双眼共轭性的其他测试包括Titmus家蝇试验(Titmus House Fly test)、Lang's立体试验、Hess屏、红色过滤器试验(red-filter test)、Maddox杆评估和Lancaster红-绿色测试。在可能不太与检验员合作的幼儿中,双眼凝视共轭性可能只用简单的算法评估,例如在设定的轨迹运动跟随目标(Cavezian,et al.,Res Dev Disabil.,2010;31:1102-1108)。当这样的试验连同神经眼科和身体评估一起进行时,可以很好的精确度定位神经损害和定量眼运动性缺陷。尽管有这种能力,但由于需要受过训练的从业者来管理他们、对高级设备的需求和许多神经系统紊乱的紧迫性,这些测试通常也没有用于紧急设置。

[0014] 使用需要将线圈植入到球结膜的磁性探测线圈技术在灵长类动物中进行用于研究目的的双眼凝视共轭性评估(Schultz,et al.,J Neurophysiol.,2013;109:518-545)。该技术首先是由Fuchs和Robinson在1966年描述(Fuchs,et al.,J Appl Physiol.,1966;21:1068-1070),并且搭配使用专门为追踪眼运动而设计的巩膜探测线圈也可在人类中进行。

[0015] 实验上,使用需要严格固定头部的Bouis眼睛记录仪(oculometer)在空间上校准眼运动追踪(Bach,et al.,J Neurosci Methods,1983;9:9-14)表明虽然都完成了阅读任务,但相对于成年人,健康7岁幼儿在眼睛飞快扫视期间已增加眼运动的非共轭性(Bucci,et al.,Vision Res.,2006;46:457-466)。可使用分视设备进行阅读期间对共轭性的研究,其中对个人眼睛进行空间上分别校准并呈现刺激以分别评估运动用于同时比较彼此(Schotter,et al.,PLoS One,2012;7:e35608)。

[0016] 脑损伤

[0017] 与脑损伤后果研究相关的问题之一,是这样的损伤在病因、解剖后遗症以及生理和心理影响方面的异质性。损伤的病因影响解剖后遗症,且其范围从总体机制如加速/减速和冲击到潜在更深入的机制如钝器撞击和穿透性创伤。一些损伤机制导致能使用常规影像学检查如MRI和CT扫描来显现的大脑结构变化,而其他受伤似乎是放射影像学上正常的。

[0018] 加速/减速损伤可能导致结构上明显的冲击伤/对冲性损伤(contrecoup injury)和结构上不太明显的弥漫性轴索损伤(DAI)(Cecil,et al.,Journal of Neurosurgery,1998;88:795-801)。加速/减速也被认为是脑震荡的可能机制之一,其是民用放射影像学上正常脑损伤最常见的形式(Bayly,et al.,Journal of Neurotrauma,2005;22:845-856;Daneshvar,et al.,Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America,2011;22:683-700)。脑震荡是脑损伤,通过常规放射影像成像如计算机断层(CT)扫描,在不存在结构异常时,很多时候是由钝性撞击造成(McCrory,et al.,The Physician

and Sports Medicine,2009;37:141-159)。脑震荡可能包括神经功能的瞬时损失或破坏。术语“次级脑震荡(subconcussion)”可用于描述不存在神经功能的瞬时损失或破坏的脑损伤后遗症。脑震荡和次级脑震荡以及冲击性损伤可称为“非结构性”脑损伤。

[0019] 冲击性损伤类似于钝性撞击脑损伤,这两种可能与放射影像学上明显的脑水肿和颅内出血相关联,但是冲击性损伤导致的水肿发作可能是更快的和更严重的,且有临床血管痉挛的可能性更大(Armonda,et al.,Neurosurgery,2006;59:1215-1225)。冲击性损伤经常是放射影像学上非常正常的,但轻度或中度冲击性损伤与创伤后应激紊乱和其他认知功能障碍密切相关(Cernak,et al.,The Journal of Trauma,2001;50:695-706)。创伤性脑损伤的实际原因疑似是多因素的,并经常导致DAI(Leung,et al.,Mol Cell Biomech,2008;5:155-168)。由爆炸引起的压力变化而导致的冲击波撞击脑结构和非脑结构(Courtney,et al.,Medical Hypotheses,2009;72:76-83;Bauman,et al.,Journal of Neurotrauma,2009;26:841-860)。冲击性损伤通过几种机制撞击大脑:原发性脑损伤,归因于冲击波引起的直接撞击大脑的大气压力的变化;继发性损伤,由撞击头部的冲击引起的运动物体导致;以及三级损伤,由受害者跌倒时撞击头部或被推至实体物造成(Warden,The Journal of Head Trauma Rehabilitation,2006;21:398-402)。

[0020] 钝性撞击和穿透性创伤可导致弥漫性损伤和病灶性损伤。一种机制,通过该机制病灶性脑损伤导致神经损伤,是皮质扩散性抑制(Hartings,et al.,Journal of Neurotrauma,2009;26:1857-1866),目前其被认为是仅使用侵入性手段可测量的。

[0021] 脑损伤可能与短期的后遗症包括头痛和记忆力问题,和更长期的问题包括痴呆、帕金森病和运动神经元疾病相关(Daneshvar,et al.,Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America,2011;22:683-700)。脑震荡和轻度冲击性损伤可能与创伤后应激紊乱和认知功能障碍相关(Taber,et al.,The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences,2006;18:141-145)。脑震荡的临床试验显示较差的试验可靠性(Broglio,et al.,Journal of Athletic Training,2007;42:509-514),因此,脑震荡仍是诊断,因其难以检测,所以难以治疗。

[0022] 创伤性脑损伤可以通过多种机制影响眼运动,包括直接压迫脑神经、脑神经创伤、脑神经核创伤和核上冲击(supranuclear impacts)。

[0023] 很多情况下外伤导致颅内压增高。如果未经治疗,由于脑损伤引起的颅内压(ICP)急剧增高会导致永久的神经损伤或死亡。在大约公元前400年,希波克拉底首次描述了复视及其他与ICP增高相关的视觉障碍(Aronyk,Neurosurg Clin N Am.1993;4(4):599-609)。1860年Albrecht von Graefe描述了视神经乳头水肿及其与ICP增高相关(Pearce,European neurology 2009;61(4):244-249)。在后放射影像学年代,视神经和视神经盘和眼能动性急性和慢性病理在ICP增高的人中进行了良好表征(Dennis et al.,Arch Neurol.Oct 1981;38(10):607-615;Zeiner et al.,Childs Nerv Syst.1985;1(2):115-122;Altintas et al.,Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology=Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie.2005;243(12):1213-1217)。在一些急性ICP增高个体中,临床上眼能动性的明显破坏可能先于计算机断层(CT)扫描发现(Tzekov et al.,Pediatric Neurosurgery 1991;17(6):317-320和Chou et al.,Neurosurgery Clinics of North America 1999;10

(4):587-608)。

[0024] 数个潜在的机制可能促成由于脑积水导致的脑神经功能障碍。第III神经(动眼神经)可直接受到具有额肿块或颞肿块的颞叶内侧面或弥漫性幕上肿块效应(supratentorial mass effect)的压迫。第VI神经(外展神经)在解剖学上易受桥前池的幕下肿块效应和来自拉伸的脑积水攻击,因为它穿过小脑幕边缘。

[0025] 颅内压增高减缓沿脑神经的轴浆运输(Balarratnasingam, et al., Brain Research, 2011;1417:67-76)。由于视神经(II)可以用检眼镜检查直接可视化和用超声波间接可视化,因此对其的分析最常见。视神经水肿比眼底变化出现的更早,并在ICP增高的治疗后消散(Gangemi et al., Neurochirurgia 1987;30(2):53-55)。在兔模型中,不过30分钟,波动升高的神经压力就会导致轴突运输以及视神经受损(Balaratnasingam et al., Brain Research 2011;1417:67-76)。轴浆流停滞和神经内局部缺血可能发生在暴露于慢性ICP增高的视神经内(Lee et al., Current Neurology and Neuroscience Reports, Feb 23 2012)。在这些影响眼运动性的神经中,滑车神经(IV)具有暴露于最小直径的蛛网膜下腔的最大长度,接着是动眼神经(III),然后是外展神经(VI),并且因此滑车神经(IV)可能最易受到压力引起的麻痹的攻击(Hanson, et al., Neurology, 2004;62:33-36;Adler, et al., Journal of Neurosurgery, 2002;96:1103-1113)。视神经(II)具有与外展神经近似相同的暴露长度(Murali, et al., in Head Injury(ed. Paul Cooper and John Golfinos)(McGraw-Hill, 2000)),并且因此在检眼镜检查上明显的视神经乳头水肿或视神经盘肿胀可能是ICP增高相对晚的指示(Killer, et al., Clinical&Experimental Ophthalmology, 2009;37:444-447;Nazir, et al., J Aapos, 2009;13:62-66)。视神经乳头水肿不一定是导致ICP增高的脑积水的敏感标记,且在一项研究中其出现在有分流障碍(shunt malfunction)的14%的患者中(Nazir, et al., J Aapos, 2009;13:62-66),与脑神经III和IV相比,这与脑神经II的相对短的颅内过程相一致。假设蛛网膜下腔的划分是用于解释视神经乳头水肿出现在ICP未增高的患者中,而没有出现在ICP增高患者中的原因(Killer, et al., Clinical&Experimental Ophthalmology, 2009;37:444-447)。

[0026] 聚散

[0027] 双眼集中在空间单个点的能力需要完整的聚散。有经验的验光师在高达90%的患有冲击或脑震荡引起的“轻度”脑损伤的患者中检测出聚散紊乱(Goodrich et al., Optometry and Vision Science:official publication of the American Academy of Optometry 2013;90:105-112;Szymanowicz et al., Journal of Rehabilitation Research and Development 2012;49:1083-1100;Thiagarajan et al., Ophthalmic Physiol Opt 2011;31:456-468;Ciuffreda et al., Optometry 2007;78:155-161;Kapoor et al., Current Treatment Options in Neurology 2002;4:271-280)。

[0028] 提到的所有出版物、专利申请、专利和其他参考资料通过引用以全文并入,例如申请日为2013年3月25日的专利合作条约第PCT/US2013/033672号申请,和申请日为2013年9月23日的美国第61/881,014号临时申请。此外,材料、方法和实例仅用于说明而不适用于限制。本文中参考资料的引用并不解释为承认这些参考资料是本发明的现有技术。

[0029] 发明概述

[0030] 在第一方面,本发明提供了通过以下方式定位个体中枢神经系统病变的方法:

- [0031] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;
- [0032] b)分析所述个体的双眼的眼运动;
- [0033] c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动进行比较;
- [0034] d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体;以及
- [0035] e)定位所述中枢神经系统病变。
- [0036] 所述病变的特征可为颅内压增高,并且病变可以是例如继创伤、脑血管意外(CVA)、动脉瘤或其他血管病变、恶性或良性肿瘤、感染过程、炎症性疾病、静脉回流破坏、假瘤、神经退行性疾病、脑积水或自发性疾病之后。可以例如通过确定正在经历颅内压增高的脑的一侧而对中枢神经系统病变进行定位。例如通过确定相对于另一侧的脑一侧眼运动的改变、或相对于个体基线眼运动或相对于对照个体眼运动的脑一侧眼运动的改变,可以确定正在经历颅内压增高的脑的一侧。
- [0037] 在第二方面,本发明提供了通过以下方式诊断个体中枢神经系统病变的方法:
- [0038] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;
- [0039] b)分析所述个体的双眼的眼运动;
- [0040] c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动进行比较;以及
- [0041] d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。
- [0042] 所述病变的特征可为颅内压增高,并且病变可以是例如继创伤、脑血管意外(CVA)、动脉瘤或其他血管病变、恶性或良性肿瘤、感染过程、炎症性疾病、静脉回流破坏、假瘤、脑积水或自发性疾病之后。
- [0043] 在第三方面,本发明提供了通过以下方式评估和定量个体中枢神经系统完整性的方法:
- [0044] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;
- [0045] b)分析所述个体的双眼的眼运动;
- [0046] c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动进行比较;以及
- [0047] d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。
- [0048] 在第四方面,本发明提供了通过以下方式检测或筛选个体脑神经功能或传导降低或受损的方法:
- [0049] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;
- [0050] b)分析所述个体的双眼的眼运动;
- [0051] c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动进行比较;以及
- [0052] d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。
- [0053] 脑神经可以是例如II、III、IV或VI的一种或多种。脑神经功能或传导降低或受损可以是单方面的或双方面的,并且可以全部或部分由颅内压增高引起,并且其可以全部或部分由局部或弥漫病变或疾病过程引起。脑神经功能降低可能是由于影响神经本身、其相关神经核或核上输入的病理导致,包括例如影响大脑皮层的病变。
- [0054] 在第五方面,本发明提供了通过以下方式检测、诊断或筛选个体颅内压增高的方

法:

[0055] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

[0056] b)分析所述个体的双眼的眼运动;

[0057] c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动进行比较;以及

[0058] d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。

[0059] 增高的颅内压可以是例如比正常颅内压高10%、20%、30%、50%、100%、200%、300%或以上。

[0060] 在第六方面,本发明提供了通过以下方式检测、诊断、监测以颅内压增高为特征的疾病或病症的进展或筛选该疾病或病症的方法:

[0061] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

[0062] b)分析所述个体的双眼的眼运动;

[0063] c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动进行比较;以及

[0064] d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。

[0065] 以颅内压增高为特征的疾病或病症可以是例如创伤、脑血管意外(CVA)、动脉瘤或其他血管病变、恶性或良性肿瘤、感染过程、炎症性疾病、静脉回流破坏、假瘤、脑积水或自发性疾病。

[0066] 在第七方面,本发明提供了通过以下方式检测、诊断或筛选脑震荡的方法:

[0067] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

[0068] b)分析所述个体的双眼的眼运动;

[0069] c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动进行比较;以及

[0070] d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。

[0071] 在第八方面,本发明提供了通过以下方式检测、诊断或筛选小脑幕疝的方法:

[0072] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

[0073] b)分析所述个体的双眼的眼运动;

[0074] c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动进行比较;以及

[0075] d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。

[0076] 在第九方面,本发明提供了通过以下方式定量正常压脑积水的严重性、用于检测或筛选分流障碍或优化用于治疗正常压脑积水的瓣膜压力的方法:

[0077] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

[0078] b)分析所述个体的双眼的眼运动;

[0079] c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动进行比较;以及

[0080] d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。

[0081] 在第十方面,本发明提供了通过以下方式检测或评价颅后窝占位效应的方法:

[0082] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

[0083] b)分析所述个体的双眼的眼运动;

[0084] c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动比较;以及

[0085] d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。

[0086] 在第十一方面,本发明提供了通过以下方式检测、筛选或诊断妨碍经由视神经盘或视神经传导的紊乱的方法:

[0087] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

[0088] b)分析所述个体的双眼的眼运动;

[0089] c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动进行比较;以及

[0090] d)识别具有第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。

[0091] 在第十二方面,本发明提供了通过以下方式定量整个中枢神经系统损伤程度的方法:

[0092] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

[0093] b)分析所述个体的双眼的眼运动;

[0094] c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动进行比较;以及

[0095] d)识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。

[0096] 中枢神经系统的完整性可通过例如创伤、中风、神经退行性疾病、炎症、感染过程、成瘤过程、血管疾病、自身免疫性疾病、遗传性紊乱或其他病因而受到损伤。本发明的这一方面提供了定量CNS总体损伤程度的方法。本发明的这一方面利用了多于55%的大脑贡献于视力和视敏度的事实。

[0097] 在第十三方面,本发明提供了通过以下方式定量或评估认知完整性的方法:

[0098] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

[0099] b)分析所述个体的双眼的眼运动;

[0100] c)将所述个体的第一只眼的眼运动与所述个体的第二只眼的眼运动进行比较;以及

[0101] d)识别具有第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。

[0102] 在第十四方面,本发明提供了用于检测或筛选脑神经功能或传导降低或受损,用于检测、诊断或筛选颅内压增高,或用于检测、诊断、监测以颅内压增高为特征的疾病或病症的进展,或筛选该疾病或病症的试剂盒,所述试剂盒包括追踪眼运动的装置,用于分析眼运动追踪数据的一个或多个工具(means)例如算法或计算机程序,以及说明书。使用可能包括在该试剂盒中的合适的计算机软件来完成以下内容:进行眼运动观察,测定眼运动观察结果,确定测定值的分布和进行统计学检验。

[0103] 在第十五方面,本发明提供了通过以下方式评估个体眼运动的共轭性或非共轭性的方法:

[0104] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

[0105] b)分析所述个体的双眼的眼运动;

[0106] c)将所述个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与所述个体的第二只眼的眼运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标进行比较;

[0107] d)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的所有x坐标之间的差的和,或者提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的y坐标之间的差的和,或者两者均提供;以及,任选地

[0108] e)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和。

[0109] 在第十六方面,本发明提供了于通过以下方式诊断个体中特征在于或以非共轭凝视或斜视为特征的疾病的方法:

[0110] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

[0111] b)分析所述个体的双眼的眼运动;

[0112] c)将所述个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与所述个体的第二只眼的眼运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标进行比较;

[0113] d)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的所有x坐标之间的差的和,或者提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的y坐标之间的差的和,或者两者均提供;以及,任选地

[0114] e)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和。

[0115] 在一些情况下,所述疾病可以是以下的一种:创伤,脑积水,脱髓鞘,炎症,感染,退行性疾病,肿瘤/副肿瘤综合征,代谢疾病包括糖尿病,或血管破裂如中风,出血或动脉瘤形成。所述疾病还可以是眼科疾病,如结膜炎、眼肌麻痹、眼损伤或其他疾病。在一些情况下,相比于在健康对照中或基于一个或多个健康对照的参考值中或基于该疾病之前某一时间的个体的参考值中第一只眼相比第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和,患有所述疾病的个体具有的第一只眼相比第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和大10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%,或两倍、三倍、四倍、五倍、六倍、八倍、十倍或更多倍。

[0116] 在第十七方面,本发明提供了用于通过以下评估和定量个体中枢神经系统完整性的方法:

[0117] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

[0118] b)分析所述个体的双眼的眼运动;

[0119] c)将所述个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与所述个体的第二只眼的眼运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标进行比较;

[0120] d)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的所有x坐标之间的差的和,或者提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的y坐标之间的差的和,或者两者均提供;以及,任选地

[0121] e)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和。

[0122] 在第十八方面,本发明提供了用于通过以下检测、监测特征在于非共轭凝视或斜视的疾病或病症的进展或筛选所述疾病或病症的方法:

[0123] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

[0124] b)分析所述个体的双眼的眼运动;

[0125] c)将所述个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与所述个体的第二只眼的眼运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标进行比较;

[0126] d)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的所有x坐标之间的差的和,或者提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的y坐标之间的差的和,或者两者均提供;以及,任选地

[0127] e)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和。

[0128] 在一些情况下,所述疾病可以是以下的一种:创伤,脑积水,脱髓鞘,炎症,感染,退行性疾病,肿瘤/副肿瘤综合征,代谢疾病包括糖尿病,或血管破裂如中风,出血或动脉瘤形成。所述疾病还可以是眼科疾病,如结膜炎、眼肌麻痹、眼损伤或其他疾病。在一些情况下,相比于在健康对照中或基于一个或多个健康对照的参考值中或基于该疾病之前某一时间的个体的参考值中第一只眼相比第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和,患有所述疾病的个体具有的第一只眼相比第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和大10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%,或两倍、三倍、四倍、五倍、六倍、八倍、十倍或更多倍。

[0129] 在第十九方面,本发明提供了用于通过以下定量非共轭凝视或斜视的程度的方法:

[0130] a)追踪所述个体的双眼的眼运动;

[0131] b)分析所述个体的双眼的眼运动;

[0132] c)将所述个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与所述个体的第二只眼的眼运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标进行比较;

[0133] d)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的所有x坐标之间的差的和,或者提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的y坐标之间的差的和,或者两者均提供;以及,任选地

[0134] e)提供所述第一只眼相比所述第二只眼在整个测试时间的x坐标之间的差与y坐标之间的差的总和。

[0135] 在第二十方面,本发明提供了用于检测、筛选或定量非共凝视或斜视,用于诊断个体中特征在于非共凝视或斜视的疾病,用于检测、监测个体中特征在于非共凝视或斜视的疾病或病症的进展或用于筛选所述疾病或病症,或用于定量非共凝视或斜视程度的试剂盒,所述试剂盒包括用于追踪眼运动的装置,用于分析眼运动追踪数据的一个或多个工具例如算法或计算机程序,以及说明书。使用可能包括在该试剂盒中的合适的计算机软件来完成以下全部内容:进行眼运动观察,测定眼运动观察结果,确定测定值的分布和进行统计学检验。

[0136] 在第二十一方面,本发明提供通过以下方式评估或定量结构性和非结构性创伤性脑损伤的方法:

[0137] a)追踪所述个体的至少一只眼的眼运动;

[0138] b)分析所述个体的至少一只眼的眼运动;

[0139] c)将所述个体的至少一只眼的眼运动与正常或平均眼运动进行比较;以及,任选地

[0140] d)计算所述个体的至少一只眼的眼运动相对于正常或平均眼运动的标准偏差或p值。

[0141] 在一些情况下,追踪并分析所述个体的双眼的眼运动。在一些情况下,对于所述个体的一只眼或双眼的眼位置的x和y坐标,收集至少约100、500、1000、5000、10,000、50,000、100,000、200,000或以上个眼位置。在一些情况下,眼位置有效地为瞳孔位置。在一些情况下,追踪眼运动约30、60、90、100、120、150、180、200、220、240、270、300、360秒或以上。

[0142] 将所述个体的至少一只眼的眼运动与正常或平均眼运动进行比较的特征可以为,将所述个体的至少一只眼的眼运动与所述个体的另一只眼的眼运动进行比较,或其特征可以为,将所述个体的至少一只眼的眼运动与一个或多个其他个体或对照的眼睛的眼运动进行比较。在一些情况下,将所述个体的至少一只眼的眼运动与正常或平均眼运动进行比较的特征可以为,将所述个体的双眼的眼运动与一个或多个其他个体或对照的一只眼或双眼的眼运动进行比较。

[0143] 在一些情况下,该方法的特征可以为,收集瞳孔位置的原始x和y笛卡尔坐标,标准化原始x和y笛卡尔坐标,并通过肉眼对数据进行分类。

[0144] 该方法的特征还可为计算个别度量,例如,线段平均值(segment mean)、线段中值(segment median)以及线段方差(segment variance)。该方法的特征还可为计算特定度量,例如,

$$[0145] \quad L.varY_{top} = Var(\bar{y}_{1,average \ k=1:5,1}) \quad (13)$$

$$[0146] \quad R.varY_{top} = Var(\bar{y}_{2,average \ k=1:5,1}) \quad (14)$$

$$[0147] \quad L.varX_{rit} = Var(\bar{x}_{1,average \ k=1:5,2}) \quad (15)$$

$$[0148] \quad R.varX_{rit} = Var(\bar{x}_{2,average \ k=1:5,2}) \quad (16)$$

$$[0149] \quad L.varY_{bot} = Var(\bar{y}_{1,average \ k=1:5,3}) \quad (17)$$

$$[0150] \quad R.varY_{bot} = Var(\bar{y}_{2,average \ k=1:5,3}) \quad (18)$$

$$[0151] \quad L.varX_{lef} = Var(\bar{x}_{1,average \ k=1:5,4}) \quad (19)$$

$$[0152] \quad L.varX_{lef} = Var(\bar{x}_{2,average \ k=1:5,4}) \quad (20)$$

$$[0153] \quad L.varTotal = Average(Var(\bar{x}_{1,average \ k=1:5}) + Var(\bar{y}_{1,average \ k=1:5})) \quad (21)$$

$$[0154] \quad R.varTotal = Average(Var(\bar{x}_{2,average \ k=1:5}) + Var(\bar{y}_{2,average \ k=1:5})) \quad (22)$$

[0155] 或线段标准偏差(segment standard deviation)和线段斜率(segment skew),例如,

$$[0156] \quad L.SkewTop = Skew(\bar{y}_{1,average \ k=1:5,1}) \quad (27)$$

$$[0157] \quad R.SkewTop = Skew(\bar{y}_{2,average \ k=1:5,1}) \quad (28)$$

$$[0158] \quad L.SkewRit = Skew(\bar{x}_{1,average \ k=1:5,2}) \quad (29)$$

$$[0159] \quad R.SkewRit = Skew(\bar{x}_{2,average \ k=1:5,2}) \quad (30)$$

$$[0160] \quad L.SkewBot = Skew(\bar{y}_{1,average \ k=1:5,3}) \quad (31)$$

$$[0161] \quad R.SkewBot = Skew(\bar{y}_{2,average \ k=1:5,3}) \quad (32)$$

$$[0162] \quad L.SkewLef = Skew(\bar{x}_{1,average \ k=1,3,4}) \quad (33)$$

$$[0163] \quad R.SkewLef = Skew(\bar{x}_{2,average \ k=1,3,4}) \quad (34)$$

[0164] 或线段标准斜率(segment normalized skew),例如,

$$[0165] \quad SkewNorm(\bar{x}_{j,k,1}) = \frac{Skew(\bar{x}_{j,k,1})}{\sigma_{\bar{x}_{j,k,1}}}, \quad (35)$$

$$[0166] \quad SkewNorm(\bar{y}_{j,k,1}) = \frac{Skew(\bar{y}_{j,k,1})}{\sigma_{\bar{y}_{j,k,1}}}, \quad (36)$$

$$[0167] \quad L.SkewTopNorm = SkewNorm(\bar{y}_{1,average \ k=1,3,1}) \quad (37)$$

$$[0168] \quad R.SkewTopNorm = SkewNorm(\bar{y}_{2,average \ k=1,3,1}) \quad (38)$$

$$[0169] \quad L.SkewRitNorm = SkewNorm(\bar{x}_{1,average \ k=1,3,2}) \quad (39)$$

$$[0170] \quad R.SkewRitNorm = SkewNorm(\bar{x}_{2,average \ k=1,3,2}) \quad (40)$$

$$[0171] \quad L.SkewBotNorm = SkewNorm(\bar{y}_{1,average \ k=1,3,3}) \quad (41)$$

$$[0172] \quad R.SkewBotNorm = SkewNorm(\bar{y}_{2,average \ k=1,3,3}) \quad (42)$$

$$[0173] \quad L.SkewLefNorm = SkewNorm(\bar{x}_{1,average \ k=1,3,4}) \quad (43)$$

$$[0174] \quad R.SkewLefNorm = SkewNorm(\bar{x}_{2,average \ k=1,3,4}) \quad (44)$$

[0175] 该方法的特征还可为计算箱高(box height)、箱宽(box width)、箱面积(box area)或箱纵横比(box aspect ratio)。

[0176] 箱高

$$[0177] \quad BoxHeight_{j,k} = \bar{y}_{j,k,1} - \bar{y}_{j,k,3} \quad (45)$$

[0178] 箱宽

$$[0179] \quad BoxWidth_{j,k} = \bar{x}_{j,k,2} - \bar{x}_{j,k,4} \quad (46)$$

[0180] 箱纵横比

$$[0181] \quad AspectRatio_{j,k} = \frac{BoxHeight_{j,k}}{BoxWidth_{j,k}} \quad (47)$$

[0182] 箱面积

$$[0183] \quad BoxArea_{j,k} = BoxHeight_{j,k} \times BoxWidth_{j,k} \quad (48)$$

[0184] 该方法的特征还可为计算眼运动的共轭性(conjugacy)或与眼运动的完美共轭性的方差,例如,

$$[0185] \quad Conj \ var \ X_{top} = \frac{\sum (\hat{x}_1)^2 - 0}{\sum \hat{x}_1}, \quad (57)$$

$$[0186] \quad Conj \ var \ X_{rit} = \frac{\sum (\hat{x}_2)^2 - 0}{\sum \hat{x}_2}, \quad (58)$$

$$[0187] \quad Conj \ var \ X_{bot} = \frac{\sum (\hat{x}_3)^2 - 0}{\sum \hat{x}_3}, \quad (59)$$

$$[0188] \quad Conj \ var \ X_{lef} = \frac{\sum (\hat{x}_4)^2 - 0}{\sum \hat{x}_4}, \quad (60)$$

$$[0189] \quad \text{Conj varYtop} = \frac{\sum (\hat{y}_1)^2 - 0}{\sum \hat{y}_1}, \quad (61)$$

$$[0190] \quad \text{Conj varYrit} = \frac{\sum (\hat{y}_2)^2 - 0}{\sum \hat{y}_2}, \quad (62)$$

$$[0191] \quad \text{Conj varYbot} = \frac{\sum (\hat{y}_3)^2 - 0}{\sum \hat{y}_3}, \quad (63)$$

$$[0192] \quad \text{Conj varYlef} = \frac{\sum (\hat{y}_4)^2 - 0}{\sum \hat{y}_4}, \quad (64)$$

$$[0193] \quad \text{Conj CorrXYtop} = \frac{\sum \hat{x}_1 \hat{y}_1}{\sum \hat{x}_1 - 1}, \quad (65)$$

$$[0194] \quad \text{Conj CorrXYrit} = \frac{\sum \hat{x}_2 \hat{y}_2}{\sum \hat{x}_2 - 1}, \quad (66)$$

$$[0195] \quad \text{Conj CorrXYbot} = \frac{\sum \hat{x}_3 \hat{y}_3}{\sum \hat{x}_3 - 1}, \quad (67)$$

$$[0196] \quad \text{Conj CorrXYlef} = \frac{\sum \hat{x}_4 \hat{y}_4}{\sum \hat{x}_4 - 1}, \quad (68)$$

[0197] 或方差x顶部/底部比率(variance x ratio top/bottom)(共轭性),方差y顶部/底部比率(variance y ratio top/bottom)(共轭性),方差x左边/右边比率(variance x ratio left/right)(共轭性),或方差y左边/右边比率(variance y ratio left/right)(共轭性)。

[0198] 在一些情况下,L高度、L宽度、L面积、L varXrit、L varXlef、L varTotal、R高度、R宽度、R面积、R varYtop、R varXrit、R varXlef、R varTotal、Conj varX、Conj varXrit、Conj varXbot、Conj varXlef和Conj varYlef中的一个或多个尤其可以用于演示或检测或评估结构性或非结构性创伤性脑损伤,例如脑震荡、次级脑震荡(subconcussion)或爆炸伤。在一些情况下,可以观察或确定二、三、四、五、六、七、八、九、十个或更多个度量。

[0199] 标准偏差或为0.25、0.3、0.4、0.5、0.75、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5或更多的p值可以反映出个体具有结构性或非结构性创伤性脑损伤,例如脑震荡、次级脑震荡或爆炸伤。因此,本文描述的方法可用于检测脑震荡、次级脑震荡和爆炸伤并评估或确定其严重性。

[0200] 在第二十二方面,本发明提供了通过以下方式诊断个体中特征为结构性和非结构性创伤性脑损伤的疾病的方法:

[0201] a)追踪所述个体的至少一只眼的眼运动;

[0202] b)分析所述个体的至少一只眼的眼运动;

[0203] c)将所述个体的至少一只眼的眼运动与正常或平均眼运动进行比较;以及,任选地

[0204] d)计算所述个体的至少一只眼的眼运动相对于正常或平均眼运动的标准偏差或p值。

[0205] 在一些情况下,追踪并分析所述个体的双眼的眼运动。在一些情况下,对于所述个体的一只眼或双眼的眼位置的x和y坐标,收集至少约100、500、1000、5000、10,000、50,000、100,000、200,000或以上个眼位置。在一些情况下,眼位置有效地为瞳孔位置。在一些情况

下,追踪眼运动约30、60、90、100、120、150、180、200、220、240、270、300、360秒或以上。

[0206] 将所述个体的至少一只眼的眼运动与正常或平均眼运动进行比较的特征可为将所述个体的至少一只眼的眼运动与所述个体的另一只眼的眼运动进行比较,或其特征可为将所述个体的至少一只眼的眼运动与一个或多个其他个体或对照的眼睛的眼运动进行比较。在一些情况下,将所述个体的至少一只眼的眼运动与正常或平均眼运动进行比较的特征可为将所述个体的双眼的眼运动与一个或多个其他个体或对照的一只眼或双眼的眼运动进行比较。

[0207] 在一些情况下,该方法的特征可为收集瞳孔位置的原始x和y笛卡尔坐标,标准化原始x和y笛卡尔坐标,并通过肉眼对数据进行分类。

[0208] 该方法的特征还可为计算个别度量,例如,线段平均值、线段中值以及线段方差。该方法的特征还可为计算特定度量,例如,

$$[0209] \quad L.varYtop = Var(\hat{y}_{1,average \ k=1.5,1}) \quad (13)$$

$$[0210] \quad R.varYtop = Var(\hat{y}_{2,average \ k=1.5,1}) \quad (14)$$

$$[0211] \quad L.varXrit = Var(\hat{x}_{1,average \ k=1.5,2}) \quad (15)$$

$$[0212] \quad R.varXrit = Var(\hat{x}_{2,average \ k=1.5,2}) \quad (16)$$

$$[0213] \quad L.varYbot = Var(\hat{y}_{1,average \ k=1.5,3}) \quad (17)$$

$$[0214] \quad R.varYbot = Var(\hat{y}_{2,average \ k=1.5,3}) \quad (18)$$

$$[0215] \quad L.varXlef = Var(\hat{x}_{1,average \ k=1.5,4}) \quad (19)$$

$$[0216] \quad R.varXlef = Var(\hat{x}_{2,average \ k=1.5,4}) \quad (20)$$

$$[0217] \quad L.varTotal = Average(Var(\hat{x}_{1,average \ k=1.5}) + Var(\hat{y}_{1,average \ k=1.5})) \quad (21)$$

$$[0218] \quad R.varTotal = Average(Var(\hat{x}_{2,average \ k=1.5}) + Var(\hat{y}_{2,average \ k=1.5})) \quad (22)$$

[0219] 或线段标准偏差和线段斜率,例如,

$$[0220] \quad L.SkewTop = Skew(\hat{y}_{1,average \ k=1.5,1}) \quad (27)$$

$$[0221] \quad R.SkewTop = Skew(\hat{y}_{2,average \ k=1.5,1}) \quad (28)$$

$$[0222] \quad L.SkewRit = Skew(\hat{x}_{1,average \ k=1.5,2}) \quad (29)$$

$$[0223] \quad R.SkewRit = Skew(\hat{x}_{2,average \ k=1.5,2}) \quad (30)$$

$$[0224] \quad L.SkewBot = Skew(\hat{y}_{1,average \ k=1.5,3}) \quad (31)$$

$$[0225] \quad R.SkewBot = Skew(\hat{y}_{2,average \ k=1.5,3}) \quad (32)$$

$$[0226] \quad L.SkewLef = Skew(\hat{x}_{1,average \ k=1.5,4}) \quad (33)$$

$$[0227] \quad R.SkewLef = Skew(\hat{x}_{2,average \ k=1.5,4}) \quad (34)$$

[0228] 或线段标准斜率,例如,

$$[0229] \quad SkewNorm(\hat{x}_{j,k,l}) = \frac{Skew(\hat{x}_{j,k,l})}{\sigma_{\hat{x}_{j,k,l}}}, \quad (35)$$

$$[0230] \quad SkewNorm(\hat{y}_{j,k,l}) = \frac{Skew(\hat{y}_{j,k,l})}{\sigma_{\hat{y}_{j,k,l}}}. \quad (36)$$

$$[0231] \quad L.SkewTopNorm = SkewNorm(\hat{y}_1, average \ k=1:5,1) \quad (37)$$

$$[0232] \quad R.SkewTopNorm = SkewNorm(\hat{y}_2, average \ k=1:5,1) \quad (38)$$

$$[0233] \quad L.SkewRitNorm = SkewNorm(\hat{x}_1, average \ k=1:5,2) \quad (39)$$

$$[0234] \quad R.SkewRitNorm = SkewNorm(\hat{x}_2, average \ k=1:5,2) \quad (40)$$

$$[0235] \quad L.SkewBotNorm = SkewNorm(\hat{y}_1, average \ k=1:5,3) \quad (41)$$

$$[0236] \quad R.SkewBotNorm = SkewNorm(\hat{y}_2, average \ k=1:5,3) \quad (42)$$

$$[0237] \quad L.SkewLefNorm = SkewNorm(\hat{x}_1, average \ k=1:5,4) \quad (43)$$

$$[0238] \quad R.SkewLefNorm = SkewNorm(\hat{x}_2, average \ k=1:5,4) \quad (44)$$

[0239] 该方法的特征还可为计算箱高、箱宽、箱面积或箱纵横比。

[0240] 箱高

$$[0241] \quad BoxHeight_{j,k} = \hat{y}_{j,k,1} - \hat{y}_{j,k,3} \quad (45)$$

[0242] 箱宽

$$[0243] \quad BoxWidth_{j,k} = \hat{x}_{j,k,2} - \hat{x}_{j,k,4} \quad (46)$$

[0244] 箱纵横比

$$[0245] \quad AspectRatio_{j,k} = \frac{BoxHeight_{j,k}}{BoxWidth_{j,k}} \quad (47)$$

[0246] 箱面积

$$[0247] \quad BoxArea_{j,k} = BoxHeight_{j,k} \times BoxWidth_{j,k} \quad (48)$$

[0248] 该方法的特征还可为计算眼运动的共轭性或眼运动的完美共轭性的方差,例如,

$$[0249] \quad Conj \ var \ X_{top} = \frac{\sum (\hat{x}_1)^2 - 0}{\sum \hat{x}_1}, \quad (57)$$

$$[0250] \quad Conj \ var \ X_{rit} = \frac{\sum (\hat{x}_2)^2 - 0}{\sum \hat{x}_2}, \quad (58)$$

$$[0251] \quad Conj \ var \ X_{bot} = \frac{\sum (\hat{x}_3)^2 - 0}{\sum \hat{x}_3}, \quad (59)$$

$$[0252] \quad Conj \ var \ X_{lef} = \frac{\sum (\hat{x}_4)^2 - 0}{\sum \hat{x}_4}, \quad (60)$$

$$[0253] \quad Conj \ var \ Y_{top} = \frac{\sum (\hat{y}_1)^2 - 0}{\sum \hat{y}_1}, \quad (61)$$

$$[0254] \quad Conj \ var \ Y_{rit} = \frac{\sum (\hat{y}_2)^2 - 0}{\sum \hat{y}_2}, \quad (62)$$

$$[0255] \quad Conj \ var \ Y_{bot} = \frac{\sum (\hat{y}_3)^2 - 0}{\sum \hat{y}_3}, \quad (63)$$

$$[0256] \quad Conj \ var \ Y_{lef} = \frac{\sum (\hat{y}_4)^2 - 0}{\sum \hat{y}_4}, \quad (64)$$

$$[0257] \quad \text{Conj CorrXYtop} = \frac{\sum x_1 y_1}{\sum x_1 - 1}, \quad (65)$$

$$[0258] \quad \text{Conj CorrXYrit} = \frac{\sum x_2 y_2}{\sum x_2 - 1}, \quad (66)$$

$$[0259] \quad \text{Conj CorrXYbot} = \frac{\sum x_3 y_3}{\sum x_3 - 1}, \quad (67)$$

$$[0260] \quad \text{Conj CorrXYlef} = \frac{\sum x_4 y_4}{\sum x_4 - 1}, \quad (68)$$

[0261] 或方差x顶部/底部比率(共轭性),方差y顶部/底部比率(共轭性),方差x左边/右边比率(共轭性),或方差y左边/右边比率(共轭性)。

[0262] 在一些情况下,L高度、L宽度、L面积、L varXrit、L varXlef、L varTotal、R高度、R宽度、R面积、R varYtop、R varXrit、R varXlef、R varTotal、Conj varX、Conj varXrit、Conj varXbot、Conj varXlef和Conj varYlef中的一个或多个可以尤其有用于演示或检测或评估结构性或非结构性创伤性脑损伤,例如脑震荡、次级脑震荡或爆炸伤。在一些情况下,可以观察或确定二、三、四、五、六、七、八、九、十个或更多个度量。

[0263] 标准偏差或为0.25、0.3、0.4、0.5、0.75、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5或更多的p值可以反映出个体具有结构性或非结构性创伤性脑损伤,例如脑震荡、次级脑震荡或爆炸伤。因此,本文描述的方法可用于检测脑震荡、次级脑震荡和爆炸伤并评估或确定其严重性。在一些情况下,追踪眼运动约30、60、90、100、120、150、180、200、220、240、270、300、360秒或以上。

[0264] 在第二十三方面,本发明提供了用于通过以下评估或定量个体中结构性和非结构性创伤性脑损伤或诊断个体中特征在于或以结构性和非结构性创伤性脑损伤为特征的疾病的方法:

[0265] a)追踪所述个体的至少一只眼的眼运动;

[0266] b)收集瞳孔位置的原始x和y笛卡尔坐标;

[0267] c)标准化原始x和y笛卡尔坐标;以及

[0268] d)计算一个或多个个别度量。

[0269] 在一些情况下,追踪并分析所述个体的双眼的眼运动。在一些情况下,对于所述个体的一只眼或双眼的眼位置的x和y坐标,收集至少约100、500、1000、5000、10,000、50,000、100,000、200,000或以上个眼位置。在追踪双眼的眼运动的情况下,该方法另外的特征可为通过肉眼对数据进行分类。

[0270] 所述一个或多个个别度量可以是以下的任一个:

$$[0271] \quad L.\text{varYtop} = \text{Var}\{\bar{y}_1, \text{average } k=1,5,1\} \quad (13)$$

$$[0272] \quad R.\text{varYtop} = \text{Var}\{\bar{y}_2, \text{average } k=1,5,1\} \quad (14)$$

$$[0273] \quad L.\text{varXrit} = \text{Var}\{\bar{x}_1, \text{average } k=1,5,2\} \quad (15)$$

$$[0274] \quad R.\text{varXrit} = \text{Var}\{\bar{x}_2, \text{average } k=1,5,2\} \quad (16)$$

$$[0275] \quad L.\text{varYbot} = \text{Var}\{\bar{y}_1, \text{average } k=1,5,3\} \quad (17)$$

$$[0276] \quad R.\text{varYbot} = \text{Var}\{\bar{y}_2, \text{average } k=1,5,3\} \quad (18)$$

$$[0277] \quad L.varXlef = Var(\bar{x}_{1,average \ k=1.5,4}) \quad (19)$$

$$[0278] \quad R.varXlef = Var(\bar{x}_{2,average \ k=1.5,4}) \quad (20)$$

$$[0279] \quad L.varTotal = Average(Var(\bar{x}_{1,average \ k=1.5}) + Var(\bar{y}_{1,average \ k=1.5})) \quad (21)$$

$$[0280] \quad R.varTotal = Average(Var(\bar{x}_{2,average \ k=1.5}) + Var(\bar{y}_{2,average \ k=1.5})) \quad (22)$$

[0281] 或线段标准偏差和线段斜率,例如,

$$[0282] \quad L.SkewTop = Skew(\bar{y}_{1,average \ k=1.5,1}) \quad (27)$$

$$[0283] \quad R.SkewTop = Skew(\bar{y}_{2,average \ k=1.5,1}) \quad (28)$$

$$[0284] \quad L.SkewRit = Skew(\bar{x}_{1,average \ k=1.5,2}) \quad (29)$$

$$[0285] \quad R.SkewRit = Skew(\bar{x}_{2,average \ k=1.5,2}) \quad (30)$$

$$[0286] \quad L.SkewBot = Skew(\bar{y}_{1,average \ k=1.5,3}) \quad (31)$$

$$[0287] \quad R.SkewBot = Skew(\bar{y}_{2,average \ k=1.5,3}) \quad (32)$$

$$[0288] \quad L.SkewLef = Skew(\bar{x}_{1,average \ k=1.5,4}) \quad (33)$$

$$[0289] \quad R.SkewLef = Skew(\bar{x}_{2,average \ k=1.5,4}) \quad (34)$$

[0290] 或线段标准斜率,例如,

$$[0291] \quad SkewNorm(\bar{x}_{j,k,l}) = \frac{Skew(\bar{x}_{j,k,l})}{\sigma_{\bar{x}_{j,k,l}}}, \quad (35)$$

$$[0292] \quad SkewNorm(\bar{y}_{j,k,l}) = \frac{Skew(\bar{y}_{j,k,l})}{\sigma_{\bar{y}_{j,k,l}}}, \quad (36)$$

$$[0293] \quad L.SkewTopNorm = SkewNorm(\bar{y}_{1,average \ k=1.5,1}) \quad (37)$$

$$[0294] \quad R.SkewTopNorm = SkewNorm(\bar{y}_{2,average \ k=1.5,1}) \quad (38)$$

$$[0295] \quad L.SkewRitNorm = SkewNorm(\bar{x}_{1,average \ k=1.5,2}) \quad (39)$$

$$[0296] \quad R.SkewRitNorm = SkewNorm(\bar{x}_{2,average \ k=1.5,2}) \quad (40)$$

$$[0297] \quad L.SkewBotNorm = SkewNorm(\bar{y}_{1,average \ k=1.5,3}) \quad (41)$$

$$[0298] \quad R.SkewBotNorm = SkewNorm(\bar{y}_{2,average \ k=1.5,3}) \quad (42)$$

$$[0299] \quad L.SkewLefNorm = SkewNorm(\bar{x}_{1,average \ k=1.5,4}) \quad (43)$$

$$[0300] \quad R.SkewLefNorm = SkewNorm(\bar{x}_{2,average \ k=1.5,4}) \quad (44)$$

[0301] 该方法的特征还可为计算箱高、箱宽、箱面积或箱纵横比。

[0302] 箱高

$$[0303] \quad BoxHeight_{j,k} = \bar{y}_{j,k,1} - \bar{y}_{j,k,3} \quad (45)$$

[0304] 箱宽

$$[0305] \quad BoxWidth_{j,k} = \bar{x}_{j,k,2} - \bar{x}_{j,k,4} \quad (46)$$

[0306] 箱纵横比

$$[0307] \quad AspectRatio_{j,k} = \frac{BoxHeight_{j,k}}{BoxWidth_{j,k}} \quad (47)$$

[0308] 箱面积

[0309] $\text{BoxArea}_{j,k} = \text{BoxHeight}_{j,k} \times \text{BoxWidth}_{j,k}$ (48)

[0310] 该方法的特征还可为计算眼运动的共轭性或眼运动的完美共轭性的方差,例如,

$$[0311] \quad \text{Conj varXtop} = \frac{\sum (\hat{x}_1)^2 - 0}{\sum \hat{x}_1}, \quad (57)$$

$$[0312] \quad \text{Conj varXrit} = \frac{\sum (\hat{x}_2)^2 - 0}{\sum \hat{x}_2}, \quad (58)$$

$$[0313] \quad \text{Conj varXbot} = \frac{\sum (\hat{x}_3)^2 - 0}{\sum \hat{x}_3}, \quad (59)$$

$$[0314] \quad \text{Conj varXlef} = \frac{\sum (\hat{x}_4)^2 - 0}{\sum \hat{x}_4}, \quad (60)$$

$$[0315] \quad \text{Conj varYtop} = \frac{\sum (\hat{y}_1)^2 - 0}{\sum \hat{y}_1}, \quad (61)$$

$$[0316] \quad \text{Conj varYrit} = \frac{\sum (\hat{y}_2)^2 - 0}{\sum \hat{y}_2}, \quad (62)$$

$$[0317] \quad \text{Conj varYbot} = \frac{\sum (\hat{y}_3)^2 - 0}{\sum \hat{y}_3}, \quad (63)$$

$$[0318] \quad \text{Conj varYlef} = \frac{\sum (\hat{y}_4)^2 - 0}{\sum \hat{y}_4}, \quad (64)$$

$$[0319] \quad \text{Conj CorrXYtop} = \frac{\sum \hat{x}_1 \hat{y}_1}{\sum \hat{x}_1 - 1}, \quad (65)$$

$$[0320] \quad \text{Conj CorrXYrit} = \frac{\sum \hat{x}_2 \hat{y}_2}{\sum \hat{x}_2 - 1}, \quad (66)$$

$$[0321] \quad \text{Conj CorrXYbot} = \frac{\sum \hat{x}_3 \hat{y}_3}{\sum \hat{x}_3 - 1}, \quad (67)$$

$$[0322] \quad \text{Conj CorrXYlef} = \frac{\sum \hat{x}_4 \hat{y}_4}{\sum \hat{x}_4 - 1}, \quad (68)$$

[0323] 或方差x顶部/底部比率(共轭性),方差y顶部/底部比率(共轭性),方差x左边/右边比率(共轭性),或方差y左边/右边比率(共轭性)。

[0324] 在一些情况下,L高度、L宽度、L面积、L varXrit、L varXlef、LvarTotal、R高度、R宽度、R面积、R varYtop、R varXrit、R varXlef、R varTotal、Conj varX、Conj varXrit、Conj varXbot、Conj varXlef和Conj varYlef中的一个或多个可以尤其用于演示或检测或评估结构性或非结构性创伤性脑损伤,例如脑震荡、次级脑震荡或爆炸伤。在一些情况下,可以观察或确定二、三、四、五、六、七、八、九、十个或更多个度量。

[0325] 标准偏差或为0.25、0.3、0.4、0.5、0.75、0.8、0.9、1.0、1.5、2.0、2.5或更多的p值可以反映出个体具有结构性或非结构性创伤性脑损伤,例如脑震荡、次级脑震荡或爆炸伤。因此,本文描述的方法可用于检测脑震荡并评估或确定其严重性。

[0326] 在第二十四方面,本发明提供用于检测、筛选或定量个体中结构性和非结构性创

伤性脑损伤的试剂盒,其包括用于追踪眼运动的装置,用于分析眼运动追踪数据的一个或多个工具(means)例如算法或计算机程序,以及说明书。使用可包括在该试剂盒中的合适的计算机软件来完成以下内容:进行眼运动观察,测定眼运动观察结果,确定测定值的分布和进行统计学检验。

[0327] 在第二十五方面,本发明提供了计算机系统。计算机系统或计算装置1000可用于实施包括处理器106和显示器108、眼运动/注视追踪元件104等的装置。计算系统1000包括用于沟通信息的总线1005或其他通讯元件,以及用于处理信息且与总线1005连接的处理器1010或处理电路。计算系统1000还可以包括用于处理信息且与总线连接的一个或多个处理器1010或处理电路。计算系统1000还包括用于存储信息且与总线1005连接的主存储器1015,如随机存取存储器(RAM)或其他动态存储装置,以及通过处理器1010执行的指令。主存储器1015还可用于存储位置信息、临时变量或通过处理器1010执行指令期间的其他中间信息。计算系统1000还可以包括用于存储静态信息且与总线1005连接的只读存储器(ROM)1010或其他静态存储装置,以及用于通过处理器1010执行的指令。存储装置1025例如固态装置、磁盘或光盘,与总线1005连接用于长期存储信息和指令。

[0328] 计算系统1000可通过总线1005与显示器1035例如液晶显示器或有源矩阵显示器连接,用于为使用者显示信息。输入设备1030如包括字母数字和其他键的键盘,可连接至总线1005用于为处理器1010传达信息和命令选择。在另一实施方案中,输入设备1030具有触摸屏显示器1035。输入设备1030可包括光标控制器,如鼠标、追踪球或光标方向键,其用于为处理器1010传达方向信息和命令选择以及用于控制光标在显示器1035上的移动。

[0329] 根据各种实施方案,本文描述的方法可通过计算系统1000来实施,以响应执行主存储器1015中包含的指令排列的处理器1010。这类指令可从另一计算机可读介质如存储装置1025读入主存储器1015中。包含在主存储器1015中的指令排列的执行使得计算系统1000执行本文描述的示例性方法。还可以使用在多处处理排列中的一个或多个处理器执行主存储器1015中包含的指令。在可选的实施方案中,可使用硬连线电路代替软件指令或与软件指令结合来实施示例性实施方案。因此,执行不限于硬件电路和软件的任何特定组合。

[0330] 眼运动追踪装置

[0331] 根据所描述的方法,可使用任何合适的装置如Eyelink® 1000双眼追踪器(500Hz采样,SR研发)来追踪眼运动。可以任何合适的频率如10Hz-10,000Hz或以上获得眼追踪运动样本。可以将个体定位在距所述装置的合适距离,如距离装置屏幕10、20、30、40、50、55、60、70、80、90cm或以上,甚至一米或以上。在一些情况下,例如通过使用腮拖(chinrest)或类似的稳定机制来稳定个体的头部。个体可以坐着或者斜倚。优选地,调整装置的展示显示器,从而基本上匹配个体的注视方向。可以对眼运动进行追踪总计例如30、60、90、120、150、180、200、220、240、270、300、330、360、400、450、500秒或以上,或者5、10、15、20、25、30、45、60或90分钟或以上。如此,根据所提供的方法,可以获得1,000、5,000、10,000、20,000、25,000、50,000、75,000、100,000、150,000、200,000、250,000、300,000或以上个眼位置样本。同样,追踪眼运动可以通过使用视频眼动装置例如护目镜或使用基于摄像头的追踪系统来执行。

[0332] 根据所描述的方法,可以通过任何合适的方式来对眼运动进行分析。在一些情况下,提供刺激物和分析流以允许解释原始的眼位置数据。在一些情况下,提供用于直接观察

瞳孔位置的算法,从而获得有关眼能动性的信息。优选地,将装置适配至可分析刚刚与眼运动本身时间接近的或与眼运动本身基本上同时发生的眼运动的新移动系统。

[0333] 追踪响应移动刺激或视觉刺激的眼运动

[0334] 根据所描述的方法,可以追踪响应视觉刺激的眼运动。在一些情况下,视觉刺激可以是例如可沿着计算机显示器的外缘顺时针移动的视频,如音乐视频其。在一些情况下,可以提供起始于屏幕的上部或下部、左边或右边角落的这样的视频。可以以基本上具有约10、12、14、16、18、20、25的面积,或例如占屏幕尺寸的约1/10、1/8、1/6、1/5、1/4、1/3、1/2面积程度的正方形孔的屏幕来提供视频例如音乐视频的视觉刺激。在眼运动追踪期间视觉刺激例如音乐视频基本上可以持续播放,并且在一些情况下其可以以相对或基本上恒定的速度跨过屏幕移动。例如,这样的视觉刺激例如音乐视频可以在约2、5、10、15、20、30、45或60秒左右覆盖显示器的每一边缘。因此,在一些情况下,全循环可用时例如10、20、30、40、50、60、75、100、120、150、180秒左右。可以播放这样的视觉刺激例如音乐视频的多个循环,例如一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十二、十五、二十或以上个全循环。如此,可以提供视觉刺激,可以追踪眼运动,实际上,在一些情况下,可以播放该视频总共约例如30、60、90、120、150、180、200、220、240、270、300、330、360、400、450、500秒或以上。在视觉刺激是视频形式的情况下,可以在起始位置例如开始视觉刺激例如视频前5、10、15、20、25或30秒或以上播放倒计时视频,以为个体提供充分的时间来适应视觉刺激。同样,在进行眼运动追踪后,视觉刺激例如视频可以继续额外的2、5、10、15、20、30、45或60秒左右,以降低或基本上避免边界效应。通过使视觉刺激相对于任何量的时间 t 移动任何距离 x 可以获得相同的结果。然而,理想的刺激将在 x 和 y 笛卡尔平面移动以优化该方法的评估能力。

[0335] 根据所描述的方法,可以通过分析数据来对个体的第一只眼的眼运动与个体的第二只眼的眼运动进行比较。追踪眼运动的数据可以提供单独个体的凝视是否是共轭(眼睛一起移动)与非共轭的指示。比较个体的第一只眼的眼运动与个体的第二只眼的眼运动的特征可以是生成散点图。比较个体的第一只眼的眼运动与个体的第二只眼的眼运动的特征可以是绘制沿一个轴的水平眼位置和沿正交轴的垂直眼位置的图谱。比较个体与对照的眼运动或比较个体的第一只眼的眼运动与个体的第二只眼的眼运动的特征可为生成、绘制数对 (x, y) 值例如50,000、100,000或以上对 (x, y) 值的图谱。可以绘制这些数对 (x, y) 值的图谱,其代表一段时间内例如100秒或200秒或以上瞳孔反射瞬时角的两个分量(水平,垂直)。

[0336] 如此,比较个体的第一只眼的眼运动与个体的第二只眼的眼运动,可以表征为生成基本上类似箱子的图形,该图形反映视觉刺激行进的轨迹,如当其跨过屏幕移动时。在健康对照中,这些基本上类似箱子的图形看起来像例如大致等边的矩形或正方形,这反映视觉刺激跨过屏幕行进的轨迹。在神经损伤或颅内压增高的情况下,这些图形可能基本上不类似于箱子、矩形或正方形。事实上,在一些情况下,可以鉴别功能或传导降低或受损的脑神经。在一些情况下,所生成的反映视觉刺激行进轨迹的图形可以展示正常绘制数对在特定区域内的非正常分布或缺失。沿 y 轴的可变性增加例如可反映脑神经II功能障碍。沿 y 轴的可变性减少或者高度与宽度之比降低可以反映CN III功能障碍。高度与宽度之比增加可以反映CN IV或VI功能障碍。当视频跨过呈现的视觉刺激的顶部和底部时,通过估计瞳孔的位置来以数学方法确定箱子的高度。“实际”高度可能不同于以数学方法感知到的高度,因为感知的高度可以代表由于患者眼能动性功能障碍引起的异常瞳孔运动。箱壁的完整性还

可以表示其他类型的功能障碍。脑神经麻痹和占位效应可能引起箱形轨迹缺陷。幕上块状病变和CN III缺陷可能影响箱子的顶部和/或底部。幕下块状病变或CN VI麻痹可能影响箱子的边。例如,在左眼的情况下,图形的左上象限可以反映脑神经III和VI的活性、功能或传导;图形的左下象限可以反映脑神经III和IV的活性、功能或传导,而右上和右下象限可以反映脑神经III的活性、功能或传导。在右眼的情况下,图形的左上和左下象限可以反映脑神经III的活性、功能或传导;图形的右下象限可以反映脑神经III的活性、功能或传导;而右上象限和右下象限可以反映脑神经IV和VI的活性、功能或传导。

[0337] 比较个体的第一只眼的眼运动与个体的第二只眼的眼运动的特征可以为,确定对照人群中某些测定的分布并且将个体与这些对照的分布进行对比。在这类情况下,视觉刺激轨迹可以分为四种时间分量(component),例如最开始少数的二、三、四、五、六或以上个重复,如每一转动周期大约2、5、10、15、20秒。在这类情况下,比较个体与对照的眼运动的特征可以为,评价如每一组(arm)中相对方差和每一组相对完整性等的变量。

[0338] 比较个体与对照的眼运动,或者比较个体的第一只眼的眼运动与个体的第二只眼的眼运动的特征还可以为,测定每个个体的值的完整性。在以生成基本上类似于箱子形状的图形(其反映视觉刺激行进的轨迹,例如当视觉刺激物移动跨过屏幕时)为特征的情况下,可以使用从对照人群中计算的平均值和标准偏差对该图形的边和组(例如,箱子的顶部和箱子的底部)进行z评分。所得的评分可提示个体值与对照值相比的差异度,比如,以标准偏差为单位的差异度。

[0339] 根据所描述的方法,可以使用z评分识别眼运动显著不同于对照的个体或者识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。由于正态分布中所有值的95%位于平均值的两个标准偏差内,z评分为2可用作显著性阈值。可将该图形的边或组之一或两者、或1、2、3或4边或组中的z评分例如为2以上的个体认定为具有显著失调的眼运动性。同样,可以通过评估是否具有或是否存在超过预定阈值的差来识别眼运动显著不同于对照的个体或者识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体。

[0340] 识别眼运动显著不同于对照的个体或者识别第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动的个体的特征可以为,确定相对方差。在一些情况下,如1000、2000、3000、5000、10000、20000或以上的多个点分布可以通过例如从被多个对照值替代的多个随机选择的值中获得的多个样本来生成。对于每个个体,可将图形的边或组之一或两者、或1、2、3或4边或组中的相对方差分别与相应的对照分布的进行比较,并且可以确定方差低于检验值的对照分布的百分数。公认的统计学显著性的测定的p值为0.05相当于95%的对照值落入检验值以下。在这类情况下,可将对照分布中方差高于95%的值的个体确定为具有眼运动性的显著性失调。视频还可以以不类似于矩形的其他轨迹移动,例如三角形、圆形或线性或非线性的轨迹。只要这些轨迹可被分解为沿笛卡尔坐标(水平,垂直或x,y)的矢量,就可以应用相同的原理。总之,随时间研究的任何轨迹(例如任何形状,或直线,或曲线等)可以提供有关中枢神经系统功能或功能障碍的信息。

[0341] 比较个体的一只眼与另一只眼的眼运动可通过比较在任意时间点t的x,y笛卡尔坐标来执行,例如,通过从右眼的x坐标减去左眼的x坐标,或反之亦然,或者通过从右眼的y坐标减去左眼的y坐标,或反之亦然。在整个测试时间所有x坐标之间的差的和指示关于瞳孔的水平运动。在整个时间所有y坐标之间的差的和指示关于瞳孔的垂直运动。可以计算整

个测试时间x坐标之间和y坐标之间的差的总和以获得对凝视的总体非共轭性的量度,这是中枢神经系统完整性的替代指标。以这样的方式,通过定量非共轭凝视的程度可以定量中枢神经系统(CNS)完整性的程度。

[0342] 无移动刺激或视觉刺激的眼运动追踪

[0343] 也可以在不使用移动刺激的情况下追踪眼运动。可以在完全没有刺激移动的情况下但通过评估自然观看过程中随时间的x,y坐标来评估共轭性。例如,可以在观看电视或实况观看环境的过程中,在没有特定的观看仪器例如监视器或屏幕的情况下,追踪眼运动。

[0344] 根据所描述的方法,比较个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与个体的第二只眼的眼运动在任何时间点的对应的x或y笛卡尔坐标,可以通过分析数据来进行。追踪眼运动的数据可以提供个别个体的凝视是否是共轭(眼睛一起移动)与非共轭的指示。比较个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与个体的第二只眼的眼运动在任何时间点的对应的x或y笛卡尔坐标的特征可以为生成散点图。比较个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与个体的第二只眼的眼运动在任何时间点的对应的x或y笛卡尔坐标的特征可以为,绘制沿一个轴的水平眼位置和沿正交轴的时间的差的图谱,以及沿一个轴的垂直眼位置和沿正交轴的时间的差的图谱。这种比较个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与个体的第二只眼的眼运动在任何时间点的对应的x或y笛卡尔坐标的特征可以为生成数对(x,y)值,例如25,000、50,000、75,000、100,000、150,000或以上对(x,y)值或者其图谱。可以绘制这些数对(x,y)值的图谱,其代表一段时间内例如100或200或250或300秒或以上瞳孔反射瞬时角的两个分量(水平、垂直)。

[0345] 如此,比较个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与个体的第二只眼的眼运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标,可允许生成随着时间评估眼运动的共轭性的图谱。

[0346] 比较个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与个体的第二只眼的眼运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标的特征可以为,确定对照群中某些测量的分布和比较个体与这些对照分布。在这种情况下,视觉刺激轨迹可被划分为四个时间分量,例如最开始几个的两个、三个、四个、五个、六个或更多个重复,例如,每一转动周期约2、5、10、15、20秒。在这种情况下,比较个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与个体的第二只眼的眼运动在任何时间点的对应的x或y笛卡尔坐标的特征可以为,评价每个组中作为相对方差的这些变量以及每个组的相对完整性。

[0347] 比较个体的第一只眼的眼运动在任何时间点的x或y笛卡尔坐标与个体的第二只眼的眼运动在所述时间点的对应的x或y笛卡尔坐标,可通过比较在任意时间点t的x,y笛卡尔坐标来执行,例如,通过从右眼的x坐标减去左眼的x坐标,或反之亦然,或者通过从右眼的y坐标减去左眼的y坐标,或反之亦然。在整个测试时间内所有x坐标之间的差的和指示关于瞳孔的水平运动。在整个时间所有y坐标之间的差的和指示关于瞳孔的垂直运动。可以计算整个测试时间x坐标之间和y坐标之间的差的总和以获得对凝视的总体非共轭性的量度,这是中枢神经系统完整性的替代指标。以这样的方式,通过定量非共轭凝视的程度可以定量中枢神经系统(CNS)完整性的程度。

[0348] 可以在比较时间点t的x,y笛卡尔坐标之后,提供第一只眼相比第二只眼在整个测

试时间的所有x坐标之间的差的和,或提供第一只眼相比第二只眼在整个测试时间的所有y坐标之间的差的和,或两者均提供。例如,通过从右眼的x坐标减去左眼的x坐标,或反之亦然。而且,通过从右眼的y坐标减去左眼的y坐标,或反之亦然。在整个测试时间所有x坐标之间的差的和指示关于瞳孔的水平运动。在整个时间y坐标之间的差的和指示关于瞳孔的垂直运动。可以计算整个测试时间x坐标之间和y坐标之间的差的总和,以获得对凝视的总体非共轭性的量度,或作为五个眼箱轨迹周期(eye box trajectory cycle)的平均值,公式表示如下:

$$[0349] \quad X_{Avg,ik} = \frac{\sum_{j=1}^N X_{ijk}}{N}, \text{ 对于所有 } i=1:N, k=1:2,$$

[0350] 其中 X_{ijk} 指瞳孔的x坐标,且k指个体的左眼或右眼。在五个循环中任何给定的时间点缺少个体数据的情况下,公式的分母为存在数据的循环的数量。然后对于左眼和右眼可以计算x和y位置的差。然后可以用图形绘出差的矢量的图谱用于评估和解释。为了具有表达瞳孔非共轭的水平单个度量,可以计算相对于预期零平均值的数据的方差。这是显著的,因为该代码假设健康个体的每只眼之间具有零垂直或水平瞳孔位置差。水平(x)或垂直(y替代x)移动的方差可按如下计算:

$$[0351] \quad Var_x = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (X_{Avg,i1} - X_{Avg,i2})^2$$

[0352] 提供第一只眼相比第二只眼在整个测试时间的x坐标之间和y坐标之间的差的总和,可以通过计算第一只眼和第二只眼之间的水平和垂直平面中的总方差来进行。总方差可按如下计算:

$$[0353] \quad Var_{Tot} = Var_x + Var_y$$

[0354] 在一些情况下,如本文所述计算的 Var_x 或 Var_y 或两者可以是0.05、0.07、0.1、0.15、0.20、0.25、0.30、0.40、0.50、0.60、0.75、0.90、1.0、1.10、1.25、1.50、1.75或2.0或更大。同样,在一些情况下,在具有特征在于或以凝视的非共轭性或斜视的神经系统疾病或病症为特征的个体中,如本文所述计算的 Var_{Tot} 可以是0.1、0.15、0.20、0.25、0.30、0.40、0.50、0.60、0.75、0.90、1.0、1.10、1.25、1.50、1.75、2.0、2.50、3.0或4.0或更大。

附图说明

[0355] 图1(A和B)说明了随着包含视频的孔以矩形模式运动,不同的神经使瞳孔运动。图1A说明左眼的运动,图1B说明右眼的运动。脑神经III上下运动瞳孔。脑神经VI水平运动瞳孔。连续追踪每只眼在单眼眼动仪上获得该数据。该视频走动五次,同时以不同的颜色(红色、绿色、蓝绿色、洋红色和蓝色)记录每一次追踪。

[0356] 图2A和2B表示双眼追踪的正常个体的眼箱形轨迹(eye-box trajectory)(图2A,左眼;图2B,右眼)。注意到眼睛似乎是相对同样地运动,但仍有差异。图2C和2D是时程图示(图2C,左眼;图2D,右眼),其中,x-轴是眼位置的笛卡尔坐标,y-轴是时间。

[0357] 图3说明了个体的双眼眼追踪,所述个体经历对慢性硬脑膜下血肿的急性外科手术清除。图3A和3B表示眼箱形轨迹(图3A,左眼;图3B,右眼)。图3C和3D是时程图示(图3C,左眼;图3D,右眼),其中,x-轴是眼位置的笛卡尔坐标,y-轴是时间。所述眼睛不像图2中的个

体那样共轭。

[0358] 图4说明了从眼科诊所招募的患有轻微第III神经麻痹的个体的双眼眼运动追踪。个体报道流泪增加,但没有复视。图4A和4B表示眼箱形轨迹(图4A,左眼;图4B,右眼)。图4C和4D是时程图示(图4C,左眼;图4D,右眼),其中,x-轴是眼位置的笛卡尔坐标,y-轴是时间。所述眼睛在x-平面(x-plane)上的共轭不像图2中的个体那样,但在y-平面上完全不共轭。眼追踪异常呈现对侧眼病理。

[0359] 图5说明了患有脑震荡的个体的双眼追踪。当在医院的诊所就诊时,患者经历由于钝性头部外伤(blunt head trauma)所致现场跌倒。图5A和5B表示眼箱形轨迹(图5A,左眼;图5B,右眼)。图5C和5D是时程图示(图5C,左眼;图5D,右眼),其中,x-轴是眼位置的笛卡尔坐标,y-轴是时间。个体不能观看大量视频,但对于他观看的少量视频而言,其y的不共轭程度远大于其x。其头部的计算机断层扫描没有显示任何急性结构性损伤的证据。因此眼运动追踪显示脑震荡(放射影像学无记载(silent))脑损伤。

[0360] 图6说明了双眼眼运动追踪对定量生理学脑损伤的程度可能是有用的。来自正常个体的眼箱形轨迹显示高度共轭凝视(conjugate gaze)(图6A,x-平面;图6B,y-平面)。患有第三神经麻痹的个体仅在y-平面上显示不共轭性(图6E,x-平面;图6F,y-平面)。患有结构性脑损伤的个体在x和y平面上均有不共轭性(disconjugacy)(图6G,x-平面;图6H,y-平面),脑震荡患者也是如此(图6C,x-平面;图6D,y-平面)。

[0361] 图7表示相对年龄的总共轭性。正常个体表现出共轭眼运动不受年龄影响。使用线性回归t-检验确定总方差和年龄之间关系的斜率是否能产生统计学上与0显著不同的回归线。检验产生-0.523的t-统计数值和0.6017的p值,显示回归线的斜率与0不是统计学上显著不同的。因此,在年龄范围为7-75的个体群体中,眼运动的共轭性随着年龄没有变化。

[0362] 图8表示男性相对女性的眼运动的共轭性。正常个体表现出共轭眼运动不受性别影响。具有68.49自由度的韦尔奇双样品t-检验(Welch Two Sample t-test)产生0.6734的t-统计数值和0.5029的p值,显示平均值差异与0不是统计学上显著不同的。

[0363] 图9表示X(水平的)相对Y(垂直的)的共轭性。正常个体表现出水平眼运动比垂直眼运动在统计学上非常显著更共轭。使用配对t-检验确定总x-方差和总y-方差之间个体配对差异的平均值是否在统计学上显著不同于0。在自由度为124的情况下,检验产生-3.0263的t-统计数值和0.003011的p值,表明个体配对差异的平均值与0在统计学上是非常显著不同的。具体地,表明对于特定个体而言,x-方差统计学上显著小于y-方差。

[0364] 图10说明了固定式至固定式(stationary to stationary)追踪器的重测信度(test-retest reliability)。在固定式追踪器上,个体(n=27)表现出两个单独的眼追踪期间的高重测信度。使用配对t-检验确定两个单独眼追踪期间总方差之间的个体配对差异的平均值是否在统计学上显著与0不同。在自由度为26的情况下,检验产生1.2778的t-统计数值和0.2126的p值,这表明个体配对差异的平均值与0在统计学上的不同不是非常显著的。

[0365] 图11说明了固定式至便携式追踪器的重测信度。个体(n=24)说明了在固定式追踪器和便携式追踪器上两个单独的眼追踪期间的高重测信度(图10)。自由度为23的配对检验(n=24)产生1.3661的t-统计数值和0.1851的p值,表明个体配对差异的平均值与0的不同统计学上不是非常显著的。

[0366] 图12提供患有脑神经IV、III和VI麻痹的个体的眼运动追踪轨迹。

[0367] 图13是一个示例性实施方案的计算机系统的框图。

[0368] 图14是示意图,显示通过这样的计算机系统如何测定、分析和显示个体的眼部运动的配置(configuration)。

[0369] 图15提供正常个体的双眼眼运动追踪的图示。A、B提供了对运动刺激响应的眼运动的箱形图(box plots)。提供每只眼的纵横比。C、D提供每只眼随时间的眼运动追踪的图示。E、F提供左眼与右眼之间在x-轴运动的方差和左眼与右眼之间在y-轴运动的方差的图示。提供眼运动随时间的x和y坐标的总方差。

[0370] 图16提供患有堵塞泪管引起的结膜炎的患者的眼运动的图示。A、B提供眼运动的箱形图。提供每只眼的纵横比。C、D提供每只眼随时间的眼运动追踪的图示。E、F提供左眼与右眼之间在x-轴运动的方差和左眼与右眼之间在y-轴运动的方差的图示。提供眼运动随时间的x和y坐标的总方差。症状解决后提供相同的信息。G、H提供眼运动的箱形图。提供每只眼的纵横比。I、J提供每只眼随时间的眼运动追踪的图示。K、L提供左眼与右眼之间在x-轴运动的方差和左眼与右眼之间在y-轴运动的方差的图示。提供眼运动随时间的x和y坐标的总方差。症状解决后总方差(非共轭性)显著提高。

[0371] 图17提供具有淋巴瘤和外生性斜视史的9岁患者的眼运动图示。A、B提供眼运动的箱形图。提供每只眼的纵横比。C、D提供每只眼随时间的眼运动追踪的图示。E、F提供左眼与右眼之间在x-轴运动的方差和左眼与右眼之间在y-轴运动的方差的图示。提供眼运动随时间的x和y坐标的总方差。

[0372] 图18提供患有脑神经麻痹的个体的眼运动的图示。A、B提供患有脑神经IV麻痹的患者眼运动的箱形图。提供了每只眼的纵横比。C、D提供左眼与右眼之间在x-轴运动的方差和左眼与右眼之间在y-轴运动的方差的图示。提供了眼运动随时间的x和y坐标的总方差。E、F提供患有脑神经III麻痹的患者眼运动的箱形图。提供了每只眼的纵横比。G、H提供方差随时间的图示。I、J提供患有术后脑神经VI麻痹的患者眼运动的箱形图。提供了每只眼的纵横比。K、L提供方差随时间的图示。

[0373] 图19提供患有脑动脉瘤破裂导致蛛网膜下出血的35岁患者的眼运动图示。A、B提供眼运动的箱形图。提供了每只眼的纵横比。C、D提供每只眼随时间眼运动追踪的图示。E、F提供方差随时间的图示。提供了x和y坐标的总方差。动脉瘤栓塞后,G、H提供6天后患者眼运动的箱形图。提供了每只眼的纵横比。I、J提供每只眼随时间的眼运动追踪的图示。K、L提供左眼与右眼之间在x-轴运动的方差和左眼与右眼之间在y-轴运动的方差的图示。提供了眼运动随时间的x和y坐标的总方差。

[0374] 图20提供脑损伤个体的眼运动的图示。A、B提供眼运动的箱形图。提供了每只眼的纵横比。C、D提供每只眼随时间的眼运动追踪的图示。E、F提供左眼与右眼之间在x-轴运动的方差和左眼与右眼之间在y-轴运动的方差的图示。提供了眼运动随时间的x和y坐标的总方差。

[0375] 图21提供患有脑震荡个体的眼运动的图示。A、B提供眼运动的箱形图。提供了每只眼的纵横比。C、D提供每只眼随时间的眼运动追踪的图示。E、F提供方差随时间的图示。提供了眼运动随时间的x和y坐标的总方差。

[0376] 图22提供患有脑震荡个体的眼运动的图示。A、B提供导致脑震荡的跌倒之日的眼

运动的箱形图。提供了每只眼的纵横比。C、D提供每只眼随时间的眼运动追踪图示。计算或定量非共轭性。E、F提供导致脑震荡的跌倒后十天的眼运动的箱形图。提供了每只眼的纵横比。G、H提供左眼与右眼之间在x-轴运动的方差和左眼与右眼之间在y-轴运动的方差的图示。提供了眼运动随时间的x和y坐标的总方差。计算和定量非共轭性。I、J提供导致脑震荡的跌倒后三周的眼运动的箱形图。提供了每只眼的纵横比。K、L提供每只眼随时间的眼运动追踪的图示。计算和定量非共轭性。

[0377] 图23提供患有脑神经III中断的患者中非共轭凝视的图示。A-N提供眼运动追踪的箱形图(左眼和右眼)。提供了每只眼的纵横比。O、P、Q提供每只眼随时间的眼运动追踪、说明左眼与右眼之间在x-轴运动的方差和左眼与右眼之间在y-轴运动的方差的图示。

[0378] 图24提供观看电视的正常个体中共轭凝视的图示。A-N提供眼运动追踪的箱形图(左眼和右眼)。提供了每只眼的纵横比。O、P、Q提供每只眼随时间的眼运动追踪、说明左眼与右眼之间在x-轴运动的方差和左眼与右眼之间在y-轴运动的方差的图示。在0.0169处计算或定量共轭性。

[0379] 图25提供具有手术中断脑神经III的患者中非共轭凝视的图示。A-N提供眼运动追踪的箱形图(左眼和右眼)。提供了每只眼的纵横比。O、P、Q提供每只眼随时间的眼运动追踪、说明左眼与右眼之间在x-轴运动的方差和左眼与右眼之间在y-轴运动的方差的图示。在2.2711处计算或定量非共轭性。

[0380] 图26表示从38岁惯用右手的男性得到的结果,该男性在骑自行车时被汽车撞之后从急诊室招募。该患者在带进来时带有背板和颈托,处于醉酒状态,意识丧失,生命体征正常,但具有逆行性遗忘的间歇性混乱。在体格检查时,提醒他并将其x3定位,其具有右眼血肿和后顶(posterior vertex)软组织血肿。其具有覆盖左上颞的5cm垂直撕裂的活动性出血。A.头部CT结果包括测量厚度高达8mm的双边大脑镰(parafalcine)后顶硬脑膜下出血。有多重加强-亚厘米双额挫伤(punctuate-subcentimeter bifrontal contusions),右边大于左边。有4mm左大脑镰硬脑膜下血肿。10年前自上一次眼科问诊后他没有显著的眼科史。没有其他主要身体损伤。定量血清酒精含量为130mg/dl。在招募之前施用达24小时的药物包括对乙酰氨基酚(acetaminophen)325mg、杆菌肽、盐酸莫西沙星。B.表示分类后2天的眼运动追踪箱形图。根据SCAT3患者对12/22症状呈阳性,其中严重度评分为45/132,GCS评分为13/15。总SAC评分为17/30。C.表示分类后13天的眼运动追踪箱形图。根据SCAT3患者对10/22症状呈阳性,其中严重度评分为27/132,GCS评分为15/15。总SAC评分为24/30。在眼追踪之前施用达24小时的药物包括布洛芬。

[0381] 图27表示从37岁惯用右手的女性得到的结果。患者跌倒后2周寻求医疗护理。她否认当时意识丧失。服用阿司匹林后,入院4天前她发展为唤词困难(word finding difficulty)。她出现在急诊室,在那里她的检查在其他方面是非病灶性的(non-focal)。A.头部CT显示了左侧大脑凸面主要是高密度硬膜下积液的混合衰减,覆盖测量高达1.7cm的厚度,对左侧脑室的占位效应相关,和透明隔从左到右的中线移位7mm。经历开颅术的患者在术后第三天从NSICU招募用于研究。她否认唤词困难,在招募时是神经学非病灶的且报道没有眼科史。在招募之前施用达24小时的药物包括左乙拉西坦、头孢唑林、埃索美拉唑、肝素、对乙酰氨基酚、枢复宁。在过去的24小时报道没有药物或酒精。B.表示患者手术后3天和损伤后17天的眼运动追踪箱形图。根据SCAT3患者对6/22症状呈阳性,其中严重度评分为

17/132,GCS评分为15/15。总SAC评分为18/30。C.表示手术后35天和损伤后49天的眼运动追踪箱形图。根据SCAT3患者对13/22症状呈阳性,其中严重度评分为32/132,GCS评分为15/15。总SAC评分为27/30。先前24小时没有药物、毒品或酒精。

[0382] 图28表示从急诊室招募的22岁惯用右手的男性的结果,该男性在参加滑板比赛时从10-15英尺坠落,其未戴头盔头部着地。他失去意识约30分钟,然后对该事件不安、困惑和遗忘。他的创伤室(trauma bay)GCS是15,在体格检查时他具有中度大小的左头皮血肿。A.他的头部CT结果包括枕顶骨(occipitoparietal bone)的最低限度粉碎性的移位性骨折,扩展至左颞骨的前面观(anterior aspect)。也存在小的下面的伴随颅腔积气的左硬脑膜下血肿。存在左乳突气房的部分浑浊化,不能完全排除穿过鼓膜顶(tympanic roof)的非移位性骨折。除了招募时的眼压之外,他没有显著的眼科史,且其上一次眼科问诊是一年前。他的颅脑损伤史包括1.5年前他跌倒而意识丧失。在招募之前施用达24小时的药物包括左乙拉西坦500mg/100、0.82%的NaCl预混料、昂丹司琼4mg/50mL、对乙酰氨基酚325mg。B.表示损伤后1天的眼运动追踪箱形图。患者对13/22 SCAT3症状呈阳性,其中严重度评分为62/132,GCS评分为14/15。总SAC评分为19/30。C.表示损伤后12天的眼运动追踪箱形图。患者对19/22 SCAT3症状呈阳性,其中严重度评分为81/132,GCS评分为15/15。总SAC评分为17/30。D.表示损伤后66天的眼运动追踪箱形图。患者对19/22 SCAT3症状呈阳性,其中严重度评分为69/132,GCS评分为15/15。总SAC评分为24/30。在任何场合追踪之前的24小时内没有消耗药物、毒品或酒精。

[0383] 图29表示从30英尺高坠落的23岁惯用右手的男性的结果。该患者在现场是清醒的、警觉的和低血压的,GCS 14。他说弥散性疼痛,包括头部的弥散性疼痛,没有呕吐。神经检查是非病灶的,但患者插管用于胸部和股骨骨盆损伤。除了6个月之前的眼科问诊之外,他没有眼科史。他戴着用矫正散光镜片并说是学习障碍。在眼追踪之前的24小时内施用的药物包括沙丁胺醇、盐酸万古霉素、哌拉西林三唑巴坦、氨曲南、潘塔塞尔(pentacel)。A.表示损伤后8天的眼运动追踪箱形图。最初没有进行SCAT。B.表示损伤后16天的眼运动追踪箱形图。患者对16/22 SCAT3症状呈阳性,其中严重度评分为18/132,GCS评分为15/15。总SAC评分为22/30。C.表示损伤后34天的眼运动追踪箱形图。患者对10/22 SCAT3症状呈阳性,其中严重度评分为27/132,GCS评分为15/15。总SAC评分为22/30。D.表示损伤后75天的眼运动追踪箱形图。患者对13/22 SCAT3症状呈阳性,其中严重度评分为39/132,GCS评分为15/15。总SAC评分为26/30。

[0384] 图30表示从急诊室招募的47岁惯用右手的男性的结果。患者是酒醉的并将其自行车撞上了停放的卡车。他没有戴头盔。他呕吐,然后变得无反应。在到达时就对他插管,GCS 3T。放射照片显示了锁骨骨折。定量血清酒精含量是284mg/dl。多年前眼科问诊之后他没有眼科史。招募24小时后,去掉患者的插管,患者是警觉的并x3定向。在招募之前24小时施用的药物包括开瑞坦和氢可酮-对乙酰氨基酚(hydrocodone-acetaminophen)、利多卡因、依托咪酯和琥珀胆碱。A.表示分类后几小时的眼运动追踪箱形图。患者对14/22 SCAT3症状呈阳性,其中严重度评分为72/132,GCS评分为15/15。他的总SAC评分为19/30。他说感觉比基线时严重差。B.表示分类后92天的眼运动追踪箱形图。患者对10/22 SCAT3症状呈阳性,其中严重度评分为40/132,GCS评分为15/15。总SAC评分为21/30。

[0385] 图31表示在公交车台阶上跌倒至街上撞到脸后从ER招募的53岁惯用右手的女性

的结果。她否认意识丧失或记忆缺失,并用颈托固定。检查时发现她嘴唇裂伤。她有病史,主要是由良性垂体瘤引起的偏头痛和双颞侧偏盲。头部CT显示了右硬膜中度多病灶脑白质病,后来在右侧尾状头(caudate head)和左侧额放射冠中,可能有原点局部缺血和双侧眼球突出。她上一次眼科问诊是招募前一个月,且她戴矫正视力的镜片并在右眼有双光隐形(bifocal contact)。在招募之前达24小时施用的药物包括代文、利多卡因、盐酸盐600mg、对乙酰氨基酚650mg、维生素和泰诺。A.表示分类后几小时的眼运动追踪箱形图。患者对16/22 SCAT3症状呈阳性,其中严重度评分为40/132,GCS评分为15/15。总SAC评分为23/30。B.表示损伤后10天的眼运动追踪箱形图。患者对4/22 SCAT3症状呈阳性,其中严重度评分为17/132,GCS评分为15/15。总SAC评分为20/30。C.表示损伤后17天的眼运动追踪箱形图。D.表示损伤后113天的眼运动追踪箱形图。患者对16/22 SCAT3症状呈阳性,其中严重度评分为48/132,GCS评分为15/15。总SAC评分为27/30。

[0386] 图32用图形表示MRI和CT可以检测结构性创伤性脑损伤(TBI)的同时,眼追踪可以检测脑功能状态的生理干扰。

[0387] 发明详述

[0388] 在描述本方法之前,应理解本发明不限于所描述的特定方法和实验条件,因为这些方法和条件可以变化。还应理解本文所用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,并不旨在限制,因为本发明的范围将仅受随附权利要求的限制。除非上下文另有明确说明,说明书和随附权利要求中所述的单数形式“一(a)”、“一个(an)”以及“所述(the)”包括复数个指代物。因此,例如提到“所述方法”,其包括一种或多种方法,和/或本文描述的类型步骤,和/或对在阅读本发明等全部内容的基础上对本领域技术人员显而易见的那些。

[0389] 除非另有说明,本文使用的所有技术术语具有本发明所述领域的普通技术人员通常理解的含义。虽然在本发明的实践或测试中,可以使用与本文描述的那些类似或等同的任何方法和材料,但是现在描述优选的方法和材料。本文提到的所有出版物通过引用以其全部内容并入本文。

[0390] 定义

[0391] 本文所用的术语具有本领域技术人员认识到的和已知的含义,然而,为了方便和完整起见,以下列出特定术语及其含义。

[0392] “个体”或“患者”指有需要或正在经历对病症、障碍或疾病如颅内压增高的治疗或筛选的哺乳动物,优选人。

[0393] “评价中枢神经系统完整性”指识别可能指示中枢神经系统的病理或影响中枢神经系统的一种或多种症状,或识别、评价、定量或诊断中枢神经系统的病理。所述病理可以是例如以下的一种或多种:颅内压增高、脑积水、脑震荡、痴呆、精神分裂症、肌萎缩性侧索硬化症、肌硬化、脆性X疾病。

[0394] “定位中枢神经系统病变”指在一些情况下确定可预测损害的可能位置的信息,例如,确定损害可能位于中枢神经系统内的身体的一侧,例如左侧或右侧。在其他情况下,“定位中枢神经系统病变”可能指确定具体的凹(fossa)或区室(compartment),例如筋膜室或脑室,其中损伤可能位于中枢神经系统内。

[0395] “第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动”是指经过5、10、25、50、100、1,000、5,000、10,000或更多次观察,显示以至少x、y坐标位置追踪,第一只眼的眼运动,与相

应的从第二只眼追踪的眼运动观察相比,其变化至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、75%或100%或更多。计算得到或观察到在数字上或在图示上所述5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、75%或100%或更多变化。或者,“第一只眼的眼运动显著不同于第二只眼的眼运动”是指经过5、10、25、50、100、1,000、5,000、10,000或更多次观察,显示以至少x、y坐标位置追踪的第一只眼的眼运动,当在如本文描述的散点图中以图形显示时,与相应的从第二只眼追踪并在本文描述的散点图中以图形显示的眼运动观察相比,其变化至少5°、10°、15°、20°、25°、30°、40°、50°、60°、75°或90°或更多。

[0396] “聚散”或“聚散紊乱”通常是指当眼睛随着目标靠近向内旋转时的收敛(convergence),或是指当眼睛随着目标远离而外旋时的发散。随着目标在周围移动,在一定程度上检验收敛和发散,从而有效地评估持续聚散。大多数聚散紊乱是由于病理学和由本文所述的例如创伤导致。一些聚散紊乱可能是先天的。本文描述的方法和算法有助于筛查这样的聚散和聚散紊乱。

[0397] 颅内压增高

[0398] 本文描述的方法不同于传统的方法。应用于确定颅内压,传统的ICP显示器测定一个点上的脑压值, O_2 显示器测定一个点上的氧化值,成像显示脑是什么样子,但是本文描述的方法提供了测试脑神经生理功能的方法,其可以反映可能延迟轴浆运输如颅内压增高的因素。

[0399] 本文描述的方法可用于检测颅内压增高和评估或确定其严重性。类似地,本文描述的方法可用于定位这类颅内压的颅内原因以及监测颅内损伤的进展或扩散过程。同样,本文描述的方法可用于检测脑震荡和评估或确定其严重性。

[0400] 本文描述的方法提供了高灵敏性。用与ICP增高一致的异常体检或拍摄(films)评价的患者中尚没有正常的眼运动追踪。本文描述的方法还可用于减少潜在的分流故障患者、具有颅内压增高引起的损伤的患者对CT扫描的需求,并且可以用于筛选例如急诊室ER群体、运动参与者、士兵或其他战士、疗养院医生或有颅内压增高或脑震荡风险的其他群体等。

[0401] 例如在约220秒内出现的高分辨率自动眼运动追踪是亚临床上检测明显眼运动性功能障碍的强大工具,因此对快速诊断颅内压增高或脑震荡有帮助。

[0402] 虽然脑神经II、III、IV和VI的麻痹已经全部描述于患有急性脑积水的患者中(Tzekov et al., *Pediatric Neurosurgery* 1991;17(6):317-320和Chou et al., *Neurosurgery Clinics of North America* 1999;10(4):587-608),但并没有很好地确定各神经的相对易损性。如果蛛网膜下腔暴露的长度是易损性对颅内压增高的唯一指示,则第IV神经会是最易受攻击的(中等长度33mm(Hanson et al., *Neurology* 2004;62(1):33-36)),第III神经会是第二易受攻击的(26mm(Adler et al., *Journal of Neurosurgery* 2002;96(6):1103-1112))且第II和第VI神经同样地最不易受攻击(对于II,5-16mm(Murali,R. *Injuries of the Cranial Nerves*. In: Golfinos PCaJ, ed. *Head Injury*. 4th ed. New York: McGraw Hill; 2000),且对于VI,中值长度11mm(Hanson et al., *Neurology* 2004;62(1):33-36))。

[0403] 外展神经(VI)从延髓脑桥节点的栓离开脑干并在进入多勒洛氏管(Dorello's canal)之前经过颅内,在多勒洛氏管,其被纤维和骨质结构再次束缚。幕上ICP的增高迫使

海马旁回向下越过小脑幕的自由边缘,而带有束缚的第VI神经的脑干尾端向枕骨大孔移动,当其进入多勒洛氏管时伸展该神经(Hanson et al.,Neurology 2004;62(1):33-36)。促使小脑和脑干向前的后窝病变可能直接压迫第VI神经对抗斜坡(clivus)(Hanson et al.,Neurology 2004;62(1):33-36)。对第VI神经麻痹的报道增多还可能是由于在临床检查上其比第III和第IV神经麻痹更容易检测到。

[0404] 本文展现的这些数据并不以眼运动追踪中校准步骤为特征。因此患者不需要确实遵循指示,并且这些数据并没有过滤掉脑神经病变的可能影响。与其他研究(Contreras et al.,Brain research 2011;1398:55-63;Maruta et al.,The Journal of Head Trauma Rehabilitation 2010;25(4):293-305;Contreras et al.,Journal of Biological Physics 2008;34(3-4):381-392和Trojano et al.,J Neurol 2012;(published online; ahead of print))不同,本文展现的这些数据并没有使用眼跳次数和空间精确度作为测量。除了基于论文中呈现的移动孔的周期性包迹(periodic envelope)的结果之外,该方法还提供了显示响应连续帧的电影本身的眼运动的非常精密的数据。

[0405] 本文描述的方法建立于依赖完整的眼运动解决临床问题的已有方法(Lee et al.,Brain research.2011;1399:59-65;Contreras et al.,Brain research 2011;1398:55-63;Maruta et al.,The Journal of Head Trauma Rehabilitation 2010;25(4):293-305)。本文描述的方法在几个方面不同。第一,本方法以诊断与视力和眼运动性相关的临床症状为特征,其反映脑神经II、III、IV、VI和相关神经核的功能,而不是测定主要由皮质轻度至中度创伤性脑损伤导致的认知功能障碍。第二,本方法使用更加精细的信息,使用例如约100,000个测定以找出细微的差异,其在经过稍微任意的速率阈值测定时可能散失在眼跳动中。第三,本方法不使用空间精确度测定,其需要通过一系列缩放和循环方法将原始数据转化,其有效性取决于个体可靠地遵循精确指令的能力。在以前使用的这类方法中,有必要排除绝大多数神经受损的患者。而且,之前使用的这类方法丢失了与脑神经II、III、IV、VI的功能相关的任何信息,这是因为在空间校准过程中撤销了预期由这些神经损伤引起的空间失真。

[0406] Trojano et al.,J Neurol 2012(出版前在线发表)最近描述了在最低意识和长期的植物人群体中的未校准的眼运动测定。本文描述的方法在以下几方面不同。第一,Trojano et al.报道了来自11个而不是25个健康对照个体的数据。第二,Trojano et al.评价了慢性意识紊乱而不是颅内压的急性变化。第三,Trojano et al.以60Hz而不是500Hz对眼运动进行采样,有效地100倍地降低了数据的指数。第四,Trojano et al.报道了组之间正确的定位和偏离目标的定位的差异,尽管尚未空间校准这些数据,但使得这些值有噪音(noisy)。最后,Trojano et al.使用以准周期性方式移动的静态刺激物。本文描述的方法使用在孔内显示的周期性移动的动态图像,并且允许评价对照和患者中粗糙的和精细的眼运动特征。

[0407] 临床意义

[0408] 本文呈现的数据与蛛网膜下腔的划分一致,因为几个患者显示脑一侧的ICP增高,而另一侧ICP没有增高。本文描述的用于ICP评估的方法比传统的放射影像学研究表现出显著的优势,这是因为虽然后者描述了大脑是什么样子,但我们的技术捕获了其功能如何。CT扫描在小儿群体中可能需要短暂的镇静作用并且冒着辐射暴露的风险,而MRI可能需要延

长的镇静作用。脑成像可能不能诊断患有长期脑室扩大而没有传统的发现如T2加重的MR成像上的跨室管膜流的患者中的ICP增高(Mizrachi et al., J Neuroophthalmol. 2006; 26(4): 260-263)。患有非相容和缝隙脑室的患者还可以在缺乏放射影像学异常下具有增高的ICP(Engel et al., Neurosurgery 1979; 5(5): 549-552)。分流抽液有感染和发生故障的风险,尤其在患有缝隙脑室的患者中。有创监测有颅内出血的风险。因此,用于评价脑积水或ICP增高的其他低风险快速技术对存在这些病理风险的评估群体是有益的。

[0409] 本文描述的方法提供了用于诊断ICP增高和前瞻性监测具有患病风险的这类患者的有用辅助。在具有ICP增高的记录史、经历体检和放射影像学的患者中,未显示正常的眼运动性,这表明本文描述的方法是灵敏的。本文呈现的数据表明体检上具有极其完整的眼外运动和在病理上具有相对最小的变化的患者对高分辨率追踪可能具有深远的影响。

[0410] 本文描述的方法提供了用于诊断脑震荡和前瞻性监测具有患病风险的这类患者的有用辅助。本文呈现的数据表明体检上具有极其完整的眼外运动和在病理上具有相对最小的变化的患者对高分辨率追踪可能具有深远的影响。

[0411] 只鉴于脑积水患者的不同的基线眼部病理(Dennis et al., Arch Neurol. Oct 1981; 38(10): 607-615; Zeiner et al., Childs Nerv Syst. 1985; 1(2): 115-122和Altintas et al., Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2005; 243(12): 1213-1217),追踪结果可能需要与每一患者自身的基线数据比较。同样地,具有外伤性脑损伤史的个体可能有需要与每一患者自身的基线数据比较的追踪结果。

[0412] 本文呈现的数据部分表明,通过分析观看视频期间的眼运动可以诊断颅内压增高和脑震荡。由于成像研究使得个体能够看到大脑,且有创技术使得能够确定任意的压力或氧化值,因此本文描述的方法明显不同于其他方法。本文描述的方法实际上评估了生理功能。

[0413] 本文描述的方法具有多种临床应用,包括例如i)评估脑神经II、III、IV和VI、也许甚至VII、VIII和/或X的功能;ii)检测并定量监测妨碍或改善以上功能的任何过程(例如显示ICP增高或脑占位效应增加,其可应用于如动脉瘤、多发性硬化、肉状瘤病、肿瘤、衰老、酗酒、致醉剂/麻醉剂等);iii)定位病理并识别脑内该病理的性质(例如区分是压迫神经的病变还是仅产生占位效应或远远升高的ICP);iv)通过家用电脑/网络摄像头、定期进行神经检查的医院或门诊部电视节目来监控患者;v)定量测定用于评价长期植物人和最低意识状态、失语症以及脑损伤(特别是脑震荡)恢复的结果;vi)表征失语症的类型并定位病理;vii)定量评估痴呆/认知功能和神经推行性疾病。同样,本文描述的方法可提供亲身筛选的手段,例如相对同时地评估视力、评估眼运动性以及评估认知功能障碍(例如用于驾驶员或飞行员许可、就业等)。而且,本文描述的方法可用于评估变异,其似乎随认知衰退而增加。这可以用于例如通过对理解力分层进行有目的的广告投放。此外,本文描述的方法可以用于评估随认知衰退明显增加的未共轭凝视。更进一步地,本文描述的方法可以用于理解力或神经功能测试。

[0414] 眼运动的共轭性

[0415] 本发明特征在于新的眼运动追踪方法,用于定量自然观察期间的凝视共轭性,以

及因此的非共轭性。同样,所述方法评估聚散或眼睛集中于单点的能力。当点靠近时眼睛收敛,如果点远离则眼睛发散。因此,在监视器上观看移动刺激物需要持续聚散。当个体在离图像监视器固定距离处观看在孔内以设定的轨迹移动的电视或视频约220秒时,其可以进行。其也可以在个体观看随时间推移的自然刺激物时进行。当视频在其时间进程中播放时,随着时间消逝可记录每个瞳孔的位置,能够检测相对于时间且相互之间移动瞳孔的受损的能力。使用固定式和便携式眼追踪装置,该方法在控制个体方面具有高度重测信度,没有显著的神经损伤或眼损伤。

[0416] 用于神经和脑损伤研究的眼运动追踪(Heitger, et al., Brain, 2009; 132: 2850-2870; Maruta, et al., J Head Trauma Rehabil., 2010; 25: 293-305)已经进行了近30年,且可以评估平滑追随、扫视、固定、瞳孔大小和凝视的其他方面。通常对每个单独要追踪的个体进行眼动仪的空间校准。通过校准,眼动仪在约400-800ms期间测量瞳孔和角膜反射的相对位置,同时个体在随后的瞳孔运动期间观看目标或位置已知的目标以产生有意义的空间坐标。空间校准过程意味着相对保存的神经功能,因为其需要个体能够服从命令并观看具体的点。

[0417] 空间校准过程可掩饰眼能动性中的缺陷。如果眼运动中存在持久和可复制弱点,则摄影机可将眼睛向弱点方向移动的能力解释为所述方向全部可能的运动范围。也就是说,如果个体是针对观看一个位置但始终只移动到中途,则当追踪随后的眼运动时校准过程可能会考虑这一点,并将至中途点的运动解释为在正常运动的全范围内发生。如果在校准期间一只眼睛只会使其中途作为目标,而另一只眼睛完全在目标上,则当一只随着另一只进行一半眼运动时,摄影机可将两只眼解释为一起运动。因此双眼空间校准可能会妨碍非共轭凝视的检测,除非使用分视设备(dichoptic apparatus)单独校准每只眼睛(Schotter, et al., PLoS One, 2012; 7: e35608)。

[0418] 本发明提供用于非空间校准追踪的新技术,所述追踪在患者观看电脑显示器上在孔内移动的音乐视频时进行。孔以已知速率沿显示器的外缘移动,从而根据视频开始后消逝的时间可预计瞳孔在任何特定时间的位置。通过使用消逝的时间,而不是空间校准,该方法检测相对于另一个运动一个瞳孔的受损的能力。未校准的追踪不仅不能弥补受损的能动性,还可用于不服从命令的患者,例如失语症患者、说外语的人、持续性植物人个体(persistently vegetative individuals)和幼小的儿童。其也可以用于动物。

[0419] 如果患者的眼睛位于距30×35cm的图像显示器中心约55cm处,则该方法和相关算法引出的在距中间位置任意方向约15°的最大范围内的瞳孔运动,或从上到下或从一侧至另一侧总计约30°的范围。因此,在一些情况下,该方法和相关算法可不需要或不评估全范围和整个视野的眼能动性。使用较大显示器或位置更接近个体的显示器可评估这些。

[0420] 在水平平面中观察和测量的共轭性显著高于在垂直面中观察和测量的共轭性。这可反映多因素中的任何一个:(1)显示器的形状不是完美的正方形,而是17"直径的长方形在10秒内穿过每个边,因此眼睛在水平上的运动比在垂直上的运动距离更大。因为眼睛在水平上运动更快,因此它们可能是更共轭的。(2)在具有水平对垂直眼运动的脑电图上人类具有更强的事件相关去同步化(Kaiser, et al., Clin Neurophysiol., 2009; 120: 1988-1993)。人类已经进化到在水平面中比在垂直面中具有更高共轭性,因为更多猎物 and 捕食者是在接近的相同高度,而不是在上面或在下面。其他物种已证明在垂直对水平眼运动中的

差异(Lisberger, et al., J Neurophysiol., 1989; 61: 173-185)。(3)对照群体主要是说英语的, 因此从左至右阅读, 且水平比垂直阅读更快(Seo, et al., Vision Res., 2002; 42: 1325-1337)。垂直阅读的群体的检验可潜在产生更高的垂直共轭性。

[0421] 本文描述的技术不同于使用用于在最低意识和睁眼的长期植物人患者群体中正确的定位和偏离目标的定位的静态刺激物未校准追踪(Trojano, et al. J. Neurol., (2012) (在线发表, 在出版前))。在周期性移动的孔内显示的移动图像允许评估对照和神经系统受损的个体中的粗糙和精细的眼运动特征。不同于其他研究(Contreras, et al., Brain Research 2011; 1398: 55-63; Contreras, et al. Journal of Biological Physics 2008; 34: 381-392; Maruta, et al. Journal of Head Trauma Rehabilitation 2010; 25: 293-305; Trojano, et al. J. Neurol., 2012 (在线发表, 在出版前)), 目前描述的方法并不使用眼跳次数或空间精确度, 其需要通过一系列缩放和循环方法将原始数据转换, 而其效果取决于个体可靠地遵循精确指令的能力。本文描述的方法还不同于凝视估计, 其需要固定的头位置或多个光源和相机以定位瞳孔(Guestrin, et al., IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering 2006; 53: 1124-1133)。

[0422] 视频眼电图是相对较新的技术, 其使用安装在护目镜中的红外相机追踪眼睛运动时瞳孔位置的中心。已证明其在筛选神经平衡和门静脉毒血症中是有用的, 最近在区别神经平衡和门静脉毒血症与椎基底动脉中是有用的(Newman-Toker, et al., Stroke, 2013; 44: 1158-1161)。视频眼电图通常依赖于空间校准(Hong, et al., Behav Res Methods, 2005; 37: 133-138; Schreiber, et al., IEEE Trans Biomed Eng., 2004; 51: 676-679)。使用具有视频眼电图而不是单独眼追踪相机的非校准刺激算法可能是未来研究感兴趣的主体。

[0423] 本文描述的方法提供灵敏性和特异性。由于观看视频需要如此多不同的皮质功能, 因此通过该技术很可能揭示妨碍全部脑功能或特定脑神经功能的任何过程。追踪在有脑损伤历史的患者中是混乱的, 这些患者是醉酒的或处于药物的影响下。患者的认知能力、注意光度和注意力分散会影响眼运动性数据的质量。

[0424] 本文描述的方法用于筛选斜视。在罗马小儿眼科诊所中检查的14,006名连续患者群体中, 2.72%的患者表现出A型斜视或V型斜视(Dickmann, et al., Ophthalmic Epidemiol., 2012; 19: 302-305)。A型斜视与发病率较高的神经功能缺损、脑积水和脊髓脊膜膨出相关, 同时患有V型斜视患者都颅缝早闭和畸形综合征的发病率较高(Dickmann, et al., Ophthalmic Epidemiol., 2012; 19: 302-305)。双眼视觉成熟后斜视发病治疗的延误可能与立体视觉和感觉融合的永久性破坏相关(Fawcett, Curr Opin Ophthalmol., 2005; 16: 298-302)。

[0425] 考虑到斜视的发病率相对较低, 本文描述的方法用于获得性非共轭性和聚散紊乱的快速自动评估。这样的非共轭性和聚散紊乱可能是由于神经学原因所致, 包括创伤、脑积水、脱髓鞘、炎症、感染、退行性疾病、肿瘤/副肿瘤综合征, 代谢性疾病包括糖尿病, 或血管破裂例如中风、出血或动脉瘤形成。非共轭性可能是由于眼科原因所致, 例如结膜炎、眼肌麻痹、眼外伤或其他疾病。同样, 本文描述的方法用于筛选斜视或先天性非共轭凝视; 筛选由于神经学原因的获得性非共轭凝视, 神经学原因包括创伤、脑积水、脱髓鞘、炎症、感染、退行性疾病、肿瘤/副肿瘤综合征, 代谢性疾病包括糖尿病, 或血管破裂例如中风、出血或动脉瘤形成; 以及用于评估阅读/学习紊乱。

[0426] 双眼眼运动监测

[0427] 当人类大脑是生理上完整的,眼睛一起共轭凝视运动。只有通过蓄意而为之努力,个体才能克服该机制(例如,当他们故意“交叉”眼睛时)。眼睛不完全同步的运动被称为非共轭凝视。

[0428] 双眼追踪可用于比较一只眼与另一只眼的非空间校准轨迹。可检测到两只眼之间的细微差别。这些差别提供关于生理功能或一只眼相对于另一只眼运动的功能障碍的重要信息。在缺乏已知的结构性眼外伤的情况下,这样的差别反应大脑两侧功能的生理差异。因为由于中风、创伤或脑震荡、肿瘤、脱髓鞘病、脑积水、退行性疾病等引起的脑病灶很少是完全对称的,所以一只眼运动和另一只眼运动的比较可用于确认病灶的存在,以区别病灶的存在与可能影响患者参与眼追踪任务能力的其他更全面因素,例如疲劳、中毒、药物、药物滥用、装病,或缺少参加眼追踪任务的意愿。

[0429] 因此,双眼追踪和直接比较随时间获得的轨迹,而不是用空间校准,可以用于诊断病理并区分这些诊断和可能影响眼追踪的总体因素。除了或代替眼追踪相机,视频眼电图装置例如护目镜可用于评估随时间的眼运动,而不是用空间校准。眼追踪装置也可以位于远程并通过互联网或其他可视化机制起作用。

[0430] 计算系统

[0431] 图13-14描述了本发明的计算系统。本文描述的观察者事件(observer matter)和函数运算的实施可以在其他类型的数字电子电路或计算机软件、固件或硬件中进行,其包括本说明书公开的结构和其结构等同物或其一种或多种的组合。计算系统或计算装置1000可用于实施包括处理器106和显示器108、眼运动/注视追踪元件104等的装置。计算系统1000包括用于沟通信息的总线(BUS)1005或其他通讯元件,以及用于处理信息且与总线1005连接的处理器1010或处理电路。计算系统1000还可以包括用于处理信息且与总线连接的一个或多个处理器1010或处理电路。计算系统1000还包括用于存储信息且与总线1005连接的主存储器1015如随机存储器(RAM)或其他动态存储装置,以及通过处理器1010执行的指令。主存储器1015还可用于存储位置信息、临时变量或通过处理器1010执行指令期间的其他中间信息。计算系统1000还可包括用于存储静态信息且与总线1005连接的只读存储器(ROM)1010或其他静态存储装置,以及用于通过处理器1010执行的指令。存储装置1025例如固态装置、磁盘或光盘,与总线1005连接用于长期存储信息和指令。

[0432] 计算系统1000可通过总线1005与显示器1035例如液晶显示器或有源矩阵显示器连接,用于为使用者显示信息。输入器件1030如包括字母数字和其他键的键盘,可连接至总线1005用于为处理器1010传达信息和命令选择。在另一实施方案中,输入设备1030具有触屏显示器1035。输入设备1030可包括光标控制器如鼠标、追踪球或光标方向键,其用于为处理器1010传达方向信息和命令选择以及用于控制光标在显示器1035上的移动。

[0433] 根据各种实施方案,本文描述的流程可通过计算系统1000来实施,以响应执行主存储器1015中包含的指令安排的处理器1010。这类指令可从另一计算机可读介质如存储装置1025读入主存储器1015中。包含在主存储器1015中的指令安排的执行使得计算系统1000执行本文描述的示例性方法。还可使用在多处处理安排中的一个或多个处理器以执行主存储器1015中包含的指令。在可选的实施方案中,可使用硬连线电路代替或与软件指令组合来实施示例性实施方案。因此,实施方案不限于硬件电路和软件的任何特定的组合。

[0434] 本文描述的观察者事件和运算的实施可以在数字电子电路或计算机软件、固件或硬件中实施,其包括本说明书公开的结构及其结构等同物或其一种或多种的组合。本文描述的观察者事件可作为一个或多个计算机程序实施,即在用于通过数据处理设备执行或控制数据处理设备运算的一个或多个计算机存储媒介上编码的计算机程序指令的一个或多个模块上实施。可选地或此外,这些程序指令可在人工生成的传播信号例如机器生成的电、光或电磁信号上编码,生成这些信号以编码通过数据处理设备执行用于传输至合适的接收设备的信息。计算机存储媒介可以是计算机可读存储装置、计算机可读存储基质、随机或顺序存取存储器阵列或装置或其一种或多种的组合或可包括在其中。而且,虽然计算机存储媒介不是传播信号,但是计算机存储媒介可以是用人工生成的传播信号编码的计算机程序指令的来源或目标。计算机存储媒介还可以是一个或多个单独的组件或媒介(例如多重CD、磁盘或其他存储装置)或可包括在其中。因此,计算机存储媒介是有形的同时是非暂时性的。

[0435] 可通过数据处理设备对一个或多个计算机可读存储装置或从其他来源接收的数据进行本文描述的运算。

[0436] 术语“数据处理设备”或“计算装置”包括用于处理数据的各种设备、装置和机器,包括例如可编程处理器、计算机、芯片上系统或多重刻录软件或前述的组合。该设备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)。除了硬件外,该设备还可以包括产生用于讨论中的计算机程序的执行环境的代码,例如构成处理器固件、协议栈(protocol stack)、数据库管理系统、操作系统、跨平台运行时环境、虚拟机或其一种或多种的组的代码。该设备和执行环境能够实现各种不同的计算模型基础设施如网络服务、分散式运算和网格运算基础设施。

[0437] 一个计算系统(还被称为程序、软件、软件应用、脚本或代码)可以任何形式的编程语言包括编译或解释语言编写,并且其可以任何形式配置,包括作为独立程序或作为模块、组件、子程序、目标或适于计算环境使用的其他单元。一个计算程序可以但不必与文件系统中的文件对应。一个程序可以存储于保留其他程序或数据(例如存储在标记语言文档中的一个或多个脚本)的文件的一部分中、专用于讨论的程序的单个文件中或多个协调文件(例如存储一个或多个模块、子程序或部分代码的文件)中。一个计算机程序可以配置为在一个计算机或多个计算机上执行,多个计算机位于一点或在多点分布并且通过通讯网络互相连接。

[0438] 适于执行计算机程序的处理器包括例如通用和专用微处理器,以及所有种类的数字电脑的任一个或多个处理器。通常,处理器将接收来自只读存储器或随机存取存储器或两者的指令和数据。计算机的基本要素是根据指令执行行动的处理器和用于存储指令和数据的一个或多个存储装置。通常,计算机还可包括用于存储信息的一个或多个大容量存储装置或与其可操作地连接以从其接收数据或将数据传输至其或上述两者,大容量存储装置例如磁盘、磁光盘或光盘。然而,一个计算机不必含有这类装置。而且,一个计算机可被嵌入到另一装置中,例如移动电话、个人数字助理(PDA)、移动音频或视频播放器、游戏机、全球卫星定位系统(GPS)接收器或便携式存储装置(例如通用串行总线(USB)闪存盘),仅举几例。适于存储计算机程序指令和数据的装置包括各种形式的非易失性存储器、媒介和存储装置,包括例如半导体存储装置,如EPROM、EEPROM和闪存装置;磁盘如内置硬盘或可移动磁盘;磁光盘;以及CD-ROM和DVD-ROM盘。处理器和存储器可通过专用逻辑电路补充或并入专

用逻辑电路中。

[0439] 为了提供与使用者的相互作用,本说明书中描述的观察者事件的实施方案可以在具有显示装置和键盘和定点装置的计算机上实施,显示装置例如CRT(阴极射线管)或LCD(液晶显示器)显示器,用于为使用者显示信息,定点装置如鼠标或追踪球,通过其使用者可以为计算机提供输入。其他种类的装置也可用来提供与使用者的相互作用;例如,提供给使用者的反馈可以是任何形式的传感反馈,例如视觉反馈、听觉反馈或触觉反馈;从使用者的输入可以任何形式包括听觉、言语或触觉输入。

[0440] 本文详细描述了许多特定的实施方案,这些不应被解释为限制任何发明或主张的范围,而是解释为针对于特定发明的特定实施方案的特征的描述。本文数个实施方案的上下文中描述的某些特征还可以在一个实施方案中组合实施。相反地,一个实施方案的上下文中描述的各种特征也可以在多个实施方案中单独地或以任何合适的子组合实施。而且,虽然以上描述的特征可在某些组合和甚至最初主张中起作用,但是来自所主张的组合的一个或多个特征在一些情况下可以从组合中切离,并且所主张的组合可涉及子组合或子组合的变体。

[0441] 同样,附图中以特定的顺序描述了操作,这不应被理解为要求以示出的特定顺序或相继次序进行这些操作,或者进行所有示出的操作以实现期望的结果。在某些情况下,多任务处理和平行处理是有利的。而且,以上描述的实施方案中的各种系统组件的分离不应理解为要求在所有实施方案中进行这类分离,且应该理解为所描述的程序组件和系统通常可整合在单个软件产品中或打包进多个软件产品中。

[0442] 纵横比和方差作为信号测定结果的关系

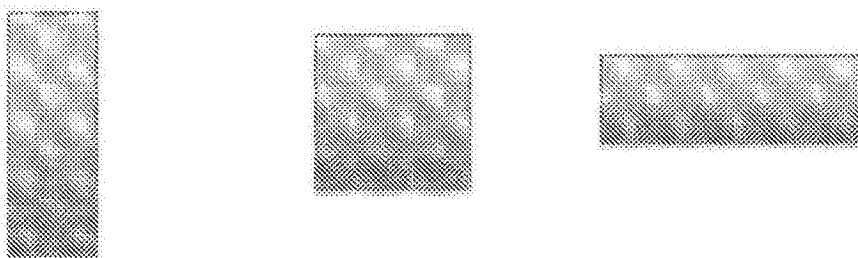
[0443] 当绘制(x,y)数对以显示箱形图时,已对其进行预处理,由于信号随时间的变化最重要,使得原始数据的绝对值的使用是有限的。存在许多方法标准化数据,包括除以平均值、除以标准偏差或除以方差。而且,可以同时计算所有数据的标准偏差或方差,或者可以使用x的方差来标准化x且可以使用y的方差来标准化y。用于周期性数据的任何标准化方法可以包括减去平均值,因此当信号在0附近交替变化时可绘制信号。对本领域普通技术人员而言,所有这些转换是常见的并且可广泛用于数据分析。详情取决于问及的问题和所使用的模型类型或统计检验。

[0444] 在生成本文描述的箱形图时,可按以下对原始数据进行预处理:对于x(水平)和y(垂直)矢量,分别减去平均值并除以标准偏差(其是方差的平方根)。这使得所有数据处于同样且相对的框架(0为平均值,最大和最小为约1和-1)中。这是箱形图看起来像正方形的原因(即使刺激呈现显示器不是正方形)。

[0445] 这意味着“长”边和“短”边反映相对变率。如果变率高,则分母高且测定值低。因此,例如如果水平(x)数据的变率相对于垂直(y)数据的变率较高,则箱形图的水平比相对较小,并且结果会是高且瘦的箱子(较高的纵横比)。相反,如果垂直(y)数据的变率相对于水平(x)数据的变率较高,则垂直距离会减小,并且结果是短且胖的箱子(较低的纵横比)。

← 横轴(x)变率增大 -|- 相同的变率 -|- 纵轴(y)变率增大 →

[0446]



[0447] 因此,已经描述了观察者事件的具体实施方案。其他实施方案落入以下权利要求的范围内。在一些情况下,以不同的顺序执行权利要求中记载的动作且仍实现期望的结果。此外,附图所描述的流程不必要求示出的特定顺序或相继次序以实现期望的结果。在某些实施方案中,多任务处理和并行处理可能是有利的。

[0448] 非共轭眼追踪评估

[0449] 本文描述的方法提供用于评估或定量非共轭凝视或非共轭眼运动的方法。这些方法的特征是接收可根据本文描述的方法产生或获得的瞳孔x和y坐标的阵列。可以在例如五个眼箱(eyebow)轨迹循环内将这些坐标平均,。其可由如下用公式表示:

$$[0450] \quad X_{Avg,ik} = \frac{\sum_{j=1}^N X_{ijk}}{N}, \text{对所有, } i=1:N, k=1:2,$$

[0451] 其中, X_{ijk} 是指瞳孔的x坐标,k是指个体的左眼或右眼。对于左眼和右眼来说,随后可计算出x和y位置的差异,然后为了评估和解释的目的,可以用图形绘制该差异的矢量。为了具有表示瞳孔非共轭性水平的单个指标,相对于期望平均值0,可以计算出数据的方差。这是很重要的,因为代码假定健康个体的每只眼睛之间的垂直或水平瞳孔位置的差为0。可根据如下计算方差:

$$[0452] \quad Var_x = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (X_{Avg,i} - 0)^2.$$

[0453] 根据如下可计算出总方差。

$$[0454] \quad Var_{Tot} = Var_x + Var_y.$$

[0455] 为了评估个体中存在的非共轭性的量,可绘制X和Y中的方差和总方差。

[0456] 眼运动的共轭性

[0457] 本文描述的方法可确定斜视。在罗马小儿眼科诊所中检查的14,006名连续患者群体中,2.72%的患者表现出A型斜视或V型斜视(Dickmann, et al., Ophthalmic Epidemiol., 2012;19:302-305)。A型斜视与发病率较高的神经功能缺损、脑积水和脊髓脊膜膨出相关,而患有V型斜视的那些患者则表现出颅缝早闭和畸形综合征的发病率较高(Dickmann, et al., Ophthalmic Epidemiol., 2012;19:302-305)。双眼视觉成熟后斜视发病治疗的延误可能与立体视觉和感觉融合的永久性破坏相关(Fawcett, Curr Opin Ophthalmol., 2005;16:298-302)。

[0458] 考虑到斜视的发病率相对较低,本文描述的方法用于获得性非共轭性和聚散障碍的快速自动评估。这样的非共轭性和聚散障碍可能是由于神经学原因所致,包括创伤、脑积水、脱髓鞘、炎症、感染、退行性疾病、肿瘤/副肿瘤综合征,代谢性疾病包括糖尿病,或血管破裂例如中风、出血或动脉瘤形成。非共轭性可能是由于眼科原因所致,例如结膜炎、眼肌

麻痹、眼外伤或其他疾病。本文描述的方法特征可为评估有关结构性或非结构性外伤性脑损伤(包括脑震荡或冲击波损伤)的眼运动的共轭性或非共轭性。

[0459] 结构性或非结构性脑损伤个体

[0460] 本文描述的前瞻性观察研究的目的是,定量结构性或非结构性脑损伤个体相对于非脑损伤但身体损伤和健康无损伤对照的眼追踪中的差异,以确定结构性或非结构性脑损伤相关的眼追踪参数。另一个目的是,确定受损的眼追踪和临床神经功能之间的相互关系。眼追踪和临床脑震荡评估在44名受损个体上进行,眼追踪仅在31名健康正常对照上进行。在每名患者中评估51个眼追踪参数。10个参数显示阴性对照(健康正常人和身体受伤的外伤患者)与阳性对照(具有结构性脑损伤的患者)和具有非结构性脑损伤患者之间存在统计学上显著性差异。8个附加参数显示阴性对照(健康正常人和身体受伤的外伤患者)和具有结构性或非结构性脑损伤的患者之间存在统计学上显著性差异。10项眼追踪测量显示SCAT或SAC分数之间存在统计学上显著性差异,说明这些眼追踪参数与经验证的临床结果测量相关。

[0461] 为了评估眼运动性(包括脑神经III、IV和VI以及相关核),使用时间校准而非空间校准开发了自动眼运动追踪。根据从视频开始的时间消逝而非空间校准预测瞳孔的位置,能够检测瞳孔相对于正常对照或对侧眼运动的受损能力。时间校准对可能不愿意或不符合校正指南的群体例如幼儿、说外语的人、微意识人或失语症患者,会提供额外的效用优势。

[0462] 本文提出的数据定量结构性或非结构性脑损伤个体相对于非脑损伤但身体损伤和健康无损伤对照的眼追踪中的差异,以确定结构性或非结构性损伤相关的参数。本文提出的数据还建立了受损眼追踪和临床神经功能之间的相互关系。

[0463] 一般定量方法

[0464] 收集瞳孔位置的原始x和y笛卡尔坐标并将其保存于一维矢量中:

[0465] x_i , (1)

[0466] y_i . (2)

[0467] 根据以下形式标准化该数据:

[0468] x_i , (1)

[0469] y_i . (2)

$$[0470] \quad \hat{x}_i = \frac{x_i - \text{Mean}(x)}{\sigma_x}, \quad (3)$$

$$[0471] \quad \hat{y}_i = \frac{y_i - \text{Mean}(y)}{\sigma_y}, \quad (4)$$

[0472] 指数i对应于单个数据点。i的大小取决于眼追踪硬件捕获频率和追踪时间。然后根据眼睛(j=1:2,左,右)、循环(电流刺激方法,特征为沿着计算机屏幕运动五个循环的孔)(k=1:5,第一、第二、第三、第四、第五)和箱子线段(l=1:4,顶部、右、底部、左)分类数据。隐式是,每个j、k、l有其自身的数据点,n的大小也由硬件追踪频率和时间长度管理。

[0473] 单个度量

$$[0474] \quad \hat{x}_i \rightarrow \hat{x}_{j,k,l} \quad (5)$$

$$[0475] \quad \hat{y}_i \rightarrow \hat{y}_{j,k,l} \quad (6)$$

[0476] 线段平均值

$$[0477] \quad \bar{x}_{j,k,l}, \quad (7)$$

$$[0478] \quad \bar{y}_{j,k,l}, \quad (8)$$

[0479] 对于所有j、k来说,每个线段l对应于所有数据点的算术平均值。该结果是表示每个线段l的数。

[0480] 中值

[0481] 对于所有j、k来说,每个线段l对应于所有数据点的统计学中值。该结果是表示每个线段l的数。

$$[0482] \quad \bar{x}_{j,k,l}, \quad (9)$$

$$[0483] \quad \bar{y}_{j,k,l}, \quad (10)$$

[0484] 线段方差

$$[0485] \quad \text{Var}(\bar{x}_{j,k,l}), \quad (11)$$

$$[0486] \quad \text{Var}(\bar{y}_{j,k,l}), \quad (12)$$

[0487] 对于所有j、k来说,每个线段l对应于所有数据点的统计学方差。该结果是表示每个线段l的数。

[0488] 具体度量

$$[0489] \quad L.\text{varYtop} = \text{Var}(\bar{y}_{1,\text{average } k=1:5,1}) \quad (13)$$

$$[0490] \quad R.\text{varYtop} = \text{Var}(\bar{y}_{2,\text{average } k=1:5,1}) \quad (14)$$

$$[0491] \quad L.\text{varXrit} = \text{Var}(\bar{x}_{1,\text{average } k=1:5,2}) \quad (15)$$

$$[0492] \quad R.\text{varXrit} = \text{Var}(\bar{x}_{2,\text{average } k=1:5,2}) \quad (16)$$

$$[0493] \quad L.\text{varYbot} = \text{Var}(\bar{y}_{1,\text{average } k=1:5,3}) \quad (17)$$

$$[0494] \quad R.\text{varYbot} = \text{Var}(\bar{y}_{2,\text{average } k=1:5,3}) \quad (18)$$

$$[0495] \quad L.\text{varXlef} = \text{Var}(\bar{x}_{1,\text{average } k=1:5,4}) \quad (19)$$

$$[0496] \quad L.\text{varXlef} = \text{Var}(\bar{x}_{2,\text{average } k=1:5,4}) \quad (20)$$

$$[0497] \quad L.\text{varTotal} = \text{Average}(\text{Var}(\bar{x}_{1,\text{average } k=1:5}) + \text{Var}(\bar{y}_{1,\text{average } k=1:5})) \quad (21)$$

$$[0498] \quad R.\text{varTotal} = \text{Average}(\text{Var}(\bar{x}_{2,\text{average } k=1:5}) + \text{Var}(\bar{y}_{2,\text{average } k=1:5})) \quad (22)$$

[0499] 线段标准偏差

$$[0500] \quad \sigma_{\bar{x}_{j,k,l}}, \quad (23)$$

$$[0501] \quad \sigma_{\bar{y}_{j,k,l}}, \quad (24)$$

[0502] 对于所有j、k来说,每个线段l对应于所有数据点的统计学标准偏差。该结果是表示每个线段l的数。

[0503] 线段斜率

$$[0504] \quad \text{Skew}(\bar{x}_{j,k,l}) = \bar{x}_{j,k,l} - \bar{\bar{x}}_{j,k,l}, \quad (25)$$

$$[0505] \quad \text{Skew}(\bar{y}_{j,k,l}) = \bar{y}_{j,k,l} - \bar{\bar{y}}_{j,k,l}, \quad (26)$$

[0506] 对于所有j、k来说,每个线段l对应于所有数据点的统计学斜率(平均值距中值有多远)。该结果是表示每个线段l的数。

[0507] 具体度量

$$[0508] \quad L.SkewTop = Skew(\hat{y}_{1,average \ k=1:5,1}) \quad (27)$$

$$[0509] \quad R.SkewTop = Skew(\hat{y}_{2,average \ k=1:5,1}) \quad (28)$$

$$[0510] \quad L.SkewRit = Skew(\hat{x}_{1,average \ k=1:5,2}) \quad (29)$$

$$[0511] \quad R.SkewRit = Skew(\hat{x}_{2,average \ k=1:5,2}) \quad (30)$$

$$[0512] \quad L.SkewBot = Skew(\hat{y}_{1,average \ k=1:5,3}) \quad (31)$$

$$[0513] \quad R.SkewBot = Skew(\hat{y}_{2,average \ k=1:5,3}) \quad (32)$$

$$[0514] \quad L.SkewLef = Skew(\hat{x}_{1,average \ k=1:5,4}) \quad (33)$$

$$[0515] \quad R.SkewLef = Skew(\hat{x}_{2,average \ k=1:5,4}) \quad (34)$$

[0516] 线段标准化斜率

$$[0517] \quad SkewNorm(\hat{x}_{j,k,l}) = \frac{Skew(\hat{x}_{j,k,l})}{\sigma_{\hat{x}_{j,k,l}}}, \quad (35)$$

$$[0518] \quad SkewNorm(\hat{y}_{j,k,l}) = \frac{Skew(\hat{y}_{j,k,l})}{\sigma_{\hat{y}_{j,k,l}}}, \quad (36)$$

[0519] 具体度量

$$[0520] \quad L.SkewTopNorm = SkewNorm(\hat{y}_{1,average \ k=1:5,1}) \quad (37)$$

$$[0521] \quad R.SkewTopNorm = SkewNorm(\hat{y}_{2,average \ k=1:5,1}) \quad (38)$$

$$[0522] \quad L.SkewRitNorm = SkewNorm(\hat{x}_{1,average \ k=1:5,2}) \quad (39)$$

$$[0523] \quad R.SkewRitNorm = SkewNorm(\hat{x}_{2,average \ k=1:5,2}) \quad (40)$$

$$[0524] \quad L.SkewBotNorm = SkewNorm(\hat{y}_{1,average \ k=1:5,3}) \quad (41)$$

$$[0525] \quad R.SkewBotNorm = SkewNorm(\hat{y}_{2,average \ k=1:5,3}) \quad (42)$$

$$[0526] \quad L.SkewLefNorm = SkewNorm(\hat{x}_{1,average \ k=1:5,4}) \quad (43)$$

$$[0527] \quad R.SkewLefNorm = SkewNorm(\hat{x}_{2,average \ k=1:5,4}) \quad (44)$$

[0528] 箱高度

$$[0529] \quad BoxHeight_{j,k} = \hat{y}_{j,k,1} - \hat{y}_{j,k,3} \quad (45)$$

[0530] 箱宽度

$$[0531] \quad BoxWidth_{j,k} = \hat{x}_{j,k,2} - \hat{x}_{j,k,4} \quad (46)$$

[0532] 箱纵横比

$$[0533] \quad AspectRatio_{j,k} = \frac{BoxHeight_{j,k}}{BoxWidth_{j,k}} \quad (47)$$

[0534] 箱面积

$$[0535] \quad BoxArea_{j,k} = BoxHeight_{j,k} \times BoxWidth_{j,k} \quad (48)$$

[0536] 共轭性

[0537] 将五个循环一起平均得到一个平均循环,表示为:

$$[0538] \quad \bar{x}_{j,l}, \quad (49)$$

$$[0539] \quad \hat{y}_{1,l} \quad (50)$$

[0540] 然后从来自左眼的数据中减去来自右眼的的数据得到德尔塔值:

$$[0541] \quad \hat{x}_l = \hat{x}_{1,l} - \hat{x}_{2,l} \quad (51)$$

$$[0542] \quad \hat{y}_l = \hat{y}_{1,l} - \hat{y}_{2,l} \quad (52)$$

[0543] 这里, x 表示左标准化的原始 x 瞳孔位置减去右标准化的原始 x 瞳孔位置。1 对应于箱的顶部、右边、底部和左边线段。

[0544] 方差(共轭性)

[0545] 这里的方差没有遵循统计方差的传统形式。在传统形式中, 从单个数据点的总和减去数据点的平均值。在这种情况下, 将平均值设置为 0, 从而推断假定的对照患者具有完美共轭性(左眼和右眼一起精确地运动)。

$$[0546] \quad Conj \ varX = Var(\hat{x}) = \frac{\sum_{i=1}^4 (\hat{x}_i)^2 - 0}{\sum_{i=1}^4 \hat{x}_i}, \quad (53)$$

$$[0547] \quad Conj \ varY = Var(\hat{y}) = \frac{\sum_{i=1}^4 (\hat{y}_i)^2 - 0}{\sum_{i=1}^4 \hat{y}_i}, \quad (54)$$

$$[0548] \quad TotalVariance = Conj \ totVar = Var(\hat{x}) + Var(\hat{y}), \quad (55)$$

$$[0549] \quad CoVariance = Conj \ CorrXY = \frac{\sum_{i=1}^4 \hat{x}_i \hat{y}_i}{\sum_{i=1}^4 \hat{x}_i - 1} \quad (56)$$

[0550] 具体度量

$$[0551] \quad Conj \ varX_{top} = \frac{\sum (\hat{x}_1)^2 - 0}{\sum \hat{x}_1}, \quad (57)$$

$$[0552] \quad Conj \ varX_{rit} = \frac{\sum (\hat{x}_2)^2 - 0}{\sum \hat{x}_2}, \quad (58)$$

$$[0553] \quad Conj \ varX_{bot} = \frac{\sum (\hat{x}_3)^2 - 0}{\sum \hat{x}_3}, \quad (59)$$

$$[0554] \quad Conj \ varX_{lef} = \frac{\sum (\hat{x}_4)^2 - 0}{\sum \hat{x}_4}, \quad (60)$$

$$[0555] \quad Conj \ varY_{top} = \frac{\sum (\hat{y}_1)^2 - 0}{\sum \hat{y}_1}, \quad (61)$$

$$[0556] \quad Conj \ varY_{rit} = \frac{\sum (\hat{y}_2)^2 - 0}{\sum \hat{y}_2}, \quad (62)$$

$$[0557] \quad Conj \ varY_{bot} = \frac{\sum (\hat{y}_3)^2 - 0}{\sum \hat{y}_3}, \quad (63)$$

$$[0558] \quad Conj \ varY_{lef} = \frac{\sum (\hat{y}_4)^2 - 0}{\sum \hat{y}_4}, \quad (64)$$

$$[0559] \quad Conj \ CorrXY_{top} = \frac{\sum \hat{x}_1 \hat{y}_1}{\sum \hat{x}_1 - 1}, \quad (65)$$

$$[0560] \quad Conj \ CorrXY_{rit} = \frac{\sum \hat{x}_1 \hat{y}_2}{\sum \hat{x}_2 - 1}, \quad (66)$$

$$[0561] \quad \text{Conj CorrXYbot} = \frac{\sum \hat{x}_1 \hat{y}_1}{\sum \hat{x}_1 - 1}, \quad (67)$$

$$[0562] \quad \text{Conj CorrXYlef} = \frac{\sum \hat{x}_4 \hat{y}_4}{\sum \hat{x}_4 - 1}, \quad (68)$$

[0563] 方差x顶部/底部比率(共轭性)

$$[0564] \quad \text{Conj varXtopbotRatio} = \frac{\text{Var}(\hat{x}_1)}{\text{Var}(\hat{x}_3)}, \quad (69)$$

[0565] 方差y顶部/底部比率(共轭性)

$$[0566] \quad \text{Conj varYtopbotRatio} = \frac{\text{Var}(\hat{y}_1)}{\text{Var}(\hat{y}_3)}, \quad (70)$$

[0567] 方差x左边/右边比率(共轭性)

$$[0568] \quad \text{Conj varXlefritRatio} = \frac{\text{Var}(\hat{x}_4)}{\text{Var}(\hat{x}_2)}, \quad (71)$$

[0569] 方差y左边/右边比率(共轭性)

$$[0570] \quad \text{Conj varYlefritRatio} = \frac{\text{Var}(\hat{y}_4)}{\text{Var}(\hat{y}_2)}, \quad (72)$$

实施例

[0571] 列举以下实施例以为本领域技术人员提供如何制备和使用本发明的方法和组合物的说明,并且不旨在限制本发明的范围。已付出很多努力以确保所使用的数值(例如量、温度等)的准确性,但应该考虑一些实验误差和偏差。除非另有说明,份量是重量份,分子量是平均分子量,温度是摄氏度,且压力是处于或接近大气压。

[0572] 实施例1

[0573] 背景

[0574] 眼运动包含有关神经学上完整性的临床重要信息。临床设备可以相对容易地利用自动眼运动追踪,以用于例如临床干预后恢复的应用。设计了一种能可靠且精准地测定眼运动的技术,而没有最初的空间校准。当神经方面完整的成人和神经外科患者观看沿屏幕的周界移动的音乐视频220秒时,我们对其进行眼运动追踪而没有空间校准。测定数据的时序属性(temporal features),而不是传统的空间测定如精确度或速度。

[0575] 所述方法使用未校准的测定值可靠地区分存在和不存在神经功能缺损。结果表明该技术可以延伸至仅通过使患者观看电视来评估神经学完整性和定量缺损。

[0576] 这些方法在许多背景中是有益的,包括快速评估神经方面潜在地受损的个体、监测可能处于受损和恢复之间波动状态的患者以及测定复原或干预的疗效。

[0577] 早就已知眼运动包含有关神经学完整性的临床相关信息。由于眼运动性的评估是容易且具丰富信息的,因此其是任何神经学检查的标准部分。然而,标准临床检查存在问题,包括其通常由专家实施且通常仅是定性的而不是定量的。

[0578] 自动眼运动追踪设备的相对容易性、便携性以及无创性使得其成为转化研究前景好的领域,用于例如对田径场上脑震荡的探测和对临床干预后恢复的评估的应用。眼运动研究提供了对临床领域从精神病至创伤性脑损伤和复原的深刻了解。(Trojano, et al., J

Neurol.,2012,259(9):1888-95;Gitchel,et al.,Arch Neurol.,2012,69(8):1011-7; Qiu,et al.,PLoS One,2011,6(10):e25805;Plow,et al.,PMR,3(9):825-35;Heitger,et al.,Brain.,2009,132(Pt 10):2850-70;Pearson,et al.,Br J Sports Med.,2007,41(9):610-2;Heitger,et al.,J Neurol Sci.,2007,15;253(1-392):34-47;Suh,et al.,Neurosci Lett.,2006,401(1-2):108-13;Suh,et al.,Neurosci Lett.,2006,410(3):203-7;Heitger,et al.,Brain Inj.,2006,20(8):807-24;Yang,et al.,Image and Vision Computing,2002,20(4):273-87;and Heitger,et al.,Prog Brain Res.,2002,40:433-1248)研究通常测定空间定位的精确度、特定定位目标上花费的时间和眼跳次数。(Trojano,et al.,J Neurol.,2012,259(9):1888-95and Foulsham,et al.,Vision Res.,2011,51(17):1920-31)不管该协议如何,已证明难以开发基于眼运动的定量测定的临床应用,(Heitger,et al.,Prog Brain Res.,2002,40:433-1248and Foulsham,et al.,Vision Res.,2011,51(17):1920-31)这可能是由于空间校准在临床环境中是困难的,并且空间校准排除使用眼追踪探测眼运动性功能障碍。

[0579] 眼追踪器的使用需要在每一测定阶段开始时为每个观察者单独地校准系统。校准包括让观察者观看计算机显示器上显示的一连串高对比度点。可以重复进行校准方法数次直至达到足够的精确度。仅此以后,才可记录眼运动。

[0580] 对难以(例如需要重复许多次)进行或不可能进行校准方法的观察者而言,在临床应用中使用眼追踪是困难的。校准需要能够确实遵循指令的自愿的观察者。许多导致神经完整性损失的临床病症如中风或脑损伤也使得观察者不情愿或不能遵循指令。

[0581] 而且,对脑损伤或中风患者使用眼追踪方法是有问题的,因为校准方法本身会减低眼追踪试验的敏感性。例如,考虑到垂直眼运动性受损的患者。由于校准方法假设眼睛覆盖校准点映射出的位置的全范围,因此其分别将向上和向下的最大瞳孔角度不适当地分配至显示器的顶部和底部。在这类情况下,调整该观察者的所有未来的测量值以符合该不适当的分配。因此,在开始用空间校准眼追踪器的试验中,可能检测不到眼运动性受损。

[0582] 眼运动测定可以反映脑损伤的严重性以及临床干预后的恢复。本文描述的方法用于测试来自神经外科、急诊科和眼科诊所的患者和健康志愿者对照组。本方法的成功涉及两个特征。首先,本文描述的方法不使用精确度的空间测定值作为目的变量。通过在时间域而不是空间域观察眼运动轨迹,可以进行定量测定而不需要依赖空间校准。其次,测定值容易可视化和评估,这使临床医生或研究者能立即受益。

[0583] 方法

[0584] 个体。根据高校委员会对涉及人类个体的活动(UCAIHS)确定并经IRB批准的协议,纽约大学招募健康观察者。所有参与者都提供书面知情同意书,知情同意书的形式经UCAIHS批准。从表维医院神经外科实习生中招募到神经缺损的患者。按照NYU IRB建立的指南,从个体或他们的代理人获得书面知情同意书用于前瞻性数据收集。

[0585] 观察者。由于未校准的眼追踪潜在地起到最初的筛选的作用,因此患者群不限于特定的病理。相反,招募经历临床的任何患者样本。所得的样本代表临床上观察到的障碍范围。

[0586] 眼运动追踪。使用Eyelink 1000双眼追踪器(500Hz采样,SR研发)记录观察者的眼运动。所有观察者坐在距离屏幕大约55cm的位置。对在诊断、手术和恢复不同的阶段多次访

间的一些受试患者进行追踪。

[0587] 视觉刺激。视觉刺激提供为连续播放的音乐视频,其沿计算机显示器的外缘顺时针移动。观察者被指示观看该视频。当观察者浏览该视频时,预期该刺激引发平滑追踪的眼运动以及可能的眼跳动和微跳动。该视频呈现为具有面积为屏幕(视角为约16度)尺寸约1/8的正方向孔。该正方形孔在屏幕的左上角开始,以恒速移动,经10秒跨过显示器的每一条边。全循环用时40秒,播放五个全循环,总用时为200秒。在音乐视频开始前,在起始位置播放倒计时视频10秒,以给观察者时间去适应刺激。使用仅200秒的音乐视频用于分析。眼追踪器以500Hz对眼位置进行采样,在200秒内产生了100,000个眼位置样本。

[0588] 轴方向。将摄像机和显示器牢固安装,使得摄像机与显示器保持在同一水平线。因此,术语“水平”和“垂直”是针对显示器而不是针对头部倾斜限定的。然而,头通常与显示器对准,并且对所有对照和约一半患者使用腮拖(chinrest),以确保持续对准。由于显示器和摄像机的连接方向,眼追踪器将瞳孔角度变化转变为标记x和y的两个正交分量,其依次被称为水平变化和垂直变化。因此,我们还将水平和垂直分量分别表示为x和y。

[0589] 数据预处理。由于没有空间校准,因此原始时间曲线的单位的值有限。因此,对于每个观察者,通过减去平均值并除以标准偏差来标准化时间曲线。对于每一时间曲线,独立地进行。不同的时间曲线被视为来自相同受试患者或神经完整对照的不同数据组。

[0590] 时间曲线。随时间绘制标准的x和y时间曲线(图1A和B)。视觉刺激的顺时针移动在水平变化和垂直变化之间交替,神经系统完整的观察者中的x和y时间曲线显示同样的交替。

[0591] 可视化:散点图。对于可视化,通过绘制200秒内代表瞳孔反射瞬时角的两个正交分量的100,000(x,y)对来生成全部时间序列的散点图。在神经方面完整的对照中,这些图看起来像箱子,这反映视觉刺激围绕屏幕移动时的时间设置。

[0592] 定量数据分析和统计。用正弦函数拟合x和y轨迹。视觉刺激水平和垂直移动的交替被认为会产生近似于40秒的正弦曲线的眼运动轨迹,但对于x和y,其具有不同的相。我们还假定(1)对于神经系统完整的对照,x和y之间的相位差应为45度,这反映水平和垂直眼运动的1/4个循环交替;和(2)该模型与来自神经系统完整对照观察者的数据的拟合优于与来自患者组的数据的拟合。

[0593] 正弦曲线的相关度(r)适合每一条时间曲线。该值的平方(r^2)是该模型与数据的拟合优度的测量值。由于他们能更好地适用于统计分析,因此使用相关值。全文中,“模型拟合”指相关值(r)。

[0594] 相计算为最佳拟合数据的正弦函数的相。使用以下8个补充步骤来评估与神经系统完整对照观察者和受试患者观察者之间的差异相比这两种测定(相位差和模型拟合)中任何差异的统计显著性。

[0595] (i) 统计分析1:假设检验。对于每一测定,进行统计检验以确定来自受试患者群的数据是否与来自神经系统完整对照群的数据来自相同的基础分布。对于相测定,使用不成对的t-检验。对于正弦函数拟合测定,使用Kruskal-Wallis方差分析(ANOVA),其更适合于非正态分布的数据。

[0596] (ii) 统计分析2:Fisher转换。使用Fisher转换($(1/2)*\ln((1+r)/(1-r))$)将具有最佳拟合正弦函数的每一时间曲线的相关值(r)转换为z分数。该标准化使得能够完成该分析

的第三步骤。

[0597] (iii)统计分析3:分类。如果基础的时间曲线群具有0平均值相关性(虚假设),则Fisher z-分数提供对观察到给定时间曲线的特定相关值的概率估计。该虚假设预期对于没有很好地拟合正弦函数的时间曲线是真实的,例如来自受损观察者的时间曲线。预期z-分数远高于0(例如与刺激轨迹匹配良好)的时间曲线来自未受损的观察者。使用 $z=2$ 的临界值(相当于 $\alpha=0.5$ 的显著性水平)来计算该检验的特异性和敏感性,如以下结果所记录的:

[0598] 结果

[0599] 眼运动是非常可靠的且在神经系统完整对照观察者之间是一致的()。

[0600] 讨论

[0601] 未校准的追踪可以提供对注视、关注和跟随刺激的能力的定量测定。这些日期(date)证明可以收集可靠的高频眼运动数据而不需首先完成对每一观察者的空间校准。许多患者不能校准眼追踪。在这些群体中追踪眼运动的能力为有关妨碍眼运动系统的各种紊乱提供了新的视野,包括但不限于脑损伤、中风和精神紊乱。可能的应用包括临床筛选、诊断、检测治疗效果以及追踪受损和恢复的进展。

[0602] 实施例2

[0603] 材料和方法

[0604] 个体。按照IRB批准的协议在大学中招募健康个体。所有其他的个体直接从神经外科实习生中招募。按照IRB指南,从个体或他们的代理人获得知情同意书用于所有情况下的前瞻性数据收集。

[0605] 眼运动追踪。使用Eyelink 1000双眼追踪器(500Hz采样,SR研发)记录个体的眼运动。健康志愿者坐在距离屏幕大约55cm的位置,使用腮拖将他们的头固定。刺激物自距离患者眼睛平均55cm处呈现,并调整呈现显示器以匹配注视方向。个体使用腮拖。

[0606] 用于追踪患者的创新。提供两种创新以测定患者群中的眼运动性。第一种是范例,由刺激和允许解释原始眼位置数据的分析流组成。极少例外,眼运动研究分析转变的注视位置,其涉及信息损失并从研究中排除患者。开发了一种直接观察瞳孔位置并生成有关眼运动性信息的新型算法。提供可使患者恢复知觉的设备。极少例外,使用固定式眼追踪器在不变的地点收集眼运动数据,这需要个体行至追踪器并使用椅子和与其配套的腮拖设置。将SR研发Eyelink 1000适配至允许地点和个体位置灵活的新型可移动系统,而不必牺牲数据质量。

[0607] 视觉刺激。提供音乐视频,其在屏幕的左上角开始沿计算机显示器的外缘顺时针移动。未进行空间校准,并且个体之间的距离变化,因此仅可在角度上估计刺激的尺寸。对于进行良好空间校准且坐在距离屏幕55cm的健康个体,刺激呈现为具有面积为约16度(尺寸约屏幕的1/8)的正方形孔。该正方形孔在连续播放的音乐视频内以恒定的速度沿屏幕移动,经10秒覆盖显示器的每一边。全循环用时40秒,播放五个全循环,总用时为200秒。在音乐视频开始前,在起始位置播放倒计时视频10秒,以给所有个体提供时间去适应刺激。200秒试验后继续该视频额外的10秒,以避免边界效应污染该数据。在所有分析中使用仅200秒的音乐视频,其包含每个循环40秒的5个循环。以500Hz的频率,在200秒内产生了100,000个眼位置样本。

[0608] 数据分析(1):可视化。为生成来自全部试验的数据的快照,其提供了单独个体的眼运动性是否不同于健康对照的生动指示,通过绘制沿一个轴的水平眼位置和沿正交轴的垂直眼位置来生成全部时间序列的散点图。100,000对数值(x,y)被绘制为代表于200秒内瞳孔反射瞬时角(水平,垂直)的两个正交分量。在健康对照中,这些图看起来像箱子,这反映孔沿屏幕移动时行进的轨迹。除了在神经系统损伤的情况下,这些可视化确认原始眼踪迹确实符合刺激的正方形空间轨迹。

[0609] 数据分析(2):时间相对于空间。在没有空间校准的情况下,精确测定空间域中的误差是不可能的。通过观察时间域而不是空间域中的眼运动轨迹可避免该问题。通过使用具有周期性包迹(孔轨迹)的不断变化的刺激(连续播放的电影),可以观察随时间的相对眼运动。实际上,每一个体越过孔径的平均轨迹用作自身校准。

[0610] 数据分析(3):统计。为了定量评估我们的结果的统计显著性,确定对照群体中某些测定的分布,并且对于每一测定将这些个体与这些对照分布比较。刺激轨迹被分为四个时间组成:第一组(arm)由每个循环周期的第一个10秒的五次重复组成(例如,1:10,41:50,81:90,121:130和161:170秒)。相应地限定第二、第三和第四组。评估两个变量:每一组的相对方差,和每一组的相对完整性。相对方差估算为每一组内5次重复的平均方差除以整个时序的方差。完整性估算为每一组内缺失值的百分数。基于这些测定我们定义了2个试验,并且在对照和患者中进行相同的试验。对照群中这些试验的结果用于确定对照分布。将用于每一患者的这些试验的结果与合适的对照分布比较,且置信区间定义如下。

[0611] 完整性。对于完整性测定,使用从对照分布计算的平均值和标准偏差将来自组1(箱子的顶部)和组3(箱子的底部)的每一患者的成对值转换为z-分数。所得的分数以标准偏差的单位表示患者值与对照值如何不同。由于正态分布中所有值的95%位于平均值的两个标准偏差内,z-分数为2用作重要的临界值。因此将组1和/或组3中z-分数大于2的患者判断为眼运动性显著失调。

[0612] 相对方差。相对方差是比值,由于正态分布假设不适用于比值,因此不能使用z-分数分析。相反,使用自展方法生成5000个点分布,其是从被45个对照值替代的随机选择的25个值中获得的5000份样本。对于每个个体,将边1和3的相对方差分别与相应的对照分布比较,并且确定具有低于检验值的方差的对照分布的百分数。p值为0.05(公认的统计显著性的测定)相当于95%的对照值落入检验值以下。因此,对照分布中方差高于95%的值的个体被确定为具有眼运动性的显著性失调。

[0613] 单位。相对方差的单位与视角的度数有关,但其与视角的度数不完全相同,这是因为没有空间校准。这些可被称为时间-度数单位。

[0614] 结果

[0615] 成功追踪。健康对照和患者中眼运动轨迹的可视化证实该方法成功地测定眼运动而不需依靠传统的校准技术。

[0616] 对照分布。如同预期,用于完整性测定的对照分布通常分布为平均值为0.2和平均标准偏差为0.05(5%偏差)。相对方差的对照分布在0.25处达到峰值(反映四个组中的相同方差)。

[0617] 患者测定。对于每一个体,与如上所述的对照分布比较,以标准偏差单位计算轨迹的“顶部”相对于“底部”组的完整性测定值。具有脑神经麻痹或占位效应的个体显示眼追踪

箱形轨迹的完整性缺陷。具有由于压迫或视神经乳头水肿导致的相对较大的脑神经II麻痹的个体显示为加条纹垂直线。

[0618] 实施例3

[0619] 材料和方法

[0620] 患者选择。对照个体是根据机构审查委员会政策招募的员工、志愿者和表维医院中心的患者。正常对照个体的入选标准是：年龄7-100岁，视力可矫正至双侧20/500内，完整的眼运动性和提供完整的眼科史、病史和神经科史以及在追踪之前的24小时内消耗的药物/毒品/酒精的能力。对7-17岁儿童询问父母以证实上述细节。排除标准是有以下历史的：斜视，复视，脑神经III、IV或VI麻痹，视神经乳头水肿或视神经炎或其他已知的紊乱影响脑神经II的失调，黄斑水肿，视网膜变形，痴呆或认知损伤，脑积水，结节病，重症肌无力，多发性硬化或其他脱髓鞘病，以及足够显著导致住院治疗的活动性或急性癫痫，中风/出血或脑损伤。

[0621] 还根据机构审查委员会政策从神经眼科实践招募其他个体。选择这些个体用于特别参与，因为他们已经分别知道脑神经III、IV或VI麻痹或其他特定的眼科病理。

[0622] 视觉刺激。使用Eyelink 1000单眼追踪器记录每个个体在距离计算机显示器固定距离为55cm处220秒期间内的眼运动。对于固定式追踪器，个体坐在高度可调的椅子上，使用高度可调的腮托。便携式追踪器个体坐在高度可调或高度固定的椅子上，根据个体调节显示器高度。将便携式追踪器腮托连接至显示器，同时将固定式追踪器腮托连接至与计算机显示器相同的桌子上。视觉刺激是音乐视频Shakira Waka-Waka、K'naan Wavin'Flag或来自Little Mermaid的歌曲Under the Sea。在具有面积尺寸约屏幕的1/8的正方形孔中连续播放视频，同时沿计算机显示器的外缘顺时针移动，播放五个全循环，每个全循环40秒。将每个数据组的第一个10秒和最后一个10秒删去，得到200秒的数据。给双眼提供传入的刺激，双眼进行眼追踪。没有对个体进行追踪器空间校准以能够独立分析随时间的每个瞳孔位置。

[0623] 在另一的实施例中，使用自然观看刺激评估个体的凝视共轭性。当随时间追踪眼运动时，其由观看电视组成。个体没有坐在距离显示器固定距离的位置而是能够在观看时运动头部。

[0624] 数据分析。眼追踪器以500Hz对瞳孔位置采样，在200秒内生成100,000个样本。通过随时间绘制代表瞳孔反射瞬时角的两个正交分量的100,000(x,y)数对的图片，生成全部时间序列的散点图，以生成反应瞳孔移动的时序属性的“箱形轨迹”。这些图形看起来像箱子，反映了当孔在屏幕周围移动时孔的时间设置。

[0625] 凝视共轭性分析。通过比较任意时间点t的x、y笛卡尔坐标来进行个体一只眼的运动和个体另一眼的运动的比较。例如，通过右眼的x坐标减去左眼的x坐标，或反之亦然。还可以通过右眼的y坐标减去左眼的y坐标，或反之亦然。测试的随时间的所有x坐标之间的差的和告知了关于瞳孔的水平运动。测试的随时间的所有y坐标之间的差的和告知了关于瞳孔的垂直运动。可加和随时间的x坐标和y坐标之间的差的总和得到凝视总共轭性的测量，或作为五个眼箱轨迹循环的平均值，如下用公式表示：

[0626]
$$X_{Avg,ik} = \frac{\sum_{j=1}^N X_{ijk}}{N}, \text{ 对所有, } i=1:N, k=1:2,$$

[0627] 其中, X_{ijk} 是指瞳孔的x轴, k 是指个体的左眼或右眼。在五个循环中任何给定的时间点的个体数据丢失的情况下, 等式的分母是存在数据的循环数。对于左眼和右眼, 然后可以计算出x和y位置的差异。然后为了评估和解释的目的可以用图形绘制该差异的矢量。为了具有表达瞳孔非共轭性水平的单个指标, 相对于期望平均值0可以计算出数据的方差。这是很重要的, 因为代码假定健康个体的每只眼睛之间的垂直或水平瞳孔位置的差为0。根据如下可计算水平(x)或垂直(用y替代x)运动的方差:

$$[0628] \quad Var_x = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (X_{A_{eye1}} - X_{A_{eye2}} - 0)^2$$

[0629] 根据如下可计算水平面和垂直面中的总方差:

$$[0630] \quad Var_{Tot} = Var_x + Var_y.$$

[0631] 可绘制X、Y的方差和总方差以评估个体中存在的非共轭性。

[0632] 统计学分析

[0633] 使用R评估统计学。眼运动的共轭性对年龄: 正常个体证明共轭眼运动不受年龄影响。计算总方差和年龄之间的线性回归。线性回归t-检验用于确定回归线的斜率是否是统计学上显著不同于0的。

[0634] 比较性别之间眼运动的共轭性: 韦尔奇双样本t-检验用于确定男性总方差的平均值和女性总方差的平均值之间的真实差数是否是统计学上显著不同于0的。

[0635] X(水平眼运动)对Y(垂直眼运动)共轭性: 配对t-检验用于确定总x方差和总y方差之间的个体配对差异的平均值是否是统计学上显著不同于0的。

[0636] 固定式追踪器和从固定式追踪器到便携式追踪器上的重测: 配对t-检验用于确定两个单独眼追踪期间总方差之间的个体配对差异的平均值是否是统计学上显著不同于0的。

[0637] 结果

[0638] 对于年龄在7-75岁(平均为34.3+15.7, 中值28.2; 51.2%女性)的125名独特个体, 调查他们的既往病史(表1), 既往眼科史(表2)和过去24小时内服用的任何药物、酒精或毒品滥用(表3)。结果显示, 许多个体公开先前的披露病史和眼科史和用药。

[0639] 表1

[0640]

神经病史/脑病史	
症状/综合征	个体数
脑震荡	9
偏头痛	4
高血压	3
甲状腺功能减退	3
未指明的头部损伤	3
眩晕	2
糖尿病	1
诵读困难	1
脊髓损伤	1
7,8 麻痹	1
*注：个体可能存在于多个类别	

[0641] 表2

[0642]

眼科史	
症状/综合征	个体数
近视	26
散光	9
远视	6
白内障	5
青光眼	2
角化病	2
视网膜脱离	2
艾迪综合征	1
睑板腺囊肿	1
角膜溃疡	1
镭射视力矫正手术	1
眶肌炎	1

[0643]

老花眼	1
睑腺炎	1
来自外物的创伤	1
其他，未指明	9
*注：个体可能存在于多个类别	

[0644] 表3

[0645]

过去 24 小时内使用药物/毒品	
药物	个体数
复合维生素	11
左旋甲状腺素钠	5
维生素 D	5
阿司匹林	6
布洛芬	3
赖诺普利	3
立普妥	3
辛伐他汀	3
安非他明	2
钙	2
氟替卡松(Flovent)	2
氢氯噻嗪	2
硫唑嘌呤	2
胰岛素(未指明)	2
依他普仑	2
美托洛尔	2
络活喜	2
安体舒通	2
优悦	2
沙丁胺醇	1
艾来锭(allegra)	1

[0646]

维生素 B12	1
骨化三醇	1
软骨素	1
甲基纤维素(citrucel)	1
氯吡格雷	1
秋水仙碱	1
哌甲酸制剂(concerta)	1
cordia	1
代文	1
强力霉素	1
埃索美拉唑	1
硫酸亚铁	1
鱼油	1
氟替卡松(flonase)	1
呋喃苯胺酸	1
加巴喷丁	1
优降糖	1
氢化可的松	1
Kombigyze XR	1
甘精胰岛素	1
氯沙坦	1
lutera	1
氧化镁	1
甲巯咪唑	1
美林	1
耐信	1
Niquil	1
Nit D	1
诺和锐	1

[0647]

OCP(未指明)	1
奥美拉唑(Omezaprole)	1
波立维	1
孚来迪(Prandin)	1
奥美拉唑(Prilosec)	1
顺尔宁	1
Stribild	1
美托洛尔(Toprol)	1
Trim-San	1
丁氯苯丙酮	1
左西替利嗪	1
再普乐	1
仙特明	1
承认大麻	1
承认过去 24 小时内饮用酒精	6
*注：个体可能存在于多个类别	

[0648] 正常个体说明了不受年龄影响的共轭眼运动(图7)。线性回归t-检验用于确定总方差和年龄产生的回归线的斜率与0是否是统计学上显著不同的。检验产生-0.523的t-统计数值和0.6017的p值,显示回归线的斜率不是统计学上显著不同于0的。因此,在7-75年龄范围的个体群体中,眼运动随年龄的共轭性没有变化。

[0649] 对照群体中的单个最大异常值(0.8214的共轭性)是23岁的男学生,他戴矫正隐形眼镜并服用安非他明用于注意力缺陷和多动症。该个体经历重复追踪,仍是非共轭的(0.2600),但小于先前的。第二个最大异常值(0.486的共轭性)是39岁的男性医务人员,他否认任何眼科史或病史以及在之前的24小时使用酒精或药物。在这两个个体中,x共轭不是统计上的异常值,且仅y坐标是非共轭的。

[0650] 正常个体说明了共轭眼运动不受性别影响(图8)。具有68.49自由度的韦尔奇双样本t-检验产生0.6734的t统计数值和0.5029的p值,表明平均值的差异不是统计学上显著不同于0的。

[0651] 正常个体说明了水平眼运动比垂直眼运动是统计上高度显著更共轭的(图9)。配对t-检验用于确定总x方差和总y方差之间的个体配对差异的平均值是否是统计学上显著不同于0的。自由度为124,检验产生-3.0263的t统计数值和0.003011的p值,表明个体配对差异的平均值是统计学上显著不同于0的。具体而言,表明对于特定的个体,x方差统计学上

显著小于y方差。

[0652] 个体(n=27)证明了固定式追踪器上两个单独的眼追踪期间之间的高重测信度(图10)。配对t-检验用于确定两个单独的眼追踪期间总方差之间的个体配对差异的平均值是否是统计学上显著不同于0的。自由度为26,检验产生1.2778的t统计数值和0.2126的p值,表明个体配对差异的平均值不是统计学上显著不同于0的。

[0653] 个体(n=24)证明了固定式追踪器和便携式追踪器上两个单独的眼追踪期间之间的高重测信度(图11)。具有23的自由度的配对t-检验(n=24)产生1.3661的t-统计数值和0.1851的p值,表明个体配对差异的平均值不是统计学上显著不同于0的。

[0654] 图1表示与已知的(定义明确的)神经眼科异常相比,正常个体的眼追踪轨迹。

[0655] 实施例4

[0656] 材料和方法。

[0657] 根据如下选择四组个体:

[0658] (1)由CT扫描证明的具有轻度至中度结构性创伤性脑损伤(TBI)的个体说明了存在出血(硬膜下、硬膜上、蛛网膜下或脑实质内)、脑挫伤或颅骨骨折。

[0659] (2)非结构性TBI个体(轻度TBI/脑震荡),即他们在成像上没有结构性损伤的迹象;但是,他们抱怨通常的脑损伤症状例如头痛、头晕、认知损伤等。具有轻度创伤性脑损伤的个体是具有创伤诱导的脑功能生理中断的人,表现为以下中的至少一个:

[0660] a.任何时期的意识丧失(LOC)。

[0661] b.对事故之前或之后事件的任何记忆损失。

[0662] c.在事故发生时的精神状态的任何变动(即感觉眩晕、迷失方向或困惑)。

[0663] d.可以是或可以不是暂时的病灶性神经缺损,但是其中损伤的严重程度不超过下列:

[0664] 1.)约30分钟或更少的意识丧失

[0665] 2.)30分钟后,13-15的初始格拉斯哥昏迷量表(GCS)

[0666] 3.)不超过24小时的外伤性健忘症(PTA)。

[0667] (3)已患有某种损伤如四肢或身体的其他部位的非脑损伤个体。个体对例如躯干(corpus)或四肢已承受了钝挫伤或穿透性创伤(即车祸,跌倒,不包括人际暴力的暴力行为)

[0668] (4)健康非损伤对照个体是具有完整眼运动性和有提供完整眼科史、病史和神经史以及在追踪之前24小时内所消耗药物/毒品/酒精的能力的员工、志愿者、游客和患者。排除标准包括任何轻微的脑损伤,与前一个月内的意识丧失无关。

[0669] 入选标准。所有患者从表维医院紧急服务(急诊室和创伤室)、创伤服务和神经外科服务招募。他们的年龄是18-60岁,同意和能/愿意参与并满足上述分配为三个个体群体(结构性TBI,非结构性TBI,损伤/非TBI)之一的标准。

[0670] 排除标准。排除接受不足以损伤造成足够后遗症的轻微创伤的个体。还排除患有导致任何医疗、外科或血液动力学不稳定的烧伤、缺氧损伤或多种/广泛损伤的个体。特别是对于眼追踪的目的,从研究中排除所有盲的(无光感)、失去眼睛的和不能睁开眼睛的个体。为了使眼追踪数据有效且重要,适当的是患者能够察觉光并有两只眼睛。排除表现出任务完成困难的任何身体或精神损伤或基线残疾,以及不能垂直护理或明显中毒或血醇水平

高于0.2。还从研究中排除怀孕的个人和囚犯。也排除具有以下病史的个体:斜视,复视,脑神经III、IV或VI麻痹,视神经乳头水肿,视神经炎或其他影响脑神经II的已知疾病,黄斑水肿,视网膜变性,痴呆或认知损伤,脑积水,结节病,重症肌无力,多发性硬化或其他脱髓鞘病,以及足够显著导致住院的活动性或急性癫痫、中风/出血或前脑损伤。

[0671] 经历眼追踪和SCAT3的个体在其损伤后尽快以及然后在恢复期间(1周和1个月)定期验证震荡结果评估。

[0672] 眼追踪

[0673] 通过将可调节的手臂连接至滚动车上而构成便携式双眼眼运动追踪器。将计算机显示器连接至臂的近端部分,将腮托连接至臂的远端,使得所述腮托居中在个体眼睛距离显示器55cm的位置。

[0674] 视觉刺激。使用Eyelink 1000眼追踪器记录220秒期间内个体的眼运动。便携式追踪器个体坐在高度可调或高度固定的椅子或床上,根据个体调节显示器高度。视觉刺激是音乐视频Shakira Waka-Waka、K'naan Wavin'Flag、Mission Kashmir Bhumbroo或Michael Jackson的Man in the Mirror。在具有面积约屏幕面积1/9的正方形孔中连续播放视频,同时沿计算机显示器的外缘顺时针移动,播放五个全循环,每个全循环40秒。将每个数据组的第一个10秒和最后一个10秒删去,得到200秒的数据。给双眼提供传入的刺激,双眼进行眼追踪。没有对个体进行追踪器空间校准以能够独立分析随时间过去的每个瞳孔位置。

[0675] 数据分析。眼追踪器以500Hz对瞳孔位置采样,在200秒内产生了100,000个样本。通过随时间绘制代表瞳孔反射瞬时角的两个正交分量的100,000(x,y)数对以生成反应瞳孔移动的时间性质的箱形轨迹,来生成全部时间序列的散点图。这些图看起来像箱子,这反映在屏幕周围移动时孔的时间设置。

[0676] 度量:测量每个个体的51个眼追踪参数,观察每个个体眼中的运动和两眼之间的共轭运动。用2012.6.02版本的XLSTAT(Addinsoft SARL,Paris,France)和12.6.1版本的MedCalc(MedCalc Software,Ostend,Belgium)。将 ≤ 0.05 的p值视为统计学显著性。

[0677] 对46名患者和31名对照进行眼追踪。将患者分配到4组(+CT n=13,-CT n=23,躯干损伤n=10和健康对照)中的1组。使用Kruskal-Wallis检验对4组的眼追踪参数进行比较,使用Steel-Dwass-Crichlow-Fligner过程进行多重成对组合以比较个体组和对照。

[0678] 运用运动性脑震荡评估工具(SCAT),获得37名个体的脑震荡的标准化评估(SAC)得分。进行逐步多重回归分析以评估每个眼追踪参数对SCAT和SAC分数的影响。从模型中删除p值 >0.1 的参数。

[0679] 结果

[0680] 表4提供了51个测量参数中每个的组平均值。

[0682]

L varTotal; +CT	13	0.052	2.242	0.688	0.556	B varTotal; +CT	13	0.038	2.884	0.833
L varTotal; Control	31	0.024	1.352	0.218	0.249	B varTotal; Control	31	0.028	1.565	0.371
Conj varX; Corpus only	10	0.001	0.028	0.009	0.009					
Conj varX; <CT	23	0.001	0.136	0.048	0.103					
Conj varX; +CT	13	0.001	0.432	0.079	0.119					
Conj varX; Control	31	0.001	0.055	0.010	0.013					
Conj varXtop; Corpus only	10	0.001	0.033	0.008	0.010					
Conj varXtop; <CT	23	0.001	0.195	0.027	0.049					
Conj varXtop; +CT	13	0.002	0.413	0.082	0.122					
Conj varXtop; Control	31	0.001	0.044	0.007	0.008					
Conj varXbot; Corpus only	10	0.000	0.023	0.005	0.007					
Conj varXbot; <CT	23	0.000	0.132	0.028	0.037					
Conj varXbot; +CT	13	0.001	0.364	0.072	0.111					
Conj varXbot; Control	31	0.000	0.053	0.010	0.021					
Conj varXbot; Corpus only	10	0.000	0.009	0.011	0.021					
Conj varXbot; <CT	23	0.000	0.156	0.036	0.106					
Conj varXbot; +CT	12	0.001	0.698	0.100	0.203					
Conj varXbot; Control	31	0.000	0.034	0.008	0.006					
Conj varXbot; Corpus only	10	0.000	0.012	0.003	0.004					
Conj varXbot; <CT	23	0.000	0.206	0.019	0.046					
Conj varXbot; +CT	12	0.001	0.572	0.073	0.160					
Conj varXbot; Control	31	0.000	0.010	0.002	0.002					
Conj varY; Corpus only	10	0.002	0.108	0.032	0.043					
Conj varY; <CT	23	0.004	0.753	0.085	0.178					
Conj varY; +CT	13	0.002	0.517	0.086	0.131					
Conj varY; Control	31	0.001	0.229	0.036	0.056					
Conj varYtop; Corpus only	10	0.003	0.796	0.089	0.219					
Conj varYtop; <CT	23	0.002	1.129	0.180	0.256					
Conj varYtop; +CT	13	0.002	0.685	0.111	0.212					
Conj varYtop; Control	31	0.001	0.491	0.048	0.097					
Conj varYbot; Corpus only	10	0.002	0.111	0.028	0.042					
Conj varYbot; <CT	23	0.001	0.358	0.030	0.088					
Conj varYbot; +CT	13	0.001	0.246	0.039	0.078					
Conj varYbot; Control	31	0.001	0.400	0.032	0.099					
Conj varYbot; Corpus only	10	0.000	0.270	0.031	0.084					

[0683]

Conj var YPost : <CT	28	0.000	0.002	0.068	0.203
Conj var YPost : +CT	13	0.003	0.410	0.039	0.110
Conj var YPost : Control	35	0.000	0.149	0.013	0.028
Conj var YPost : Corpus only	10	0.000	0.037	0.011	0.012
Conj var YPost : <CT	23	0.001	1.396	0.075	0.209
Conj var YPost : +CT	12	0.002	0.441	0.063	0.126
Conj var YPost : Control	31	0.000	0.036	0.006	0.008
Conj var YPost : Corpus only	10	0.003	0.133	0.041	0.049
Conj var YPost : <CT	23	0.006	0.005	0.131	0.237
Conj var YPost : +CT	13	0.003	0.709	0.166	0.222
Conj var YPost : Control	35	0.003	0.272	0.046	0.065
Conj Con XY : Corpus only	8	-0.187	0.464	0.082	0.236
Conj Con XY : <CT	19	-0.514	0.514	-0.009	0.286
Conj Con XY : +CT	12	-0.232	0.090	-0.023	0.085
Conj Con XY : Control	30	-0.004	0.621	-0.032	0.121
Conj Con XYPost : Corpus only	4	-0.330	0.006	0.218	0.536
Conj Con XYPost : <CT	16	-0.036	0.035	0.105	0.028
Conj Con XYPost : +CT	3	-0.128	0.103	-0.093	0.166
Conj Con XYPost : Control	23	-0.000	0.020	0.006	0.048
Conj Con XYPost : Corpus only	4	-0.006	0.006	-0.000	0.005
Conj Con XYPost : <CT	10	-0.034	0.330	-0.328	0.424
Conj Con XYPost : +CT	2	0.157	0.138	0.247	0.128
Conj Con XYPost : Control	23	-0.002	0.027	-0.208	0.492
Conj Con XYPost : Corpus only	4	-0.004	0.029	0.017	0.003
Conj Con XYPost : <CT	7	-0.007	0.704	-0.166	0.072
Conj Con XYPost : +CT	3	-0.264	0.021	0.234	0.453
Conj Con XYPost : Control	24	-0.008	0.007	-0.152	0.027
Conj Con XYPost : Corpus only	4	-0.550	0.129	-0.102	0.200
Conj Con XYPost : <CT	9	-0.708	0.740	0.090	0.020
Conj Con XYPost : +CT	3	-0.210	0.013	0.243	0.417
Conj Con XYPost : Control	28	-0.028	-0.042	0.070	0.020
Conj var XPostRatio : Corpus only	10	0.132	20.591	4.000	0.023
Conj var XPostRatio : <CT	23	0.100	20.320	3.739	4.726
Conj var XPostRatio : +CT	12	0.032	13.072	2.187	3.004
Conj var XPostRatio : Control	35	0.272	23.203	3.604	7.000

[0684] 表5提供了p值。51个测量参数的10个证实了阴性对照(或是正常健康的人,身体损伤但非脑损伤的对照)与阳性对照(结构性脑损伤)和非结构性脑损伤人之间的统计学显著

性差异。8个附加参数表明阴性对照(健康正常人和身体上损伤的创伤患者)和具有结构性或非结构性脑损伤患者之间的统计学显著性差异。10个眼追踪测量表明SCAT分数或SAC分数之间的统计学显著性相关性,这表明这些眼追踪参数与经过验证的临床结果测量相关。

[0685]

表 5

	Corpus	CT+	CT-	SCAT	3-4/7	SCAT	CT+	CT-	SCAT	3-4/7	Corpus	CT+	CT-	SCAT	3-4/7
1. Asympt Ratio	0.962	0.363	0.123	0.0028			0.712	0.666	0.111		Comp var X	0.899	0.046	0.001	
1. HRight	0.845	0.043	0.285				1.000	0.024	0.666		Comp var Ytop	0.898	0.174	0.131	
1. HLeft	0.873	0.141	0.096				0.999	0.023	0.002		Comp var Xbot	0.999	0.023	0.006	
1. Arom	0.427	0.063	0.094	0.0288			0.494	0.023	0.010		Comp var Xdef	0.840	0.011	0.002	
1. SkenrTopNorm	0.656	0.084	0.209	0.0030			0.774	0.064	0.018		Comp var Ybot	0.979	0.033	0.003	0.0002
1. SkenrTop	0.993	0.776	0.799	<0.0001			0.998	1.000	1.000	0.0001	Comp var Y	0.909	0.014	0.147	
1. SkenrBottom	0.482	0.066	0.039				0.712	1.000	0.997		Comp var Ytop	0.908	0.008	0.064	
1. SkenrBot	0.336	0.074	0.093				0.482	0.025	0.002		Comp var Ydef	0.837	0.151	0.081	
1. SkenrBotNorm	0.998	0.040	0.494				0.862	0.055	0.143		Comp var Ybot	0.908	0.039	0.367	
1. SkenrBot	0.990	0.004	0.129	0.0017			0.995	0.084	0.779		Comp var Ydef	0.908	0.000	0.000	
1. SkenrBotNorm	0.806	0.123	0.823				0.955	0.138	0.008		Comp var Xdef	0.893	0.010	0.076	
1. SkenrDef	0.712	0.417	0.566				0.998	0.359	0.836		Comp Cor XY	0.876	0.977	1.000	
1. varYtop	0.166	0.073	0.039				0.766	0.028	0.499		Comp Cor XYtop	0.994	0.966	0.994	
1. varXbot	0.007	0.009	0.006				0.987	0.021	0.011	0.0001	Comp Cor X Ydef	0.776	0.899	0.377	
1. varYbot	0.045	0.130	0.219				0.898	0.102	0.411		Comp Cor X Ybot	0.893	1.000	0.762	
1. varXdef	0.962	0.000	0.000	0.0006			0.675	0.002	0.007	0.0006	Comp Cor X Ydef	0.953	1.000	0.980	
1. varYdef	0.185	0.003	0.003				0.716	0.001	0.007		Comp var XdefCorXYtop	0.979	0.848	0.096	
											Comp var YtopCorXYbot	1.000	0.483	0.197	
											Comp var XdefCorXYbot	0.873	0.996	0.808	

[0686] 这些数据表明,这些数学算法用于检测和定量结构性和非结构性脑损伤的程度。

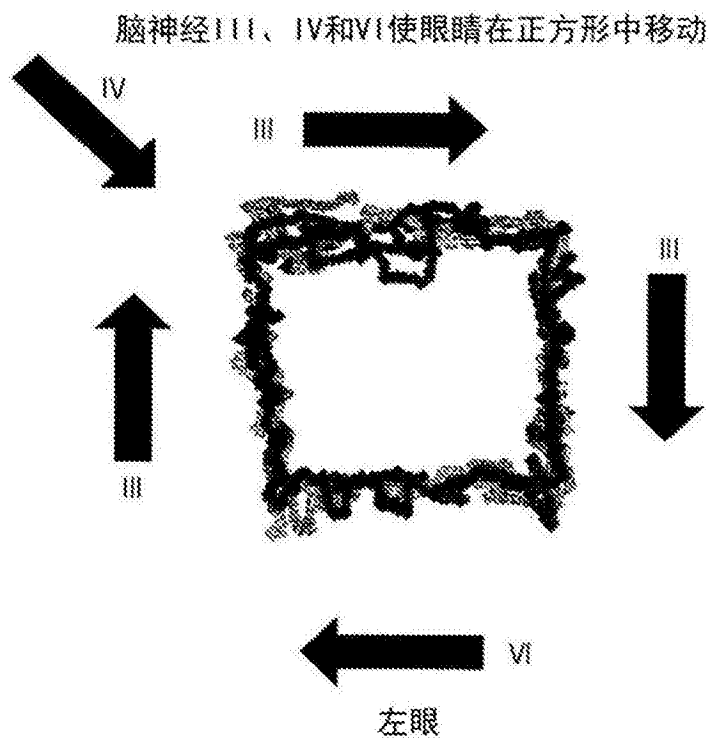


图1A

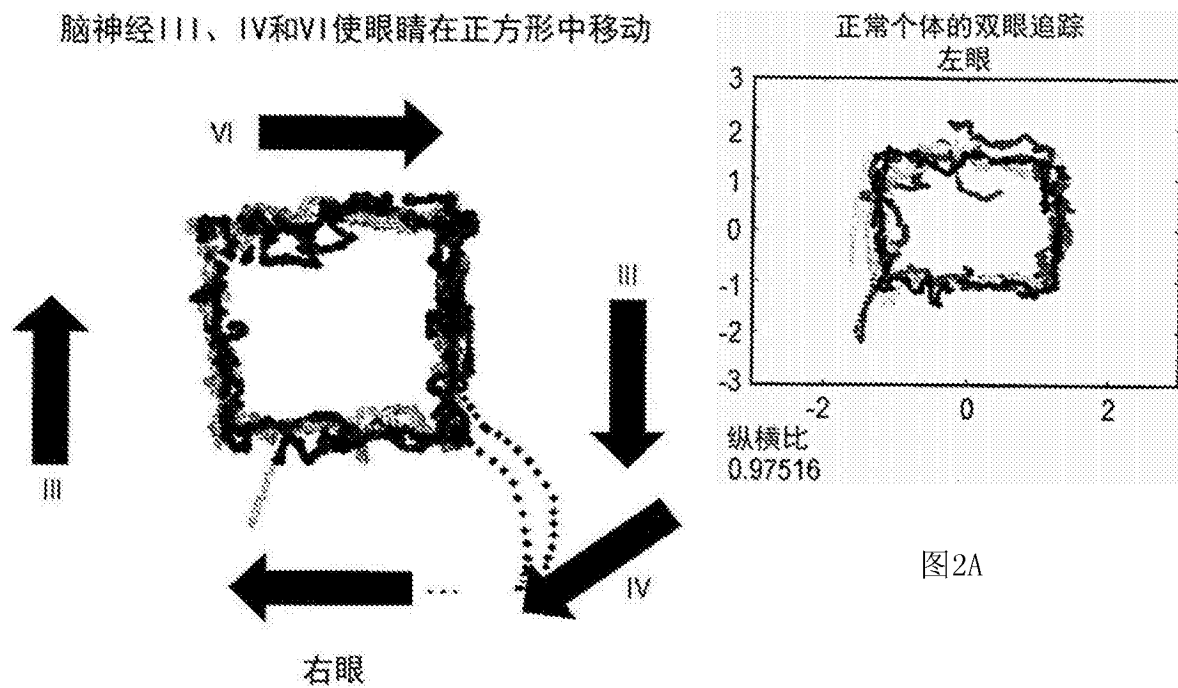


图2A

图1B

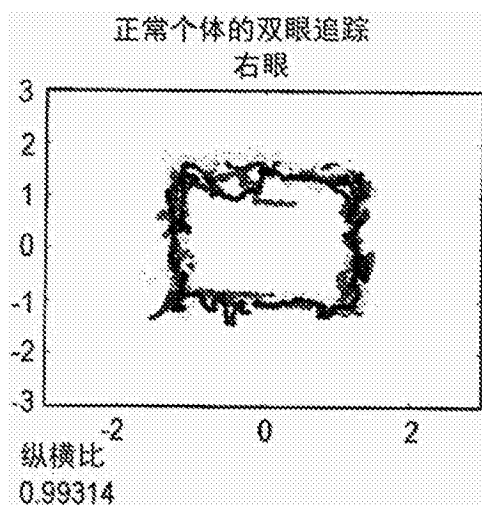


图2B

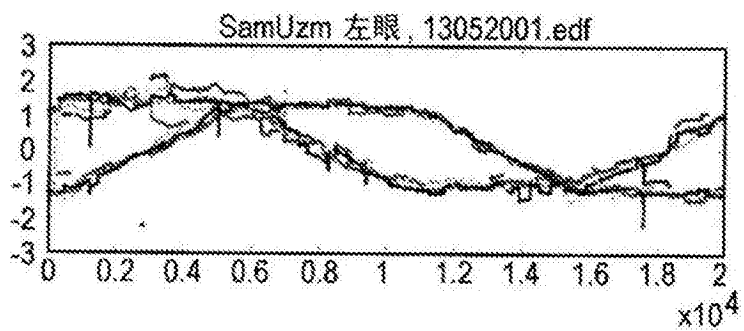


图2C

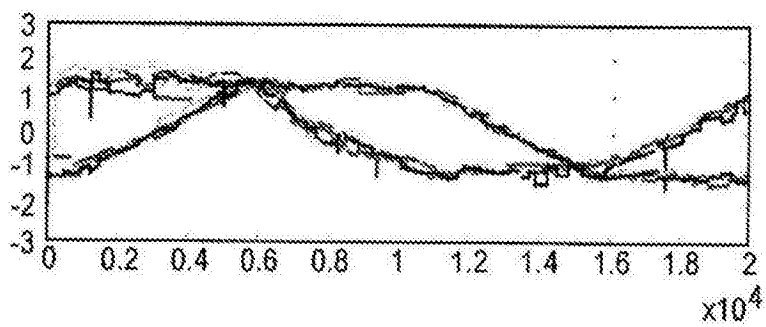


图2D

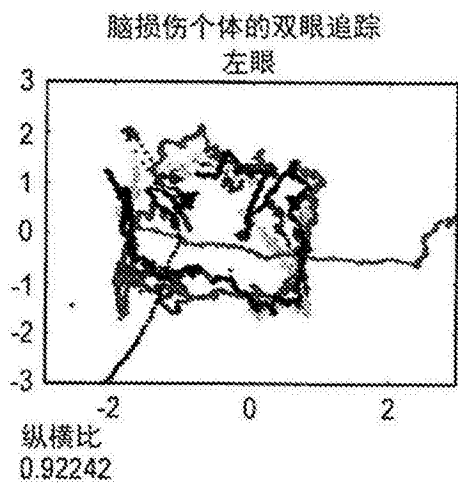


图3A

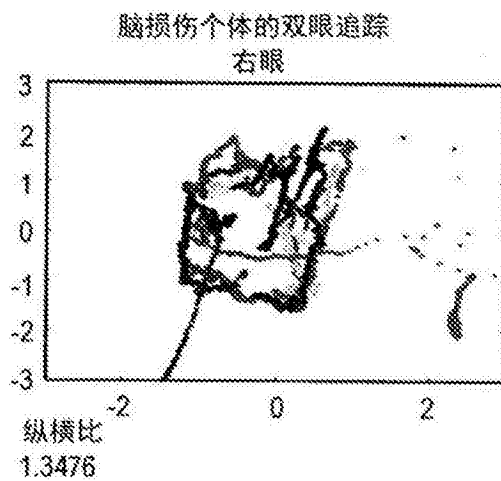


图3B

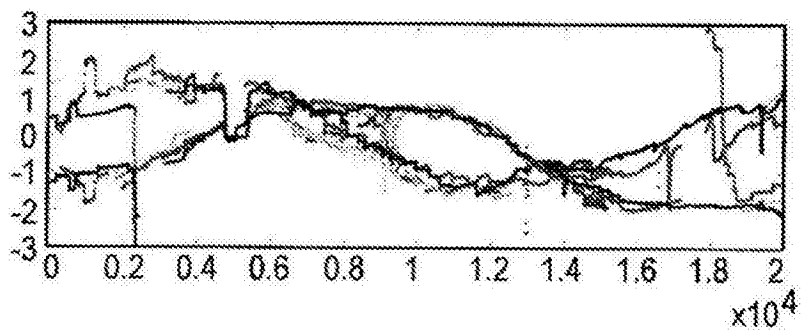


图3C

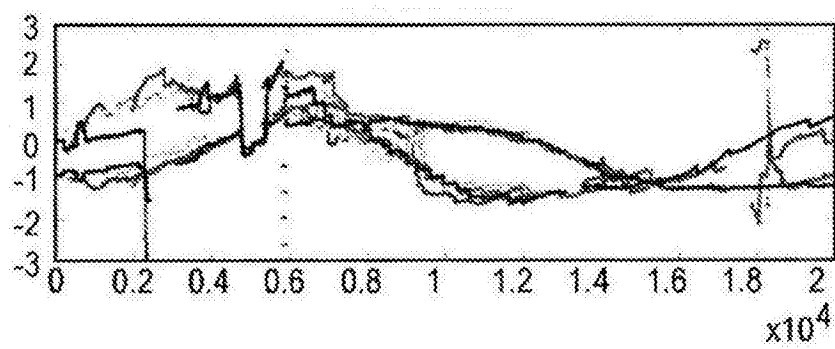


图3D

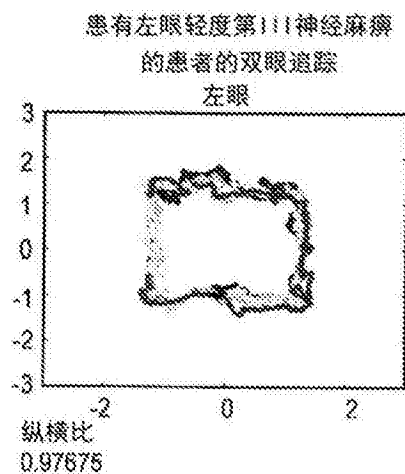


图4A

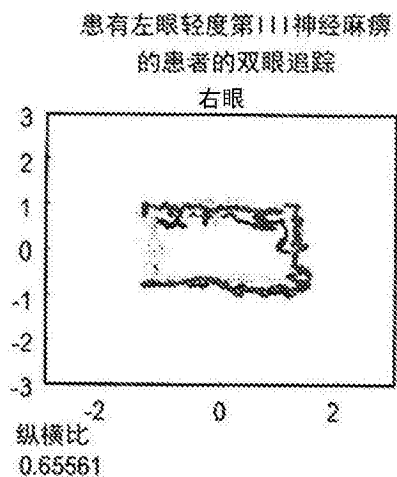


图4B

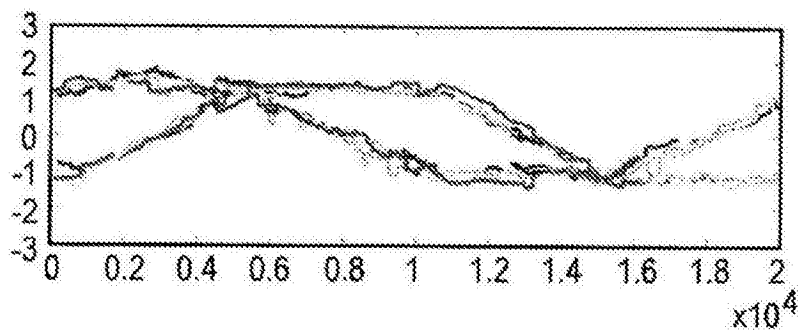


图4C

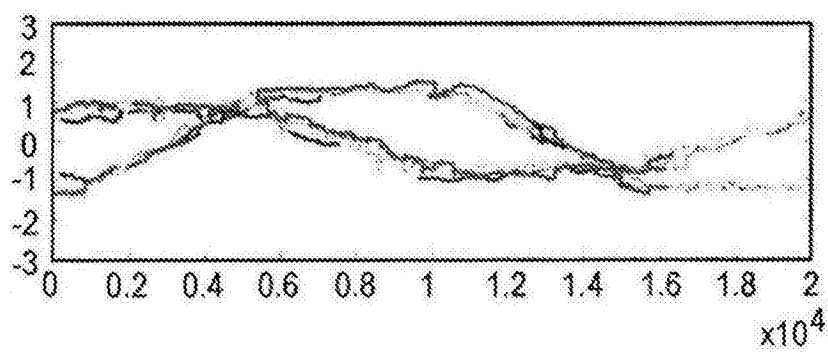


图4D

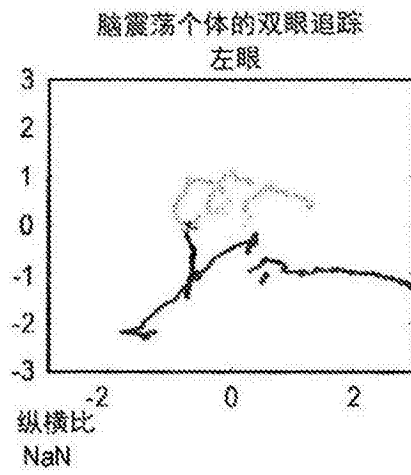


图5A

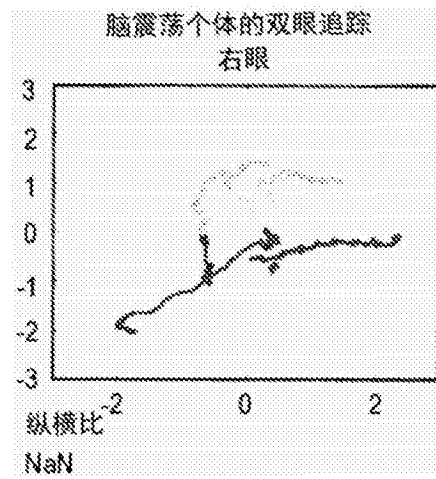


图5B

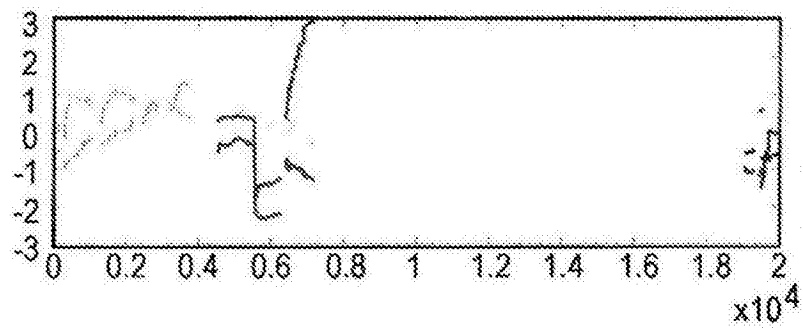


图5C

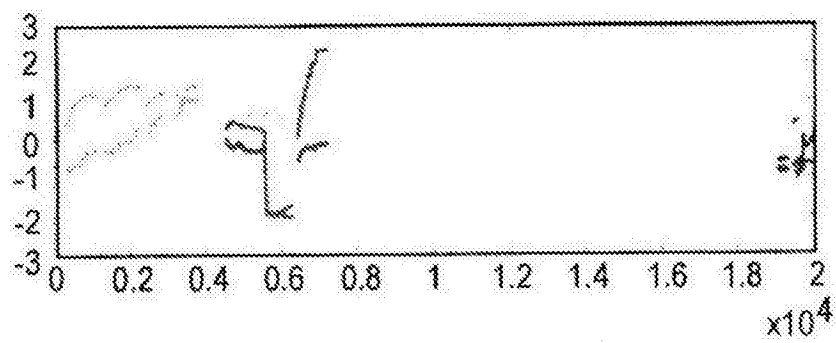


图5D

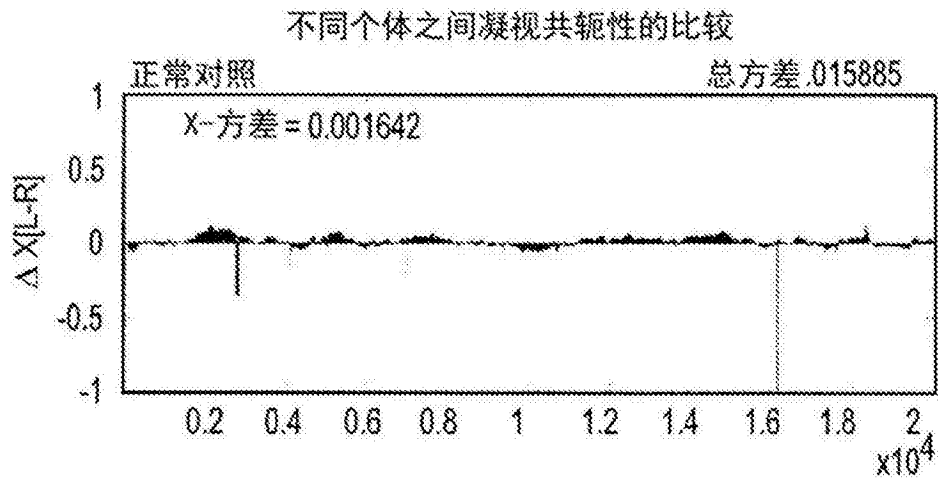


图6A

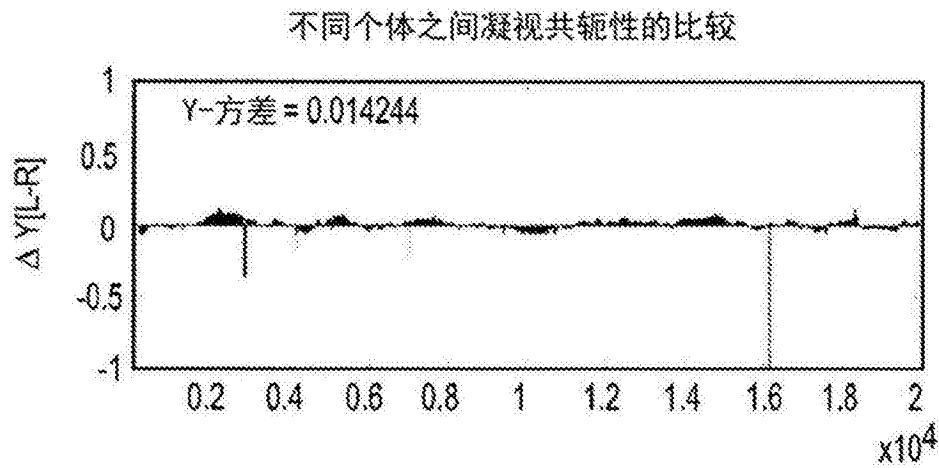


图6B

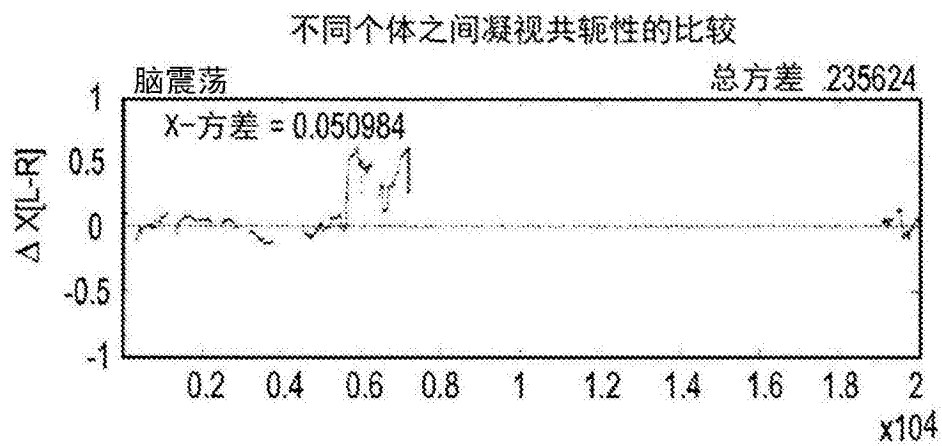


图6C

不同个体之间凝视共轭性的比较

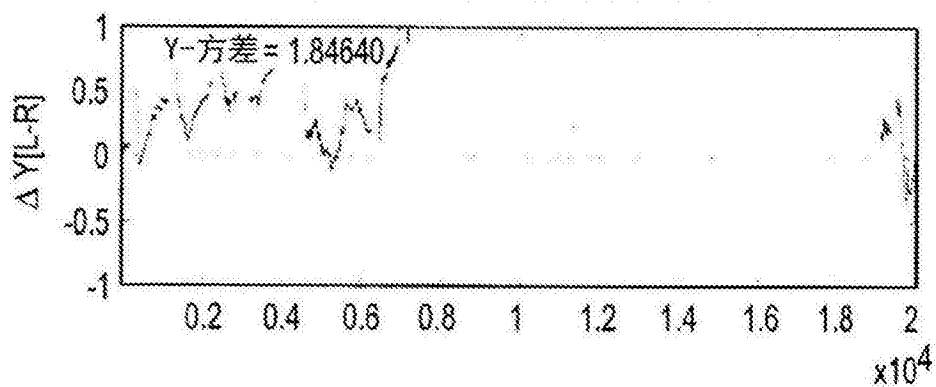


图6D

不同个体之间凝视共轭性的比较

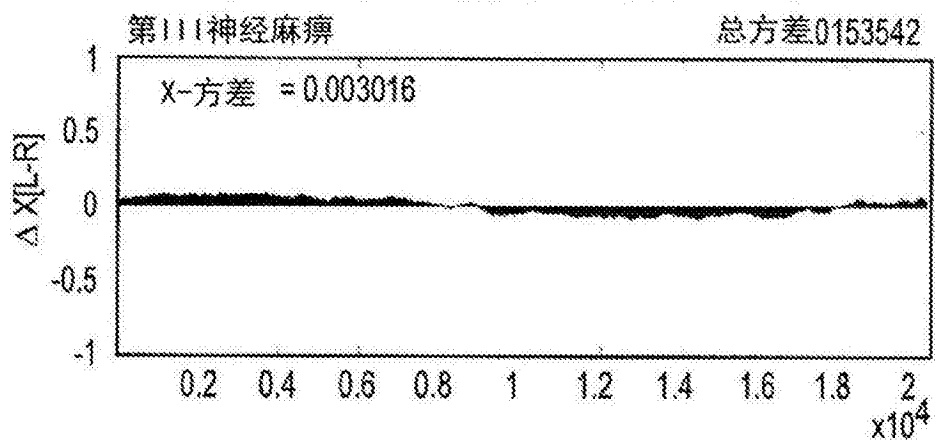


图6E

不同个体之间凝视共轭性的比较

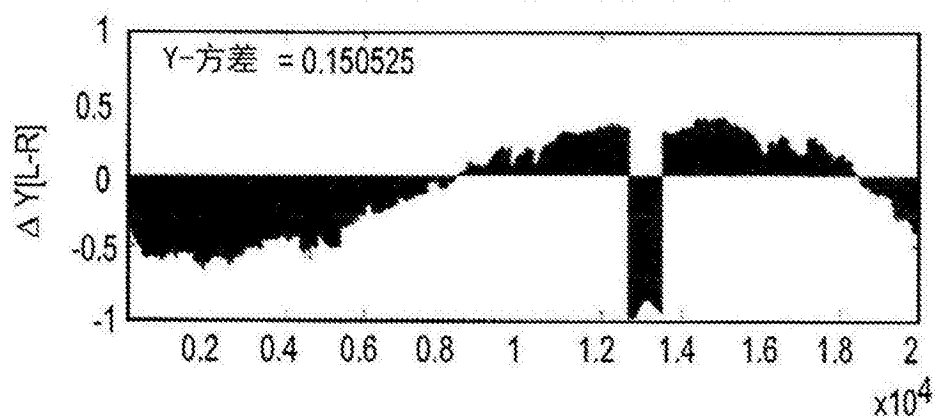


图6F

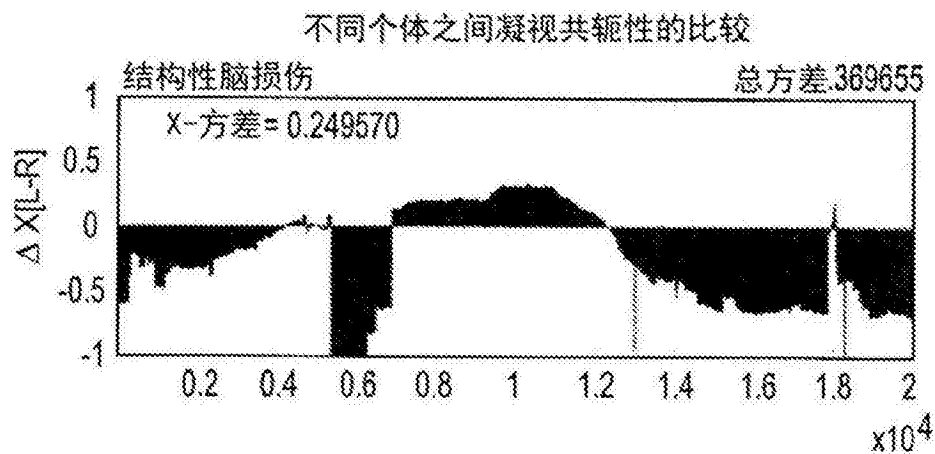


图6G

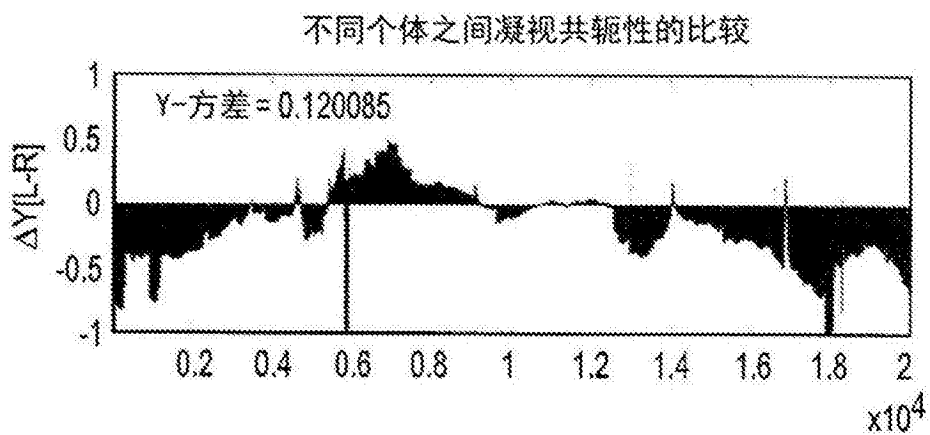


图6H

年龄作为共轭凝视的函数

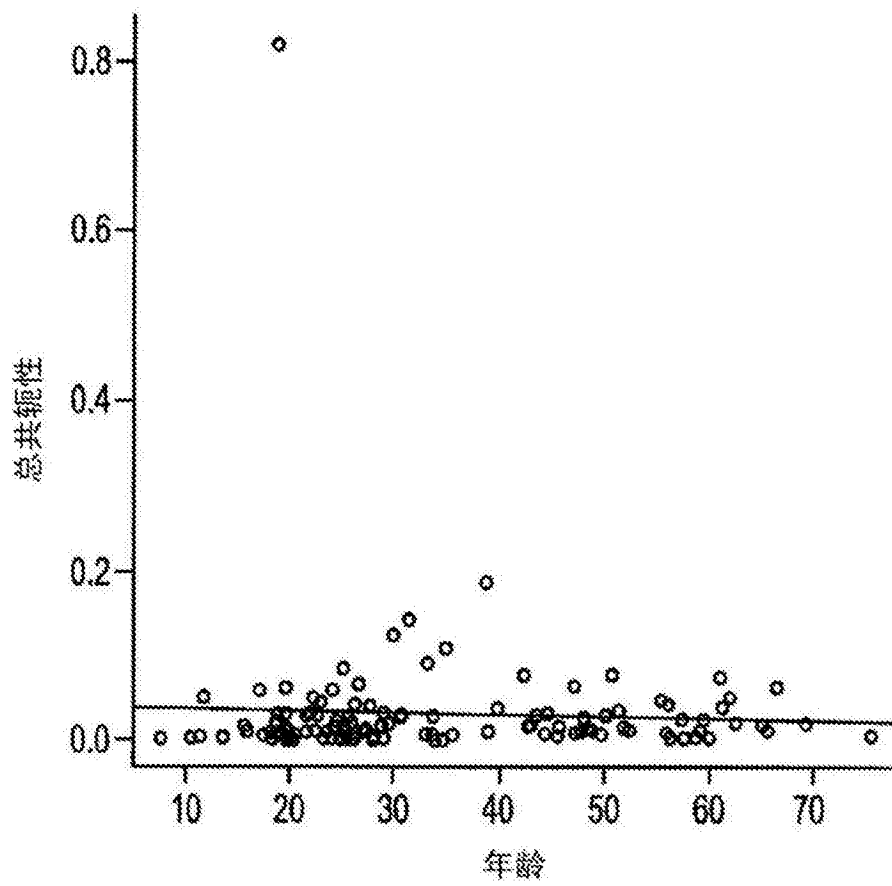


图7

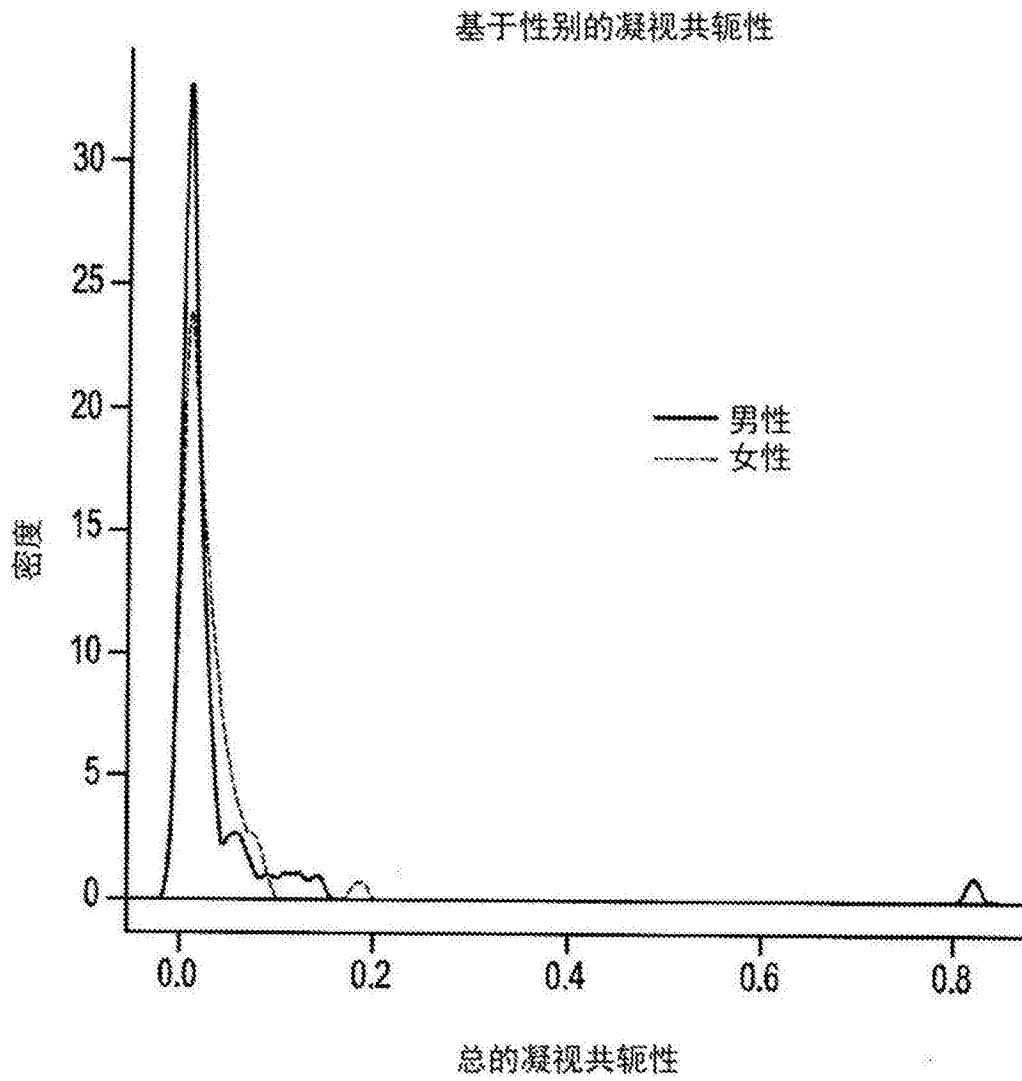


图8

垂直和水平凝视共轭性的关系

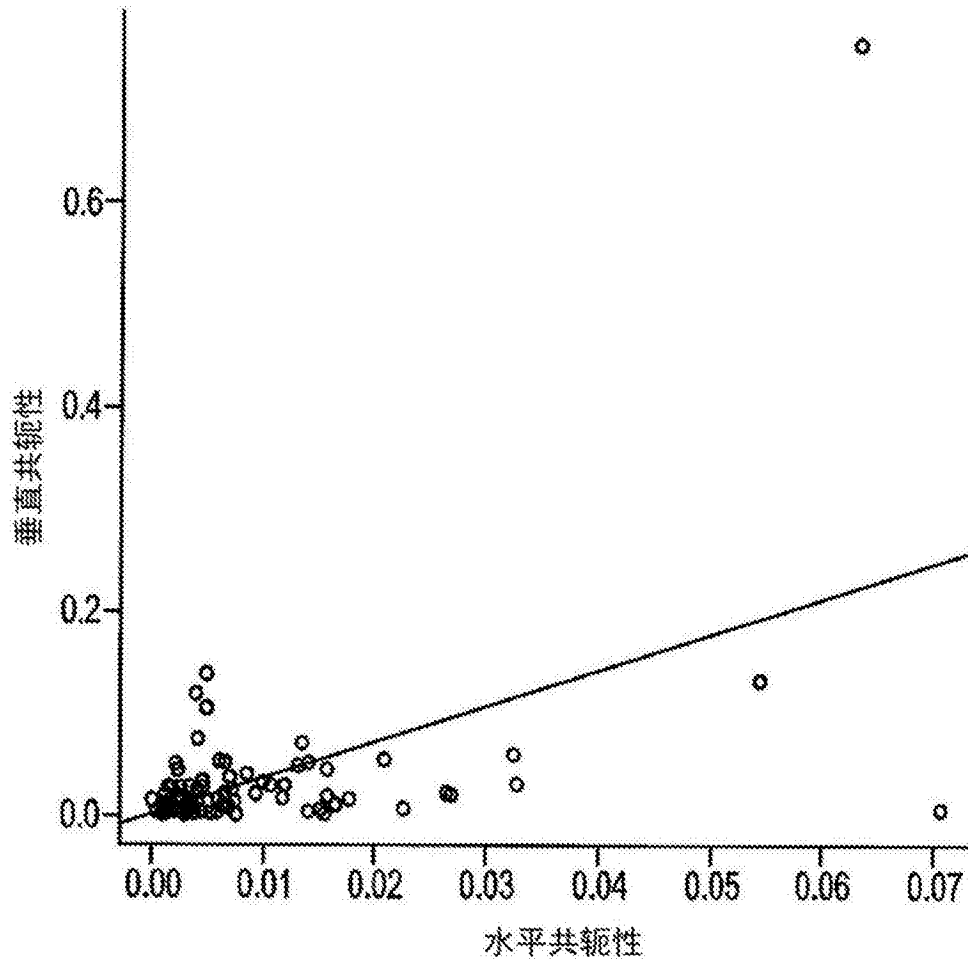


图9

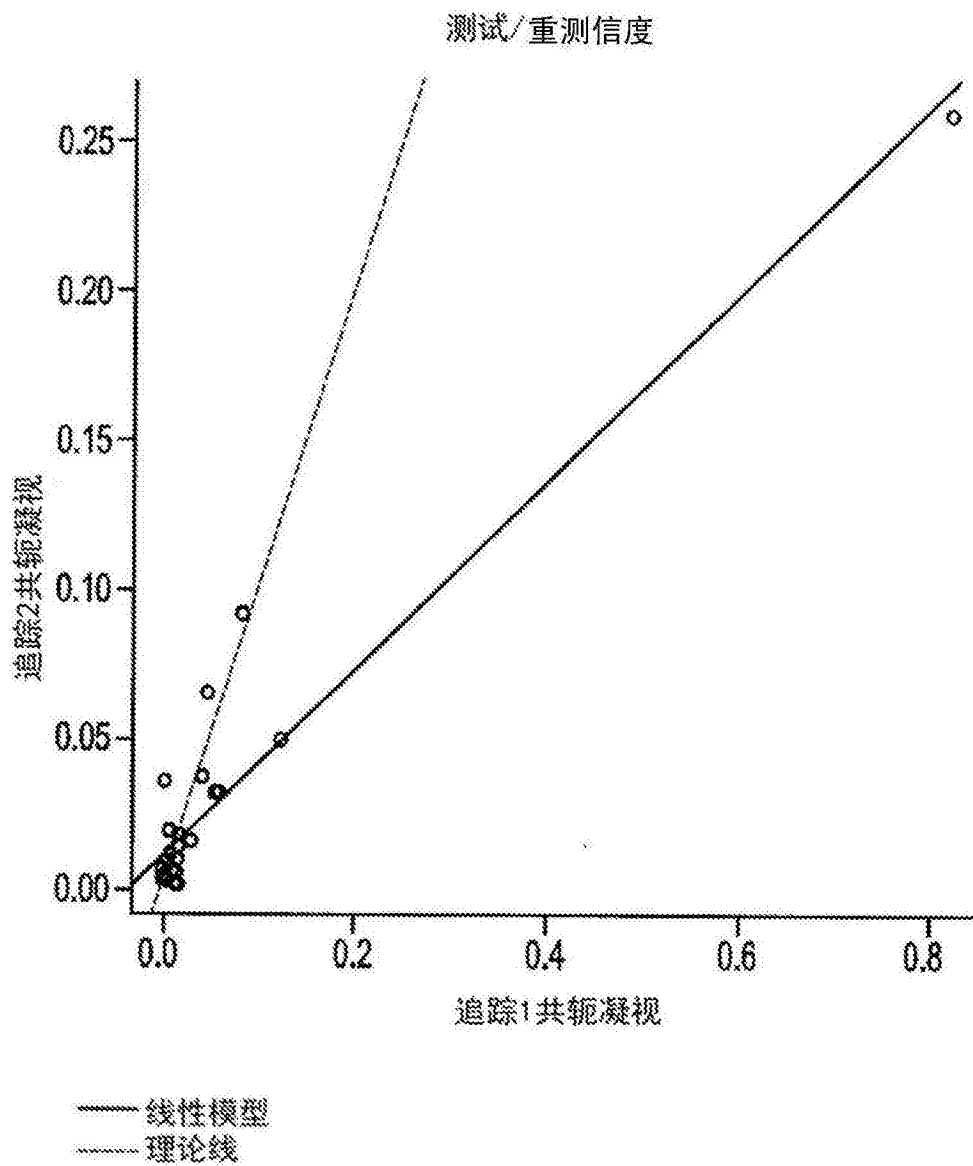


图10

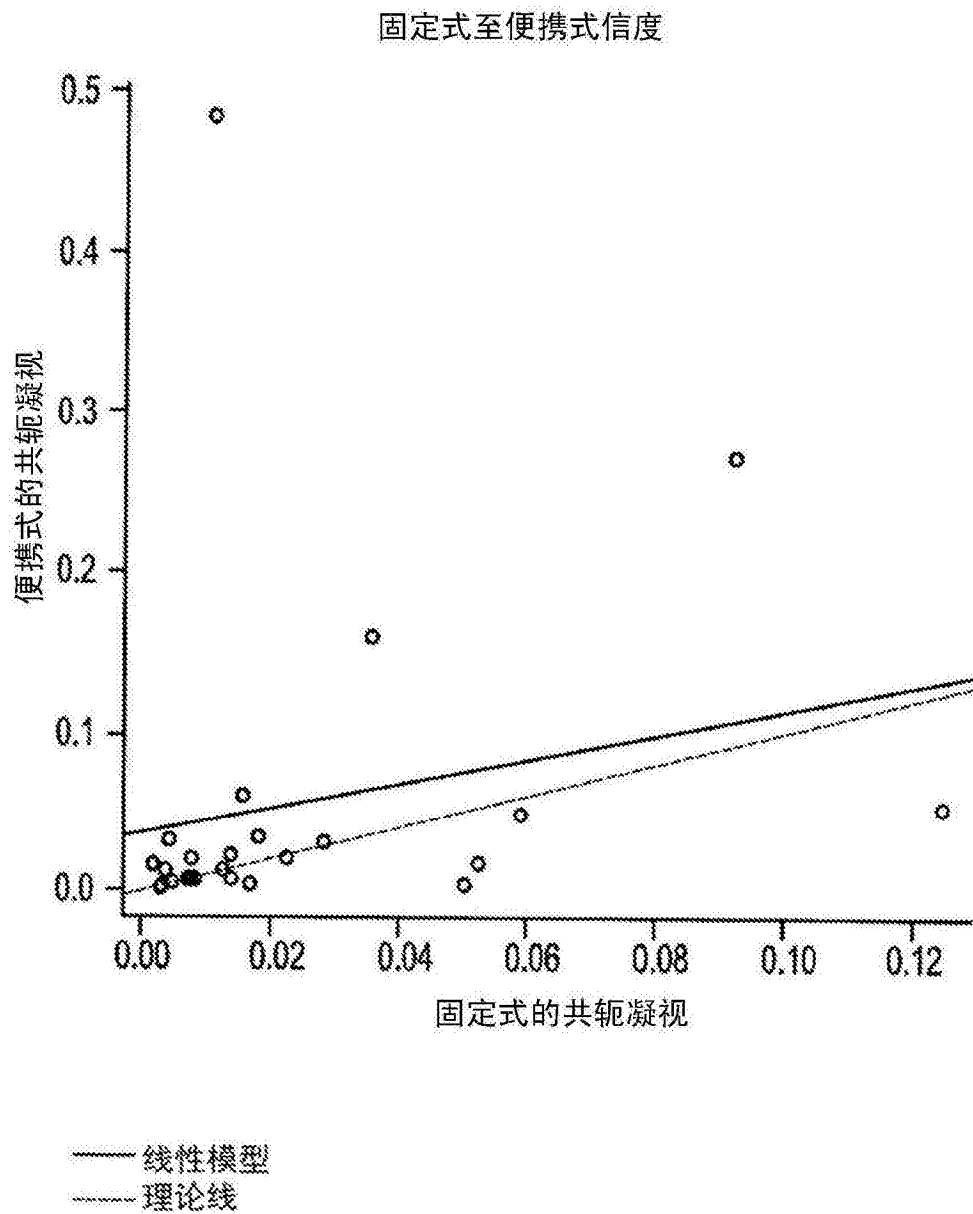


图11

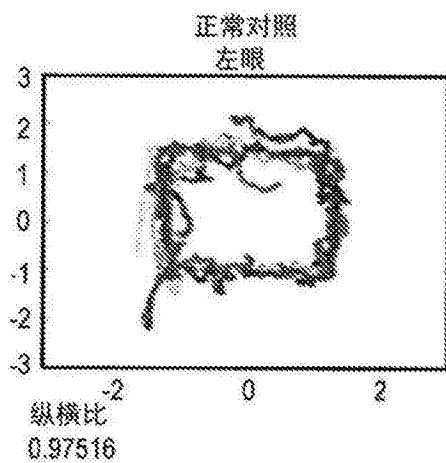


图12A

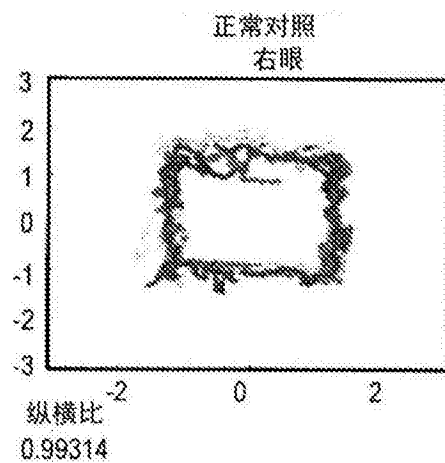


图12B

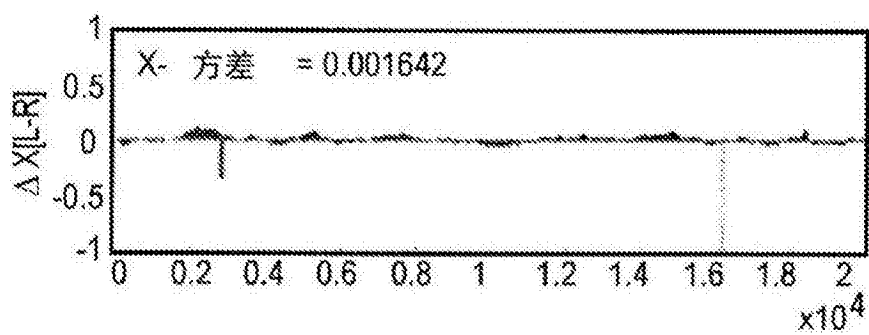


图12C

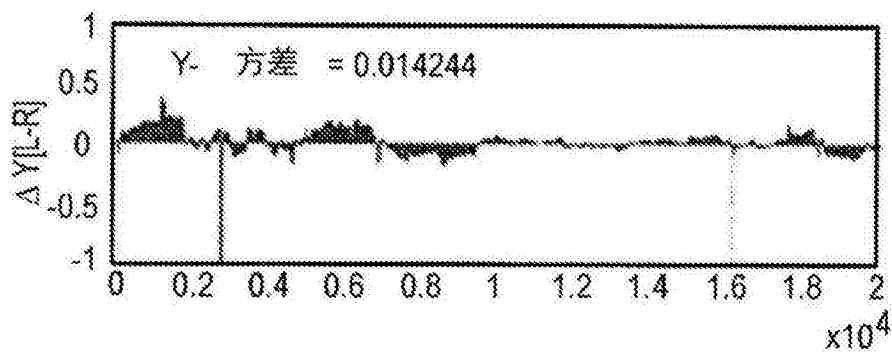
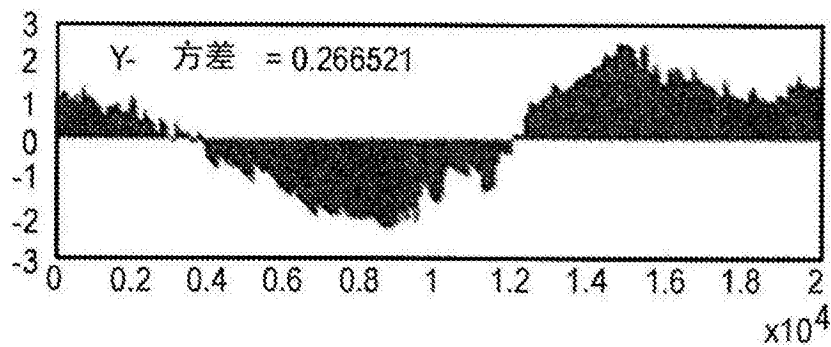
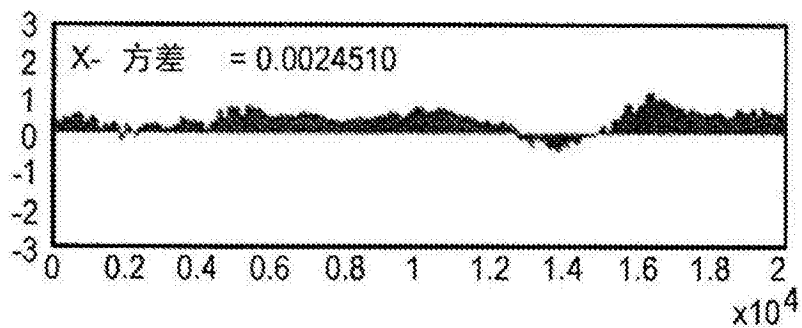
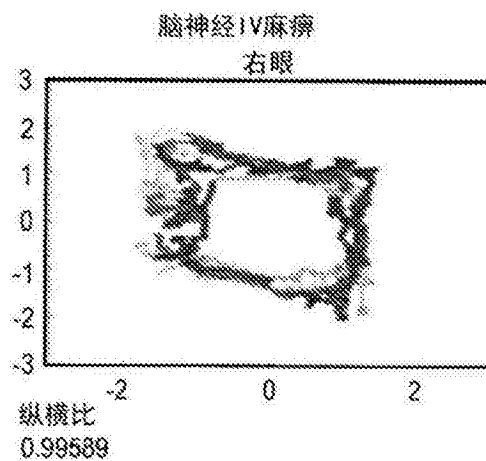
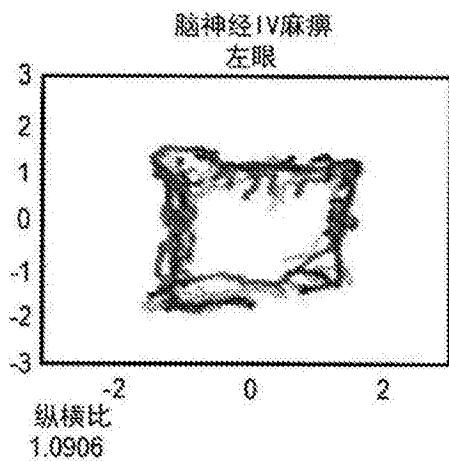


图12D



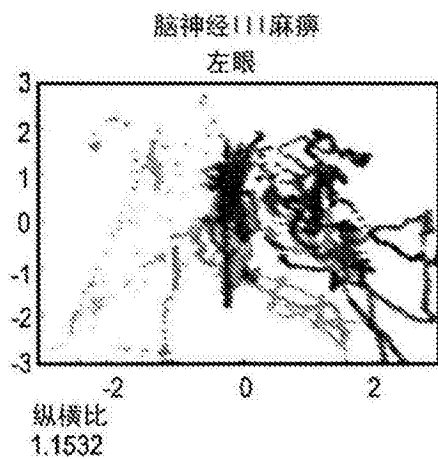


图12I

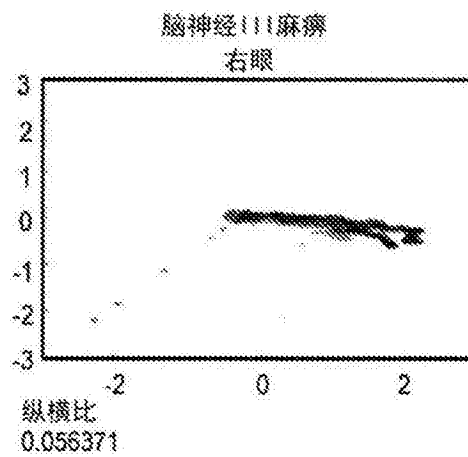


图12J

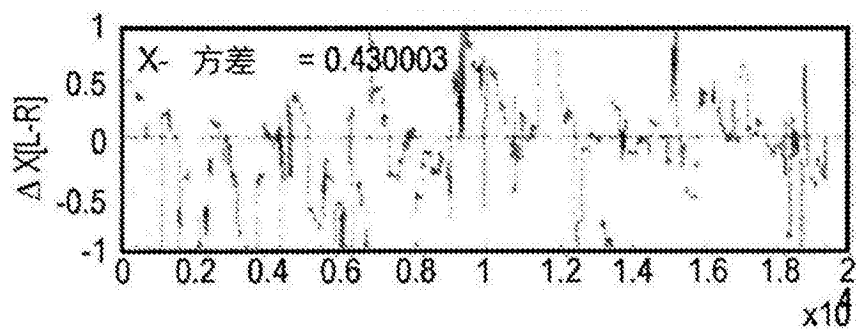


图12K

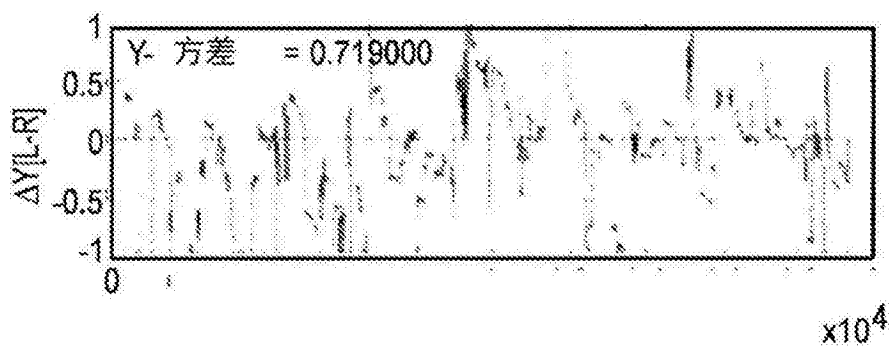


图12L

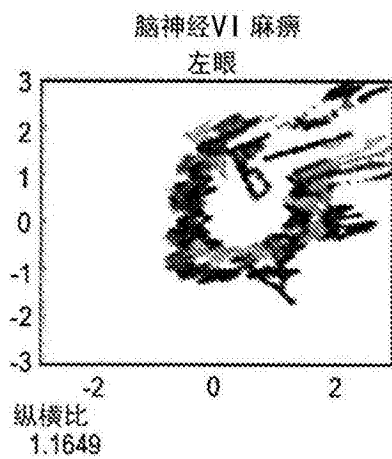


图12M

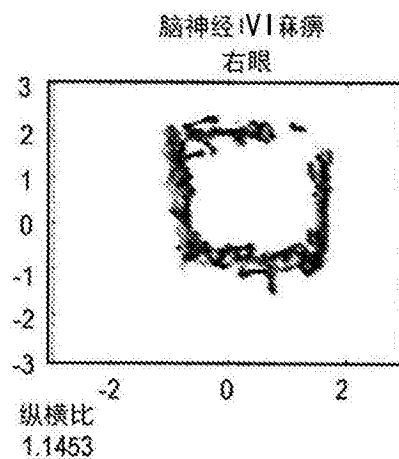


图12N

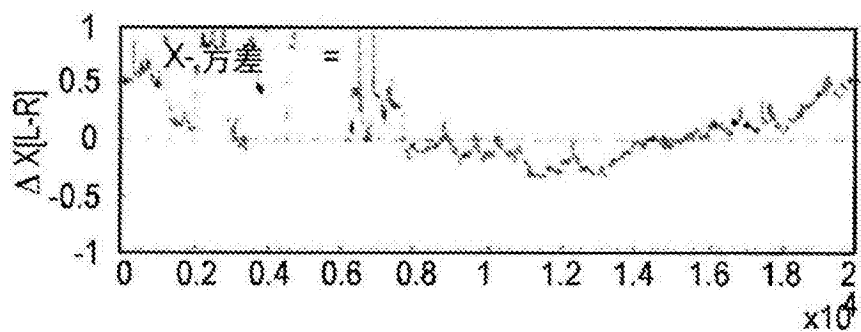


图12O

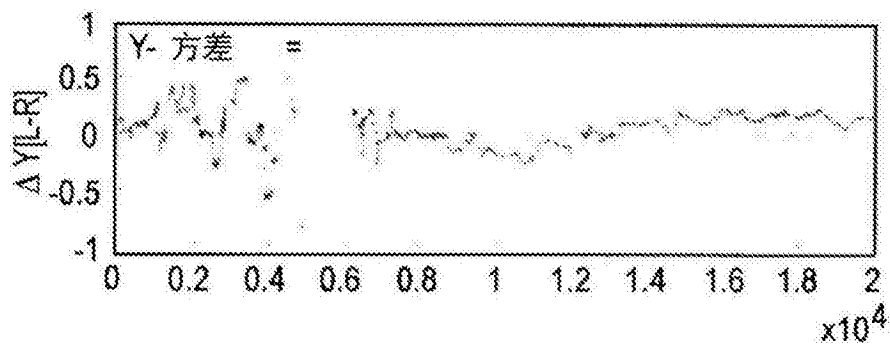


图12P

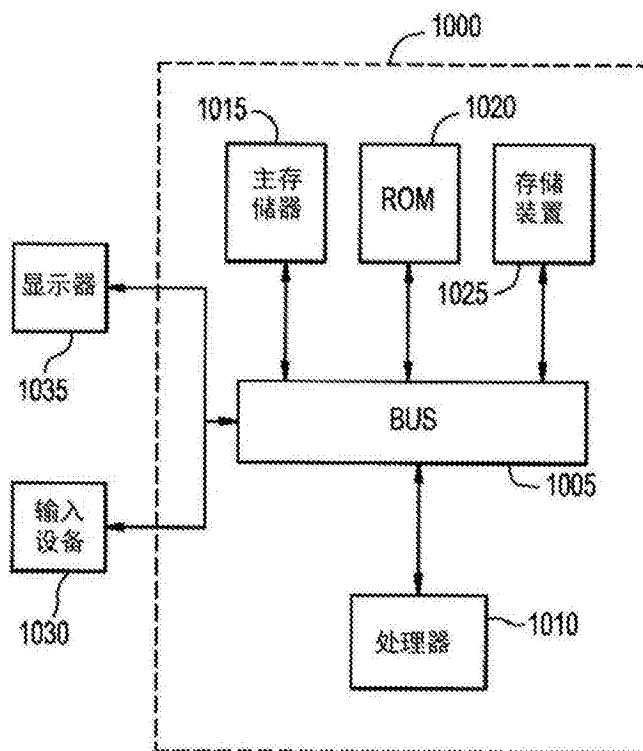


图13

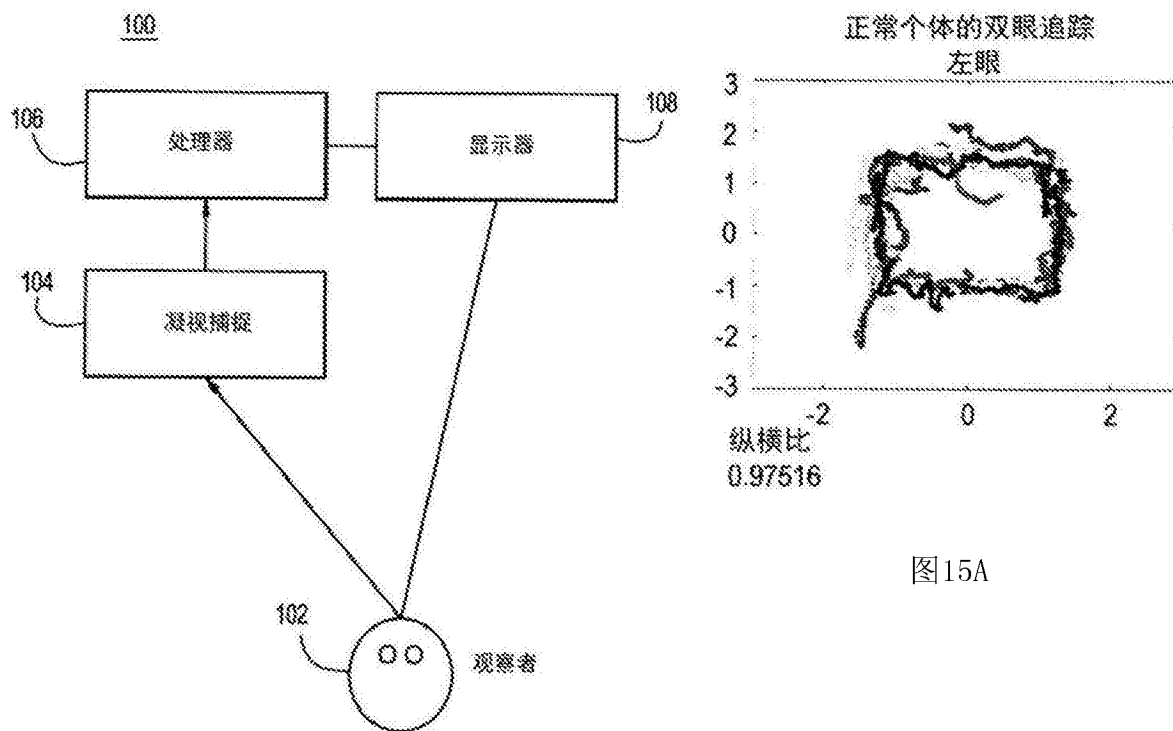


图15A

图14

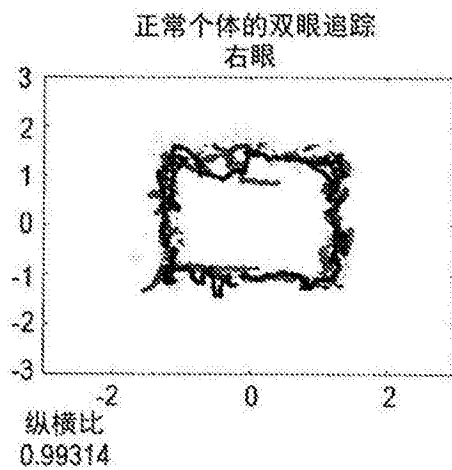


图15B

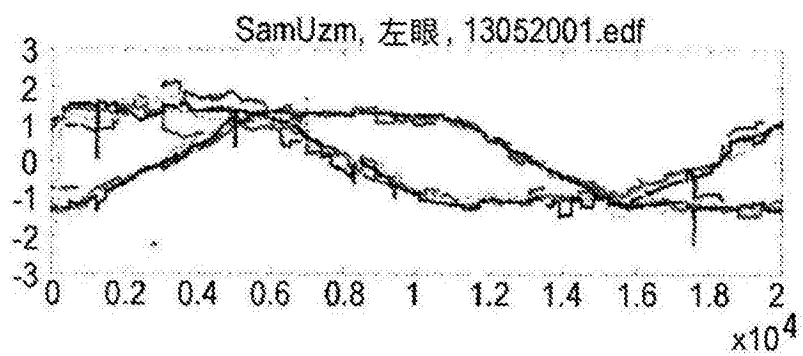


图15C

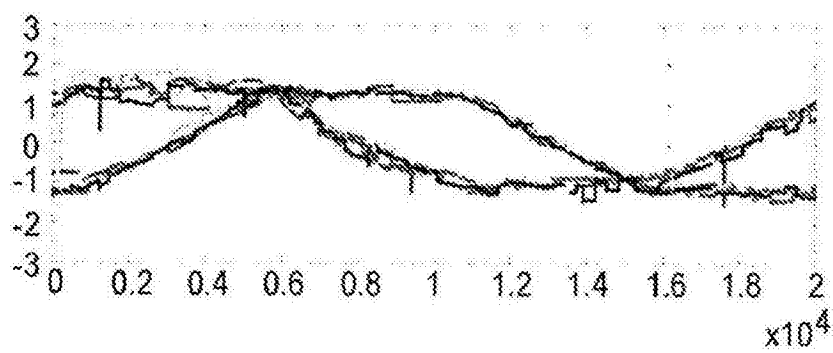


图15D

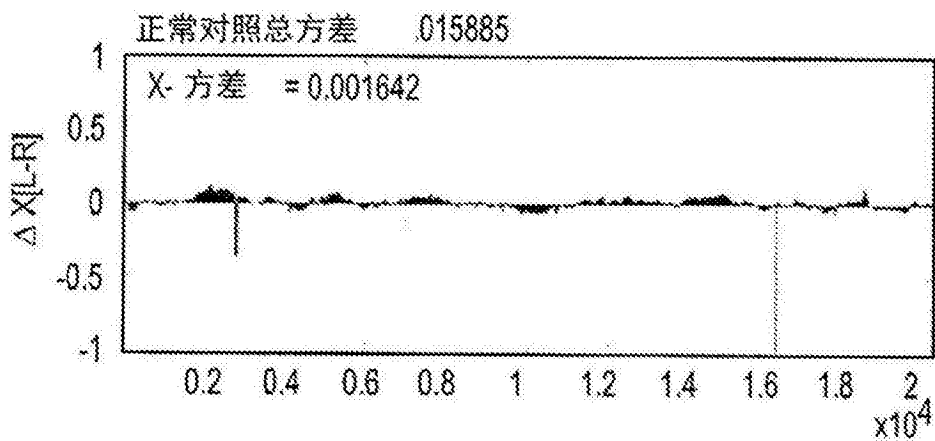


图15E

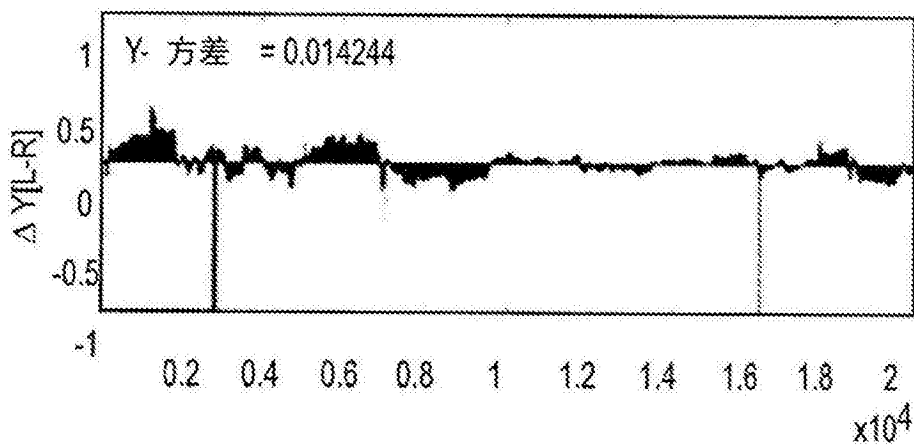


图15F

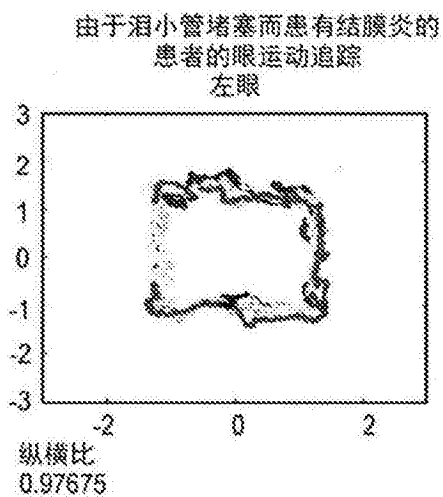


图16A

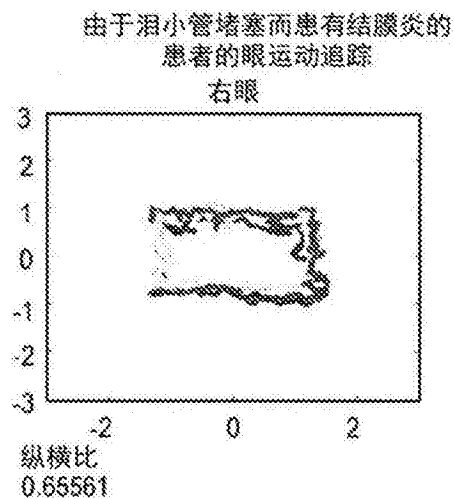


图16B

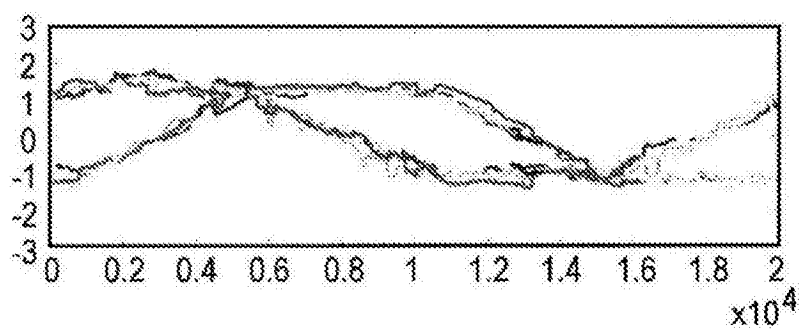


图16C

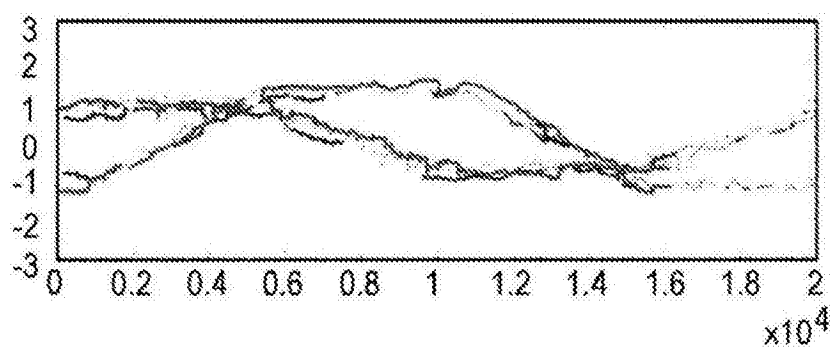


图16D

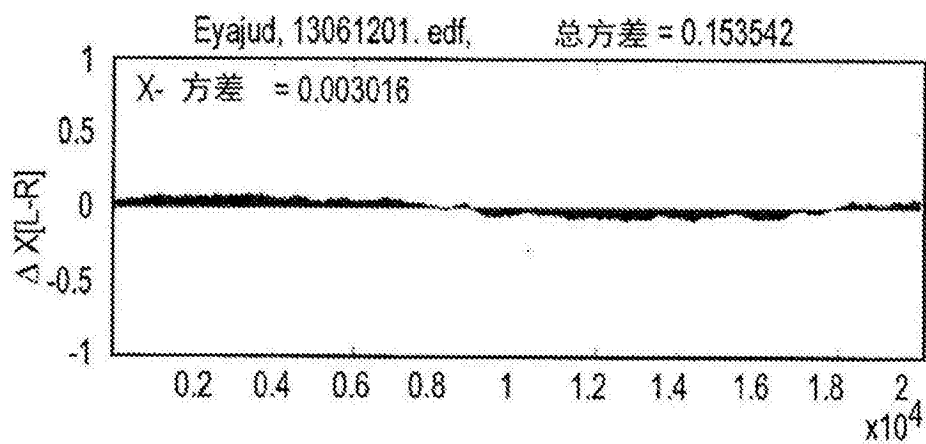


图16E

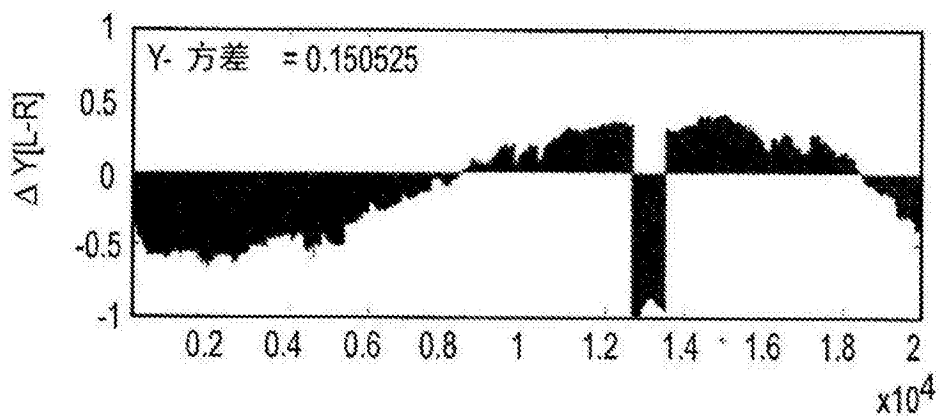


图16F

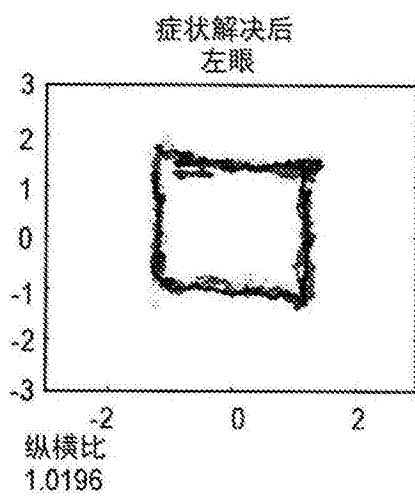


图16G

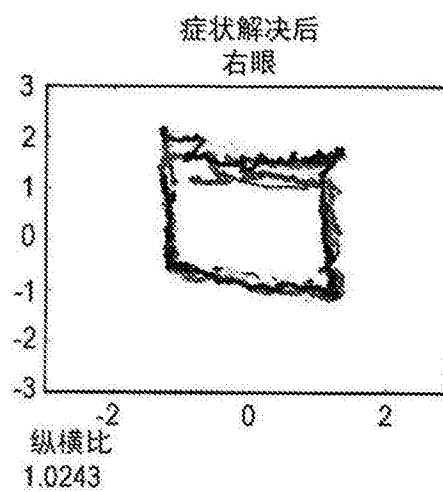


图16H

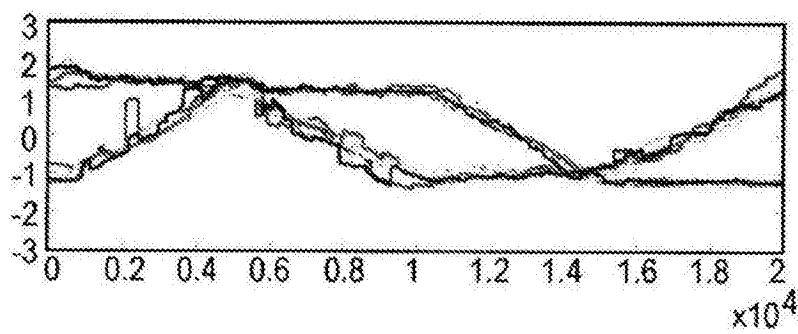


图16I

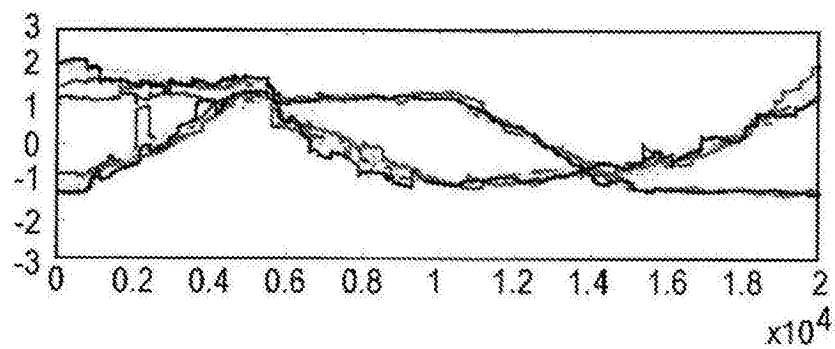


图16J

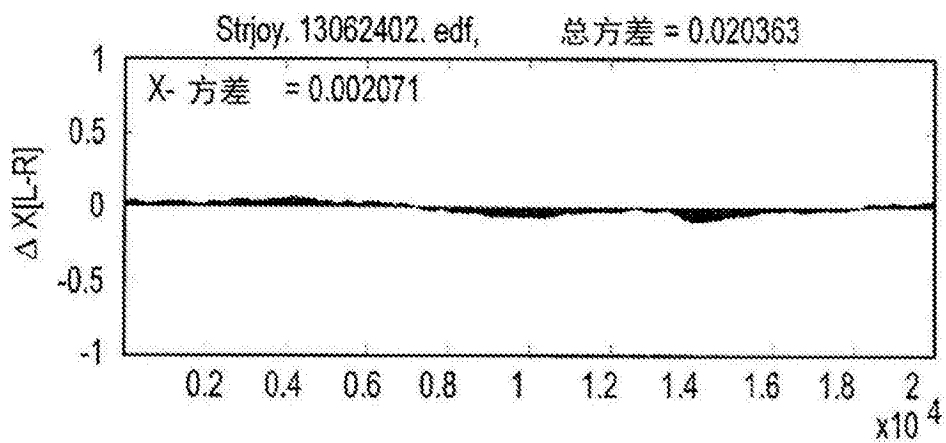


图16K

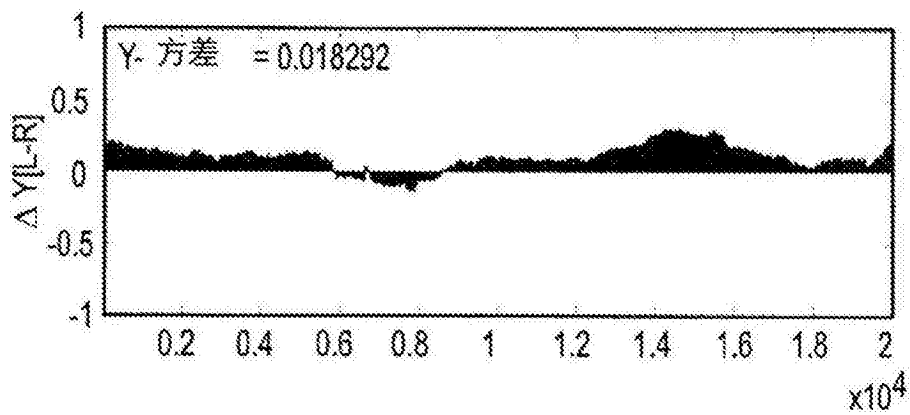


图16L

有淋巴瘤和外生性斜视病史的9岁男孩

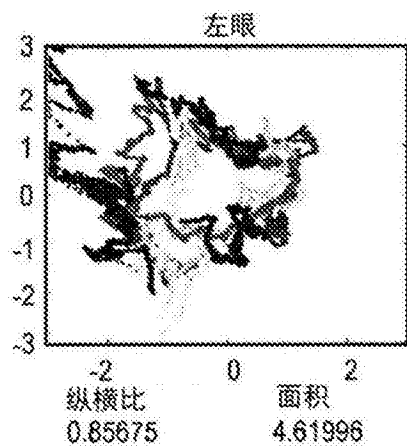


图17A

有淋巴瘤和外生性斜视病史的9岁男孩

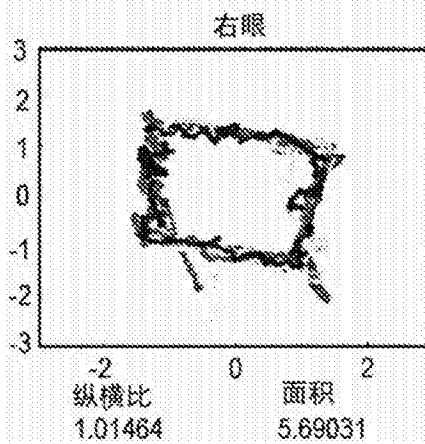


图17B

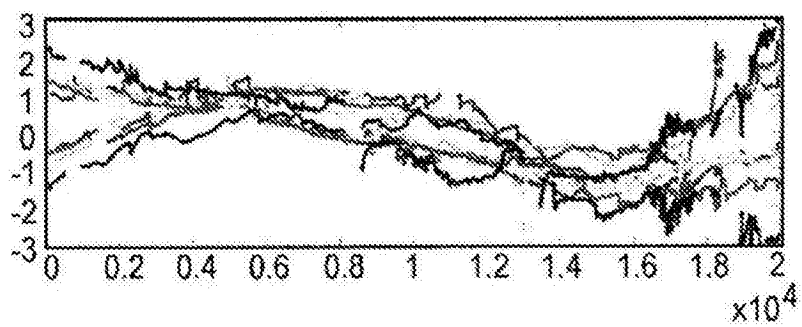


图17C

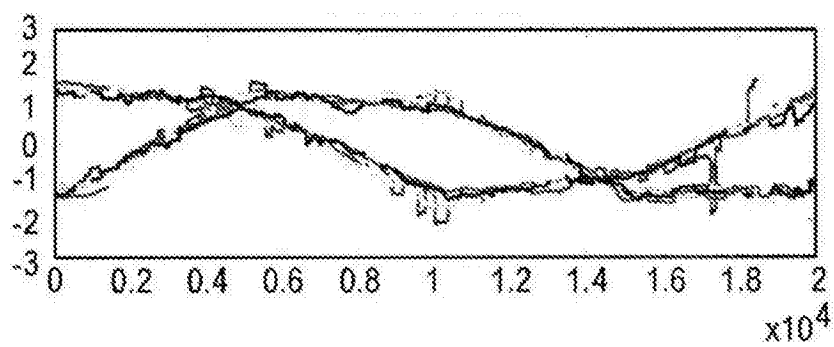


图17D

ZheGzh, 13082201.edf, 总方差 = 0.289143,
相关性 = 0.481241

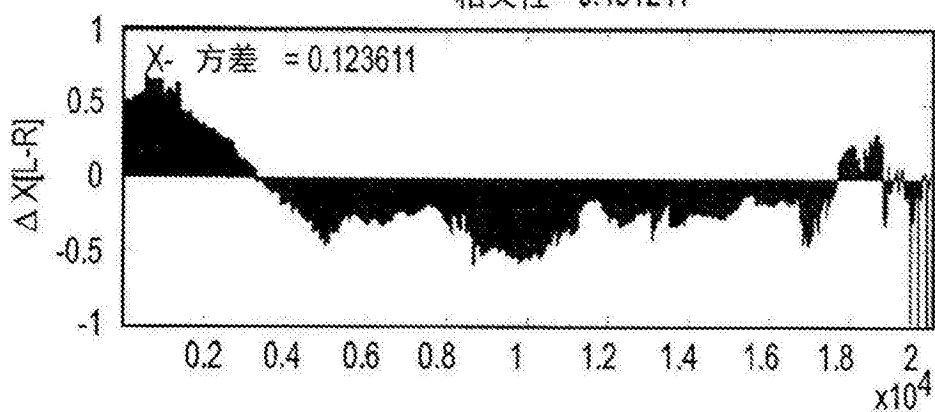


图17E

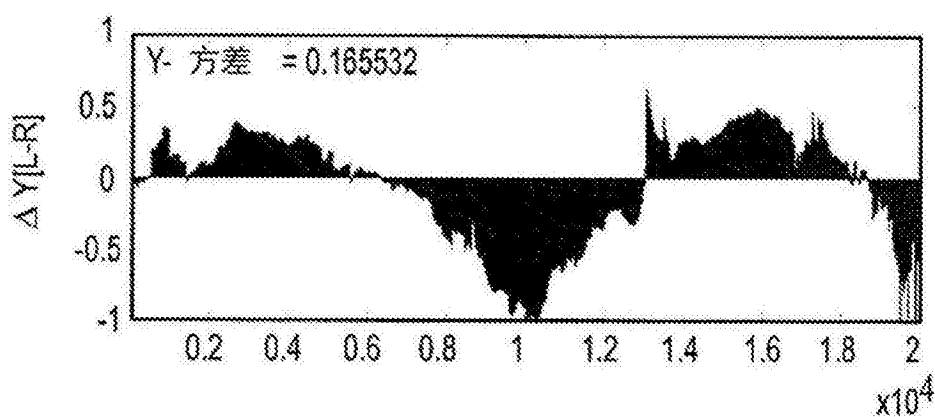


图17F

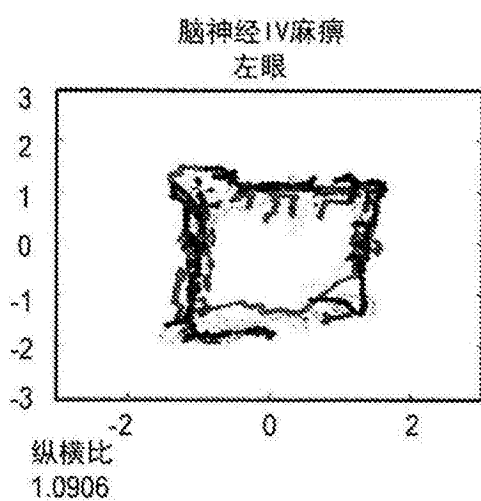


图18A

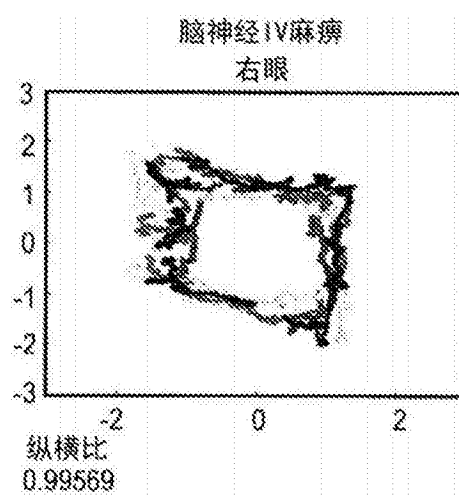


图18B

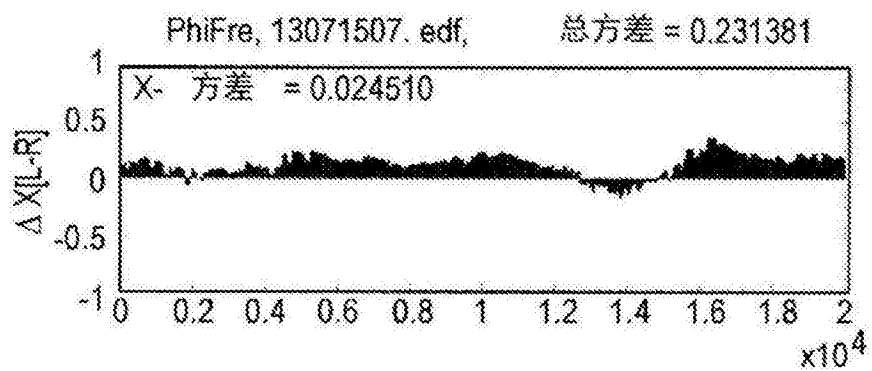


图18C

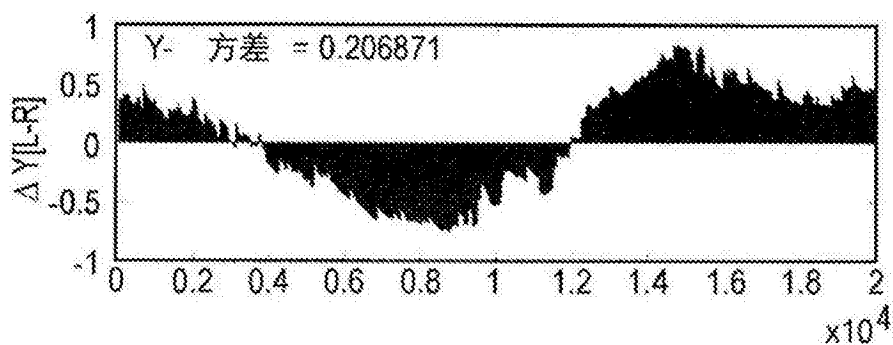


图18D

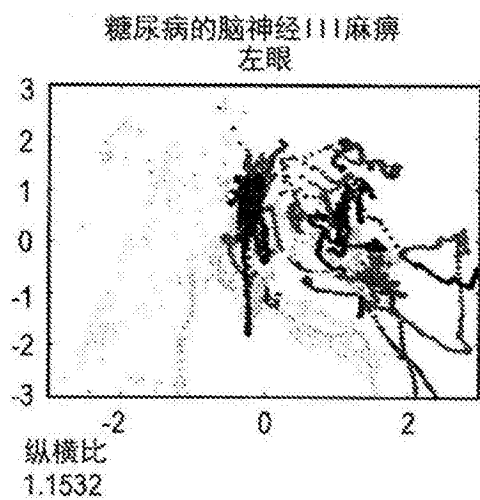


图18E

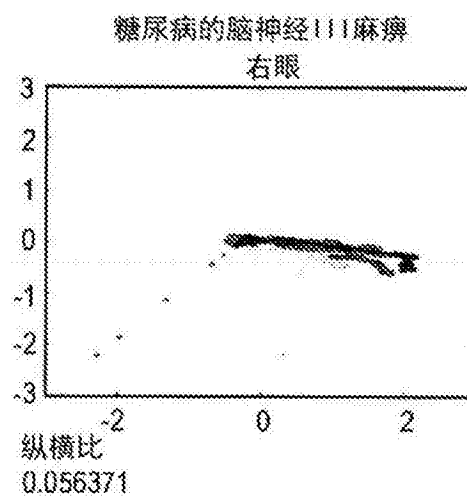


图18F

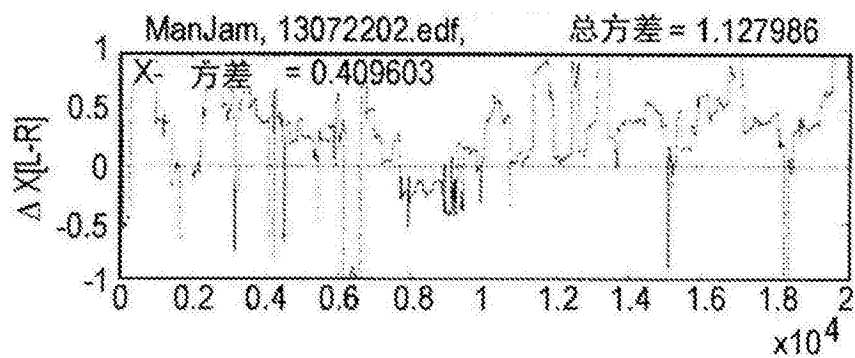


图18G

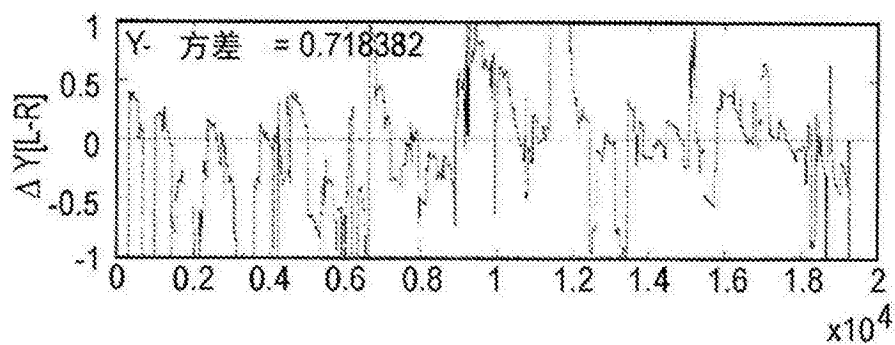


图18H

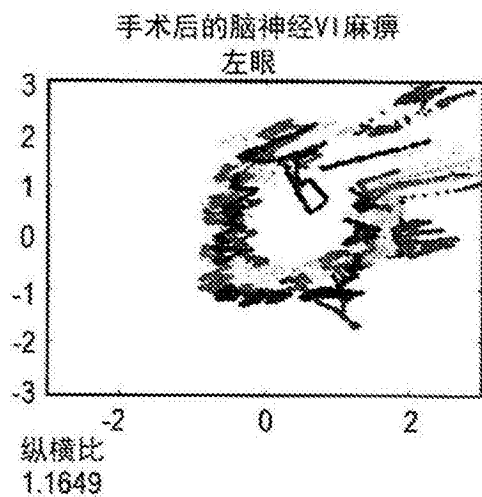


图18I

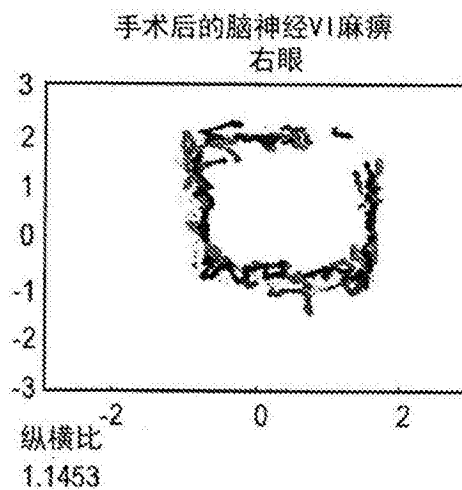


图18J

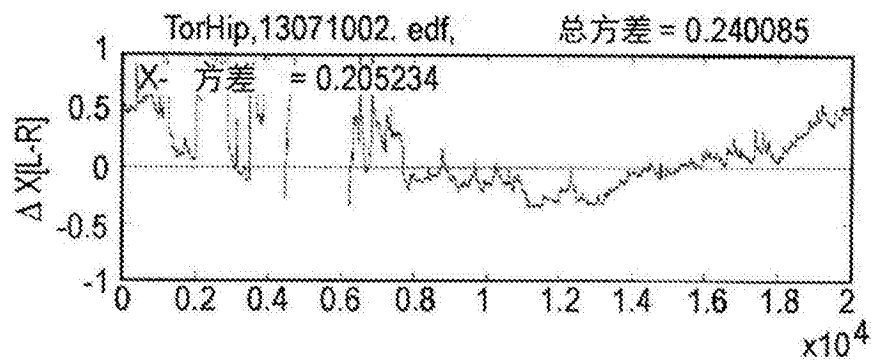


图18K

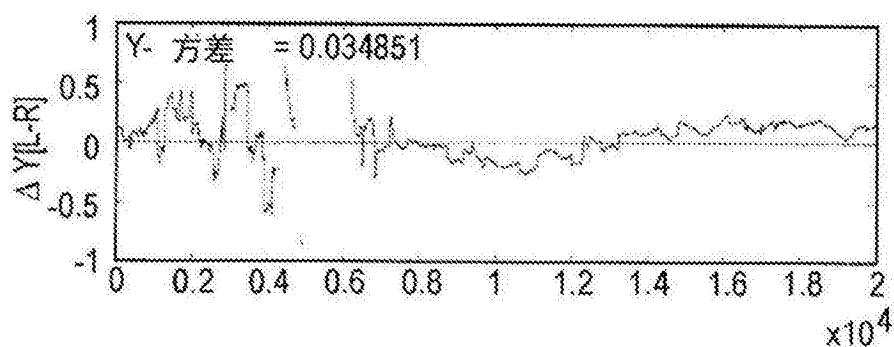


图18L

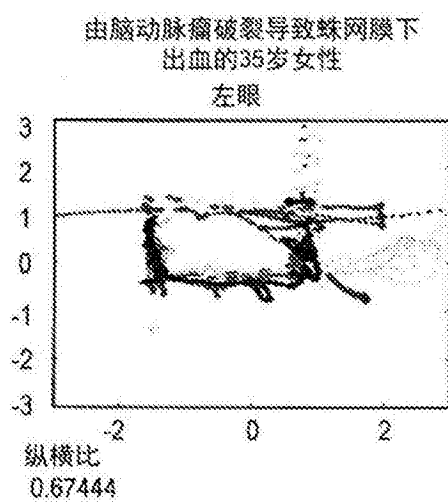


图19A

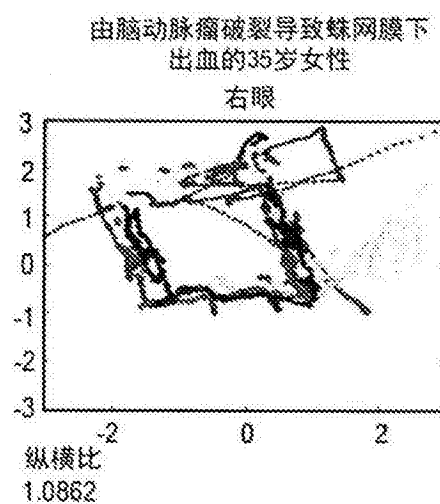


图19B

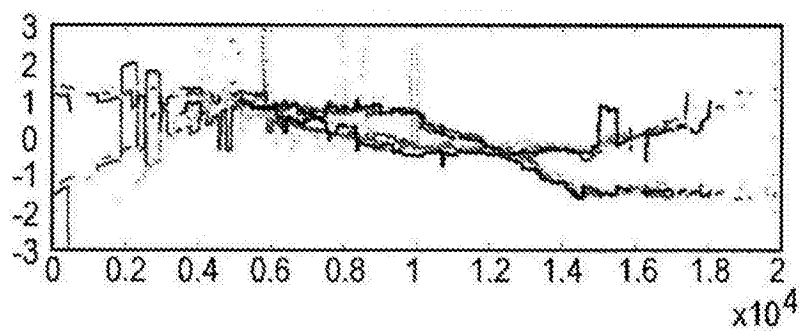


图19C

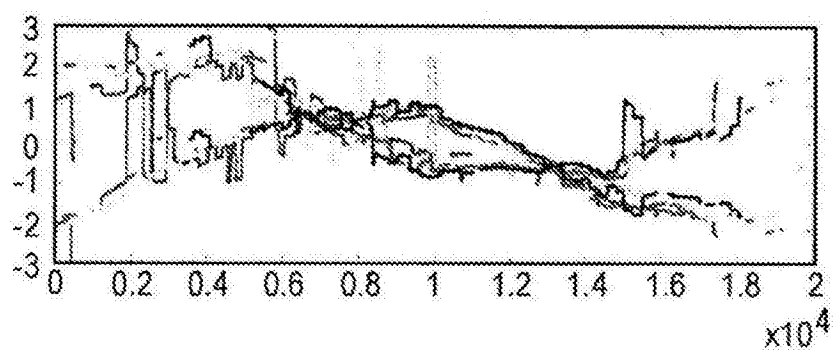


图19D

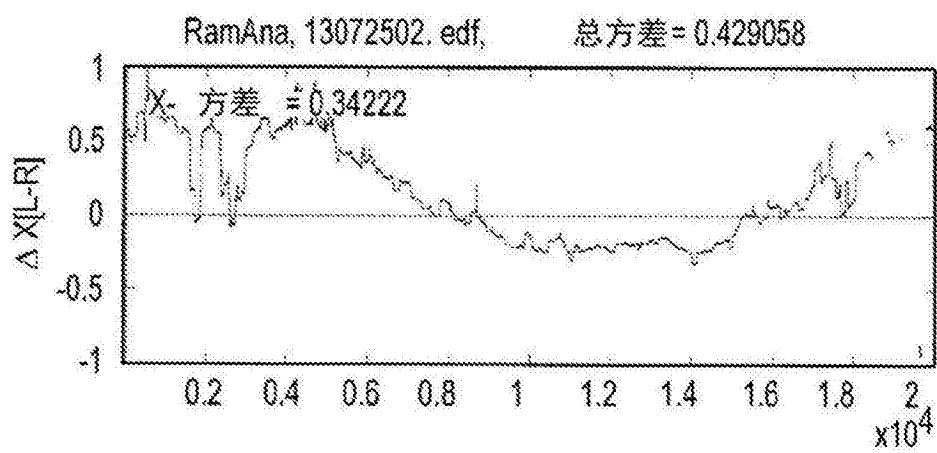


图19E

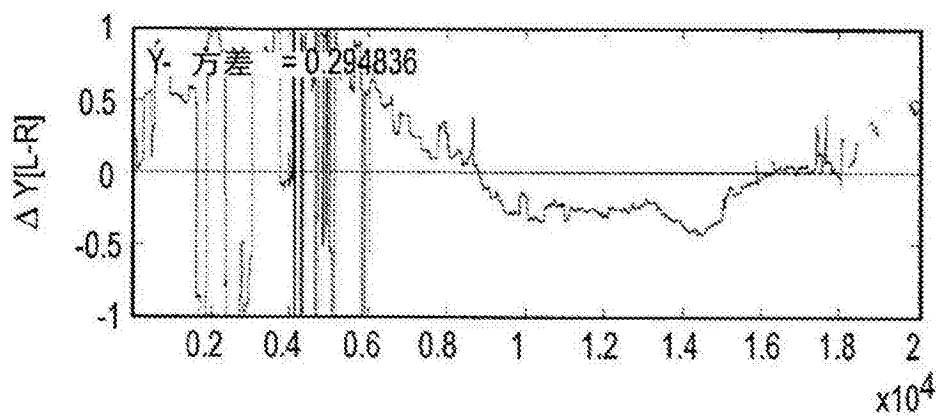


图19F

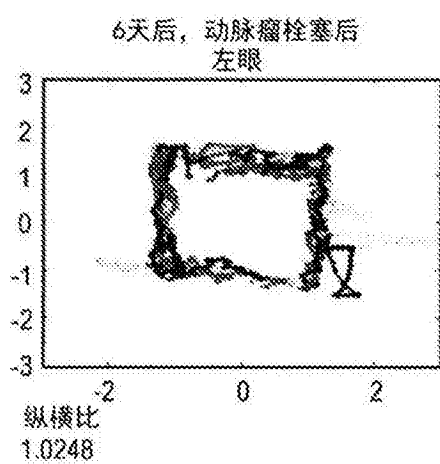


图19G

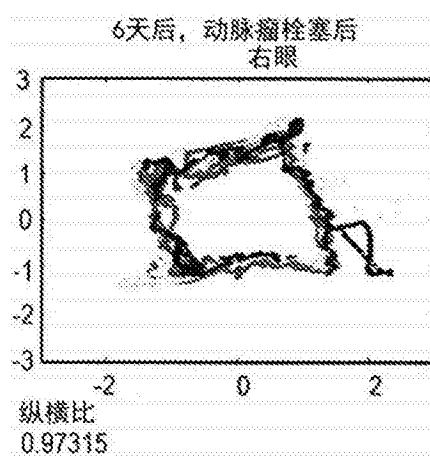


图19H

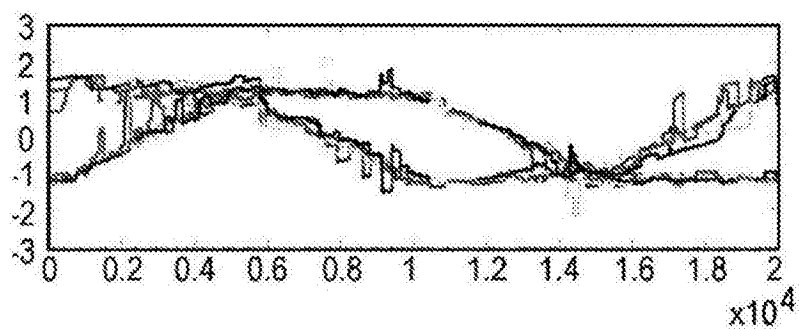


图19I

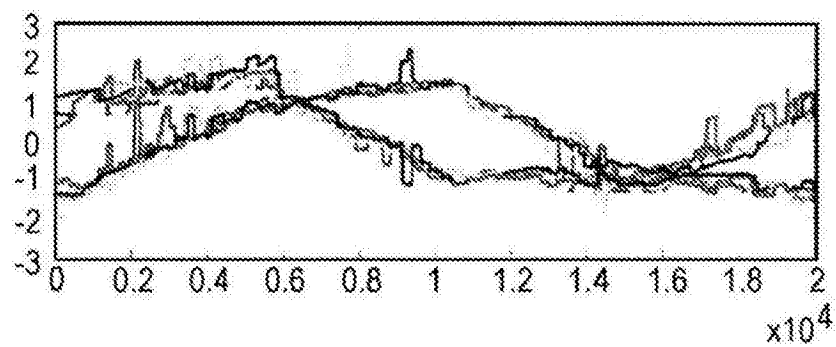


图19J

RamAna, 13073103.edf, 总方差 = 0.184446

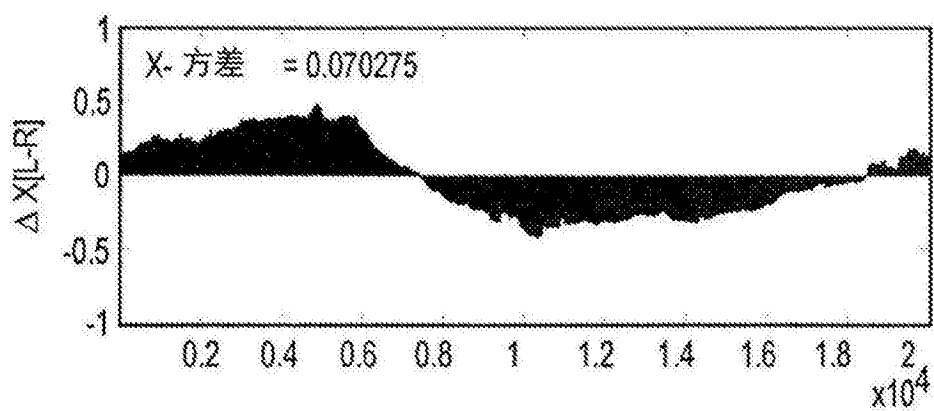


图19K

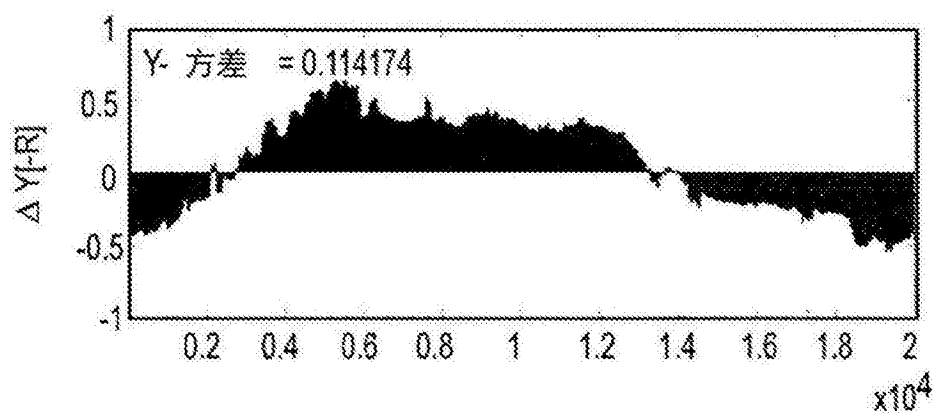


图19L

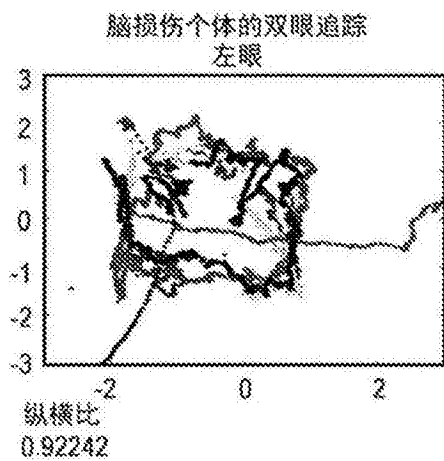


图20A

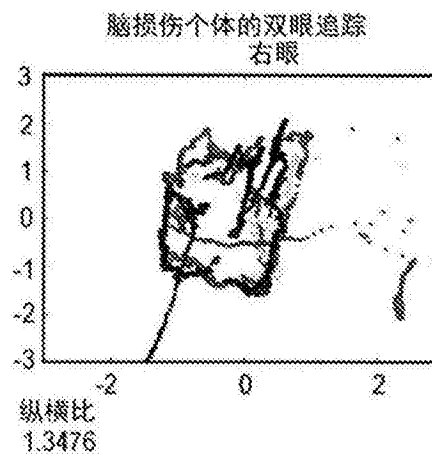


图20B

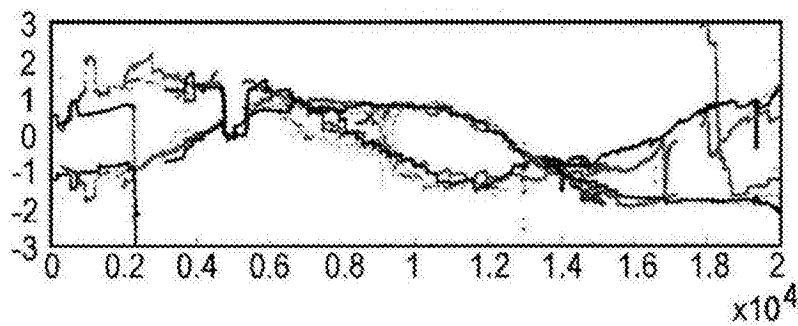


图20C

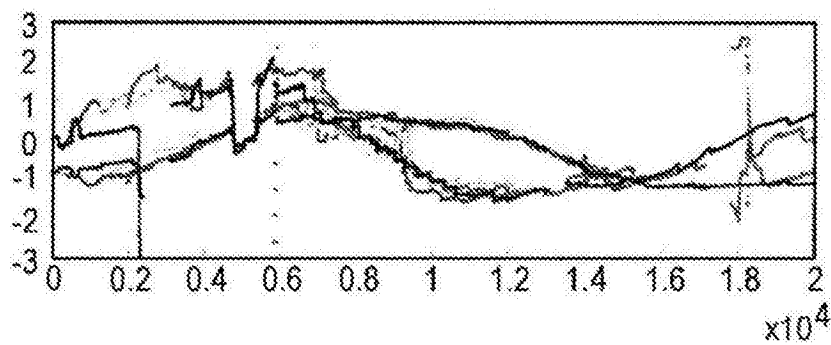


图20D

总方差.369655

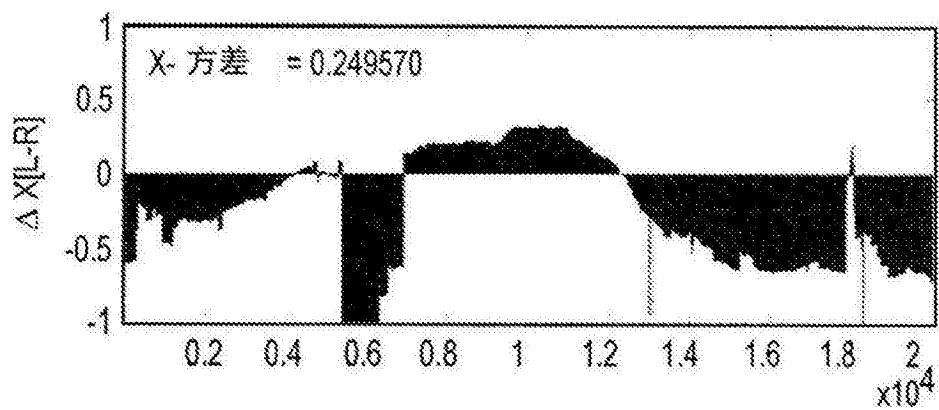


图20E

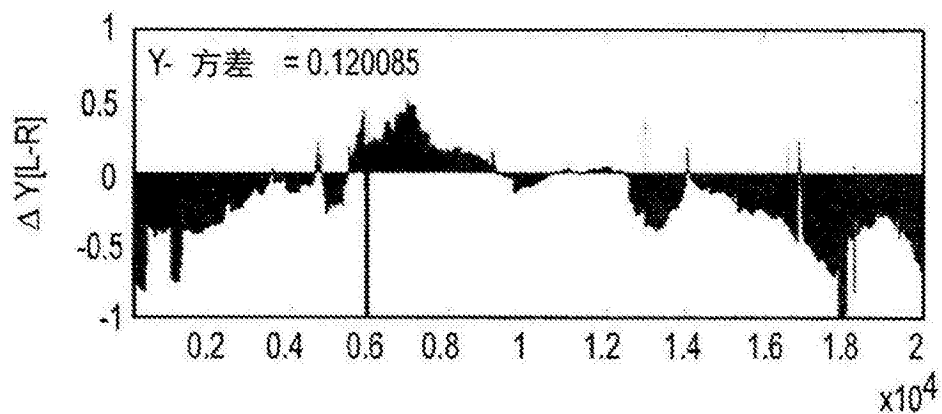


图20F

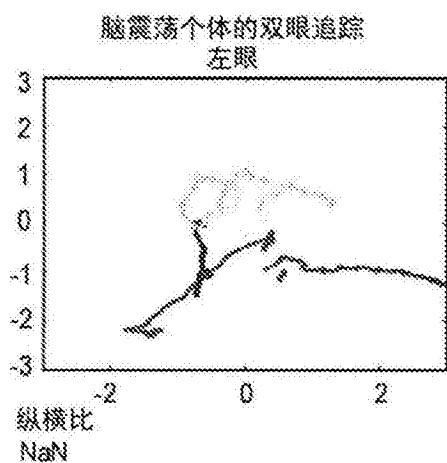


图21A

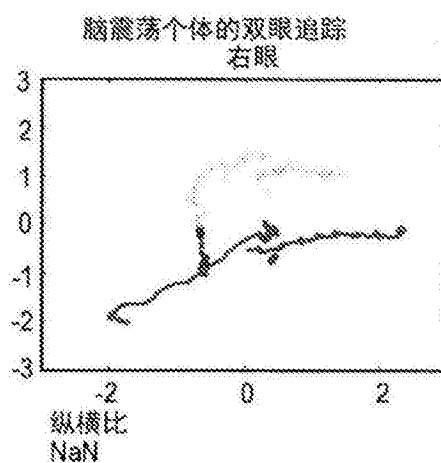


图21B

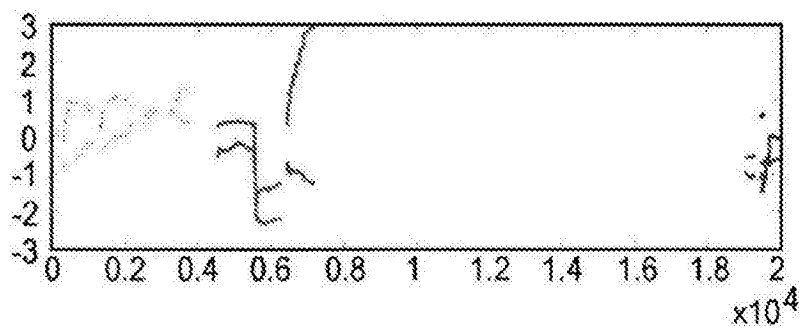


图21C

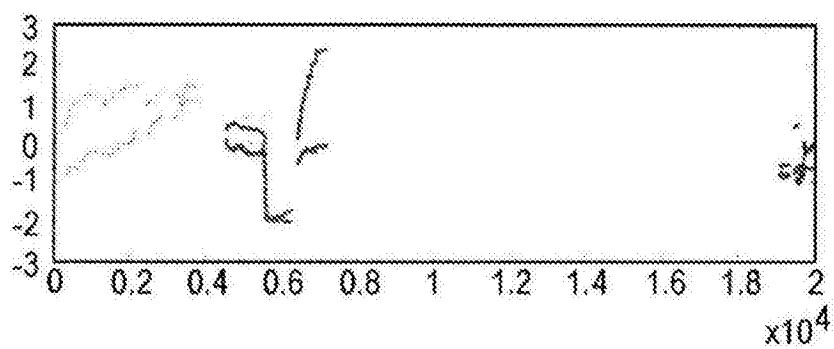


图21D

总方差235624

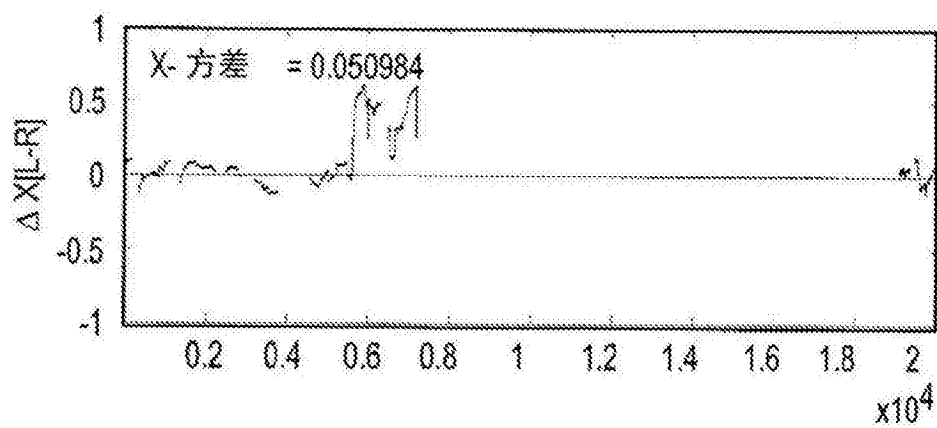


图21E

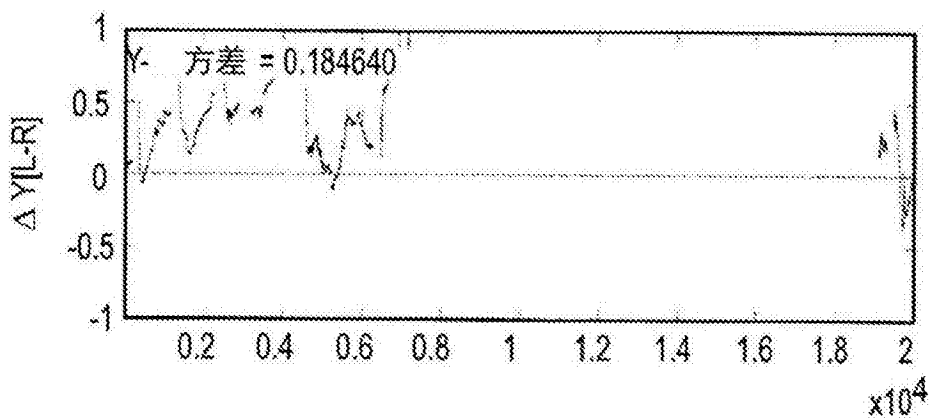


图21F

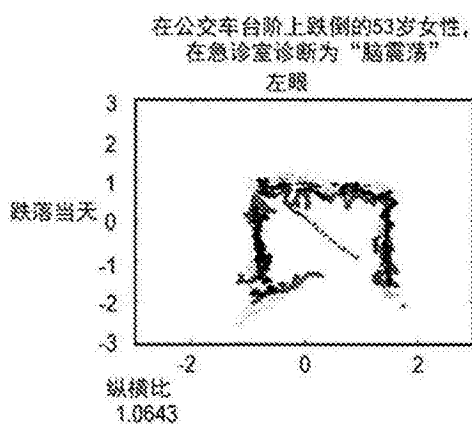


图22A

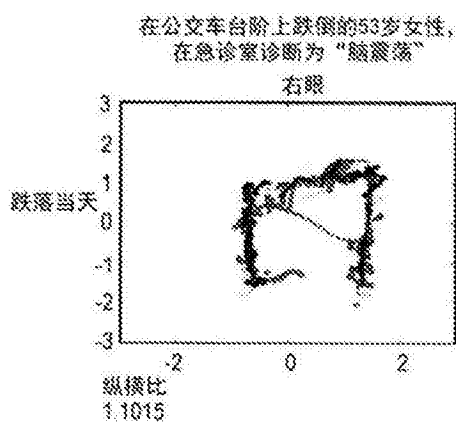


图22B

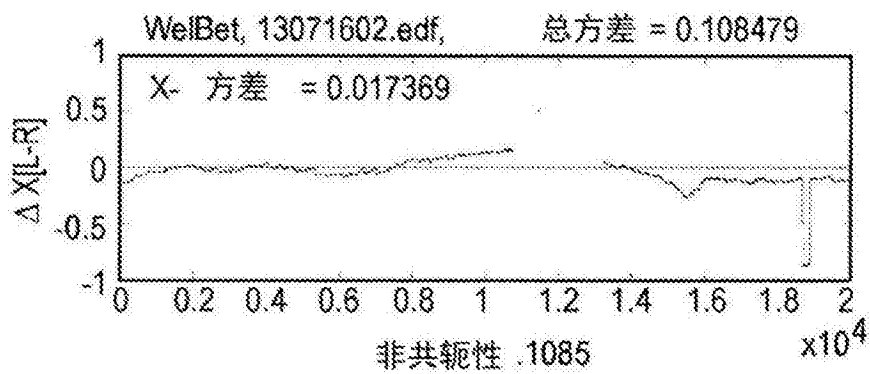


图22C

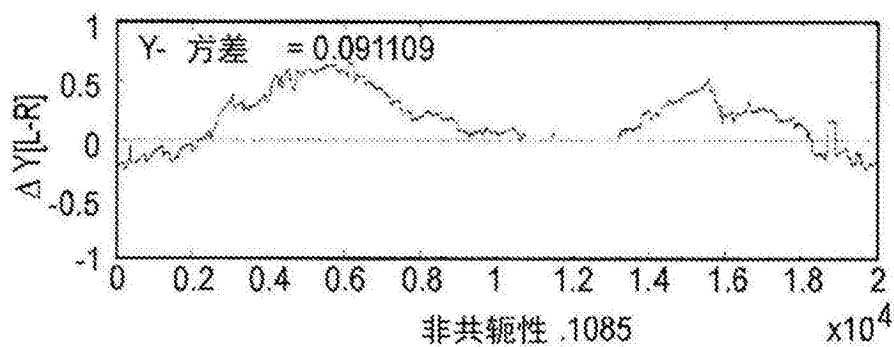


图22D

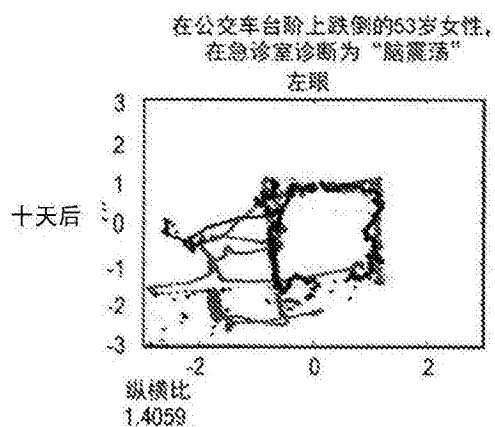


图22E

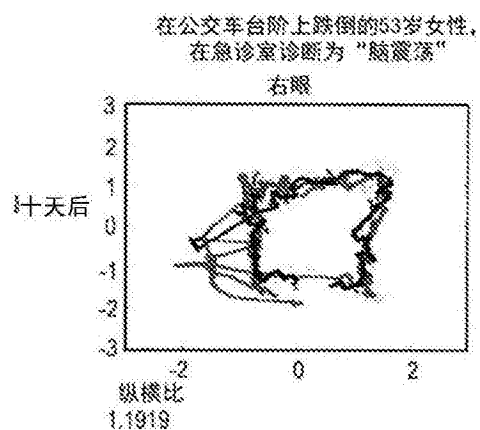


图22F

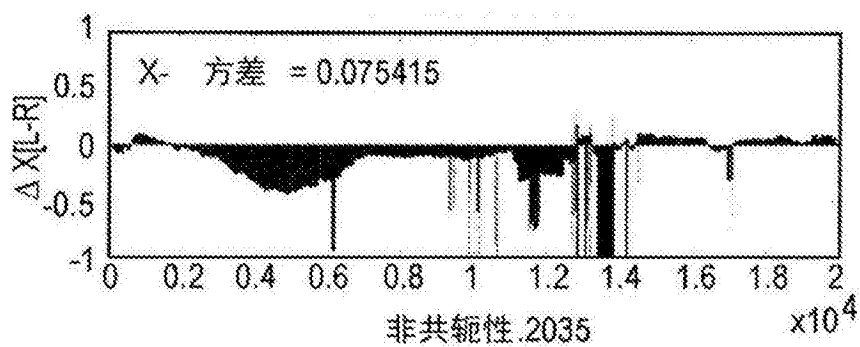


图22G

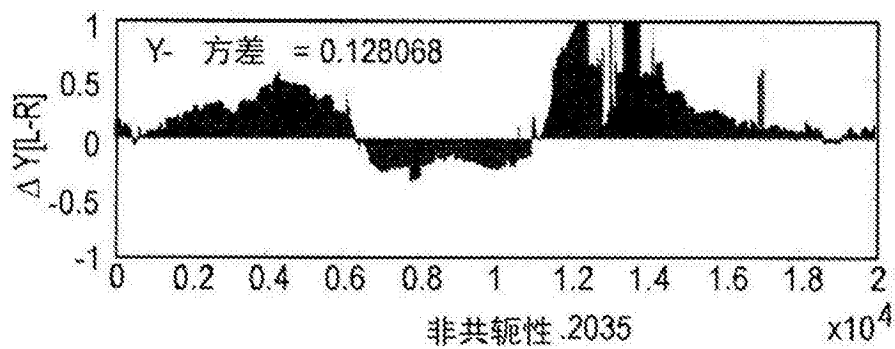


图22H

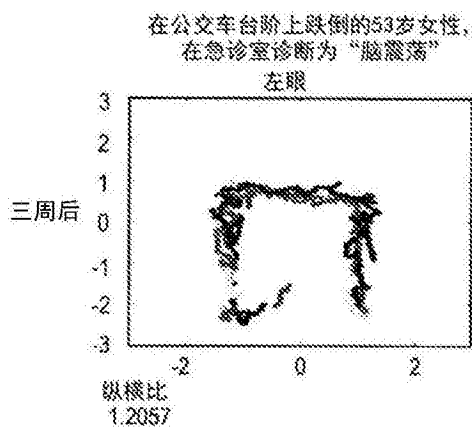


图22I

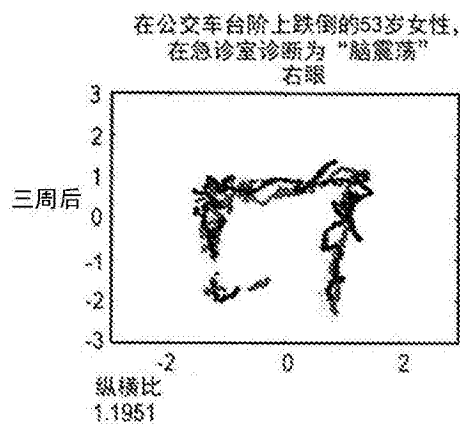


图22J

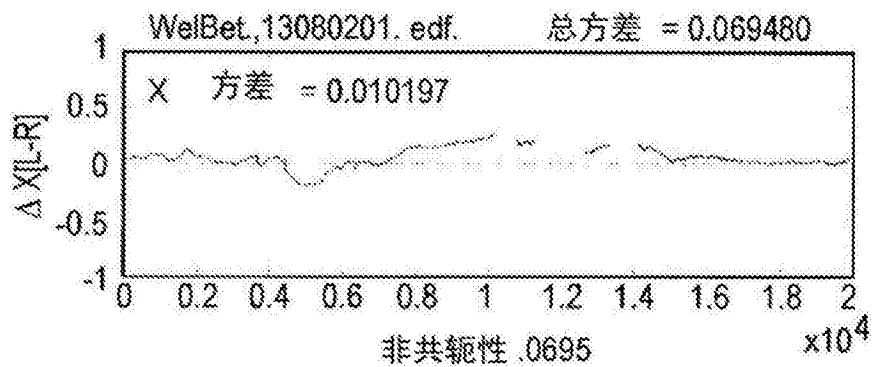


图22K

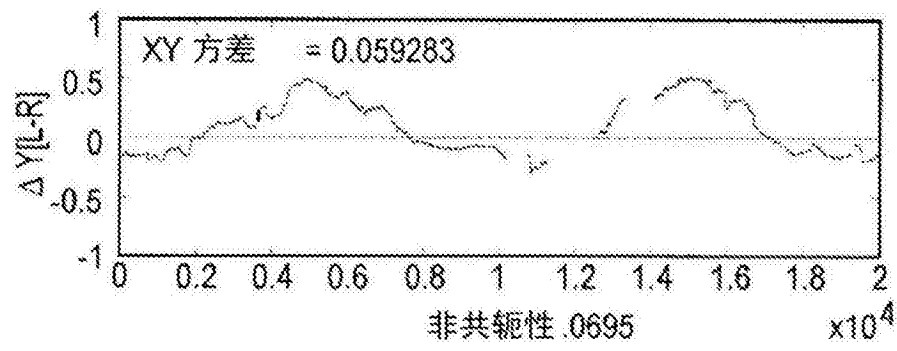


图22L

患有第 III 神经中断的患者的非共轭凝视

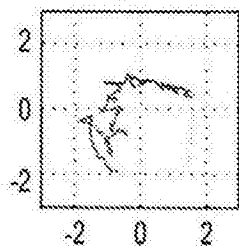
 L_1 -AR: NaN (0.9590 ~ 1.0460)

图 23A

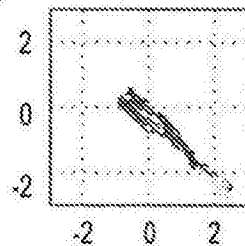
 R_1 -AR: NaN (0.9421 ~ 1.0548)

图 23B

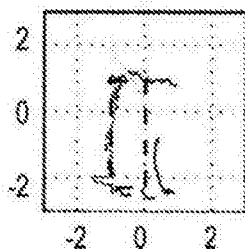
 L_2 -AR: 3.1584* (0.9590 ~ 1.0460)

图 23C

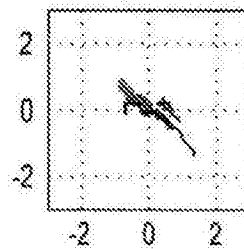
 R_2 -AR: 0.876* (0.9421 ~ 1.0548)

图 23D

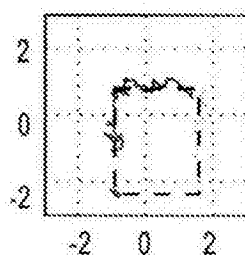
 L_3 -AR: 1.2737* (0.9590 ~ 1.0460)

图 23E

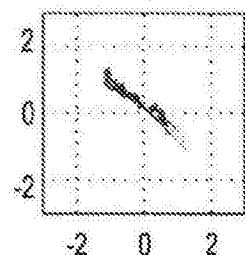
 R_3 -AR: -0.1711* (0.9421 ~ 1.0548)

图 23F

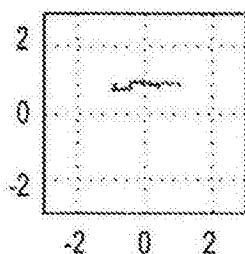
 L_4 -AR: NaN (0.9590 ~ 1.0460)

图 23G

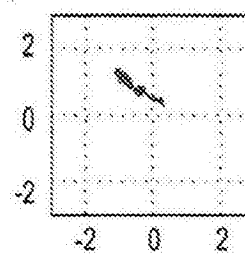
 R_4 -AR: NaN (0.9421 ~ 1.0548)

图 23H

患有第 III 神经中断的患者的非共轭凝视

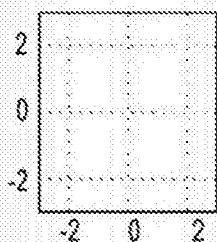
L₅-AR: NaN (0.9590 ~ 1.0460)

图 23I

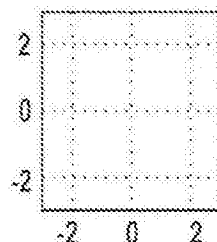
R₅-AR: NaN (0.9421 ~ 1.0548)

图 23J

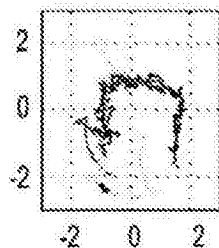
L₁₋₅

图 23K

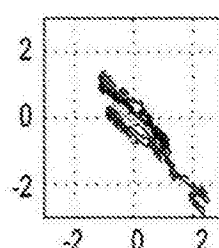
R₁₋₅

图 23L

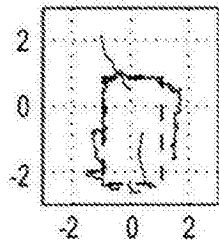
L₁₋₅AVG-AR: 2.2161* (0.9590 ~ 1.0460)

图 23M

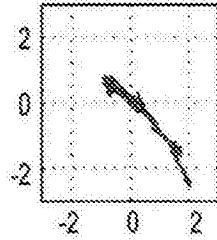
R₁₋₅AVG-AR: 0.0082* (0.9421 ~ 1.0548)

图 23N

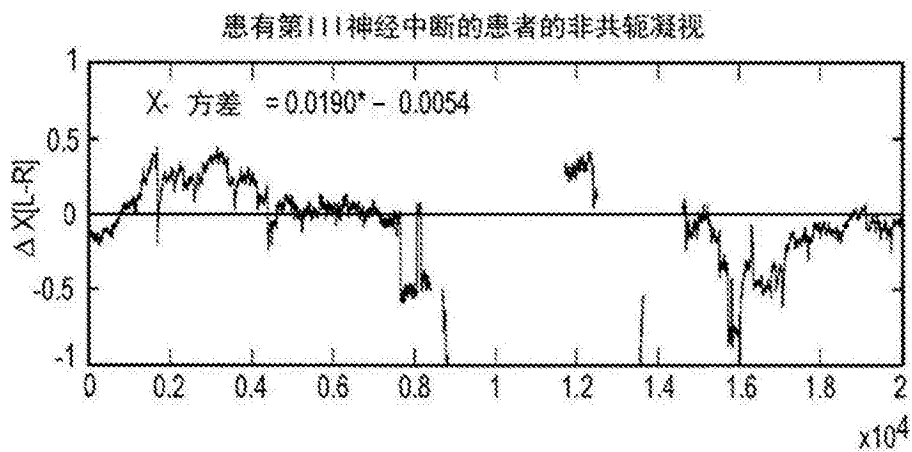


图230

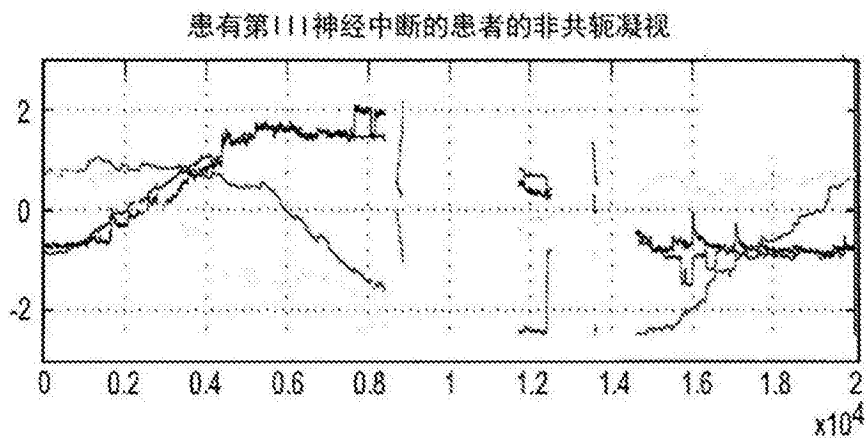


图23P

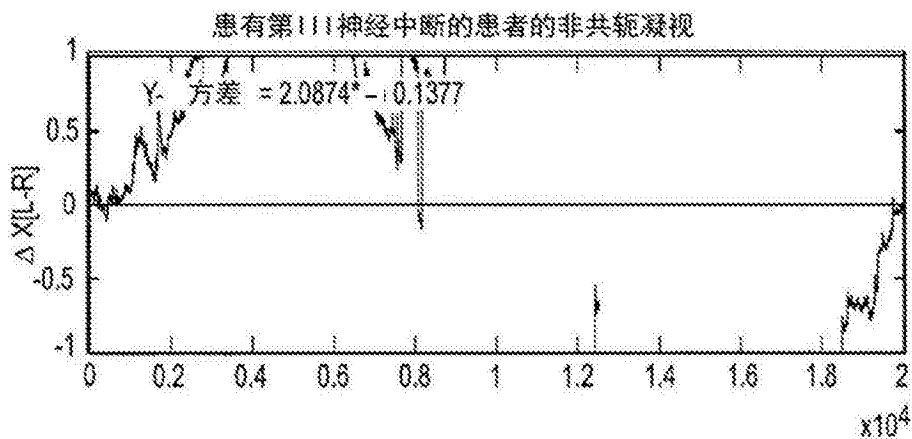


图23Q

看电视(自然观看)的正常人的双眼一起移动,

其共轭性为 0.0169(正常范围是-0.0857-0.1598)

L_1 -AR: 0.2870* (0.9590 ~ 1.0460)

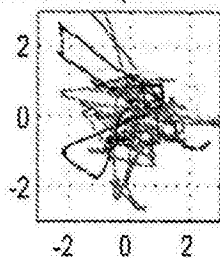


图 24A

R_1 -AR: 0.2643* (0.9421 ~ 1.0548)

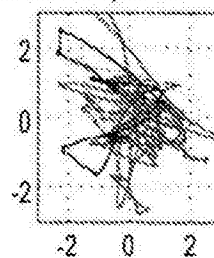


图 24B

记录眼睛
如何一起移动

L_2 -AR: NaN (0.9590 ~ 1.0460)

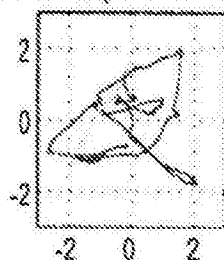


图 24C

R_2 -AR: NaN (0.9421 ~ 1.0548)

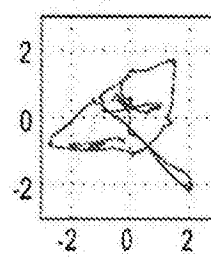


图 24D

记录眼睛
如何一起移动

L_3 -AR: NaN (0.9590 ~ 1.0460)

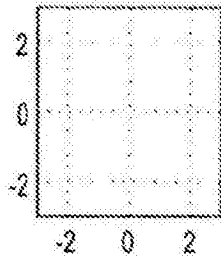


图 24E

R_3 -AR: NaN (0.9421 ~ 1.0548)

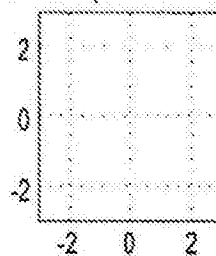


图 24F

记录眼睛
如何一起移动

L_4 -AR: NaN (0.9590 ~ 1.0460)

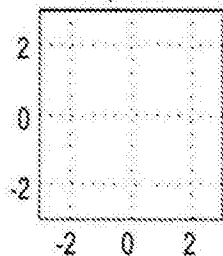


图 24G

R_4 -AR: NaN (0.9591 ~ 1.0548)

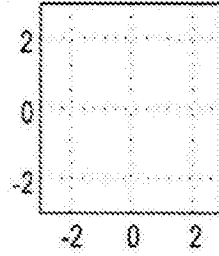


图 24H

记录眼睛
如何一起移动

看电视(自然观看)的正常人的双眼一起移动,
其共轭性为 0.0169(正常范围是-0.0857-0.1598)

L₅-AR: NaN (0.9590 ~ 1.0460)

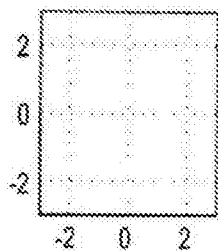


图 24I

R₅-AR: NaN (0.9421 ~ 1.0548)

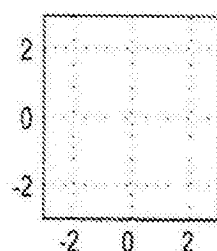


图 24J

记录眼睛
如何一起移动

L₁₋₅

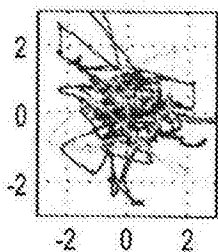


图 24K

R₁₋₅

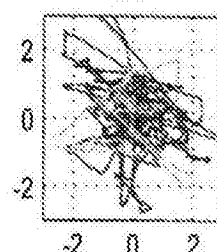


图 24L

记录眼睛
如何一起移动

L₁₋₅ AVG-AR: 0.2870* (0.9590 ~ 1.0460)

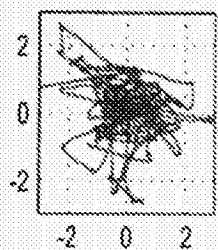


图 24M

R₁₋₅ AVG-AR: 0.2643* (0.9421 ~ 1.0548)

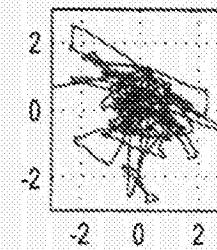


图 24N

记录眼睛
如何一起移动

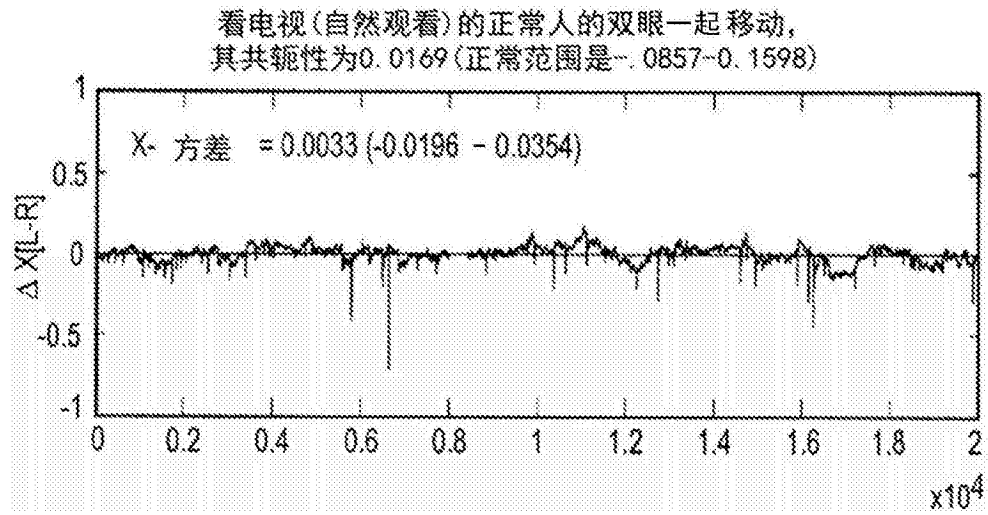


图240

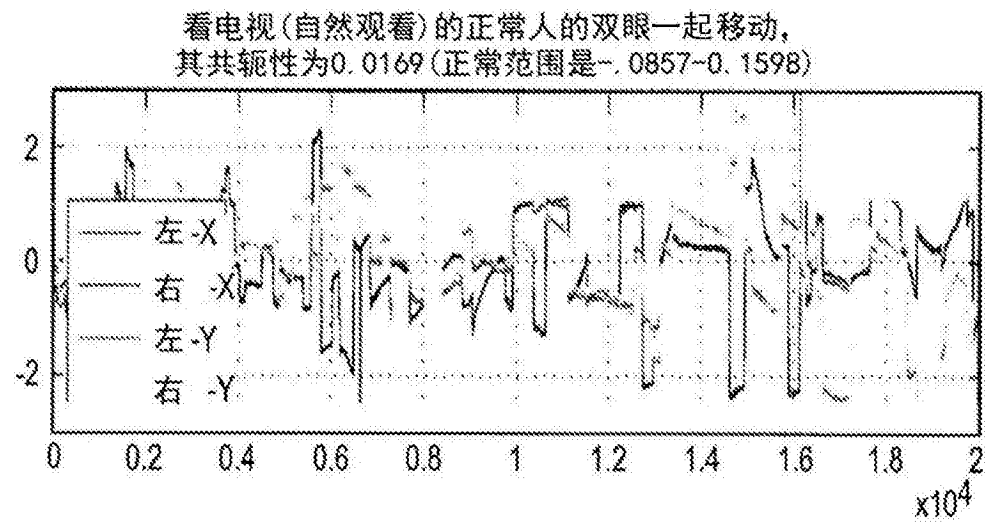


图24P

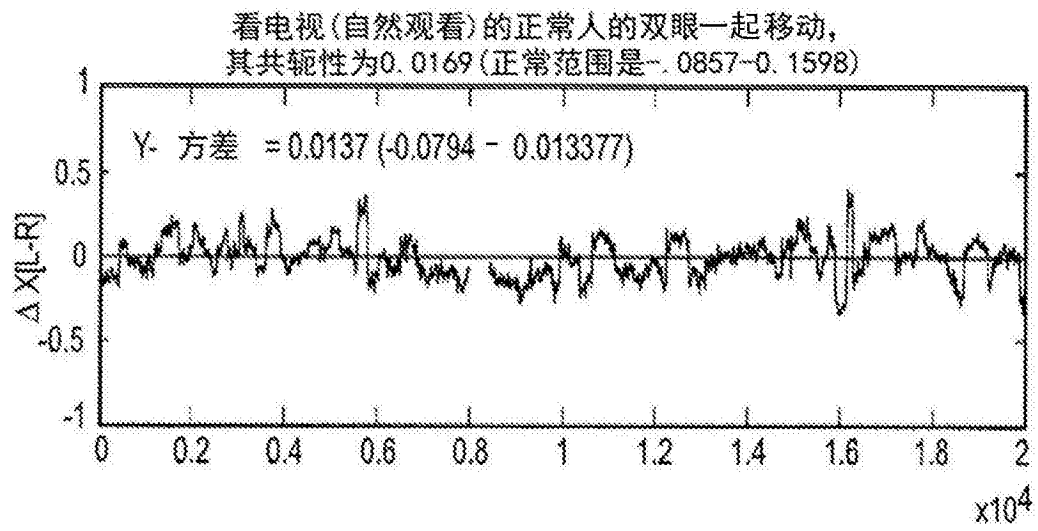


图24Q

手术中断第 III 神经的人具有自然观看(看电视)可检测的非共轭凝视。他的共轭性是 2.2711(正常范围是-0.0857-0.1598)

L₁-AR: -1.0785* (0.9590 ~ 1.0460)

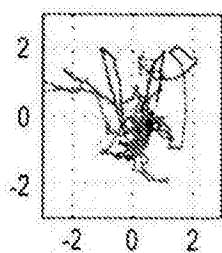


图 25A

R₁-AR: 3.0634* (0.9421 ~ 1.0548)

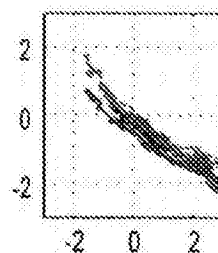


图 25B

眼睛没有
一起移动

L₂-AR: NaN (0.9590 ~ 1.0460)

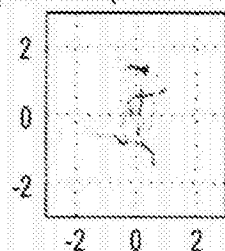


图 25C

R₂-AR: NaN (0.9421 ~ 1.0548)

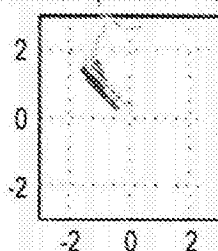


图 25D

眼睛没有
一起移动

L₃-AR: NaN (0.9590 ~ 1.0460)

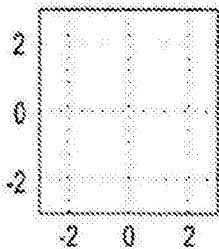


图 25E

R₃-AR: NaN (0.9421 ~ 1.0548)

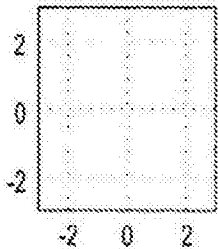


图 25F

眼睛没有
一起移动

L₄-AR: NaN (0.9590 ~ 1.0460)

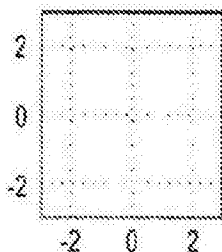


图 25G

R₄-AR: NaN (0.9421 ~ 1.0548)

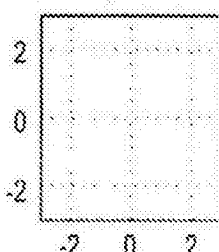


图 25H

眼睛没有
一起移动

手术中断第 III 神经的人具有自然观看(看电视)可检测的非共轭凝视。他的共轭性是 2.2711(正常范围是-.0857-0.1598)

L_5 -AR: NaN (0.9590 ~ 1.0460)

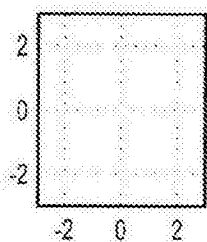


图 25I

R_5 -AR: NaN (0.9421 ~ 1.0548)

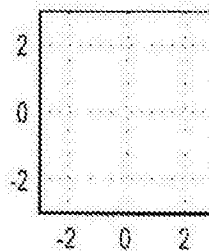


图 25J

眼睛没有
一起移动

L_{1-5}

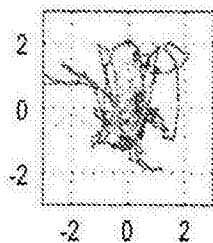


图 25K

R_{1-5}

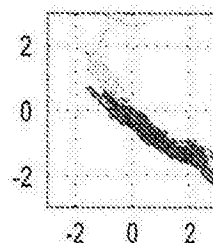


图 25L

眼睛没有
一起移动

L_{1-5} AVG-AR: -1.0785*
(0.9590 ~ 1.0460)

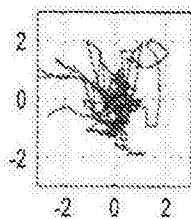


图 25M

R_{1-5} AVG-AR: 3.0634*
(0.9421 ~ 1.0548)

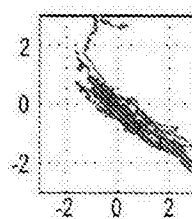


图 25N

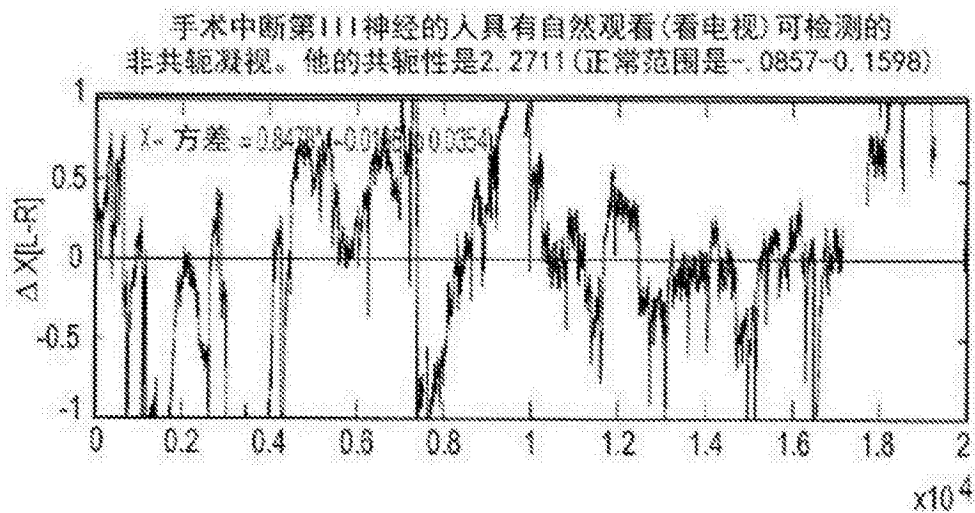


图250

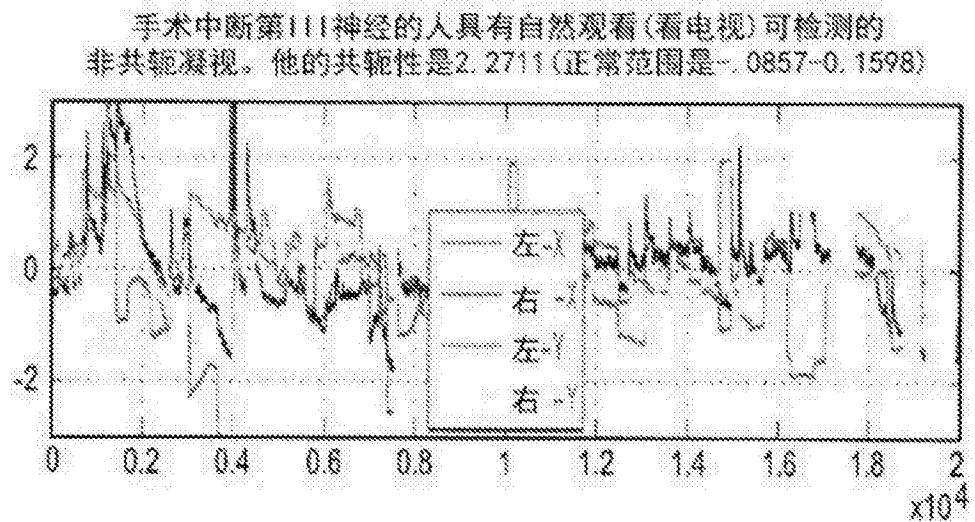


图25P

手术中断第III神经的人具有自然观看(看电视)可检测的
非共轭凝视。他的共轭性是2.2711(正常范围是-0.0857-0.1598)

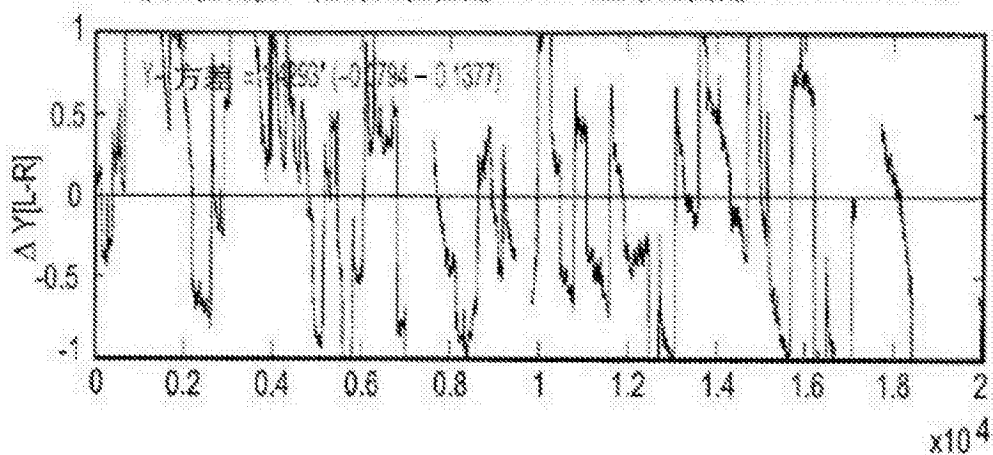


图25Q

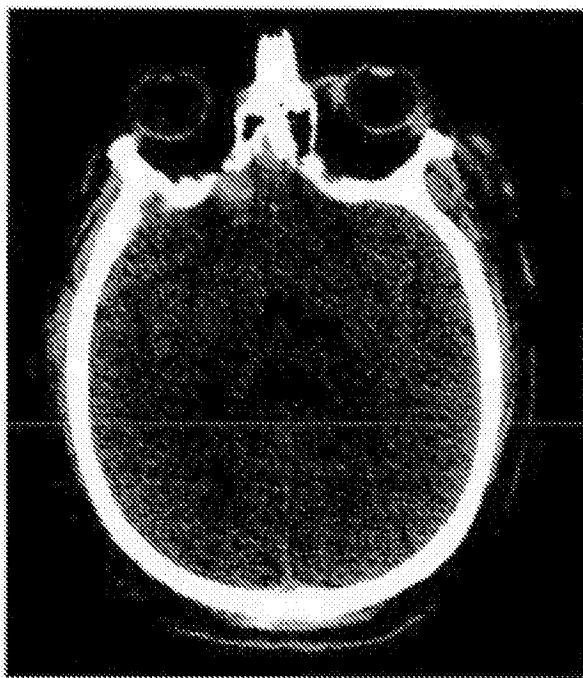


图26A

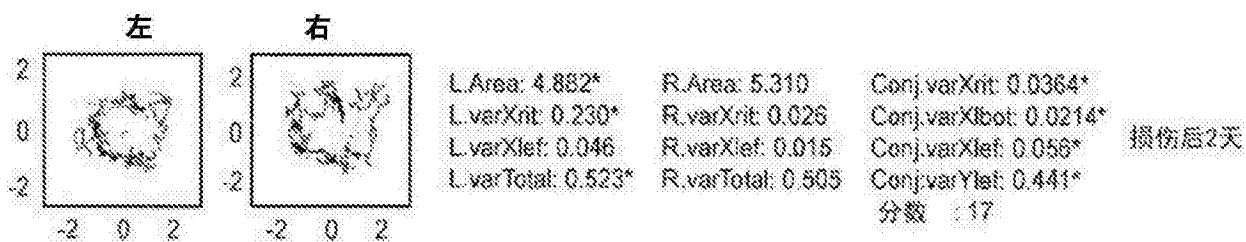


图26B

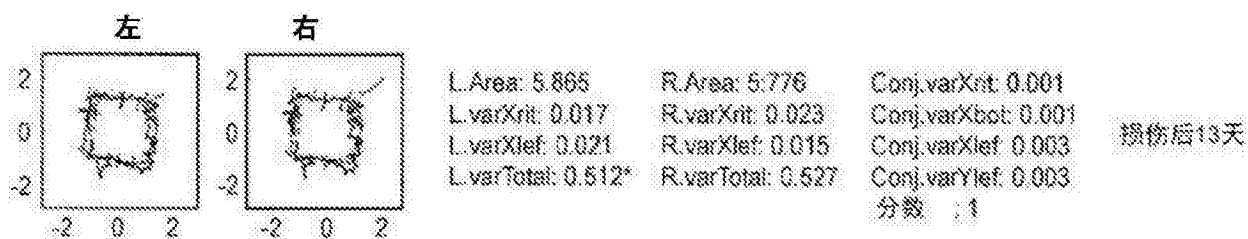
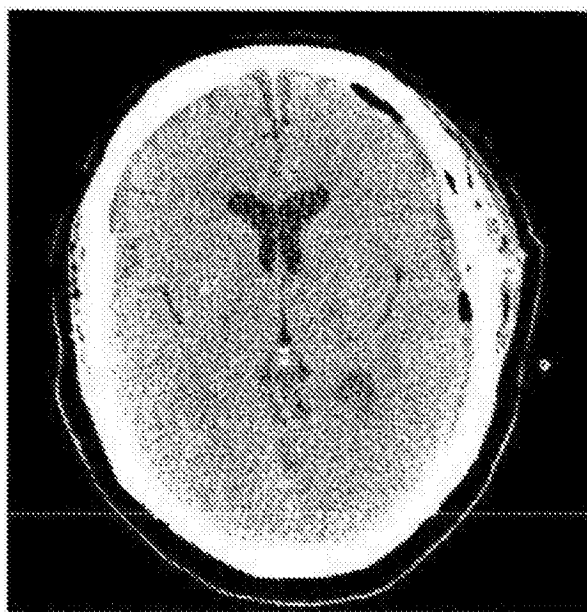


图26C



手术后的膜

图27A

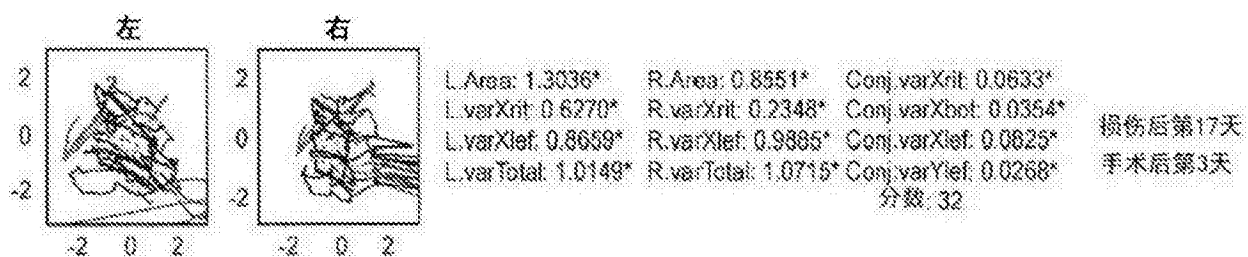


图27B

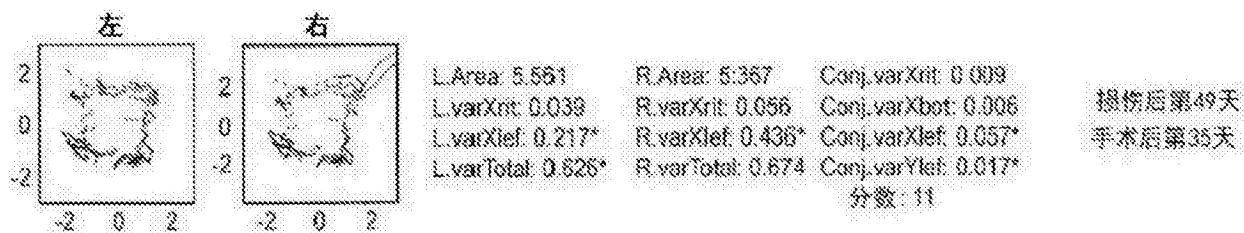


图27C

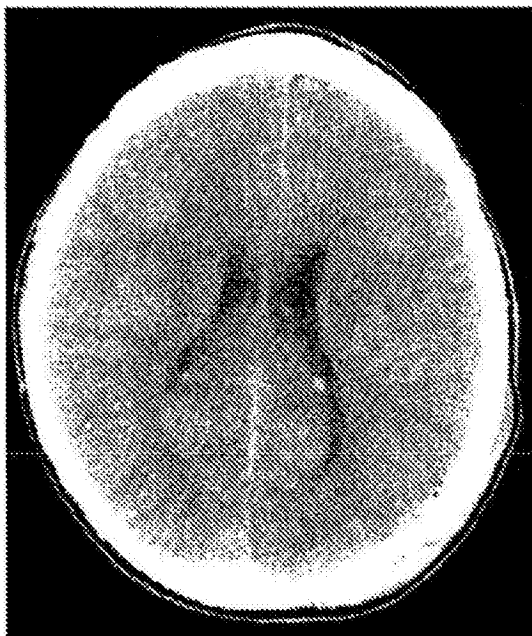


图28A

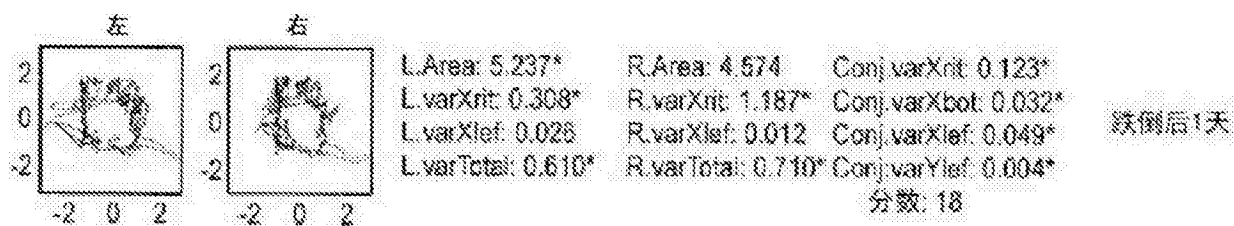


图28B

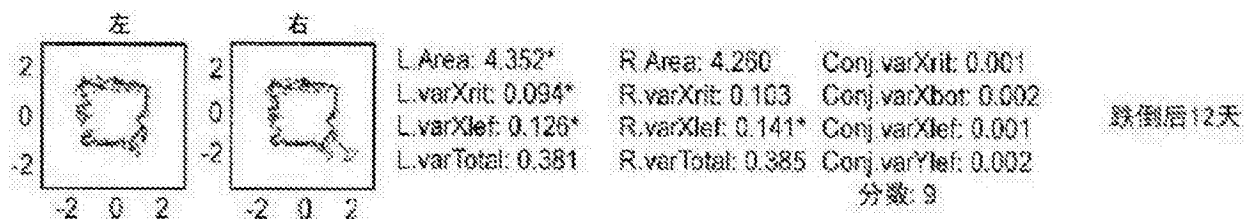


图28C

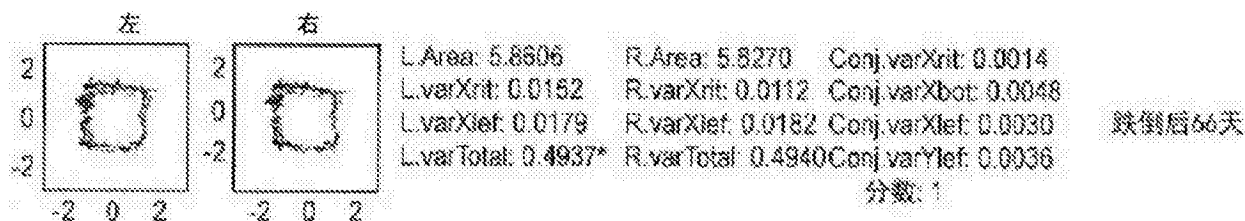


图28D

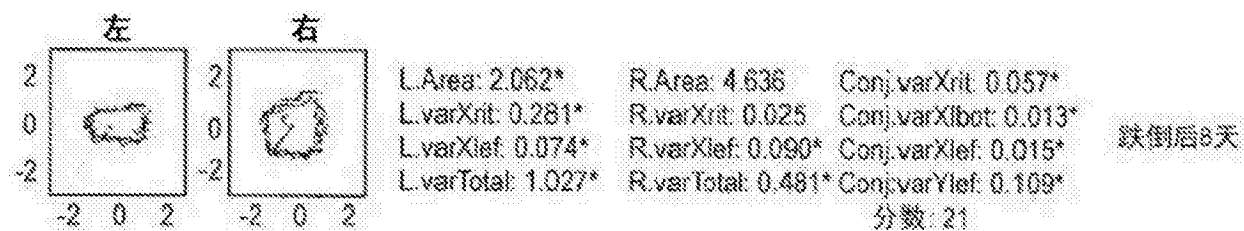


图29A

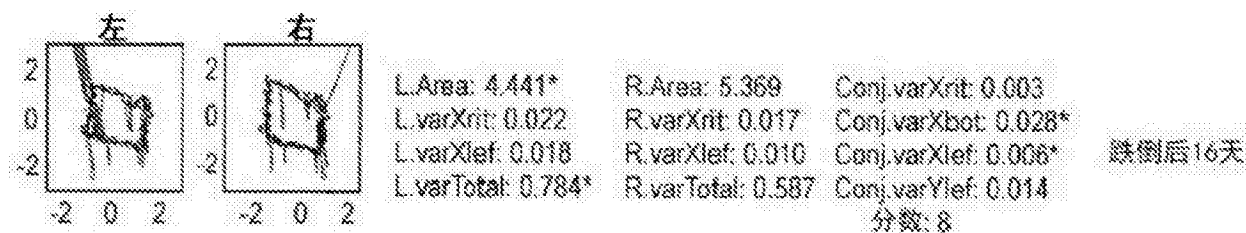


图29B

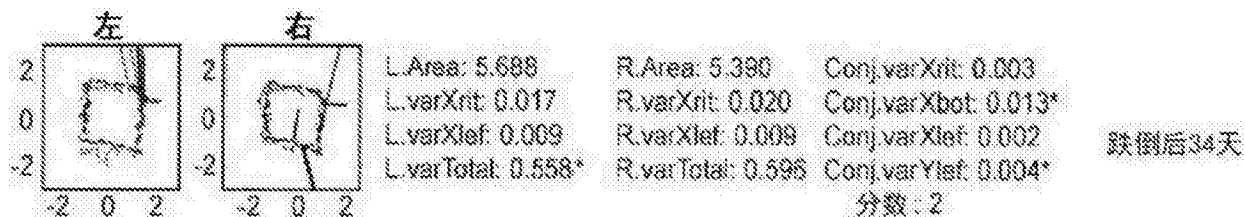


图29C

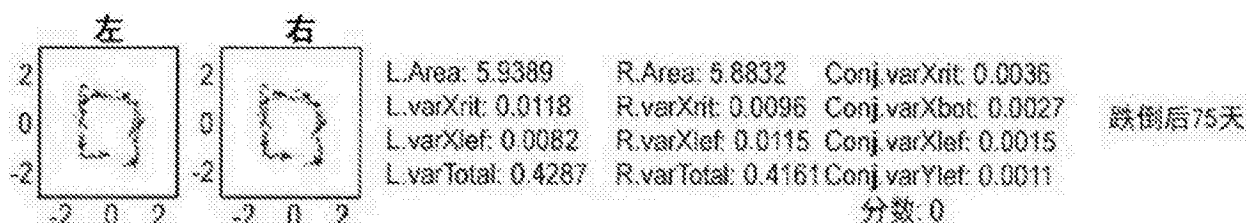


图29D

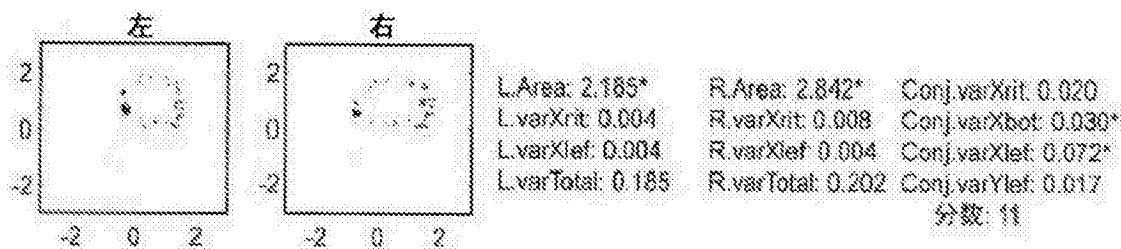


图30A

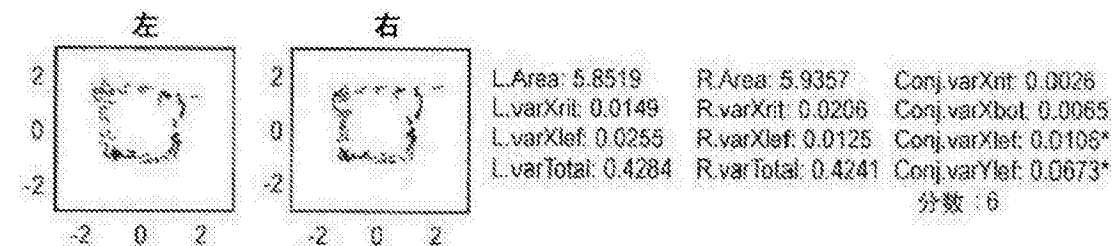


图30B

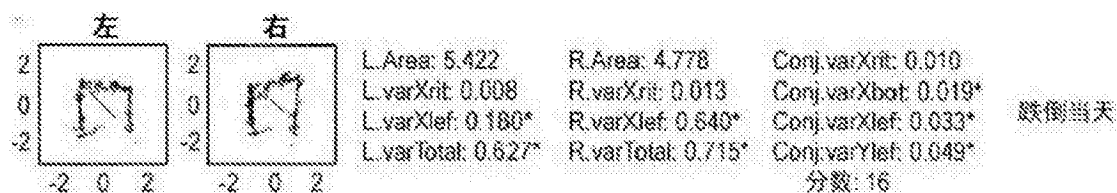


图31A

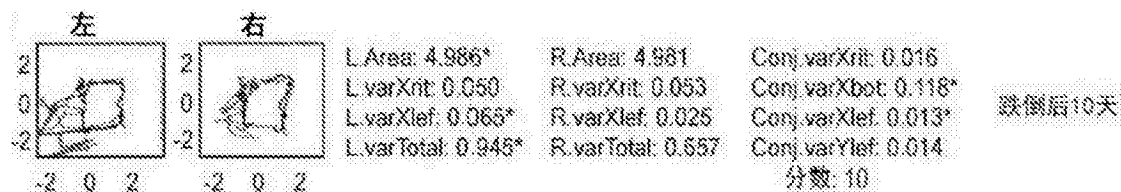


图31B

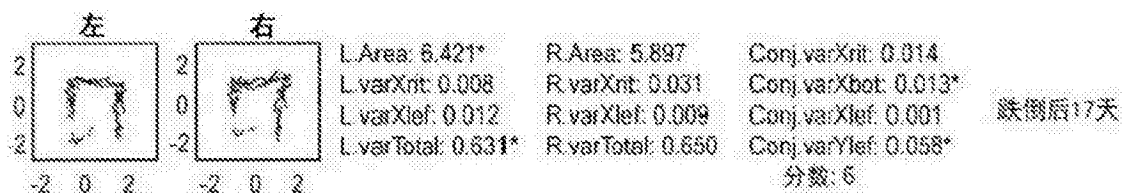


图31C

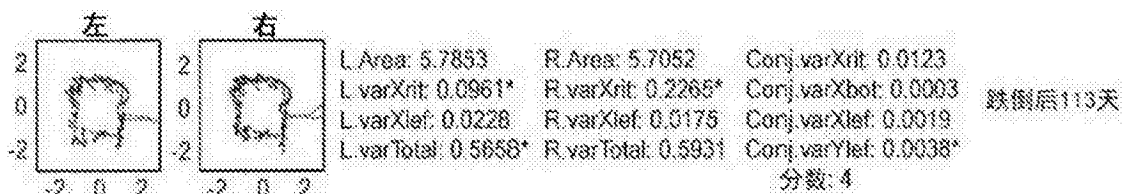


图31D

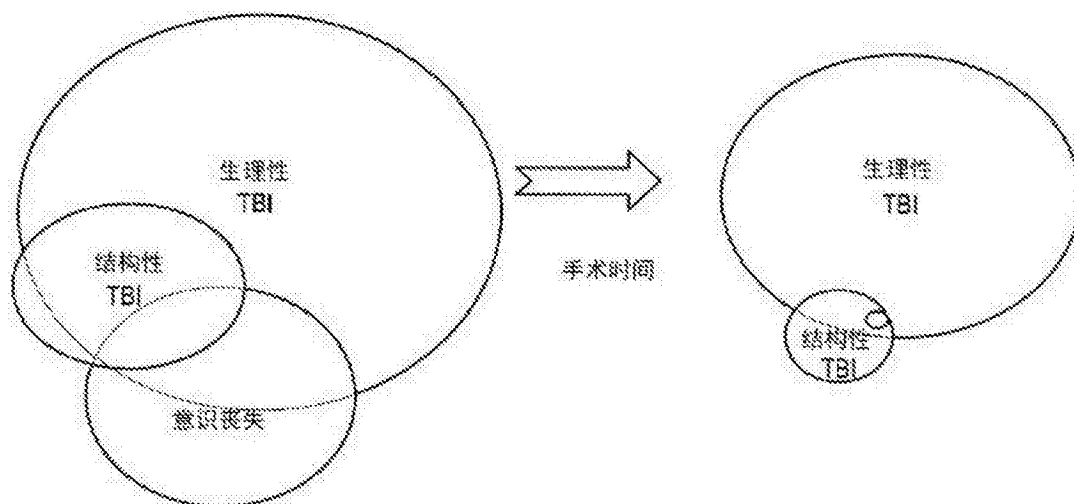


图32