[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G06F 19/00 (2006.01)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480008799.3

[43] 公开日 2006 年 5 月 3 日

[11] 公开号 CN 1768342A

[22] 申请日 2004.1.29
[21] 申请号 200480008799.3
[30] 优先权
[32] 2003. 1.29 [33] US [31] 10/353,849
[32] 2003. 2. 6 [33] US [31] 60/445,495
[86] 国际申请 PCT/US2004/002472 2004.1.29
[87] 国际公布 WO2004/068114 英 2004.8.12
[85] 进入国家阶段日期 2005.9.29
[71] 申请人 维克技术公司
地址 美国佛罗里达
[72] 发明人 J·斯金纳 J·安钦
[74] 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司
代理人 姜建成 张广育

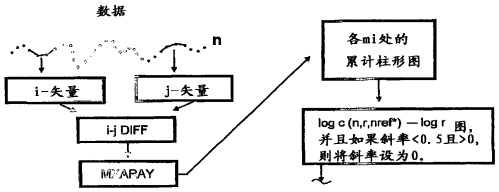
权利要求书 6 页 说明书 21 页 附图 10 页

[54] 发明名称

生物异常的检测和/或预测

[57] 摘要

通过使用数据处理例程分析输入的生物或物理数据检测和/或预测诸如脑疾病等生物异常。 数据处理例程包括一套与生物数据相关的应用程序参数，该生物数据与生物异常关联。 数据处理例程使用一种算法生成数据序列，如 PD2i 数据序列。 使用该数据序列检测或预测生物异常的发作。 为降低数据序列中的噪声，当斜率小于一个预定值时，则将其设为一个预定数。 为进一步降低噪声，确定数据序列中的噪声区间，并且如果噪声区间在预定范围内，则用另一个预定数除数据序列，并为数据序列生成新的值。



1.一种检测或预测生物异常的方法，包括如下步骤：

使用数据处理例程分析输入的生物或物理数据以生成一个数据序列，所述数据处理例程包括一套与生物数据相关的应用程序参数，该生物数据与生物异常关联；

确定所述数据序列的斜率是否小于一个预定值；

如果斜率小于一个预定值，则将斜率设为一个预定数；以及

使用所述数据序列检测或预测生物异常的发作。

2.权利要求 1 的方法，其中数据处理例程使用如下算法生成数据序列 PD2i：

$PD2i \subseteq \log C(n, r, nref^{*}) / \log r$

其中$\subseteq$表示标度为（scales as），C 是 PD2i 的关联积分，其中的 n 等于数据长度，r 等于标度范围，$nref^{*}$等于参考矢量的位置，以在无非平稳数据影响的限定小 log-r 范围内，估算 log C/log r 的标度区斜率。

3.权利要求 1 的方法，其中预定值为约 0.5。

4.权利要求 1 的方法，其中预定数为 0。

5.权利要求 1 的方法，还包括：

确定数据序列中的噪声区间；以及

如果噪声区间在预定范围内，则用另一个预定数除数据序列，并重复分析的步骤，以为数据序列产生新的值。

6.权利要求 5 的方法，其中另一个预定数为 2。

7.权利要求 5 的方法，其中预定范围为-x 至+x，x 为任何数。

8.权利要求 7 的方法，其中预定范围为-5 至+5。

9.权利要求 1 的方法，其中输入的生物或物理数据包括电生理数据。

10.权利要求 9 的方法，其中输入的生物或物理数据包括 ECG 数据，对该 ECG 数据进行分析，以检测或预测心律失常和脑性癫痫发作中至少一种疾病的发作，和/或测量心肌缺血的严重程度。

11.一种检测或预测生物异常的方法，包括如下步骤：

使用数据处理例程分析输入的生物或物理数据以生成一个数据序列，所述数据处理例程包括一套与生物数据相关的应用程序参数，该

生物数据与生物异常关联;

确定数据序列中的噪声区间;以及

如果噪声区间在预定范围内,则用一个预定数除数据序列,并重复分析的步骤,以为数据序列产生新的值;或者

如果噪声区间在预定范围外,则使用数据序列检测或预测生物异常的发作。

12.权利要求 11 的方法,其中数据处理例程使用如下算法生成数据序列 PD2i:

$PD2i \subseteq \log C(n, r, nref^{*}) / \log r$

其中⊆表示标度为,C 是 PD2i 的关联积分,其中的 n 等于数据长度,r 等于标度范围,nref*等于参考矢量的位置,以在无非平稳数据影响的限定小 log-r 范围内,估算 log C/log r 的标度区斜率。

13.权利要求 11 的方法,其中预定数为 2。

14.权利要求 11 的方法,其中预定范围为-x 至+x,x 为任何数。

15.权利要求 14 的方法,其中预定范围为-5 至+5。

16.权利要求 11 的方法,还包括:

确定所述数据序列的斜率是否小于一个预定值;以及

如果斜率小于一个预定值,则将斜率设为另一个预定数。

17.权利要求 16 的方法,其中预定值为约 0.5。

18.权利要求 16 的方法,其中另一个预定数为 0。

19.权利要求 11 的方法,其中生物或物理数据包括电生理数据。

20.权利要求 19 的方法,其中电生理数据为 ECG 数据,对该 ECG 数据进行分析,以检测或预测心律失常和脑性癫痫中至少一种疾病的发作,和/或测量心肌缺血的严重程度。

21.一种检测或预测生物异常的装置,所述装置包括:

使用数据处理例程分析输入的生物或物理数据以生成一个数据序列的装置,所述数据处理例程包括一套与生物数据相关的应用程序参数,该生物数据与生物异常关联;

确定所述数据序列的斜率是否小于一个预定值的装置;

如果斜率小于一个预定值、则将斜率设为一个预定数的装置;和

使用所述数据序列检测或预测生物异常的发作的装置。

22.权利要求 21 的装置,其中数据处理例程使用如下算法生成数

据序列 PD2i:

$PD2i \subseteq \log C(n, r, nref^*)/\log r$

其中⊆表示标度为，C 是 PD2i 的关联积分，其中的 n 等于数据长度，r 等于标度范围，$nref^*$等于参考矢量的位置，以在无非平稳数据影响的限定小 log-r 范围内，估算 log C/log r 的标度区斜率。

23.权利要求 21 的装置，其中预定值为约 0.5。

24.权利要求 21 的装置，其中预定数为 0。

25.权利要求 21 的装置，还包括:

确定数据序列中的噪声区间的装置；和

一种装置，用于在噪声区间在预定范围内时用另一个预定数除数据序列，并将被除后的数据序列提供给分析装置以为数据序列产生新的值。

26.权利要求 25 的装置，其中另一个预定数为 2。

27.权利要求 25 的装置，其中预定范围为-x 至+x，x 为任何数。

28.权利要求 27 的装置，其中预定范围为-5 至+5。

29.权利要求 21 的装置，其中输入的生物或物理数据包括电生理数据。

30.权利要求 29 的装置，其中输入的生物或物理数据包括 ECG 数据，对该 ECG 数据进行分析，以检测或预测心律失常和脑性癫痫中至少一种疾病的发作，和/或测量心肌缺血的严重程度。

31.一种检测或预测生物异常的装置，所述装置包括:

使用数据处理例程分析输入的生物或物理数据以生成一个数据序列的装置，所述数据处理例程包括一套与生物数据相关的应用程序参数，该生物数据与生物异常关联;

确定数据序列中的噪声区间的装置;

如果噪声区间在预定范围内、则用一个预定数除数据序列并将被除后的数据提供给分析装置以为数据序列产生新的值的装置；以及

如果噪声区间在预定范围外、则使用数据序列检测或预测生物异常的发作的装置。

32.权利要求 31 的装置，其中数据处理例程使用如下算法生成数据序列 PD2i:

$PD2i \subseteq \log C(n, r, nref^*)/\log r$

其中⊆表示标度为，C 是 PD2i 的关联积分，其中的 n 等于数据长度，r 等于标度范围，nref'等于参考矢量的位置，以在无非平稳数据影响的限定小 log-r 范围内，估算 log C/log r 的标度区斜率。

33.权利要求 31 的装置，其中预定数为 2。

34.权利要求 31 的装置，其中预定范围为-x 至+x，x 为任何数。

35.权利要求 34 的装置，其中预定范围为-5 至+5。

36.权利要求 31 的装置，还包括:

确定所述数据序列的斜率是否小于一个预定值的装置；和

如果斜率小于一个预定值、则将斜率设为另一个预定数的装置。

37.权利要求 36 的装置，其中预定值为约 0.5。

38.权利要求 36 的装置，其中另一个预定数为 0。

39.权利要求 31 的装置，其中生物或物理数据包括电生理数据。

40.权利要求 39 的装置，其中电生理数据为 ECG 数据，对该 ECG 数据进行分析，以检测或预测心律失常和脑性癫痫中至少一种疾病的发作，和/或测量心肌缺血的严重程度。

41.一种检测或预测脑疾病的方法，包括如下步骤:

使用数据处理例程分析输入的生物或物理数据以生成一个数据序列，所述数据处理例程包括一套与生物数据相关的应用程序参数，该生物数据与脑疾病关联;

确定所述数据序列的斜率是否小于一个预定值;

如果斜率小于一个预定值，则将斜率设为一个预定数；以及

使用所述数据序列检测或预测脑疾病的发作。

42.权利要求 41 的方法，其中脑疾病为牛海绵状脑炎。

43.权利要求 41 的方法，其中脑疾病为阿尔茨海默病。

44.权利要求 41 的方法，其中数据处理例程使用如下算法生成数据序列 PD2i:

$PD2i \subseteq \log C(n, r, nref^{*}) / \log r$

其中⊆表示标度为，C 是 PD2i 的关联积分，其中的 n 等于数据长度，r 等于标度范围，nref'等于参考矢量的位置，以在无非平稳数据影响的限定小 log-r 范围内，估算 log C/log r 的标度区斜率。

45.权利要求 41 的方法，其中预定值为约 0.5。

46.权利要求 41 的方法，其中预定数为 0。

47.权利要求 41 的方法，还包括:

确定数据序列中的噪声区间；以及

如果噪声区间在预定范围内，则用另一个预定数除数据序列，并重复分析的步骤，以为数据序列产生新的值。

48.权利要求 47 的方法，其中另一个预定数为 2。

49.权利要求 47 的方法，其中预定范围为-x 至+x，x 为任何数。

50.权利要求 49 的方法，其中预定范围为-5 至+5。

51.权利要求 41 的方法，其中输入的生物或物理数据包括电生理数据。

52.一种检测或预测脑疾病的方法，包括如下步骤:

使用数据处理例程分析输入的生物或物理数据以生成一个数据序列，所述数据处理例程包括一套与生物数据相关的应用程序参数，该生物数据与脑疾病关联;

确定数据序列中的噪声区间；以及

如果噪声区间在预定范围内，则用一个预定数除数据序列，并重复分析的步骤，以为数据序列产生新的值；或者

如果噪声区间在预定范围外，则使用数据序列检测或预测脑疾病的发作。

53.权利要求 52 的方法，其中脑疾病为牛海绵状脑炎。

54.权利要求 52 的方法，其中脑疾病为阿尔茨海默病。

55.权利要求 52 的方法，其中数据处理例程使用如下算法生成数据序列 PD2i:

$PD2i \subseteq \log C(n, r, nref^{*}) / \log r$

其中⊆表示标度为，C 是 PD2i 的关联积分，其中的 n 等于数据长度，r 等于标度范围，$nref^{*}$等于参考矢量的位置，以在无非平稳数据影响的限定小 log-r 范围内，估算 log C/log r 的标度区斜率。

56.权利要求 52 的方法，其中预定数为 2。

57.权利要求 52 的方法，其中预定范围为-x 至+x，x 为任何数。

58.权利要求 57 的方法，其中预定范围为-5 至+5。

59.权利要求 52 的方法，还包括:

确定所述数据序列的斜率是否小于一个预定值；以及

如果斜率小于一个预定值，则将斜率设为另一个预定数。

60.权利要求 59 的方法，其中预定值为约 0.5。

61.权利要求 59 的方法，其中另一个预定数为 0。

62.权利要求 52 的方法，其中生物或物理数据包括电生理数据。

5

生物异常的检测和/或预测

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2003 年 1 月 29 日提出申请的美国实用申请 No. 10/353,849 和于 2003 年 2 月 6 日提出申请的美国临时申请 No. 60/445,495 的优先权。这些申请特此通过援引的方式纳入。

发明背景

本发明涉及用于整理生物或物理数据的方法和系统。更具体而言，本发明涉及用于整理生物或物理数据以检测和/或预测生物异常的系统和方法。

自从发明弦线电流计以来，对电生理电位的记录已可用于医学领域。自二十世纪 30 年代以后，电生理学已用于诊断心脏损伤和脑性癫痫。

现代医学的最新技术指出分析在心电图中观察到的 R-R 间期或在脑电图中看到的峰形可预测未来的临床结果，例如心源性猝死或癫痫发作。尽管所述分析和预测在用来在显示或未显示所预测结果的大群患者之间区分结果时具有统计显著性，但已知分析方法在用于单个患者时并不十分精确。已知分析测量方法的这一普遍失效归因于大量的错误预测；即该测量方法在其预测方面的统计敏感性和特异性较低。

虽然通常已知在所研究的生物系统中正在进行某种“病态”过程，但是现有分析方法的敏感性和特异性不足以令其用于单个患者。

本领域普遍存在的不准确的问题是因为现有的分析测量方法（1）是随机的(即基于数据的随机变化)，(2)需要平稳性(stationarity)（即产生数据的系统在记录过程中不能变化)，(3)是线性的(即对数据的非线性，也就是本领域所称的“混沌（chaos)”不敏感)。

已知有多种关于维数的理论描述，例如“D0”(Hausdorff 维数)、“D1”(信息维数）和“D2”(关联维数)。

D2 使得能够根据对所产生数据的样本的整理估算系统的维数或自由度数。已有数位研究人员将 D2 用于生物数据。然而，研究结果表明不能满足对数据平稳性的假定。

已经提出另一种理论描述，即逐点标度维数（Pointwise Scaling Dimension）或“D2i”，它对来自脑、心脏或骨骼肌的数据所固有的非平稳性不怎么敏感。因此可能比 D2 更适用于估算生物数据的维数。然而，D2i 仍然具有相当多的估算误差，该估算误差可能与数据的非平稳性相关。

已经提出一种点关联维数（Point Correlation Dimension，PD2）算法，它在探测非平稳数据（即通过连接来自不同混沌发生器的亚初相（subepoch）而产生的数据）中维数的变化上优于 D2 和 D2i。

已提出一种改进的 PD2 算法，称之为“PD2i”以强调它的时间依赖性。该算法采用的分析测量方法是确定性的并且基于引起的数据变化。该算法不需要数据平稳性，并且实际上跟踪的是数据的非平稳变化。此外，PD2i 对混沌和非混沌线性数据同样敏感。虽然，总起来说，PD2i 所基于的前述分析测量方法都是用于估算关联维数的算法，但是 PD2i 对数据的非平稳性不敏感。由于上述特征，PD2i 可以其它测量方法所不具备的高敏感性和特异性预测临床结果。

PD2i 算法在美国专利 No. 5,709,214 和 5,720,294 中有详细描述，所述专利特此通过援引的方式纳入。为便于理解，下面对 PD2i 进行简单描述，并将其与其它测量方法进行比较。

PD2i 的模型是 $C(r,n,ref^{*},) \sim r \cdot e^{D2}$，其中 ref^{*}是可接受的参考点，从该点产生多个 m 维参考矢量，因为这些参考矢量将具有一个最大长度 PL 的标度区，而该标度区满足线性准则(LC)和收敛准则(CC)。因为在各 m 维参考矢量中，各 ref^{*}始于一个新的坐标，并且所述新的坐标可为任何值，所以从统计上看 PD2i 的参考矢量可以相互独立。

PD2i 算法限制小 log-r 值的范围，在该范围内线性标度和收敛通过使用一个称为曲线长度(Plot Length)的参数进行判断。从小 log-r 端开始计起，曲线长度的值确定各 log-log 曲线上寻找线性标度区的点的百分率。

在非平稳数据中，当介于亚初相，比方说，正弦波内的一个固定参考矢量（i 矢量）之间的小 log-r 值，从比方说，洛伦兹亚初相内的多个 j 矢量中减去时，将不会产生很多小的矢量差长度，特别是在较高的嵌入维数下。也就是说，相对于如果所述洛伦兹亚初相的 j 矢量是在正弦波亚初相中的情况下将会产生的小 log-r 矢量差长度而

言，将不会有充足的小 log-r 矢量差长度。当来自非平稳数据的所有矢量差长度混合在一起并排序后，只有那些介于相对于含有参考矢量的亚初相平稳的亚初相之间的小 log-r 值对标度区，即将检查其线性和收敛的区域，有贡献。如果所述小 log-r 区受到其它非平稳亚初相的显著污染，则线性准则或收敛准则将会失败，并且其估算值将从 PD2i 平均中除去。

PD2i 算法将如下思想引入本领域，即如果存在数据非平稳性（即生物数据的常态）应考虑线性标度区的最小起始部分。这是因为当且仅当 j 矢量所在的数据亚初相与 i 矢量（参考矢量）所在的数据亚初相是同一种类时，即在极限情况下或当数据长度变大时，才会产生充足的最小 log-r 矢量。因此，为避免关联积分受到相对于参考矢量所在的种类非平稳的数据种类的污染，本领域的技术人员必须仅考虑关联积分中位于“软尾（floppy tail）”之上的仅一小段距离中的斜率。

“软尾”是充分小的 log-r 范围，在该范围内因为由有限数据长度引起的这部分关联积分缺乏数据点而未出现线性标度。因此，通过将 PD2i 标度限制到“软尾”之上的最小部分 log-r 范围内将使得 PD2i 算法对数据非平稳性不敏感。需注意 D2i 总是采用全线性标度区，而如果数据中存在非平稳性，则该标度区总是会被污染。

图 1A 示出了 log $C(r,n,nref^*)$-log r 图。该图说明了 PD2i 算法背后的关键思想。即如果存在数据非平稳性，则只应考虑线性标度区的最小起始部分。在该例中，数据是通过连接来自正弦波、洛伦兹数据、正弦波、Henon 数据、正弦波和随机噪声的 1200 个点数据亚初相得到的。参考矢量位于洛伦兹亚初相中。对于嵌入维数 m = 1 的关联积分，通过线性准则 LC = 0.30 使软尾（“FT”）段（segment）无效；整个区间的线性标度区（D2i）由以下数据确定：曲线长度 PL = 1.00、收敛准则 CC = 0.40 以及最小标度 MS = 10 个点。通过将曲线长度降到 PL = 0.15 或更低来设置 i 矢量和 j 矢量均在洛伦兹数据中的种类特定标度区（PD2i）。需注意在较高的嵌入维数（例如 m = 12）下，在斜率-嵌入维数的收敛出现以后，PD2i 段的斜率不同于 D2i 的斜率。这是因为 D2i 段的上部（D2i-PD2i）受到非平稳 i-j 矢量差的污染，其中 j 矢量位于相对于 i 矢量所在的种类非平稳的数据种类中。

PD2i 的这种短距离斜率估算对于线性区的任何 log-log 曲线都是

完全有效的；在确定斜率时无论是采用全部数据点或是仅采用起始段都不重要。因此，通过根据经验将曲线长度设为“软尾”之上的一个小区间（通过设置线性准则 LC 使该小区间后面的无效），可仅以小的误差跟踪数据的非平稳性，所述的误差即一个完全由有限的数据长度而不是非平稳性的污染引起的误差。

因此，通过适当调整算法以仅检查刚好位于“软尾”之上的那部分标度区，本领域的技术人员可消除测量方法对数据非平稳性的敏感性，所述那部分标度区由（1）线性准则 LC，（2）最小标度准则 MS，以及（3）曲线长度准则 PL 确定。

这就是如何使 j 矢量来自与 i 矢量所在的数据种类相同的数据种类的“窍门”，并可通过经验证明：将图形标记置于 i 矢量和 j 矢量上，并在关联积分中观察所述标记。尽管从数学上来讲，标度区的起始部分仅在极限情况下不受污染，但是就实际情况而言，它对有限数据非常有效。这可用连接数据通过计算证明。当 PD2i 用于由正弦、洛伦兹、Henon 和其它类型的已知线性及非线性数据发生器生成的数据的连接亚初相时，短标度段的矢量差长度将仅由相对于彼此平稳的 i 矢量和 j 矢量差构成；也就是说，将发现 1200 个点亚初相的误差小于其极限值的 5.0%，并且这些误差是由有限的数据长度而不是标度污染引起的。

图 1B 比较了两种非线性算法，即点关联维数（PD2i）和逐点标度维数（D2i），对数据序列（data series）自由度的计算。所述两种算法都是依赖于时间的，并且当用于非平稳数据时都比经典 D2 算法精确。大多数生理数据由于体系组织的方式（机制是非线性的）是非线性的。生理体系是固有地非平稳的，因为存在不受控制的神经调节（例如，静坐时突然想到某些“恐惧”的事情，从而产生心跳数据）。

通过连接由具有不同统计性能的数学发生器产生的单独数据序列可使非平稳数据无噪声。物理发生器总是会具有一些低电平噪声。图 1B 所示的数据（DATA）由正弦（S）、洛伦兹（L）、Henon（H）和随机（R）数学发生器的亚初相组成。根据定义，当各亚初相（S、L、H、R）具有不同的随机性能，即不同的标准偏差，但平均值相近时，该数据序列是非平稳的。针对该数据计算得到的 PD2i 和 D2i 结果示于该数据下面的两个图样（trace）中，且有很大差异。D2i 算法是与 PD2i 最

接近的比较算法，但与 PD2i 不同的是，D2i 未限制关联积分中的小 log-r 标度区。而该标度限制是 PD2i 能很好地分析非平稳数据的原因。

示于图 1B 中的 PD2i 结果使用了缺省参数（LC = 0.3、CC = 0.4、Tau = 1、PL = 0.15），其针对的是 1200 个数据点亚初相。各亚初相的 PD2i 平均值在针对各数据类型（使用长数据长度）单独计算得到的已知 D2 值的 4% 以内。S、L、H 和 R 数据的已知 D2 值分别为 1.00、2.06、1.26 和无穷大。考察 D2i 值，可看到相当不同的结果（即伪结果）。注意 D2i 是与 PD2i 最接近的算法，因为它也是依赖于时间的。然而，D2i 需要数据平稳性，正如 D2 值本身需要一样。对于平稳数据，D2 = D2i = PD2i。而只有 PD2i 正确跟踪非平稳数据的自由度数。所示 D2i 值的平均值接近针对相同非平稳数据计算得到的单个 D2 值。

对于利用 PD2i 进行的分析，将电生理信号放大（增益为 1,000）和数字化（1,000Hz）。在处理该数字化信号之前可进一步对其进行转换（例如，将 ECG 数据转化为 RR 间期数据）。已屡次发现对 RR 间期数据的分析使得能在具有不同病理结果（例如心室颤动“VF”或室性心动过速“VT”）的大组对象之间进行风险预测。已表明 PD2i 可使用来自高危患者的抽样 RR 数据来区分那些后来患有 VF 的患者和那些没有患 VF 的患者。

对于根据用最佳低噪声前置放大器和快速 1,000Hz 数字转换器获得的数字 ECG 生成的 RR 间期数据，仍然存在可使非线性算法产生问题的低电平噪声。用来产生 RR 间期的算法还可导致噪声增加。所有 RR 间期检测器中最精确的检测器采用了 3 点运行的“凸算子（convexity operator）”。例如，可以调整通过整个数据的运行窗口中的 3 个点以在该运行窗口恰好跨在 R 波峰两边时使检测器的输出最大；点 1 在前 R 波基线上，点 2 在 R 波峰顶上，点 3 又在基线上。当窗口通过数据时，点 2 在数据流中的位置正确识别各 R 波峰。与测量 R 波超过某一电平的时刻或在各 R 波的 dV/dt 最大时进行检测的算法相比，所述算法将产生大量更多无噪声 RR 数据。

用最佳算法计算的 RR 间期仍然会具有低电平噪声，经观察该低电平噪声峰-峰值为约+/-5 个整数。对平均 R 波峰来说，所述 10 个整数范围出自 1000 个整数（即 1% 的噪声）。在电极制备质量不好、环境电磁场较强、使用中等噪声前置放大器或使用较低的数字化速度的情

况下，低电平噪声可容易地增大。例如，在 1 个整数＝1 毫秒的增益下（即满标度 12 位数字转换器的增益为 25％），如果使用者不仔细获取数据，所述 1％的最佳噪声水平可容易地增至双倍或三倍。噪声的上述增加在繁忙的临床环境中经常发生，因此在获取后必须考虑噪声电平。

因此需要一种改进的、考虑到噪声的分析测量方法。并且在医疗领域也需要这样的测量方法以，例如，检测诸如脑疾病等生物异常。

发明内容

结合以下描述和附图，本发明的目的、优点和特征将更加明显。

根据示例性实施方案，通过使用数据处理例程分析输入的生物或物理数据检测和/或预测生物异常。数据处理例程包括一套与生物数据相关的应用程序参数（application parameter），所述生物数据与生物异常关联。数据处理例程使用一种算法产生数据序列，例如，PD2i 数据序列，所述数据序列用来检测或预测生物异常的发作。

根据本发明的一个方面，为降低数据序列中的噪声，如果斜率低于预定值，例如 0.5，则将斜率设为预定数，例如 0。

根据另一个方面，确定数据序列中的噪声区间（noise interval），并且如果该噪声区间在预定范围内，则用另一个预定数，例如 2，除数据序列，从而为数据序列产生新的值。

根据示例性实施方案，降低数据序列中的噪声将改善对诸如心律失常、脑性癫痫发作和心肌缺血等生物异常的检测/预测。

本发明的方法和设备还可用来检测和预测脑疾病的发作，所述脑疾病有，例如人类蛋白感染素疾病（雅-克病）和各种痴呆症（心血管、外伤性、遗传），包括阿尔茨海默病。本发明的方法还可用来检测和预测牛海绵状脑炎、羊瘙痒病和麋鹿萎缩病的发作。

附图说明

图 1A 图解了常规 PD2i 算法的 log C(r,n,nref*)-log r 图；

图 1B 所示图显示了两种依赖于时间的算法在用于无噪声的非平稳数据时对自由度（维数）的计算；

图 2A 和 2B 图解了当把低电平噪声加至非平稳数据中时，PD2i 的

性能；

图 3 图解了对从两个数字 ECG 产生的两组 RR 间期内低电平噪声的检查；

图 4A-4F 图解了在患有急性心肌梗死的对照病人的 RR 间期内的低电平噪声（插入）；

图 4G-4L 图解了心律失常死亡患者的 RR 间期内的低电平噪声；

图 5A 说明了在心脏病学中应用于 ECG 数据的 NCA 逻辑的示例性流程图；

图 5B 说明了在神经生理学中应用于 EEG 数据的 NCA 逻辑的示例性流程图及神经生理学中的相关概念；

图 6 说明了根据一个示例性实施方案在软件中实现的 NCA 的示例性操作程序图；

图 7 说明了与年龄匹配的正常个体相比，患有早期痴呆症并且 10 年后才得到证实的患者的心跳（RR）的 PD2i；和

图 8 图解了在患有早期和晚期牛海绵状脑炎（BSE）的牛中，心跳（RR）的 PD2i 之间的关系。

具体实施方式

根据一个示例性实施方案，提出了一种技术以消除低电平噪声对非线性分析测量方法，如 PD2i 的影响。

为了解为什么噪声是重要的，参考图 2A 和 2B。在图 2A 和 2B 中，数据均为相同的、如参考图 1B 所述的 S、L、H 和 R 数据。根据定义，所述数据是由数学发生器产生的，所以不含任何噪声。

在图 2A 中，已向非平稳数据序列中加入了 $\forall 5$ 个整数的低电平噪声。虽然在各亚初相中，1200 个数据点中有几个大值，但各亚初相的 PD2i 平均值并未显著改变。

然而，加入 $\forall 14$ 个整数的噪声立刻就导致伪 PD2i 值，其平均值全都近似相同，如图 2B 所示。

根据示例性实施方案，NCA（噪声考虑算法，noise consideration algorithm）在高放大率（例如，y 轴全标度为 40 个整数，x 轴全标度为 20 次心跳）下检测低电平噪声并确定噪声是否落在预定范围外，例如，噪声的动态范围是否大于 $\forall 5$ 个整数。如果是的话，则将数据序列

除以一个数，使噪声落在∀5 个整数的范围内。在一个实例中，数据序列可除以 2，因为仅有 12 位整数数据的低位位（low-level bit）含有噪声。

由于在嵌入维数小于 m = 12 下进行计算时，由低电平噪声（例如，动态范围为∀5 个整数）生成的关联积分的线性标度区，其斜率小于 0.5，因此无法区分低电平噪声和真实的小斜率数据。方便的是，由于在生物数据中很少遇到小于 0.5 的斜率，因此将等于或小于 0.5（在关联积分中观察到的）的任何斜率设为零的算法将消除对这些小的固有斜率的检测，并且还将消除低电平噪声对 PD2i 值的影响。该“算法现象”解释了经验数据，并且说明了在-5 至 5 区间内的噪声被加入到无噪声数据中时缺乏影响的原因（图 2A）。但是，振幅略大的噪声将表现出预计会发生在非线性算法中的噪声效应（例如，图 2B）。

根据在生理数据中的应用，现在了解到必须考虑低电平噪声，并以某种方式将低电平噪声维持在预定范围内，例如∀5 个整数之间，或基于经验数据的任何其它相关范围内。上述考虑将防止低维数据（即自由度较低的数据）PD2i 伪增大，如图 2B 所示。这一概念的证明有赖于其简单的解释（“算法现象”），但可能更有说服力的是支持使用 NCA 的经验数据。所述数据现在将给出。

图 3 的上部分示出了死于心律失常死亡（AD）的患者的临床 RR 间期数据。一小段 20 次心跳的 RR 间期数据放大后示于图 3 的底部。线性回归代表数据段中信号的缓慢变化，而上下锯齿形变化代表噪声。ECG 和 RR 数据看似相近，但是对数据（20 次心跳，40 个整数的 y 轴）的低电平观察结果表明其中一种数据的变化在±5 个整数之间（适宜），而另一种数据的变化在±10 个整数之间（过大）。不对振幅较大的段（“过大”）进行识别和校正，则 PD2i 值将伪增大，如图 2B 所示。上述 PD2i 值伪增大的一个后果是基于 PD2i 的测试可能得出错误的有关患者心脏对致死心律失常发生的易损性的临床预测。

根据示例性实施方案，如图 3（过大）所示的振幅较大的段可采用噪声考虑算法（NCA）进行识别和校正。

表 1-4 示出了作为支持 NCA 概念的研究的一部分获得的临床数据。表 1-4 所示研究的目的在于根据对各患者的数字 ECG 进行的 PD2i 测试预测心律失常死亡（AD）的发生率。在对 320 名在急诊室中表现出胸

痛并且根据哈佛医学院程式确定为高危心脏病患者的研究中，约有三分之一的患者需要应用 NCA 提供有意义的数据。如果未开发和使用 NCA，那么从这些患者中获得的数据在低电平噪声过大的情况下将是毫无意义的。

表 1A 示出了预测 AD 结果（即真阳性、真阴性、假阳性、假阴性）的列联表和用几种非线性确定性算法（PD2i、DFA、1/f-斜率、ApEn）分析数据集的相对风险统计（Rel，Relative Risk statistic）。表 1B 示出了预测 AD 结果的列联表和用更一般的线性随机算法（SDNN、平均 NN、LF/HF、LF(ln)）分析数据集的 Rel。

表 1A 和 1B 对 320 名在急诊室表现出胸痛并且急性 MI 的评估风险大于 7% 的高危患者（N）中的 HRV 算法进行了比较。对所有个体均记录了 ECG 并完成了 12 个月的跟踪。将确定的心律失常死亡结果表达为真或假预测（T 或 F）乘阳性或阴性 HRV 测试（P 或 N）。表中的缩写表示如下含义：SEN = 敏感性（%）；SPE = 特异性（%）；REL = 相对风险统计；SUR = 替代排斥（surrogate-rejection）；OUT = 异常值排斥（outlier-rejection）（>3 SD）；AF = 心房纤颤排斥。

非线性确定性算法：

PD2i≤1.4	PD2i>1.4	DFA OUT	DFA IN	1/fS≤-1.07	1/fS>-1.07	ApEn≤1	ApEn>1
TP=19	TN=140	TP=6	TN=52	TP=6	TN=158	TP=4	TN=166
FP=96	FN=1"	FP=227	FN=14	FP=75	FN=14	FP=61	FN=16
SEN=95"	SUR=65	SEN=30	SUR=15	SEN=30	SUR=65	SEN=20	SUR=65
SPE=59"	OUT=0	SPE=19	OUT=6	SPE=68	OUT=2	SPE=73	OUT=8
REL>>23"	N=320	REL=0.12	N=320	REL=0.91	N=320	REL=0.80	N=320

表 1A

线性随机算法：

SDNN≤65	SDNN>65	MNN≤750	MNN>750	LF/HF≤1.6	LF/HF >1.6	LF(ln)≤5.5	LF(ln)>5.5
TP=19	TN=59	TP=19	TN=163	TP=7	TN=196	TP=19	TN=96
FP=202	FN=6	FP=98	FN=6	FP=63	FN=18	FP=163	FN=6
SEN=76	AF=29	SEN=76	AF=29	SEN=28	AF=29	SEN=76	AF=29
SPE=23	OUT=5	SPE=62	OUT=5	SPE=76	OUT=7	SPE=37	OUT=7
REL=0.93	N=320	REL=4.57"	N=320	REL=1.19	N=320	REL=1.78	N=320

表 1B

** $p \leqslant 0.001$; 二项式概率检验; 用多次检验 α 保护(protection)(所需的 α 水平比 8 倍小一些); $(P+Q)^n$ x 8 倍保护的展开式表明 $p = 0.00016$, 即 $p \leqslant 0.001$; 并且对 2×2 列联表中的行列联合利用 Fisher 精确检验也有 $p \leqslant 0.001$; 所有其它项利用二项式概率检验均不显著。

*仅对 Fisher 精确检验有 $p \leqslant 0.001$; 即利用二项式概率检验不显著。

PD2i = 点关联维数(如果最小的 PD2i ≤ 1.4 维, 且有多于 12 个 PD2i 值有系统低维偏移(low-dimensional excursion), 则为阳性); 随机相替代排斥(SUR)的情况与 $F_N \leqslant 33\%$ 的情况相同。

DFA-OUT = 去势波动分析(Detrended Fluctuation Analysis)(如果 α_1[短期]落在标准范围 0.85 ~ 1.15 以外, 则 α_1[短期]为阳性); 随机序列替代排斥(SUR)。

1/f S = 1/f 斜率(如果对 log[微伏^2/Hz]-log[Hz]的斜率在 0.04Hz ~ 0.4Hz 上积分, ≤ -1.075, 则为阳性)。

ApEn = 近似熵(若割点(cut-point) ≤ 1.0 单位斜距, 则为阳性)。

SDNN=正常心跳的标准偏差(如果 ≤ 65msec, 则为阳性; 在为阳性的情况下, 如果 ≤ 50msec, 则 TP = 17)。

MNN = 正常 RR 间期的平均值(如果 ≤ 750msec, 则为阳性)。

LF/HF = 低频功率(0.04 ~ 0.15Hz)/高频功率(0.15 ~ 0.4Hz)(≤ 1.6, 则为阳性)。

LF(ln) = 低频功率(0.04 ~ 0.15Hz), 用自然对数进行标准化(≤ 5.5, 则为阳性)。

#仅有该 AD 患者在第 79 天死亡并且可能不是真 FN; 数字 ECG 在两次正常的临床 ECG 之前记录,而两次正常的临床 ECG 之后是第三阳性 ECG (即, 该患者可归为"发展中的急性 MI", 即在记录 ECG 时可能已经为 TN)。

从表 1A 和 1B 的数据可知, 仅有 PD2i 算法在该急诊室人群中具有统计上显著的敏感性、特异性和相对风险统计。

表 2 示出了各个亚组的高危心脏病患者的相对风险统计。表 2 的数据清楚表明 PD2i 在所有算法中表现最佳。

表 2 示出了在急诊室中的 320 名高危心脏病患者中, 心律失常死亡的算法预测的相对风险。

	AMI	非 AMI	后 MI	非后 MI
PD2i	7.39**	>12.17**	>4.51*	>16.85**
DFA	0.70	0.44	0.63	0.48
1/f 斜率	1.67	0.56	0.87	0.90
ApEn	0.50	1.44	0.00	0.72
SDNN	0.68	1.75	0.83	1.34
MNN	1.94	>20.82**	3.00	3.61*
LF/HF	1.08	0.66	2.52	0.61
LF(ln)	1.08	>5.13*	0.73	2.09

表 2

对 2×2 列联表中的行列联合进行 Fisher 精确检验，**代表 $p \leqslant 0.001$，*代表 $p \leqslant 0.05$；>表示 RR 趋于无穷大，因为 FN = 0；使用所示值 FN = 1。相对风险 = 真阳性/假阴性 × [真阴性 + 假阴性/真阳性 + 假阳性]。

表 3 示出了在对 RR 间期数据使用 NCA 和未对 RR 间期数据使用 NCA 的情况下，PD2i 在对急诊室中的 320 名高危心脏病患者进行心律失常死亡预测方面的表现。

使用 NCA		未使用 NCA	
PD2i ⩽ 1.4	PD2i>1.4	PD2i ⩽ 1.4	PD2i>1.4
TP=19	TN=140	TP=12	TN=140
FP=96	FN=1#	FP=96	FN=8
REL>>23**	N=320	REL=1.8#	N=320

表 3

**p<0.001

#统计上不显著

表 3 说明了使用或不使用 NCA 可如何改变相对风险统计的研究结果。如果不考虑噪声，PD2i 将不会具有如此出色的预测性能，并且任何其它算法也不会表现得非常好。

表 4 说明了另一种在预测 AD 方面也表现良好的 PD2i 测量准则。表 4 示出了 16 名心律失常死亡患者的、自由度（维数）在 3~0 之间的所有 PD2i 值的百分比，所述各死亡患者在其 ECG 被记录后的 180 天内死亡，而其匹配对照均具有急性心肌梗死的记录，但在其后 1 年内未死亡。两组的平均值均具有高度的统计显著性（t 检验的

P<0.0000001)。

心律失常死亡（180天内）		匹配对照（AMI，一年内未患有AD）	
患者编号	3<%PD2i>0	患者编号	3<%PD2i>0
Bn032	95	Ct024-n	13
Bn078	90	Gr077-n	7
Bn100	90	Bn126	0
Bn090	90	Bn157	0
Bn113	70	Bn138	1
Bn137-n	90	Bn160	0
Bn159	98	Bn167	*3
Bn141-n	97	Ct001	0
Bn162	80	B216	0
Bn215-n	55	C002	5
Gr012	98	Bn220	1
Bn226-n	95	Ct005	6
Gr064	99	Ct008-n	0
B227	95	Ct022-n	0
Gr076	99	Ct009	1
Gr056-n	65	Gr047	5
Gr107	40	C021	0
Gr111	90	Gr090	0
平均值±SD	83±20**	平均值±SD	2.3±3.6**

表4

*这些值是由在3~0的范围内产生了某些标度的过度异位心搏引起的。

**t检验的P<0.000001；所有的AD个体都符合PD2i<1.4 LDE和0<PD2i>3.0的准则；敏感度=100%，特异性=100%

从表4可知，在未死亡的高危ER患者（阴性试验）中，其PD2i结果大部分高于3维（自由度）。在那些死亡的患者（阳性试验）中，其PD2i结果大部分低于3维。该%PDi2<3的准则完全区分了AD患者与其患有急性心肌梗死、但未死于AD的匹配对照（敏感度=100%；

特异性＝100％）。这些结果也完全依赖于 NCA 的使用以防止分布发生重叠，并保持敏感度和特异性为 100％。那些在其中去除了噪声位的对象用文件名末尾的-n 表示，之所以去除噪声位是因为所述对象的 RR 间期中的低电平噪声过高。

用于预测心律失常死亡的 PD2i 准则

以上各表 1～4 是基于对低维偏移（LDE）至 PD2i 为 1.4 或 1.4 以下的低维偏移（LDE）的观察。换言之，PD2i<1.4 是预测 AD 的准则。采用该准则时不存在假阴性（FN）。FN 病例是对医学的诅咒，因为患者被告知“你是健康的”，但接着他或她回家后却在数天或数周内死于 AD。预计有很多假阳性病例，因为统计人群是一个其患者具有急性心肌梗死、单态异位病灶和其它高危诊断的高危人群。尽管这些阳性试验患者肯定处于危险中，并且应当就医，但是他们可能因为在医院里施用的药物或手术介入而不会死亡。换言之，FP 分类不是对医学的诅咒。对 PD2i 在这些 ER 患者中的应用来说值得注意的是，1）所有 AD 患者都出现在阳性试验患者中，并且 2）51％的阴性试验患者可安全出院，并且未在追踪研究的年限内死亡。虽然所有这些临床结果都是有意义的，但它们完全依赖于 NCA 的使用以保持敏感度和特异性为 100％，并维持高的相对风险。

图 4A～4L 说明了 PD2i<1.4 LED 和％PD2i<3 的准则，在某些情况（NCA）下如果不使用 NCA，所述两个准则均将发生显著变化。虽然这两个准则相互关联，但是在 NCA 检查的数据中使用这两个准则可能是在高危心脏病患者中预测 AD 的最佳和最通用的方法。所述结合保持统计敏感度和特异性为 100％，如针对 AD 患者及其急性 MI 对照所看到的（表 4；图 4A～4L）。

图 4A～4F 说明了 6 名急性心肌梗死（急性 MI）对照患者的 RR 间期中的低电平噪声，图 4G～L 说明了 6 名心律失常死亡（AD）患者的 RR 间期中的低电平噪声。

各图片中的长段代表 15 分钟 ECG 中的所有 RR 间期。短段显示的是在高增益下一 20 次心跳的小段中的低电平噪声图样。因此，在各图片中，噪声叠加到较大的动态活动上。对于所有研究对象而言，所有的增益都是相同的（长的 RR 图样＝500～1000 个整数；短的 RR 图样

= 0 ~ 40 个整数)。

在计算 PD2i 之前,对那些已断定其噪声范围大于∀5 个整数(1msec = 1 个整数)的对象执行噪声考虑算法(NCA)。因此,例如,对图 4B、4C 和 4F 所表示的对照对象及图 4K 和 4L 所表示的 AD 对象应用 NCA。

各 RRi 所对应的 PD2i 值示于一个 0 ~ 3 维(自由度)的标度上。对于图 4G ~ 4L 所表示的 AD 对象,有很多 PD2i 值小于 3.0。关于这一点,表 4 显示,对所有的研究对象来说,平均有 83% 的 PD2i 值低于 3.0。

如果不考虑数据的噪声含量,则临床数据的可预测性结果将不是统计上显著的。在所有上述应用中实际使用的 NCA 包括,1)观察噪声的动态范围是否在 10 个整数的区间外,以及如果是,则 2)充分降低 RR 间期的振幅,以除去过量噪声。约有 1/3 的对象需要进行 NCA。与其将各数据点乘以一个会将噪声的动态范围刚好降到 10 个整数以下的值,倒不如确定乘数为 0.5(即,去除 12 位数据的一个整位)。

NCA 的所有应用都是在数据结果未知的情况下进行的(心律失常死亡在用 NCA 完成 PD2i 分析后才确定)。该过程排除了实验者有偏见的可能性,并且对统计分析而言是必需的设计。

根据一个示例性实施方案,上述噪声考虑算法可在软件中实现。噪声区间的确定可通过显示在,例如,计算机监视器上,的数据直接看到。数据可以固定的放大率显示,例如,以所显示段的平均值为中心的∀40 个整数全标度。如果值落在±5 个整数的范围外,使用者可决定用预定值除数据序列,或可自动进行除法运算。

图 5A 说明了应用于 ECG 数据的 NCA 逻辑的示例性流程图。根据一个示例性实施方案,研究对象的 ECG 通过常规放大器进行采集、数字化,然后被提供作为计算机的输入供分析。首先,根据 ECG 数据生成 RR 和 QT 间期;然后,用 PD2i 软件(PD2-02.EXE)和 QT vs RR-QT 软件(QT.EXE)对 RR 和 QT 间期进行分析。

根据示例性实施方案,在两个时刻应用 NCA,例如,当部分执行 PD2i 和 QT vs RR-QT 软件时,以及执行 PD2i 和 QT vs RR-QT 软件后。例如,NCA 可在 PD2i 和 QT vs RR-QT 软件的执行过程中应用,以将 log c(n, r, nref*) - log r 的斜率设为 0,如果斜率<0.5 且>0 的话。此外,NCA 可在执行 PD2i 和 QT vs RR-QT 软件后应用,以用一个预定整数除

PD2i 数据序列，如果低电平噪声落在一个预定区间外的话，例如，在 -5 至 5 的区间外。如果出现这样的除法运算，则通过再次执行 PD2i 和 QT vs RR-QT 软件对被除后的数据重复进行 PD2i 计算。

完成 PD2i 和 QT vs RR-QT 软件的执行后，将点关联维数计算成时间的函数，并显示出来。另外，绘制 QT 对 RR-QT 图并显示出来。然后针对评估风险出具图形报告（Graphics Report）。可下载数字化 ECG 供存储。

以上描述在很大程度上涉及改进对根据 ECG 数据生成的非平稳心跳间期内的、作为致死性心律失常征兆的确定性低维偏移的检测/预测。以上描述还涉及改进对在以前观察到的禁止区域内的、作为致死性心脏动力学心律失常征兆的 QT 对 RR-QT 共同绘制的心跳子间期的动力学的检测。然而，应领会的是，本发明对于使用，例如，脑电图（EEG）数据改进对其它生物异常的检测/预测也是适用的。例如，NCA 可适用于改进对由非平稳 EEG 数据引起的作为认知状态改变之测度的、确定性维重建（dimensional reconstruction）的持续改变的检测。NCA 还可适用于改进对作为早期阵发性癫痫活动征兆的、EEG 电位的确定性维变化的增大方差的检测。

图 5B 示出了 NCA 算法针对经受神经分析的癫痫患者或正常对象的示例性执行过程。研究对象的 EEG 数据由常规放大器生成、进行数字化，然后被提供作为计算机的输入供分析。然后执行 PD2i.exe 软件（PD2-02.exe），必要时将斜率设为，例如，零。然后，如果低电平噪声落在预定区间以外，则用预定整数除 PD2i 数据序列，并通过再次执行 PD2i 和 QT vs RR-QT 软件对被除后的数据重复进行 PD2i 计算。

然后对点关联维数作图，接着出具图形报告，以评估癫痫病灶的位置和/或认知状态的改变。

NCA 可在，例如，微型计算机上实现。虽然图 5A 和图 5B 中的元件显示为独立元件，但是其中的一个或所有元件可在 CPU 中实现。

虽然以上描述的重点主要在于评估 ECG 数据和 EEG 数据，但应领会的是，本发明的其它类似应用也是可能的。电生理信号的来源可以不同，并且图形报告的结构可以是针对医疗和/或生理目的而特定的。所有分析都可使用某种软件形式的 PD2i 算法和 NCA，并可伴随有其它验证性分析。

本发明还提供一种检测或预测脑疾病的发作的方法，包括如下步骤：使用数据处理例程分析输入的生物或物理数据以产生数据序列，所述数据处理例程包括一套与生物数据相关的应用程序参数，所述生物数据与脑疾病关联，并确定所述数据序列的斜率是否小于预定值；如果斜率小于预定值，则将斜率设为预定数；以及，使用所述数据序列检测或预测脑疾病的发作。

图 6 的流程图说明了根据一个示例性实施方案，可以将 NCA 实现为软件的过程。流程以采集数据开始。根据数据产生 i 和 j 矢量并将它们相减（i-j DIFF）。将所述矢量差长度根据其值（X,1～1000）在所使用的嵌入维数（m,1～12）下输入到 MXARAY 中。所述输入作为 MXARAY 各单元处计数器的增量。

生成矢量差长度的工作完成以后，接着使用计数器的数字（3,7,9,8,2,6,7,4...）产生各嵌入维数的关联积分；这是通过在各 m.sub.1 处产生为 X 的函数的累计柱状图、然后生成其累计值的 log-log 图（例如，PLOT log C(n,r)-log r）来完成的。累计柱状图结果表示为 log-log 数据，该 log-log 数据在各嵌入维数（m）的关联积分中标出。

然后针对五项准则检验关联积分。首先，确定各 m 处的斜率是否小于 0.5。如果斜率小于 0.5，则将其设为零。然后，找到符合线性准则（LC）的最长线性标度区。是这样完成的：通过用 LC 检查各关联积分以找到落在规定参数范围内的最长二阶导数段（LC = 0.30 表示在平均斜率±15％的偏差范围内）；所述迭代 LC 检验将找到“软尾”（即由于数据长度有限而不稳定的最小 log-r 区）之上的一个范围，并抬高关联积分直至超出 LC 准则（顶部关联积分的粗体部分）。

然后，确定上述段是否符合曲线长度（PL）准则。如果符合，则根据 PL 准则重置关联积分标度区；从关联积分中的最小数据点开始计起，将 PL 值设为其准则值（例如，15％，从顶部关联积分起第二个支架形部分）。观察上述关联积分标度区的上限和下限，以确定其是否至少具有最小标度（MS）准则所要求的数据点个数，例如，10。针对所有关联积分（m=1 至 m = 12）的选定区域作图，并用 CC 检查以确定在较高的嵌入维数（例如，m = 9 至 m = 12）处是否出现收敛；换言之，确定选定区域是否具有基本相同的斜率，其中平均值的标准偏差在由

CC 设定的范围内(即,CC = 0.40 表示平均值的标准偏差在平均值的±20%以内)。如果通过了 CC 准则,则将平均斜率和标准偏差存入文件,并且例如显示出来。

最后,由用户检查低电平噪声以检验动态范围是否在-5 到+5 的区间外。如果是,则从数据文件中除去噪声位(即,各数据点值除以 2),然后重新计算经修改的文件,显示并储存。

如果在流程的任何早期准则(LC、PL、MS)中失败,则程序将退出并将 PD2i 参考矢量移至下一个数据点,然后完全重新开始。如果在 CC 中失败,将保存平均值和标准偏差而不退出,因为情况可能是以后需要改变 CC;即 CC 是一个过滤器,它决定在以后的图形例程中是否需要对 PD2i(即,m = 9 至 m = 12 的平均斜率)作图。

实施例

本申请人研究了 HRV 中的自由度,发现在有心脏移植(4)的人类中,心跳的变化非常规则并且几乎根本不改变。对这些移植受体中 HRV 的非线性分析表明自由度仅为 1.0。相反地,在正常个体中,变化较多,自由度在 3~5 之间。去神经性心脏的这一结果表明首先产生 HRV 的是由脑投射至心脏的神经活动。

对心跳动力学的非线性研究是潜在动力学的敏感检测器。它可清楚地检测其它 HRV 测量方法所无法检测的对致死心律失常发生的易损性(5)。当仅有内在的心脏神经系统调节心跳间期时(6,7),或当牵涉包括额叶在内的高级认知系统时(8),所述非线性研究还可检测调节性神经元的变化。

HRV 与认知功能

HRV 与老年人日常生活自理能力中认知功能及活动的联系尚不清楚(9)。已发现老年个体痴呆亚组中的 HRV 的总功率(即功率谱的 LF 和 LF/HF 比值)显著低于正常个体(9)。因此,与 HRV 的降低有关的不是年龄本身。相反,这一结果证实了去神经支配研究,这表明正是因为缺乏投射至心脏的高级神经活动导致了 HRV 减少。

重要的是知道 HRV 实际上是在进行性总神经攻击(challenge)中的哪一点开始变化的。该变化的振幅或振荡功率的改变,其伴随等同于降神经横断(transsection)的总神经受累发生,即为晚期结果并且在医疗上已经不太有用。可能在该过程的早期出现了更微妙的变化,

表现为自由度的改变。在如 BSE 和/或阿尔茨海默病开始阶段中的早期总攻击很有可能对许多总神经元有影响，因此 HRV 的自由度数将显著减小。如果情况是这样的话，则 HRV 的这一非线性测量结果可成为将在 10 年后导致病变的起源的征兆。

研究了一个老年个体，SGW。该个体的健康状况良好（每周打 3 次网球），并且无认知损伤。虽然该个体在回想生僻的名称（例如，各种公开手稿的作者）时存在一些小困难，但肯定尚未出现其它短期或长期记忆缺失的征兆，或痴呆症的任何迹象。然而，所述个体的 HRV 在当时有相当的下降，变为 2.0～1.0 维之间的一个值。在其它年龄匹配对照中明显没有非线性维数（自由度）这一下降的情况，所述对照具有与其他年轻正常个体范围相同的值，在 5～3 维之间。SGW 与年龄匹配的正常个体之间在平均 PD2i 值上的差异具有高度统计显著性（t 检验，$p<0.001$）。所述 10 年研究中最重要的观察结果是，10 年以后，该特定个体（SGW）表现出严重的短期记忆缺失以及严重的痴呆症（图 7）。

这说明 HRV 的自由度（维数）的明显降低是待发生的神经痴呆的长期预测器。相同的机理也类似地存在于牛早期的牛海绵状脑炎检测以及类似也需要 10 年时间发展的人类蛋白感染素疾病（雅-克病）中。

在以前的研究中，用于评估 HRV 的功率谱算法假定的是线性随机模型，这又要求呼吸调节的变化以平均值为中心随机分布，并且是平稳的数据序列。上述两个假设在所述生理数据序列中均不成立，因为任何行为均可干扰呼吸并且使数据发生非线性和不平稳的变化。

申请人指出，基于非线性确定性模型的非线性算法，即点关联维数（PD2i）解决了非平稳数据的问题。它能精确跟踪非平稳数据序列中的变化的自由度改变（10）。在以前的研究（1）中所采用的功率谱要求数据具有平稳性，而这种平稳性在有意识行为的动物中不太可能存在。

将 PD2i 算法应用到高危心脏病患者的临床心率变化研究中时，PD2i 算法在心律失常死亡结果的预测能力方面明显优于包括功率谱在内的本领域其它常用算法（11，12）。

本发明表明人类心跳变化 PD2i 的下降预测了进行性脑疾病，如脑痴呆。所述相同的非线性心跳测量方法同样地也可预测动物的进行性

脑疾病，特别是受到牛海绵状脑炎感染的牛。已有研究表明心跳的脑调节使 PD2 的维数提高（4）。并且进一步发现随着脑炎的进行，所述脑调节与 PD2i 维数下降之间可存在定量关系（图 8）。相同的可预测性可用于人类其它流行性脑疾病的早期检测，所述脑疾病包括，但不限于，人类蛋白感染素疾病（雅-克病）以及多种痴呆症（心血管、外伤性、遗传），包括阿尔茨海默病。该技术还可用于动物中的相似或等同的疾病，包括但不限于，牛海绵状脑炎、羊瘙痒病和麋鹿萎缩病。

心跳间期变化将生理病理学编码为早期进行性总疾病是因为其测量竞争控制心跳的各种传入-传出环(afferent-efferent loop)的“协同性(cooperativity)”（10）。所述传入-传出环从完全包含在心脏中的内在神经系统(6,7)开始一直到那些循环通过额页的神经系统(8)。因此，该技术对心跳自主调节中的所有级别的中枢神经系统以及外周神经系统进行采样。

PD2i 算法在定量描述 HRV 的变化方面所固有的精确性是因为其基于非线性确定性模型，并解决了数据非平稳性的问题。

虽然结合具体实施方案对本发明进行了描述，但可在不偏离本发明范围的情况下，构建本发明的改进方案和变体方案。例如，虽然对 NCA 的描述是针对其在 PD2i 数据序列中的应用来进行的，但应领会的是 NCA 也可用于在其它类型的算法中降低噪声，所述算法有例如，D2、D2i 或任何其它预测算法。

应理解的是以上描述和附图仅为示例性的。可预见到许多种不偏离本发明范围和主旨的改进方案。

以上描述仅出于示例的目的，而并不拟以任何方式限制本发明。

整个本申请引用了多个公开物。这些公开物的公开内容在此通过援引的方式完整纳入本申请中，以更充分地描述现有技术。所公开的公开物通过援引的方式个别并特定地纳入，以引入在提及这些参考文献的部分讨论的材料。

参考文献

1. Pomfrett, CJD, Austin, AR, Bovine spongiform encephalopathy (BSE) disrupts heart rate variability (HRV). *J. Physiol.* 501:69 页, 1997

2. Austin AR, Pawson L, Meek S, Webster S. Abnormalities of heart rate and rhythm in bovine spongiform encephalopathy. *Vet Rec* 141 (14):352-7, 1997 年 10 月 5 日

3. Braun U, Abgottspon S, Gubler E, Schweizer T. Decreased sedation by xylazine and high blood pressure in cows with BSE. *Vet Rec* 144(26):715-7, 1999 年 6 月 26 日.

4. Meyer, M., Marconi, C., Ferretti, G., Fiocchi, R., Cerretelli, P., Skinner, J.E. Heart Rate Variability in the Human Transplanted Heart: Nonlinear Dynamics and QT -vs- RR-QT Alterations During Exercise Suggest a Return of Neurocardiac Regulation in Long-Term Recovery. *Integ. Physiol. Behav. Sci.* 31:289-305, 1996.

5. Skinner, J.E., Pratt, C.M., Vybiral, T.A reduction in the correlation dimension of heart beat intervals preceeds imminent ventricular fibrillation in human subjects. *Am. Heart J.*, 125(3):731-743, 1993.

6. Skinner, J.E., Nester, B.A.和 Dalsey, W.C. Nonlinear dynamics of heart rate variability during experimental hemorrhage in ketamine-anesthetized rats. *Amer. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.*, 297:H1669-H1678, 2000.

7. J.E.; Wolf, S.G.; Kresh, J.Y.; Izrailtyn, I., Armour, J.A., Huang, M-He. Application of Chaos Theory to a Model Biological System: Evidence of Self-Organization in the Intrinsic Cardiac Nervous System. *Integ. Physiol. Behav. Sci.*, 31(2): 122-146, 1996.

8. Skinner, J.E.和 Reed, J.C. Blockade of a frontocortical - brainstem pathway prevents ventricular fibrillation of the ischemic heart in pigs. *Am. J. Physiol.*, 240: H156-H163, 1981.

9. Murakami S, Yamanaka T, Kubo Y, Wada T, Yano S, Nishimura Y, Shinagawa M, Matsubayashi K, Otsuka K, Ohkawa S, Kawata H. Heart rate variability analysis and neurobehavioral function in community-dwelling older people aged 75 or older. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*; 39(5):520-6, 2002年9月.

10. Skinner, J.E., Molnar, M. Event-related dimensional reductions of the primary auditory cortex of the conscious cat are revealed by new techniques for enhancing the nonlinear dimensional algorithms. *Int. J. Psychophysiol.*, 34:21-35, 1999.

11. Skinner JE, Pratt CM, Vybiral T (1993) A reduction in the correlation dimension of heart beat intervals precedes imminent ventricular fibrillation in human subjects. Amer Heart 125:731-743, 1993.

还可参考 Vybiral, T; Skinner, JE. The point correlation dimension of RR-intervals predicts sudden cardiac death among high-risk patients. Computers in Cardiology, 257-260, 2002年9月.

12. Skinner, JE, Zebrowski, JJ, Kowalik, ZJ. (1997) New nonlinear algorithms for analysis of heart rate variability: low-dimensional chaos predicts lethal arrhythmias. In, Mayer-Kress, G, Kantz, H, Kurths, J (编辑) Nonlinear Techniques in Physiological Time Series Analysis, Springer, 纽约, 1-37.

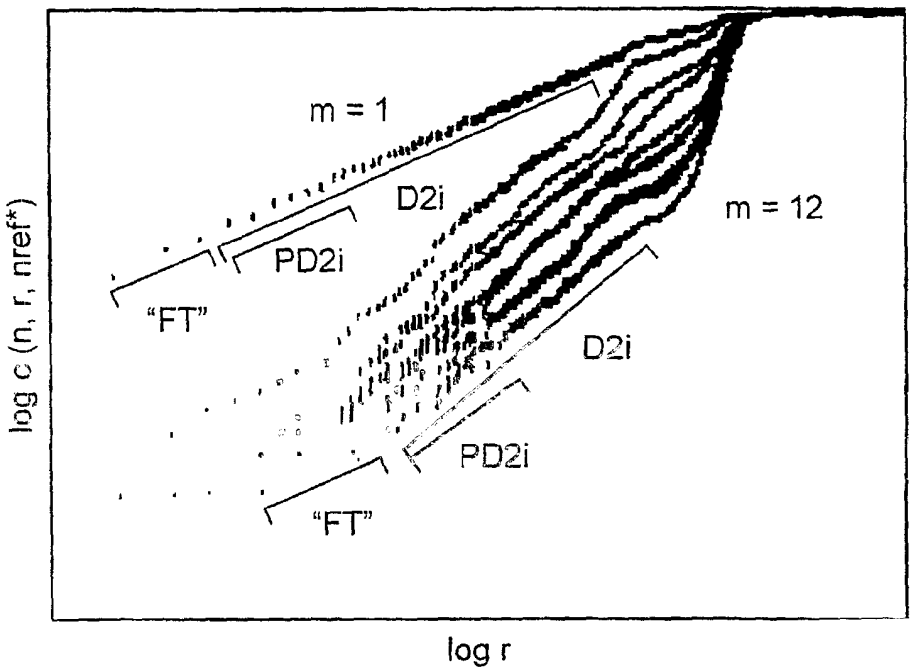

m = 1
D2i
m = 12
PD2i
"FT"
D2i
PD2i
"FT"
log c (n, r, nref*)
log r

图 1A

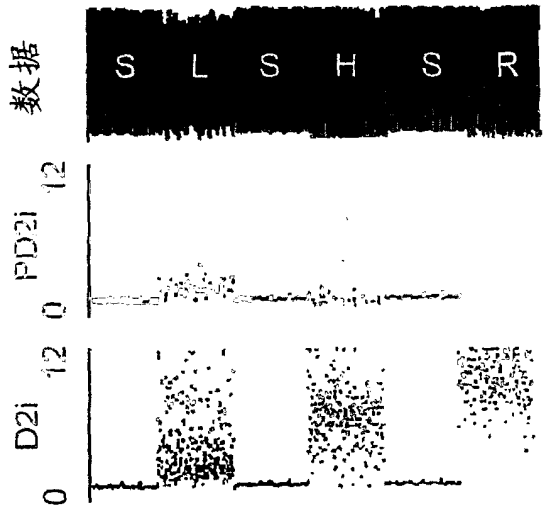

数据
S L S H S R
PD2i
12
0
D2i
12
0

图 1B

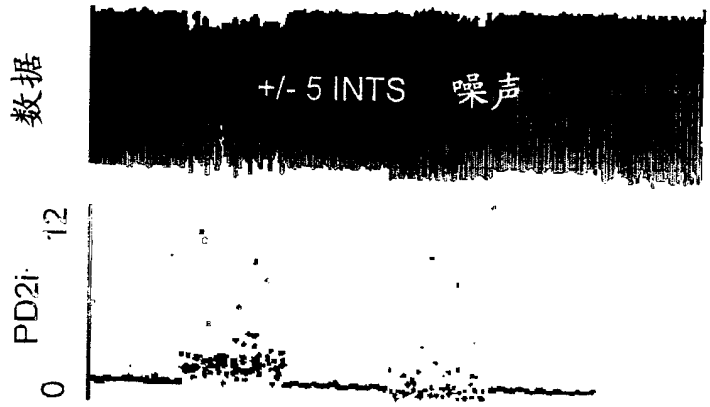


图2A

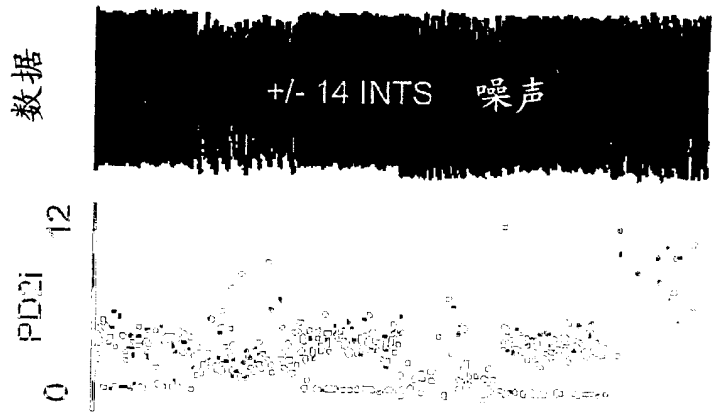


图2B

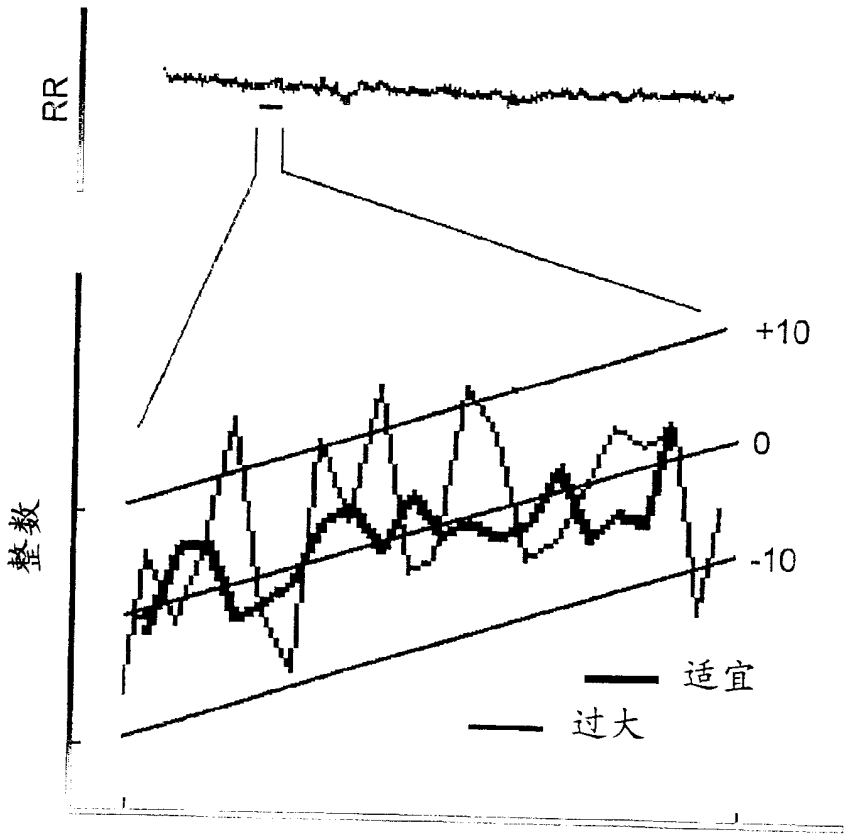


图 3

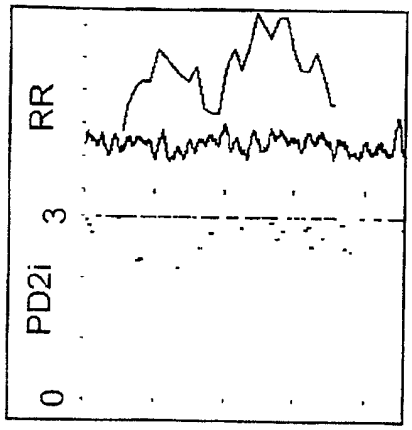


图 4A

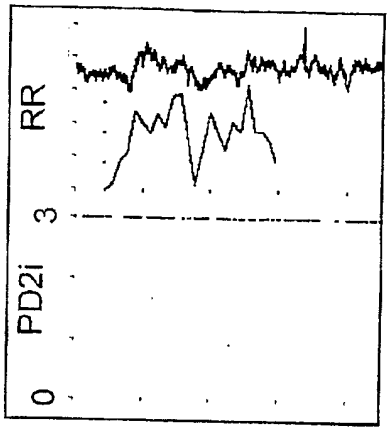


图 4D

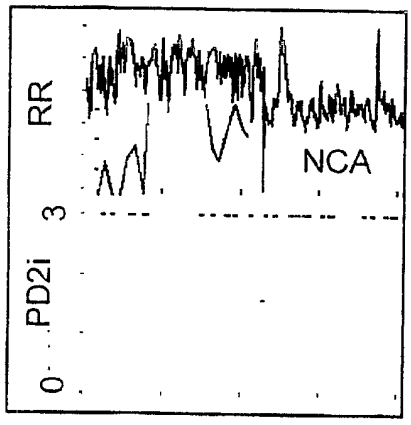


图 4B

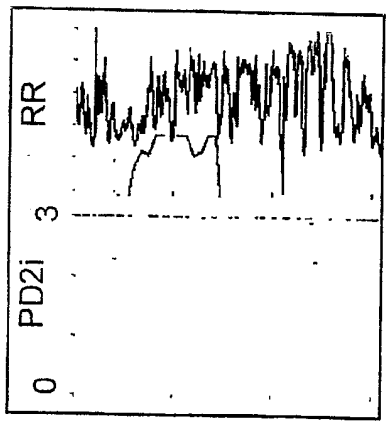


图 4E

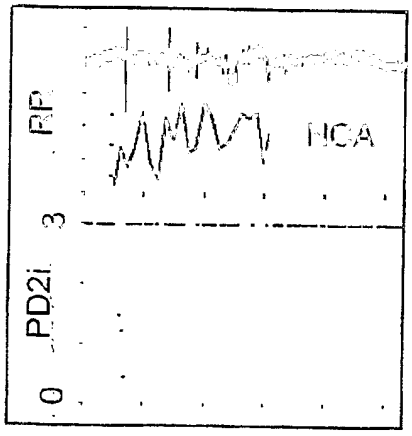


图 4C

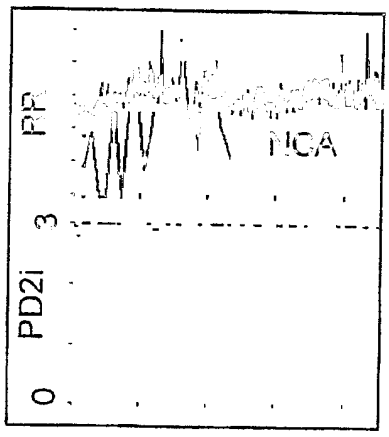


图 4F

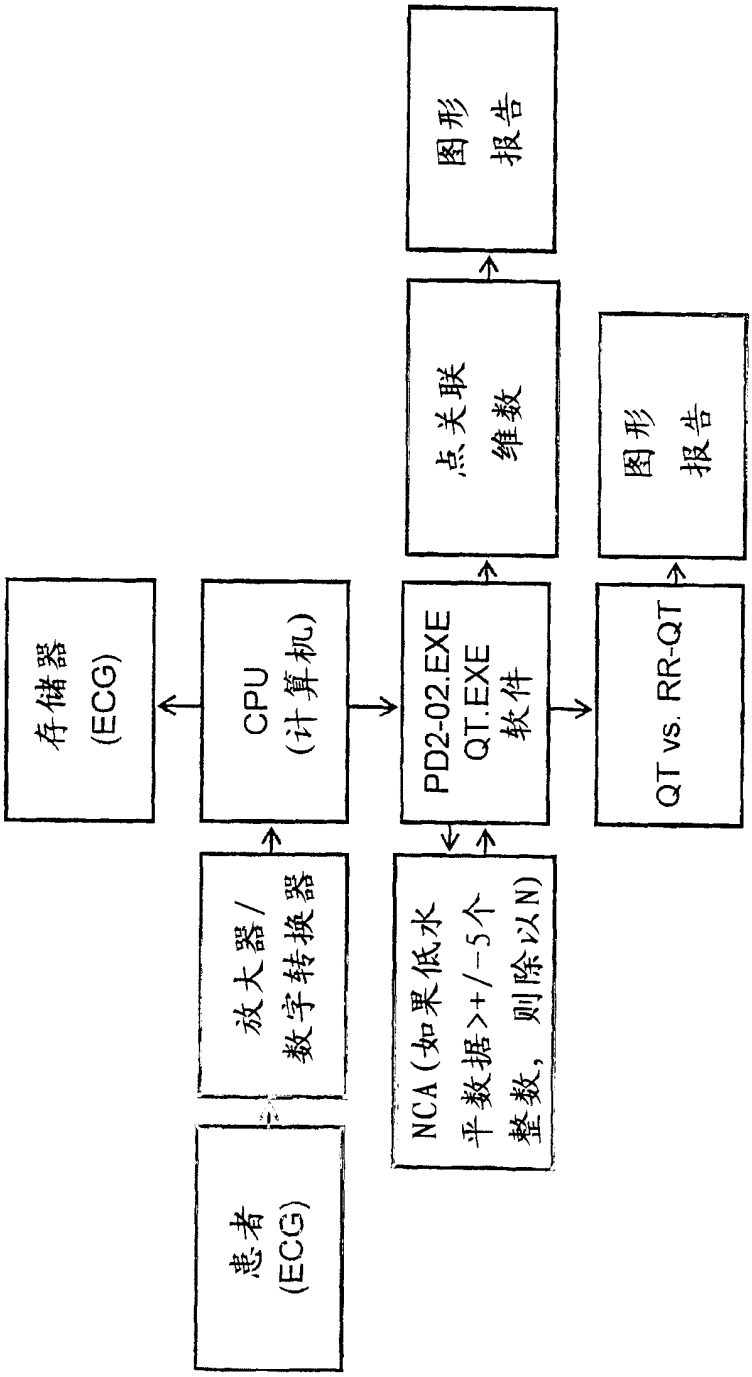

患者
(ECG)
放大器/
数字转换器
NCA (如果低水
平数据>+/-5个
整数，则除以N)
存储器
(ECG)
CPU
(计算机)
PD2-02.EXE
QT.EXE
软件
QT vs. RR-QT
点关联
维数
图形
报告
图形
报告

图 5A

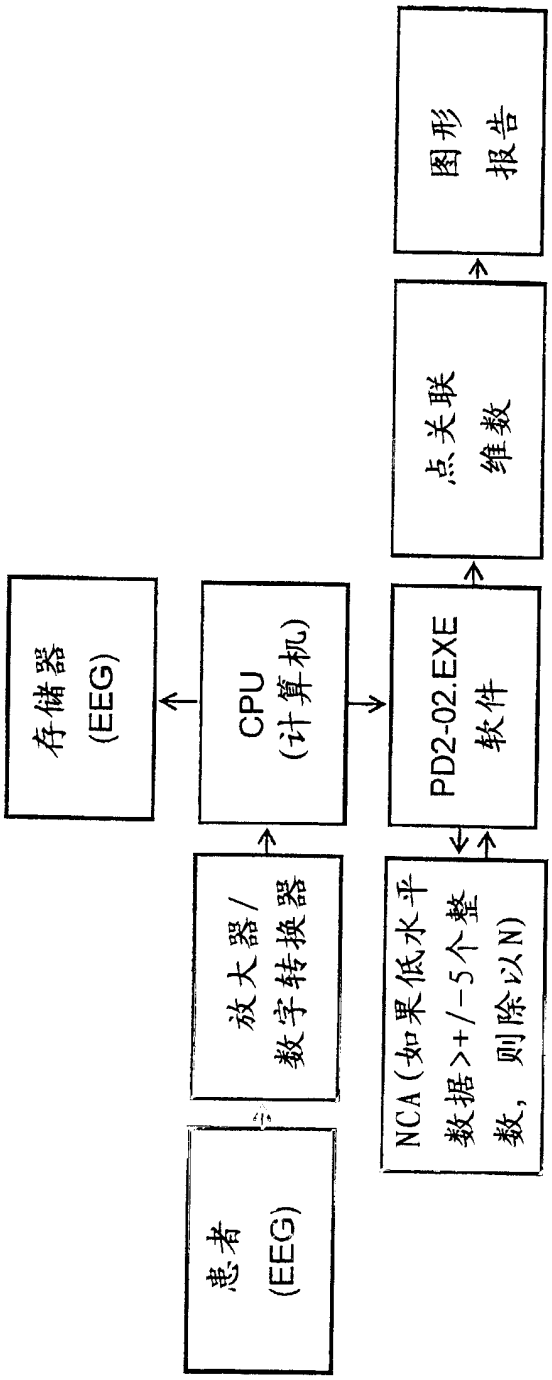

患者
(EEG)
放大器/
数字转换器
存储器
(EEG)
CPU
(计算机)
NCA(如果低水平
数据>+/-5个整
数，则除以N)
PD2-02.EXE
软件
点关联
维数
图形
报告

图 5B

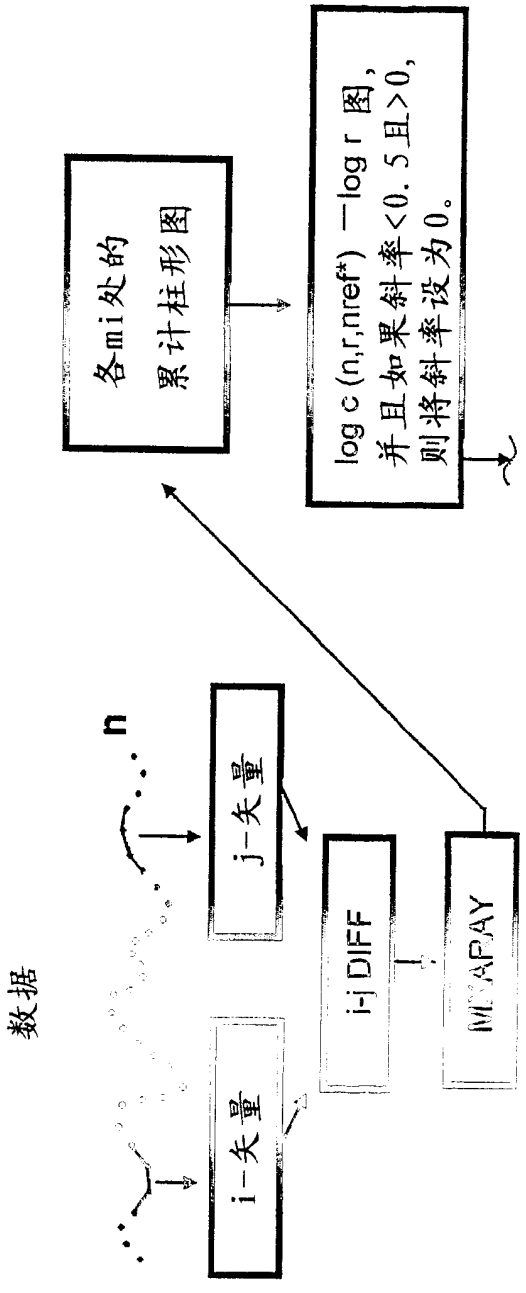

数据
n
i-矢量
j-矢量
i-j DIFF
MEAPAY
各mi处的
累计柱形图
log c (n,r,nref*) −log r 图,
并且如果斜率<0.5且>0,
则将斜率设为0。

图 6A

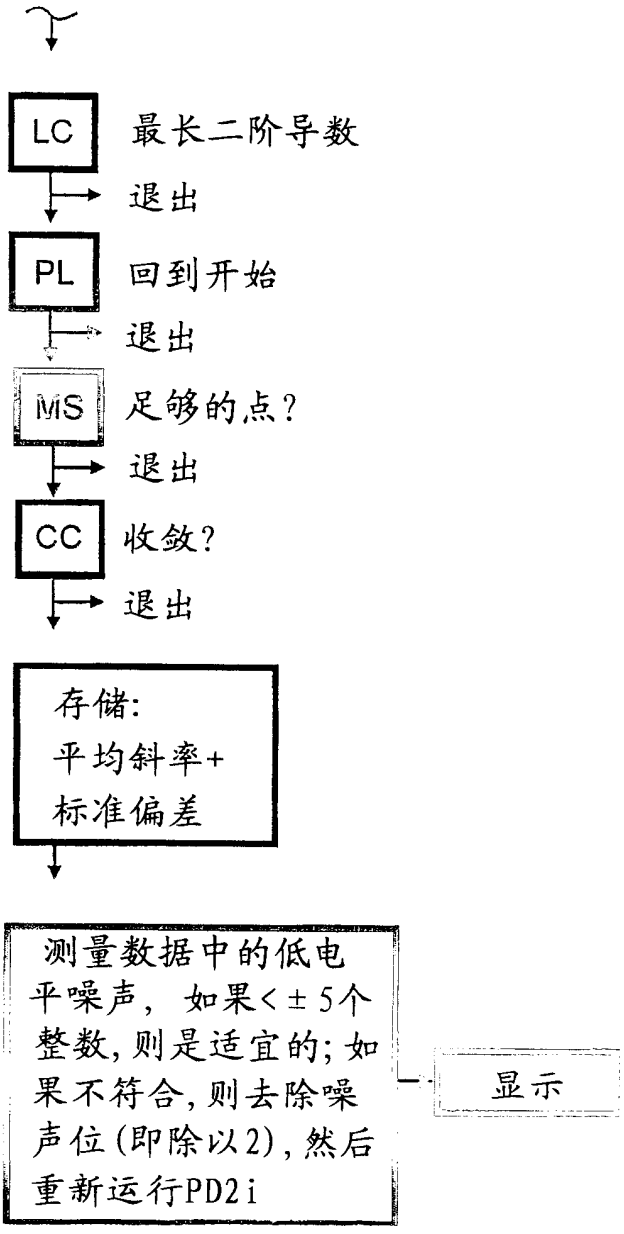

LC
最长二阶导数
退出
PL
回到开始
退出
MS
足够的点?
退出
CC
收敛?
退出
存储:
平均斜率+
标准偏差
测量数据中的低电平噪声, 如果<±5个整数,则是适宜的;如果不符合,则去除噪声位(即除以2),然后重新运行PD2i
显示

图 6B

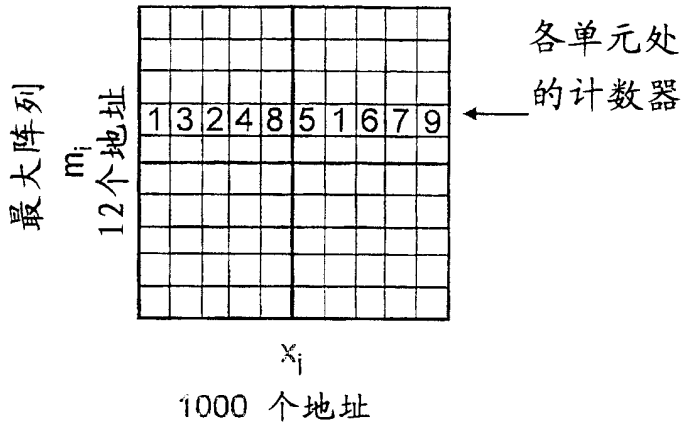
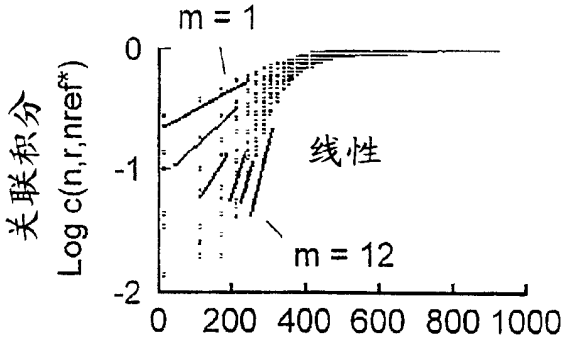

各单元处
的计数器
最大阵列
m_i
12个地址
1 3 2 4 8 5 1 6 7 9
x_i
1000 个地址

图 6C


m = 1
关联积分
Log c(n,r,nref*)
0
-1
-2
线性
m = 12
0 200 400 600 800 1000

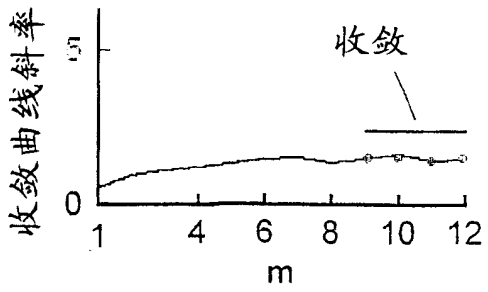

收敛
收敛曲线斜率
0
1 4 6 8 10 12
m

图 6D

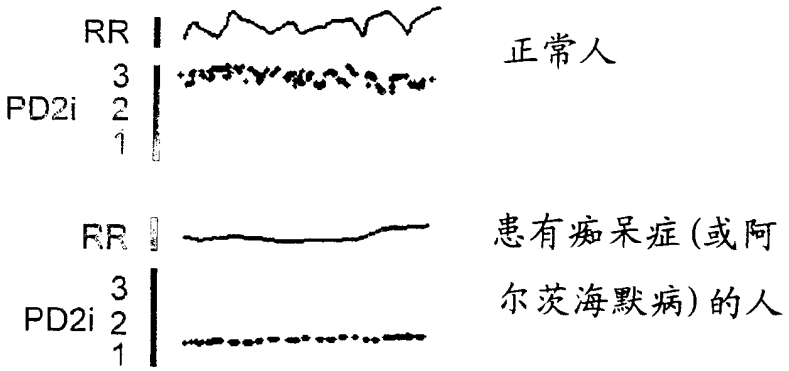

RR
3
PD2i 2
1
正常人
RR
3
PD2i 2
1
患有痴呆症(或阿
尔茨海默病)的人

图 7

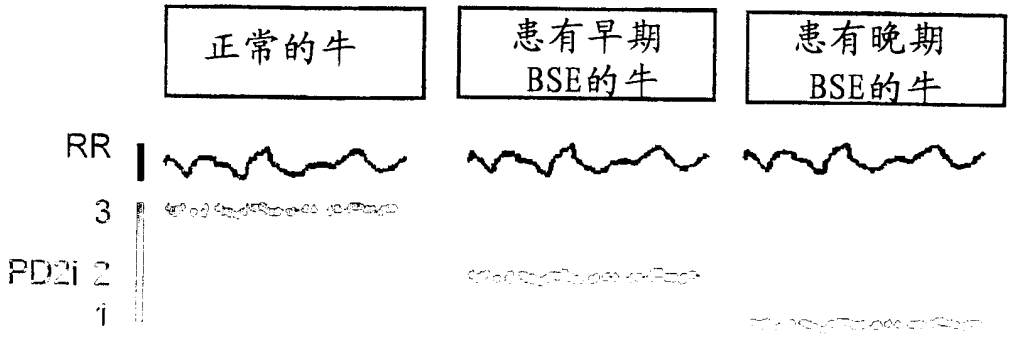

正常的牛
患有早期
BSE的牛
患有晚期
BSE的牛
RR
3
PD2i 2
1

图 8