



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105873515 B

(45) 授权公告日 2020.11.20

(21) 申请号 201480068649.5

(22) 申请日 2014.09.10

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105873515 A

(43) 申请公布日 2016.08.17

(30) 优先权数据
61/892,301 2013.10.17 US
61/892,300 2013.10.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2016.06.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/055008 2014.09.10

(87) PCT国际申请的公布数据
W02015/057321 EN 2015.04.23

(73) 专利权人 亚特兰大儿童医疗保健公司
地址 美国佐治亚州

(72) 发明人 阿米·克林 沃伦·琼斯

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 王玮玮 郑霞

(51) Int.Cl.
A61B 5/16 (2006.01)
A61B 3/113 (2006.01)
A61B 3/00 (2006.01)

审查员 李坤

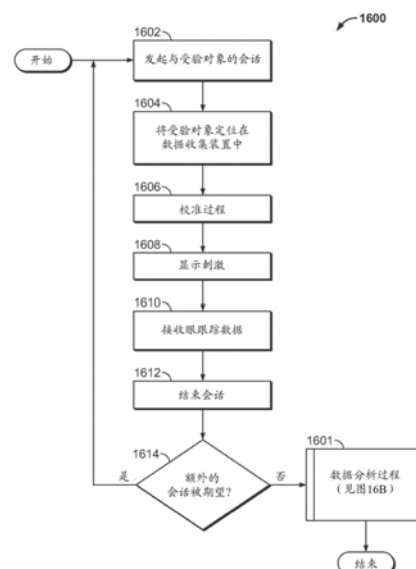
权利要求书8页 说明书43页 附图84页

(54) 发明名称

用于经由眼跟踪来评估婴儿和儿童发育的方法

(57) 摘要

描述了用于评估在非常年幼的患者中(例如在生命的前2-6个月内)的发育、认知、社交或心理能力或残疾的风险的系统、设备和方法。通常,在受验对象随着时间的过去关于某个动态刺激的视觉注视中的下降提供受验对象的可能的能力或残疾(例如ASD)的标记。受验对象的视觉注视通过重复的眼跟踪会话随着时间的过去被识别、监控并被跟踪,且与视觉注视有关的数据然后被分析以确定在受验对象中的这样的疾病的可能增加的风险。在与一般发育受验对象的类似视觉注视数据或与受验对象自己的先前视觉注视数据比较的视觉注视中的变化提供发育、认知或心理能力或残疾的指示。



1. 一种用于基于识别出个体在至少两个会话期间随着时间的过去的视觉注视中的变化来评估或监控发育、认知、社交或心理能力的方法,包括下列步骤:

在第一会话期间将个体定位在数据收集装置中,所述数据收集装置具有用于向所述个体显示刺激的显示设备和用于响应于由所述显示设备显示的刺激而检测所述个体的视觉注视的传感器,其中所述个体位于在所述数据收集装置中的相对于所述显示设备和所述传感器的允许眼运动数据的收集的定向中;

在所述第一会话期间,引起在所述显示设备上向所述个体显示第一视觉刺激;

从所述传感器接收指示所述个体关于所显示的第一视觉刺激的视觉注视的第一眼运动数据;

在第二会话期间将所述个体定位在所述数据收集装置中;

在所述第二会话期间,引起在所述显示设备上向所述个体显示第二视觉刺激;

从所述传感器接收指示所述个体关于所显示的第二视觉刺激的视觉注视的第二眼运动数据;以及

经由在处理器上执行的软件比较所述第一眼运动数据与所述第二眼运动数据,以识别所述个体关于所显示的第一视觉刺激和所显示的第二视觉刺激的视觉注视中的变化,

其中在所述个体随着时间的过去的视觉注视中的所述变化是发育、认知、社交或心理能力的标记。

2. 如权利要求1所述的方法,其中在视觉注视中的所述变化包括与所显示的第二视觉刺激比较的所述个体关于所显示的第一视觉刺激的视觉注视中的下降。

3. 如权利要求1所述的方法,其中与所显示的第二视觉刺激比较的所述个体关于所显示的第一视觉刺激的视觉注视中的变化包括在统计上与在个体的对照组中测量的视觉注视中的变化不同的视觉注视中的变化。

4. 如权利要求2所述的方法,其中与所显示的第二视觉刺激比较的所述个体关于所显示的第一视觉刺激的视觉注视中的变化包括在统计上与在个体的对照组中测量的视觉注视中的变化不同的视觉注视中的变化。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述第一眼运动数据和所述第二眼运动数据包括指示所述个体关于在所显示的第一视觉刺激和所显示的第二视觉刺激中的一个或多个感兴趣区的视觉注视的视觉注视数据。

6. 如权利要求5所述的方法,其中,所述一个或多个感兴趣区在空间上是预先规定的。

7. 如权利要求6所述的方法,其中所述一个或多个感兴趣区包括视觉空间的一个或多个分立区。

8. 如权利要求7所述的方法,其中,所述视觉空间的一个或多个分立区以95%统计置信度等于所述第一眼运动数据或所述第二眼运动数据的最低可分辨精度的至少两倍的视角的度数来测量。

9. 如权利要求6-8中的任一项所述的方法,其中比较所述第一眼运动数据与所述第二眼运动数据的步骤还包括经由在所述处理器上执行的软件产生所述个体关于在所显示的第一视觉刺激和所显示的第二视觉刺激中的所述一个或多个感兴趣区的视觉注视的图形表示。

10. 如权利要求9所述的方法,其中所述个体的视觉注视的所述图形表示包括关于对照

组的方差的一个或多个刻度线标记度量。

11. 如权利要求6-8和10中的任一项所述的方法, 其中在视觉注视中的所述变化包括在所述个体关于所述一个或多个感兴趣区的空间视觉注视中的下降。

12. 如权利要求1-4、6-8和10中的任一项所述的方法, 其中所述第一视觉刺激和/或所述第二视觉刺激包括下列项中的一个或多个: 静态视觉刺激、动态视觉刺激、预先记录的视觉刺激、预先记录的视听刺激、现场视觉刺激、现场视听刺激、二维刺激或三维刺激。

13. 如权利要求1-4、6-8和10中的任一项所述的方法, 其中所述第一视觉刺激和/或所述第二视觉刺激被标准化为以大于95%统计置信度引出特定眼运动响应。

14. 如权利要求1-4、6-8和10中的任一项所述的方法, 其中所述第一视觉刺激和/或所述第二视觉刺激以大于95%统计置信度引出对分立空间-时间位置的眼运动响应。

15. 如权利要求1-4、6-8和10中的任一项所述的方法, 其中所述第一视觉刺激和/或所述第二视觉刺激具有等于所述个体的最小眼运动注视持续时间的至少一半的可测量的显现持续时间。

16. 如权利要求1-4、6-8和10中的任一项所述的方法, 其中所述第一视觉刺激与所述第二视觉刺激相同。

17. 如权利要求1-4、6-8和10中的任一项所述的方法, 其中所述第一视觉刺激与所述第二视觉刺激不同。

18. 如权利要求1-4、6-8和10中的任一项所述的方法, 其中所述数据收集装置特别适合于年龄小于24个月的个体。

19. 如权利要求1-4、6-8和10中的任一项所述的方法, 其中所述数据收集装置特别适合于年龄小于6个月的个体。

20. 如权利要求1-4、6-8和10中的任一项所述的方法, 其中所述第一会话和所述第二会话出现在个体的下列年龄中的两个处: 2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、9个月、12个月、15个月、18个月和24个月。

21. 如权利要求1-4、6-8和10中的任一项所述的方法, 其中所述数据收集装置包括支承设备, 所述支承设备用于在相对于所述显示设备和所述传感器的定向中使所述个体就座和限制所述个体。

22. 如权利要求21所述的方法, 其中, 所述支承设备还用于相对于所述显示设备线性地定位所述个体, 使得从所述显示设备到所述个体的眼睛的线性距离被最小化, 而所述传感器的可用动态焦点范围被最大化。

23. 如权利要求22所述的方法, 其中所述线性距离在40-80cm的范围内, 且其中所述可用动态焦点范围是50-70cm。

24. 如权利要求22-23中的任一项所述的方法, 其中, 所述支承设备还用于将所述个体的头和眼睛旋转地定位在相对于所述显示设备的旋转位置上, 使得在不眨眼时眼睑间隔以最宽物理距离处被最大化, 而眼睑对角膜的闭合被最小化。

25. 如权利要求24所述的方法, 其中所述个体的头相对于所述显示设备的旋转位置在0-24度的范围内向前和向下倾斜。

26. 如权利要求1-4、6-8、10、22-23和25中的任一项所述的方法, 其中所述传感器包括眼跟踪设备。

27. 如权利要求25所述的方法, 其中将所述个体定位在所述数据收集装置中的步骤还包括: 将所述个体的眼睛定位成离所述显示设备和所述传感器大约60cm, 将所述个体的头定位在向前和向下倾斜大约12度的角度, 以及使所述数据收集装置的头和颈部支持器稳定以维持所述个体的头相对于所述显示设备的旋转位置。

28. 如权利要求1-4、6-8、10、22-23、25和27中的任一项所述的方法, 其中所述第一会话和第二会话分开预定的时间段。

29. 如权利要求28所述的方法, 其中所述预定的时间段是至少一个日历月。

30. 如权利要求1-4、6-8、10、22-23、25、27和29中的任一项所述的方法, 还包括清理所述第一眼运动数据和/或第二眼运动数据以基于不足的数据收集和/或劣质数据移除劣质数据点的步骤。

31. 如权利要求22-23中的任一项所述的方法, 其中, 所述支承设备还用于将所述个体的头和眼睛旋转地定位在相对于所述显示设备的旋转位置上, 使得在不眨眼时眼睑间隔以最宽物理距离处被最大化, 而眼睑对角膜的闭合被消除。

32. 一种用于识别个体随着时间的视觉注视中的变化的方法, 包括下列步骤:

接收从眼跟踪设备收集的指示个体关于第一视觉刺激的视觉注视的第一数据集, 其中所述个体的视觉注视相应于在所述第一视觉刺激中的至少一个空间感兴趣区;

接收从所述眼跟踪设备收集的指示所述个体关于第二视觉刺激的视觉注视的第二数据集, 其中所述个体的视觉注视相应于在所述第二视觉刺激中的至少一个空间感兴趣区, 以及其中在所述第一数据集被收集时的第一会话之后执行的第二会话期间收集所述第二数据集;

经由在处理器上执行的软件产生所述第一数据集和所述第二数据集的表示, 其中所述表示展示关于所述第一视觉刺激和所述第二视觉刺激中的所述至少一个空间感兴趣区的视觉注视; 以及

经由在处理器上执行的软件基于所述第一数据集和所述第二数据集的所述表示来计算所述个体从所述第一会话到所述第二会话的视觉注视中的变化速率,

其中所述个体从所述第一会话到所述第二会话的视觉注视中的变化速率是发育、认知、社交或心理能力的标记。

33. 如权利要求32所述的方法, 其中所述第一视觉刺激和所述第二视觉刺激中的所述至少一个空间感兴趣区被预先规定。

34. 如权利要求32所述的方法, 其中所述第一视觉刺激和所述第二视觉刺激中的所述至少一个空间感兴趣区包括视觉空间的至少一个分立区。

35. 如权利要求33所述的方法, 其中所述第一视觉刺激和所述第二视觉刺激中的所述至少一个空间感兴趣区包括视觉空间的至少一个分立区。

36. 如权利要求34所述的方法, 其中以95%统计置信度等于所述第一数据集或所述第二数据集的最低可分辨精度的至少两倍的视角的度数来测量视觉空间的所述至少一个分立区。

37. 如权利要求32-36中的任一项所述的方法, 其中在视觉注视中的变化速率包括所述个体关于所述第一视觉刺激和所述第二视觉刺激中的所述至少一个空间感兴趣区的视觉注视中的下降。

38. 如权利要求32-36中的任一项所述的方法,其中在所述个体的视觉注视中的变化速率包括在统计上与在个体的对照组中测量的视觉注视中的变化不同的视觉注视中的偏差。

39. 如权利要求32-36中的任一项所述的方法,其中所述表示包括所述个体从所述第一会话到所述第二会话的视觉注视的图形表示。

40. 如权利要求39所述的方法,其中所述个体的视觉注视的所述图形表示包括关于对照组的方差的一个或多个刻度线标记度量。

41. 如权利要求32-36和40中的任一项所述的方法,其中所述第一视觉刺激和/或所述第二视觉刺激包括下列项中的一个或多个:静态视觉刺激、动态视觉刺激、预先记录的视觉刺激、预先记录的视听刺激、现场视觉刺激、现场视听刺激、二维刺激或三维刺激。

42. 如权利要求32-36和40中的任一项所述的方法,其中所述第一视觉刺激和/或所述第二视觉刺激被标准化用于以大于95%统计置信度引出特定眼运动响应。

43. 如权利要求32-36和40中的任一项所述的方法,其中所述第一视觉刺激和/或所述第二视觉刺激以大于95%统计置信度引出对分立空间-时间位置的眼运动响应。

44. 如权利要求32-36和40中的任一项所述的方法,其中所述第一视觉刺激和/或所述第二视觉刺激具有等于所述个体的最小眼运动注视持续时间的至少一半的可测量的显现持续时间。

45. 如权利要求32-36和40中的任一项所述的方法,其中所述第一视觉刺激与所述第二视觉刺激相同。

46. 如权利要求32-36和40中的任一项所述的方法,其中所述第一视觉刺激与所述第二视觉刺激不同。

47. 如权利要求32-36和40中的任一项所述的方法,其中经由数据收集装置来收集所述第一数据集和所述第二数据集,所述个体在数据收集期间位于所述数据收集装置内。

48. 如权利要求47所述的方法,其中,所述数据收集装置特别适合于年龄小于24个月的个体。

49. 如权利要求47所述的方法,其中所述数据收集装置特别适合于年龄小于6个月的个体。

50. 如权利要求48-49中的任一项所述的方法,其中所述数据收集装置包括用于在相对于所述眼跟踪设备在预定定向中使所述个体就座和限制所述个体的支承设备和用于显示所述第一视觉刺激和所述第二视觉刺激的显示设备。

51. 如权利要求50所述的方法,其中,所述支承设备还用于相对于所述显示设备线性地定位所述个体,使得从所述显示设备到所述个体的眼睛的线性距离被最小化,而所述眼跟踪设备的可用动态焦点范围被最大化。

52. 如权利要求51所述的方法,其中所述线性距离在40-80cm的范围内,且其中所述可用动态焦点范围是50-70cm。

53. 如权利要求51-52中的任一项所述的方法,其中,所述支承设备还用于将所述个体的头和眼睛旋转地定位在相对于所述显示设备的旋转位置上,使得在不眨眼时眼睑间隔以最宽物理距离处最大化,而眼睑对角膜的闭合被最小化。

54. 如权利要求53所述的方法,其中所述个体的头相对于所述显示设备的所述旋转位置在0-24度的范围内向前和向下倾斜。

55. 如权利要求54所述的方法,其中所述预定定向包括所述个体的位置,使得所述个体的眼睛离所述显示设备和所述眼跟踪设备大约60cm,所述个体的头在向前和向下倾斜大约12度的角度,以及所述个体的头相对于所述显示设备的旋转位置由头和颈部支持器维持。

56. 如权利要求32-36、40、48、51-52和54-55中的任一项所述的方法,其中所述第一会话和所述第二会话出现在个体的下列年龄中的两个处:2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、9个月、12个月、15个月、18个月和24个月。

57. 如权利要求32-36、40、48-49、51-52和54-55中的任一项所述的方法,其中所述第一会话和第二会话分开预定的时间段。

58. 如权利要求57所述的方法,其中所述预定的时间段是至少一个日历月。

59. 如权利要求32-36、40、48-49、51-52、54-55和58中的任一项所述的方法,还包括清理所述第一数据集和/或第二数据集,以基于不足的数据收集和/或劣质数据校准移除劣质数据点的步骤。

60. 如权利要求51-52中的任一项所述的方法,其中,所述支承设备还用于将所述个体的头和眼睛旋转地定位在相对于所述显示设备的旋转位置上,使得在不眨眼时眼睑间隔以最宽物理距离处最大化,而眼睑对角膜的闭合被消除。

61. 一种用于基于个体在至少两个会话期间随着时间的过去的视觉注视的变化速率来评估或监控发育、认知、社交或心理能力的方法,包括下列步骤:

在第一会话期间将个体定位在数据收集装置中,所述数据收集装置具有用于向所述个体显示刺激的显示设备和用于响应于由所述显示设备显示的所述刺激而检测所述个体的视觉注视的传感器,其中所述个体位于在所述数据收集装置中的相对于所述显示设备和所述传感器的允许眼运动数据的收集的定向中;

在所述第一会话期间,引起在所述显示设备上向所述个体显示第一视觉刺激;

从所述传感器接收指示所述个体关于所显示的第一视觉刺激的视觉注视的第一眼运动数据;

在第二会话期间将所述个体定位在所述数据收集装置中;

在所述第二会话期间,引起在所述显示设备上向所述个体显示第二视觉刺激;

从所述传感器接收指示所述个体关于所显示的第二视觉刺激的视觉注视的第二眼运动数据;

经由在处理器上执行的软件产生所述第一眼运动数据和所述第二眼运动数据的表示,其中所述表示展示所述个体从所述第一会话到所述第二会话的视觉注视中的变化速率;

经由在所述处理器上执行的软件获取对照组关于所显示的第一视觉刺激和所显示的第二视觉刺激的视觉注视中的变化速率的比较表示;以及

经由在所述处理器上执行的软件比较所述个体的视觉注视中的变化速率与所述对照组的视觉注视中的变化速率,以确定所述个体的视觉注视中的变化速率是否落在所述对照组的视觉注视中的变化速率的预定范围之外,并从而指示所述个体具有发育、认知或心理能力的可能性。

62. 如权利要求61所述的方法,其中所述比较表示包括对于所述对照组的每个成员在第一会话和第二会话内绘制的所述对照组的视觉注视中的平均变化速率。

63. 如权利要求61所述的方法,其中所述比较表示包括对于所述对照组的每个成员在

第一会话和第二会话内被绘制为三维扫视路径的所述对照组的视觉注视中的综合变化速率。

64. 如权利要求62所述的方法, 其中所述比较表示包括对于所述对照组的每个成员在第一会话和第二会话内被绘制为三维扫视路径的所述对照组的视觉注视中的综合变化速率。

65. 如权利要求61-64中的任一项所述的方法, 其中在视觉注视中的变化速率包括与所显示的第二视觉刺激比较的所述个体关于所显示的第一视觉刺激的视觉注视中的下降。

66. 如权利要求61-64中的任一项所述的方法, 其中在所述个体的视觉注视中的变化速率包括在统计上与在个体的对照组中测量的视觉注视中的变化不同的视觉注视中的偏差。

67. 如权利要求61-64中任一项所述的方法, 其中所述第一眼运动数据和所述第二眼运动数据包括指示所述个体关于在所显示的第一视觉刺激和所显示的第二视觉刺激中的一个或多个感兴趣区的视觉注视的视觉注视数据。

68. 如权利要求67所述的方法, 其中, 所述一个或多个感兴趣区是在空间上预先规定的。

69. 如权利要求68所述的方法, 其中所述一个或多个感兴趣区包括视觉空间的一个或多个分立区。

70. 如权利要求69所述的方法, 其中所述视觉空间的一个或多个分立区以95%统计置信度等于所述第一眼运动数据或所述第二眼运动数据的最低可分辨精度的至少两倍的视角的度数来测量。

71. 如权利要求61-64和68-70中任一项所述的方法, 其中所述个体的视觉注视的表示包括关于对照组的方差的一个或多个刻度线标记度量。

72. 如权利要求68-70中的任一项所述的方法, 其中在视觉注视中的变化速率包括在所述个体关于所述一个或多个感兴趣区的空间视觉注视中的下降。

73. 如权利要求61-64和68-70中任一项所述的方法, 其中所述第一视觉刺激和/或所述第二视觉刺激包括下列项中的一个或多个: 静态视觉刺激、动态视觉刺激、预先记录的视觉刺激、预先记录的视听刺激、现场视觉刺激、现场视听刺激、二维刺激或三维刺激。

74. 如权利要求61-64和68-70中任一项所述的方法, 其中所述第一视觉刺激和/或所述第二视觉刺激被标准化用于以大于95%统计置信度引出特定眼运动响应。

75. 如权利要求61-64和68-70中任一项所述的方法, 其中所述第一视觉刺激和/或所述第二视觉刺激以大于95%统计置信度引出对分立空间-时间位置的眼运动响应。

76. 如权利要求61-64和68-70中任一项所述的方法, 其中所述第一视觉刺激和/或所述第二视觉刺激具有等于所述个体的最小眼运动注视持续时间的至少一半的可测量的显现持续时间。

77. 如权利要求61-64和68-70中任一项所述的方法, 其中所述第一视觉刺激与所述第二视觉刺激相同。

78. 如权利要求61-64和68-70中任一项所述的方法, 其中所述第一视觉刺激与所述第二视觉刺激不同。

79. 如权利要求61-64和68-70中任一项所述的方法, 其中所述数据收集装置特别适合于年龄小于24个月的个体。

80. 如权利要求61-64和68-70中任一项所述的方法, 其中所述数据收集装置特别适合于年龄小于6个月的个体。

81. 如权利要求61-64和68-70中任一项所述的方法, 其中所述第一会话和所述第二会话出现在个体的下列年龄中的两个处: 2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、9个月、12个月、15个月、18个月和24个月。

82. 如权利要求61-64和68-70中任一项所述的方法, 其中所述数据收集装置包括用于在相对于所述显示设备和所述传感器的定向中使所述个体就座和限制所述个体的支承设备。

83. 如权利要求82所述的方法, 其中, 所述支承设备还用于相对于所述显示设备线性地定位所述个体, 使得从所述显示设备到所述个体的眼睛的线性距离被最小化, 而所述传感器的可用动态焦点范围被最大化。

84. 如权利要求83所述的方法, 其中所述线性距离在40-80cm的范围内, 且其中所述可用动态焦点范围是50-70cm。

85. 如权利要求83-84中任一项所述的方法, 其中, 所述支承设备还用于将所述个体的头和眼睛旋转地定位在相对于所述显示设备的旋转位置上, 使得在不眨眼时眼睑间隔被在最宽物理距离处最大化, 而眼睑对角膜的闭合被最小化。

86. 如权利要求85所述的方法, 其中头的所述旋转位置在0-24度的范围内向前和向下倾斜。

87. 如权利要求61-64、68-70、83-84和86中任一项所述的方法, 其中所述传感器包括眼跟踪设备。

88. 如权利要求86所述的方法, 其中将所述个体定位在所述数据收集装置中的步骤还包括: 将个体的眼睛定位成离所述显示设备和所述传感器大约60cm, 将所述个体的头定位在向前和向下倾斜12度的角度, 以及使所述数据收集装置的头和颈部支持器稳定以维持所述旋转位置。

89. 如权利要求61-64、68-70、83-84、86和88中任一项所述的方法, 其中所述第一会话和第二会话分开预定的时间段。

90. 如权利要求89所述的方法, 其中所述预定的时间段是至少一个日历月。

91. 如权利要求61-64、68-70、83-84、86、88和90中任一项所述的方法, 还包括清理所述第一眼运动数据和/或第二眼运动数据以基于不足的数据收集和/或劣质数据校准移除劣质数据点的步骤。

92. 如权利要求83-84中任一项所述的方法, 其中, 所述支承设备还用于将所述个体的头和眼睛旋转地定位在相对于所述显示设备的旋转位置上, 使得在不眨眼时眼睑间隔被在最宽物理距离处最大化, 而眼睑对角膜的闭合被消除。

93. 一种用于基于个体在多个会话期间随着时间的过去的视觉注视的变化速率来评估或监控发育、认知、社交或心理能力的方法, 包括以下步骤:

(a) 在会话期间将个体定位在数据收集装置中, 所述数据收集装置具有用于向所述个体显示刺激的显示设备和用于响应于由所述显示设备显示的所述刺激而检测所述个体的视觉注视的眼跟踪设备, 其中所述个体位于在所述数据收集装置中的相对于所述显示设备和所述眼跟踪设备的允许眼运动数据的收集的定向中;

(b) 在所述会话期间,引起在所述显示设备上向所述个体显示校准图像,其中所述校准图像被用来引起所述个体对与在所述显示设备上的所述校准图像相关的空间感兴趣区的注意,以校准所述个体的视觉注视;

(c) 在所述会话期间和引起在所述显示设备上向所述个体显示所述校准图像之后,引起在所述显示设备上向所述个体显示视听刺激,其中所述视听刺激包括演员扮演护理者的至少一个场景;

(d) 响应于引起向所述个体显示所述视听刺激,从所述眼跟踪设备接收指示所述个体关于在所显示的视听刺激中与扮演护理者的演员的眼睛相关的特定空间感兴趣区的视觉注视的眼运动数据;

(e) 对在所述个体的生命的前24个月内的多个会话重复步骤a-d,其中每个会话分开至少一个月;

(f) 当完成步骤a-e时,经由在处理器上执行的软件产生在所述多个会话内的所接收的眼运动数据的表示,其中所述表示展示在所述多个会话内所述个体的视觉注视中的变化速率;

(g) 经由在所述处理器上执行的软件获取对照组关于可比较的多个会话的视觉注视中的变化速率的比较表示;以及

(h) 经由在所述处理器上执行的软件比较所述个体的视觉注视中的变化速率与所述对照组的视觉注视中的变化速率,以确定所述个体的视觉注视中的变化速率是否落在所述对照组的视觉注视中的变化速率的预定范围之外,并从而指示所述个体具有发育、认知、社交或心理能力的可能性。

用于经由眼跟踪来评估婴儿和儿童发育的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求共同未决的、共同受让的下列申请的利益：2013年10月17日提交的标题为“Systems and Methods for Assessing Infant and Child Development Via Eye Tracking”的美国临时申请号61/892,301和2013年10月17日提交的标题为“Systems and Methods for Assessing Infant and Child Development Via Eye Tracking”的美国临时申请号61/892,300,这两个申请都通过引用被全部并入本文。

[0003] 背景

[0004] 发育障碍例如自闭症谱系障碍 (ASD) 影响美国的几乎14%的儿童。疾病例如ASD的诊断方法相当大地改变,且甚至“最佳实践”工具提供对疾病的相当差的敏感度和特异性。发育性残疾的晚期诊断减小了治疗的有效性且常常导致差的后果。此外,治疗提供者(例如儿科医生或其他医疗专业人员)缺乏用于测量在这些疾病中的进展的足够的工具,特别是在患者的生命中的非常早的时期。

[0005] 简要概述

[0006] 当前的系统、设备和方法通常涉及使用响应于对受验对象的特定的预定视觉刺激(例如一个或多个视频)的显示而产生的眼跟踪数据的分析来检测在受验对象中的发育、认知、社交或心理能力或残疾,包括ASD。具体地,发育、认知、社交或心理残疾的检测可应用于疾病例如但不限于表达性和感受性语言发育延迟、非语言发育延迟、智力残疾、已知或未知基因起源的智力残疾、脑外伤、未另行规定的婴儿期疾病(DOI-NOS)、社会交往障碍和自闭症谱系障碍(ASD)以及疾病例如注意力缺陷多动障碍(ADHD)、注意力缺陷障碍(ADD)、创伤后应激障碍(PTSD)、脑震荡、运动损伤和痴呆的检测。当前的系统、设备和方法也可应用于发育、认知、社交或心理能力例如但不限于在标准到异常范围中的表达性和感受性语言水平、在标准到异常范围中的非语言认知功能以及在标准到异常范围中的社交发育水平的测量。此外,这样的系统、设备和方法可应用于定量地测量并监控相应的能力或残疾的症候群,并在某些情况下向患者、家庭和服务提供者提供更准确的和相关的规定信息。根据额外的方面,所公开的系统、设备和方法可用于预测在有自闭症的受验对象中的结果(因而提供规定能力),同时也提供对全局发育、认知、社交或心理能力或残疾的类似的诊断和规定度量。

[0007] 根据一些实施方式,当前的系统、设备和方法涉及评估在非常年幼的患者中(例如在生命的前2-6个月内)的发育、认知、社交或心理能力或残疾的风险。根据某些方面,在受验对象随着时间的过去关于某个动态刺激的视觉注视中的下降提供受验对象的可能的发育、认知、社交或心理能力或残疾(例如ASD)的标记。受验对象的视觉注视通过重复的眼跟踪会话随着时间的过去(例如在生命的前6个月中)被识别、监控并被跟踪,且与视觉注视有关的数据然后与相关标准比较以确定在受验对象中的这样的疾病的可能增加的风险。在与一般发育受验对象的类似视觉注视数据或与受验对象自己的先前视觉注视数据比较的视觉注视中的变化(特别是,由受验对象对眼、身体或人的其它感兴趣区或显示在视觉刺激上的对象的视觉注视中的下降)提供发育、认知或心理障碍的指示。

[0008] 根据一些实施方式,本公开涉及用于基于识别出个体在至少两个会话期间随着时间的过去的视觉注视中的变化来评估、监控或诊断发育、认知、社交或心理残疾或能力的系统、方法和设备。通常,这些方法包括至少下列步骤:在第一会话期间将个体定位在数据收集装置中,该装置具有用于向个体显示刺激的显示设备和用于响应于由显示设备显示的刺激而检测个体的视觉注视的传感器,其中个体位于在数据收集装置中的相对于显示设备和传感器的允许眼运动数据的收集的定向中;在第一会话期间,在显示设备上向个体引起第一视觉刺激的显示;从传感器接收指示个体关于所显示的第一视觉刺激的视觉注视的第一眼运动数据;在第二会话期间将个体定位在数据收集装置中;在第二会话期间,在显示设备上向个体引起第二视觉刺激的显示;从传感器接收指示个体关于所显示的第二视觉刺激的视觉注视的第二眼运动数据;以及经由在处理器上执行的软件比较第一眼运动数据与第二眼运动数据以识别个体关于所显示的第一视觉刺激和所显示的第二视觉刺激的视觉注视中的变化,其中在个体随着时间的过去的视觉注视中的变化是发育、认知、社交或心理残疾或能力的标记。

[0009] 根据另外的实施方式,本公开涉及用于识别随着时间的过去的个体的视觉注视中的变化的系统、方法和设备。通常,这些方法包括至少下列步骤:接收从眼跟踪设备收集的指示个体关于第一视觉刺激的视觉注视的第一数据集,其中个体的视觉注视相应于在第一视觉刺激中的至少一个空间感兴趣区;接收从眼跟踪设备收集的指示个体关于第二视觉刺激的视觉注视的第二数据集,其中个体的视觉注视相应于在第二视觉刺激中的至少一个空间感兴趣区,以及其中在第一数据集被收集时的第一会话之后执行的第二会话期间收集第二数据集;经由在处理器上执行的软件产生第一数据集和第二数据集的表示,其中该表示展示关于至少一个空间感兴趣区的视觉注视;以及经由在处理器上执行的软件基于第一数据集和第二数据集的表示来计算个体从第一会话到第二会话的视觉注视中的变化或变化速率,其中个体从第一会话到第二会话的视觉注视中的变化或变化速率是发育、认知、社交或心理残疾或能力的标记。

[0010] 根据额外的实施方式,本公开涉及用于基于个体在至少两个会话期间随着时间的过去的视觉注视的变化或变化速率来评估、监控或诊断发育、认知、社交或心理残疾或能力的系统、方法和设备。通常,这些方法包括至少下列步骤:在第一会话期间将个体定位在数据收集装置中,该装置具有用于向个体显示刺激的显示设备和用于响应于由显示设备显示的刺激而检测个体的视觉注视的传感器,其中个体位于在数据收集装置中的相对于显示设备和传感器的允许眼运动数据的收集的定向中;在第一会话期间,在显示设备上向个体引起第一视觉刺激的显示;从传感器接收指示个体关于所显示的第一视觉刺激的视觉注视的第一眼运动数据;在第二会话期间将个体定位在数据收集装置中;在第二会话期间,在显示设备上向个体引起第二视觉刺激的显示;从传感器接收指示个体关于所显示的第二视觉刺激的视觉注视的第二眼运动数据;经由在处理器上执行的软件产生第一眼运动数据和第二眼运动数据的表示,其中该表示展示个体从第一会话到第二会话的视觉注视中的变化或变化速率;经由在处理器上执行的软件获取对照组关于所显示的第一视觉刺激和所显示的第二视觉刺激的视觉注视中的变化或变化速率的比较表示;以及经由在处理器上执行的软件比较个体的视觉注视中的变化或变化速率与对照组的视觉注视中的变化或变化速率以确定个体的视觉注视中的变化或变化速率是否落在对照组的视觉注视中的变化或变化速率

的预定范围之外,并从而指示个体具有发育、认知、社交或心理残疾或能力的可能性。

[0011] 根据某些实施方式,本公开涉及用于基于个体在多个会话期间随着时间的过去的视觉注视的变化或变化速率来评估、监控或诊断发育、认知、社交或心理障碍的系统、方法和设备。通常,这些方法包括至少下列步骤:(a)在会话期间将个体定位在数据收集装置中,该装置具有用于向个体显示刺激的显示设备和用于响应于由显示设备显示的刺激而检测个体的视觉注视的眼跟踪设备,其中个体位于在数据收集装置中的相对于显示设备和眼跟踪设备的允许眼运动数据的收集的定向中;(b)在该会话期间,在显示设备上向个体引起校准图像的显示,其中校准图像用于为了校准个体的视觉注视的目的而引起个体对与在显示设备上的校准图像相关的空间感兴趣区的注意;(c)在会话期间和在显示设备上向个体引起校准图像的显示之后,在显示设备上向个体引起视听刺激的显示,其中视听刺激包括演员扮演护理者的至少一个场景;(d)响应于向个体引起视听刺激的显示,从眼跟踪设备接收指示个体关于在所显示的视觉刺激中与扮演护理者的演员的眼睛相关的特定空间感兴趣区的视觉注视的眼运动数据;(e)对在个体的生命的前24个月内的多个会话重复步骤a-d,其中每个会话分开至少大约一个月;(f)当完成步骤a-e时,经由在处理器上执行的软件在多个会话内产生所接收的眼运动数据的表示,其中该表示展示个体在多个会话内的视觉注视中的变化或变化速率;(g)经由在处理器上执行的软件获取对照组关于可比较的多个会话的视觉注视中的变化或变化速率的比较表示;以及(h)经由在处理器上执行的软件比较个体的视觉注视中的变化或变化速率与对照组的视觉注视中的变化或变化速率以确定个体的视觉注视中的变化或变化速率是否落在对照组的视觉注视中的变化或变化速率的预定范围之外,并从而指示个体具有发育、认知、社交或心理障碍的可能性。

[0012] 根据一些方面,个体的视觉注视中的变化包括与所显示的第二视觉刺激比较的个体关于所显示的第一视觉刺激的视觉注视中的下降。根据另外的方面,与所显示的第二视觉刺激比较的个体关于所显示的第一视觉刺激的视觉注视中的变化包括在统计上与在个体的对照组中测量的视觉注视中的变化不同的视觉注视中的变化。根据某些实施方式,视觉注视中的变化包括等于或大于在对照组的视觉注视中的平均变化的标准错误的1.96倍的视觉注视中的偏差。

[0013] 根据某些方面,第一眼运动数据和第二眼运动数据包括指示个体关于在所显示的第一视觉刺激和所显示的第二视觉刺激中的一个或多个感兴趣区的视觉注视的视觉注视数据。在一个方面中,在空间上预先规定一个或多个感兴趣区。在另外的方面中,一个或多个感兴趣区包括视觉空间的一个或多个分立区。在又一些另外的方面中,以按95%统计置信度等于第一眼运动数据或第二眼运动数据的最低可分辨精度的至少两倍的视角的度数来测量视觉空间的一个或多个分立区。

[0014] 根据一些方面,比较第一眼运动数据与第二眼运动数据的步骤还包括经由在处理器上执行的软件产生个体关于在所显示的第一视觉刺激和所显示的第二视觉刺激中的一个或多个感兴趣区的视觉注视的图形表示。在一些方面中,个体的视觉注视的图形表示包括关于对照组的方差的一个或多个刻度线标记度量。在某些方面中,方差的刻度线标记度量可包括百分位数、标准偏差或某个其它度量。在另外的方面中,在视觉注视中的变化包括在个体关于一个或多个感兴趣区的空间视觉注视中的下降。

[0015] 根据一些方面,视觉刺激(例如第一视觉刺激和/或第二视觉刺激)包括静态视觉

刺激、动态视觉刺激、预先记录的视觉刺激、预先记录的视听刺激、现场视觉刺激、现场视听刺激、二维刺激或三维刺激中的一个或多个。在某些方面中，视觉刺激被标准化用于以大于95%统计置信度引出特定眼运动响应。在另外的方面中，视觉刺激以大于95%统计置信度引出对分立空间-时间位置的眼运动响应。在又一些另外的方面中，视觉刺激具有等于个体的最小眼运动注视持续时间的至少一半的可测量的显现持续时间。在某些方面中，可以以毫秒或某个其它相关时间度量来测量最小眼运动注视。在一些方面中，第一视觉刺激与第二视觉刺激相同，而在其它方面中，第一视觉刺激与第二视觉刺激不同。

[0016] 在一些方面中，数据收集装置特别适合于年龄小于24个月的个体。在某些方面中，数据收集装置特别是适合于年龄小于6个月的个体。在一些方面中，数据收集装置包括用于在相对于显示设备和传感器的定向中使个体就座和限制个体的支承设备。在另外的方面中，数据收集装置包括支承设备，其用于相对于显示设备线性地定位个体，使得从显示设备到个体的眼睛的线性距离被最小化，而眼运动传感器的可用动态焦点范围被最大化。在又一些另外的方面中，线性距离在大约40-80cm的范围内，且其中可用动态焦点范围是大约50-70cm。

[0017] 根据一些方面，数据收集装置包括支承设备，其用于将个体的头和眼睛旋转地定位在相对于显示器的旋转位置上，使得在不眨眼时眼睑间隔在最宽物理距离处被最大化，而眼睑对角膜的闭合被最小化或消除。在某些方面中，个体的头相对于显示设备的旋转位置在大约0-24度的范围内向前和向下倾斜。在数据收集装置的一些方面中，传感器包括眼跟踪设备。在额外的方面中，将个体定位在数据收集装置中的步骤还包括将个体的眼睛定位成离显示设备和传感器大约60cm，将个体的头定位在大约12度下向前和向下倾斜的角度下，以及使数据收集装置的头和颈部支持器稳定以维持位置。

[0018] 在一些方面中，当至少两个会话被进行时，第一会话和第二会话出现在个体的下列年龄中的两个处：2个月、3个月、4个月、5个月、6个月、9个月、12个月、15个月、18个月和24个月。在某些方面中，第一会话和第二会话分开预定的时间段，其可以是至少一个日历月。

[0019] 根据一些方面，有清理眼运动数据以基于不足的数据收集和/或劣质数据移除劣质数据点的步骤。根据某些方面，不足的数据收集的解釋可由下列项中的一个或多个组成：用于设置朝向刺激的视觉注视的最小百分比的静态阈值、用于设置朝向刺激的视觉注视的最小百分比的模糊逻辑或适应阈值、用于设置背离刺激的视觉注视的最小百分比的静态阈值、用于设置背离刺激的视觉注视的最小百分比的模糊逻辑或适应阈值。根据另外的方面，劣质数据的解釋可由下列项中的一个或多个组成：劣质校准精度的静态阈值、劣质校准精度的模糊逻辑或适应阈值、在注视眼运动期间低信噪比的静态阈值、在注视眼运动期间低信噪比的模糊逻辑或适应阈值、头运动非自然信号与眼运动信号之比的静态阈值、头运动非自然信号与眼运动信号之比的模糊逻辑或适应阈值。在又一些另外的方面中，在注视眼运动期间信噪比的一个解釋可被量化为在一个或多个眼运动注视中在相对于测量平均注视位置的注视位置上的测量方差。

[0020] 本领域中的技术人员在审阅本公开之后会想到这些实施方式和方面的变化和修改。可在任何组合和子组合(包括多个相关的组合和子组合)中实现前述特征和方面与本文所述的一个或多个其它特征。本文所述或所示的各种特征——包括其部件——可组合或集成在其它系统中。而且，可省略或不实现某些特征。

[0021] 附图的简要说明

[0022] 当考虑结合附图理解的下面的详细描述时,前述和其它目的和优点将明显,其中相似的参考符号始终指相似的部件,以及其中:

[0023] 图1示出根据本公开的某些实施方式的包括用于输送诊断或规定结果的设备和支持数据基础设施的例证性系统的方框图;

[0024] 图2示出根据本公开的某些实施方式的用于受验对象中的发育或认知疾病的评估、筛选、监控或诊断的例证性设备的分别前透视图和后透视图;

[0025] 图3A到3F示出根据本公开的某些实施方式的图2的设备的可选实施方式的透视图;

[0026] 图4示出根据本公开的某些实施方式的用于数据收集的例证性流程图;

[0027] 图5A到5L示出根据本公开的某些实施方式的在某些数据收集过程期间被显现给操作员的一系列例证性显示屏;

[0028] 图6示出根据本公开的某些实施方式的具有用于校准眼跟踪数据的计算机实现的功能的例证性流程图;

[0029] 图7示出根据本公开的某些实施方式的具有用于验证眼跟踪数据的计算机实现的功能的例证性流程图;

[0030] 图8示出根据本公开的某些实施方式的具有用于检测潜在的校准点是否包括注视的计算机实现的功能的例证性流程图;

[0031] 图9和10示出根据本公开的某些实施方式的基于计算机实现的功能和标准的校准不准确性的评估和校正的代表性图像;

[0032] 图11示出根据本公开的某些实施方式的用于传送所收集的数据的例证性系统的方框图;

[0033] 图12示出根据本公开的某些实施方式的用于使用集中式数据库来支持某些数据收集和数据处理和数据分析步骤的例证性流程图;

[0034] 图13示出根据本公开的某些实施方式的用于处理所收集的数据的例证性流程图;

[0035] 图14示出根据本公开的某些实施方式的用于输送数据分析的结果的例证性系统的方框图;

[0036] 图15示出根据本公开的某些实施方式的受验对象相对于其它发育或认知概貌的发育或认知进展的例证性计算机产生的数据表示;

[0037] 图16A示出根据本公开的一个实施方式的示例性数据收集过程的例证性流程图;

[0038] 图16B示出根据本公开的一个实施方式的示例性数据分析过程的例证性流程图;

[0039] 图17A和17B示出根据本公开的一个实施方式的显示典型护理者的示例性刺激帧的例证性截屏;

[0040] 图17C示出根据本公开的一个实施方式的相应于图17A和17B的示例性截屏的示例性感兴趣区;

[0041] 图17D和17E分别示出根据本公开的一个实施方式的具有FDA曲线拟合的实验数据的图形表示,FDA曲线拟合绘制对于有ASD的两个代表性儿童和两个代表性一般发育儿童从2个月一直到24个月年龄在相应的刺激中的“眼”感兴趣区上的测试受验对象的总注视时间的百分比;

[0042] 图18A示出根据本公开的一个实施方式的表示对一般发育儿童的刺激(和在刺激内的某些感兴趣区)的社会视觉参与的示例性生长曲线;

[0043] 图18B示出根据本公开的一个实施方式的表示对以后被诊断有ASD的儿童的刺激(和在刺激内的某些感兴趣区)的社会视觉参与的示例性生长曲线;

[0044] 图18C示出根据本公开的一个实施方式的表示在对有ASD的个体中的眼睛的优先注意力中的先天性减小的假设生长曲线;

[0045] 图18D示出根据本公开的一个实施方式的表示在对有ASD的个体中的眼睛的优先注意力中的实际减小的对照生长曲线;

[0046] 图18E、18F、18G和18H示出根据本公开的一个实施方式的对于某些测试受验对象分别在对眼睛、嘴、身体和物体区的注视中的纵向变化的图形表示;

[0047] 图19A示出根据本公开的一个实施方式的在2和6个月年龄之间的实验组的眼注视的水平个体生长曲线的曲线图;

[0048] 图19B示出根据本公开的一个实施方式的在2和6个月年龄之间的实验组的眼注视中的变化的曲线;

[0049] 图19C示出根据本公开的一个实施方式的对于一个实验测试组在注视中变化数据的分布中的组间重叠的程度的曲线;

[0050] 图19D-19E示出根据本公开的一个实施方式的对于一个实验测试组眼注视和在注视中变化数据的个体轨迹的LOOVE平均和95%预测间隔的曲线;

[0051] 图19F-19L示出根据本公开的一个实施方式的对于一个实验测试组在注视中变化数据中的组间重叠的程度的曲线;

[0052] 图19M示出根据本公开的一个实施方式的对于一个实验测试组在眼睛和身体注视中的变化的联合分布的曲线;

[0053] 图19N示出根据本公开的一个实施方式的对于一个实验测试组在眼睛和身体注视中的变化的验证的曲线;

[0054] 图20A-20C示出根据本公开的一个实施方式的说明对于一个实验测试组在2-6个月的个体之间的视觉注视相对于受动性的结果水平的曲线;

[0055] 图20D示出根据本公开的一个实施方式的对于一个实验测试组眼注视如何随着按照年龄的结果(按照HLM)的明显交互作用在所有结果组当中对称地变化的曲线;

[0056] 图20E示出根据本公开的一个实施方式的在眼睛和身体注视中的变化的单独结果(相对于在刺激中所示的人的眼睛和身体感兴趣区)的跨社交能力到残疾的全谱系的维度曲线;

[0057] 图21A示出根据本公开的一个实施方式的说明在有ASD的儿童中对刺激中的演员的眼睛的注视的总体平均值的曲线,其绘制有指示具有正主成分一(PC1)分数或负PC1分数的个体轨迹的方向的线;

[0058] 图21B示出根据本公开的一个实施方式的说明社交残疾(如由ADOS社会影响所度量的)的结果水平与在眼注视中的下降(被度量为眼PC1分数)的关系的曲线;

[0059] 图21C示出根据本公开的一个实施方式的使用纵向数据的子集说明社交残疾的结果水平与在眼注视中的下降的关系的一系列曲线;

[0060] 图22A-22C示出根据本公开的一个实施方式的说明对于一个实验测试组在前6个

月中收集的原始眼注视数据的曲线；

[0061] 图22D-22F示出根据本公开的一个实施方式的说明对于一个实验测试组在前6个月中收集的原始嘴注视数据的曲线；

[0062] 图22G-22I示出根据本公开的一个实施方式的说明对于一个实验测试组在前6个月中收集的原始身体注视数据的曲线；

[0063] 图22J-22L示出根据本公开的一个实施方式的说明对于一个实验测试组在前6个月中收集的原始物体注视数据的曲线；

[0064] 图23A-23C示出根据本公开的一个实施方式的说明对于一个实验测试组在2和6个月年龄之间的个体注视所花费的总时间的百分比的数据图的曲线；

[0065] 图23D-23F示出根据本公开的一个实施方式的说明在2和6个月年龄之间的扫视所花费的总时间的百分比的数据图的曲线；

[0066] 图24A、24C、24E和24G示出根据本公开的一个实施方式的说明对于一个实验测试组在一般发育儿童中在2和24个月年龄之间的分别关于演员的眼睛、嘴、身体或物体的视觉注视中的发育变化的数据图；

[0067] 图24B、24D、24F和24H示出根据本公开的一个实施方式的说明对于一个实验测试组在一般发育儿童中在2和24个月年龄之间的分别关于演员的眼睛、嘴、身体或物体的注视的具有95%置信度间隔的平均注视曲线的数据图；

[0068] 图25A、25C、25E和25G示出根据本公开的一个实施方式的说明对于一个实验测试组在有ASD的儿童中在2和24个月年龄之间的分别关于演员的眼睛、嘴、身体或物体的视觉注视中的发育变化的数据图；

[0069] 图25B、25D、25F和25H示出根据本公开的一个实施方式的说明对于一个实验测试组在有ASD的儿童中在2和24个月年龄之间的分别关于演员的眼睛、嘴、身体或物体的注视的具有95%置信度间隔的平均注视曲线的数据图；

[0070] 图26A-26M示出根据本公开的一个实施方式的说明对于一个实验测试组在眼睛上的视觉注视中的发育变化相对于受动性的结果水平的曲线；

[0071] 图27A-27D示出根据本公开的一个实施方式的说明对于一个实验测试组具有加上或减去与刺激中的感兴趣区有关的眼注视、嘴注视、身体注视和物体注视的每个主成分函数的效应的由PACE/FDA的平均注视曲线；

[0072] 图28A示出根据本公开的一个实施方式的对于一个实验测试组示出基于用于校准的95%置信度间隔的圆环的校准精度的图形说明；

[0073] 图28B示出根据本公开的一个实施方式的对于一个实验测试组相对于对一般发育儿童的注视目标绘制注视位置的分布的核密度估计。

[0074] 图28C示出根据本公开的一个实施方式的对于一个实验测试组相对于对有ASD的儿童注视目标绘制注视位置的分布的核密度估计。

[0075] 图29A和29B示出根据本公开的一个实施方式的对于一个实验测试组分别对于一般发育儿童和有ASD的儿童视觉参与及其与维度和分类结果的关系的、来自包括2个月的数据与来自不包括2个月的数据对比的生长图。

[0076] 图29C示出根据本公开的一个实施方式的说明第二月数据对在ASD组内的眼注视和症状严重性的结果水平之间的关系的影响的曲线图。

[0077] 图29D示出根据本公开的一个实施方式的说明在组之间的重叠的水平保持随机明显不同,且不明显不同于当2个月数据被包括时计算的曲线的曲线图。

[0078] 详细描述

[0079] 为了提供本文所述的系统、设备和方法的总体理解,将描述某些例证性实施方式。在一些实施方式中(下面更详细地描述),本公开通常涉及用于评估在非常年幼的患者中(例如在生命的前2-6个月内)的发育、认知、社交或心理能力或残疾的风险。虽然在本文特别描述了用于结合收集并分析来自受验对象的眼跟踪数据来使用的用于自闭症谱系障碍(ASD)的评估、筛选、监控或诊断的本文的实施方式和特征,将理解,系统、设备和方法也可应用于其它发育或认知、社交或精神疾病以及其它疾病,包括但不限于表达性和感受性语言发育延迟、非语言发育延迟、智力残疾、已知或未知基因起源的智力残疾、脑外伤、未另行规定的婴儿期疾病(DOI-NOS)、社会交往障碍和自闭症谱系障碍(ASD)以及疾病例如注意力缺陷多动障碍(ADHD)、注意力缺陷障碍(ADD)、创伤后应激障碍(PTSD)、脑震荡、运动损伤和痴呆。当前的系统、设备和方法也可应用于发育、认知、社交或心理能力的测量,例如但不限于在标准到异常范围中的表达性和感受性语言水平、在标准到异常范围中的非语言认知功能以及在标准到异常范围中的社交发育水平。将理解,这样的数据如果不指示障碍的度量则可提供标准化发育的典型性的程度的度量,提供在一般发育中的可变性的指示。此外,下面概述的所有部件和其它特征可彼此以任何适当的方式组合,并可适应和适用于在医疗诊断之外的系统。例如,本公开的交互式视觉刺激可用作治疗工具。此外,所收集的数据可产生受验对象优先专注于的某些类型的视觉刺激的度量。偏好的这样的度量在和不在医疗诊断和治疗的领域中有应用,包括例如广告或其它工业,其中与视觉刺激偏好有关的数据是有意义的。

[0080] 在这个说明书中提到的所有公布物、专利和所公开的专利申请特别通过引用被并入本文。在冲突的情况下,将以本说明书——包括其特定的定义——为准。在整个说明书中,术语“comprise(包括)”或变形例如“comprising”或“comprises”将被理解为暗示规定的整数(或部件)或一组整数(或部件)的包括,但不是任何其它整数(或部件)或一组整数(或部件)的排除。单数形式“a”、“an”和“the”包括复数,除非上下文另外清楚地规定。此外,术语“患者”、“参与者”、“受验对象”和“个体”在整个这个公开中可互换地使用。如在本文使用的,术语“眼注视”和“注视”通常与“视觉注视”同义。视觉注视是用于使关于视网膜的视觉信息稳定的一种眼运动,并通常与看或“注视”显示平面上的点或区的人一致。

[0081] 本文所述的用于检测发育、认知、社交或心理疾病——包括ASD——的系统、设备和方法可与用于处理和分析所收集的眼跟踪数据的其它技术一起使用,这些技术包括例如在2006年2月23日提交的且标题为“System and Method for Quantifying and Mapping Visual Salience”的美国专利号7,922,670、2013年12月11日提交的且标题为“Systems and Methods for Detecting Blink Inhibition as a Marker of Engagement and Perceived Stimulus Salience”的美国专利申请公布号2014/0192325和2014年3月11日提交的且标题为“Systems and Methods for Detection of Cognitive and Developmental Conditions”的美国专利申请号14/205,012中所述的那些技术,这些申请通过引用被全部并入本文。

[0082] 图1示出根据某些实施方式的包括设备100和用于输送诊断或规定结果的支持数

据基础设施的系统10的方框图。如所描绘的,系统10通常分成与数据收集20、数据存储30、数据处理和分析40及数据结果50有关的四个部分(有时在本文也被称为系统)。在某些实施方式中,系统10用于诊断在受验对象或患者中的发育、认知、社交或心理能力或残疾,例如ASD。特别是,系统10允许在相对年幼的年龄——包括初学走路的小孩和年幼至六个月和更年幼的婴儿——的ASD的诊断。特别是,系统、设备和方法可以可靠地收集任何年龄的患者——从新生儿到老年人——的数据,并使用那个所收集的数据用于ASD或其它认知、发育、社交或心理能力或残疾的诊断。通常,系统10收集并随后分析眼跟踪数据以确定受验对象的社交功能的水平。系统10通常是非侵入的。与收集眼跟踪数据相关的过程(也被称为“会话”)可在任何适当数量的时间(例如15分钟)期间运行,并通常涉及相应于图1所示的系统10的四个部分(即数据收集系统20、数据存储系统30、数据处理和分析系统40和数据结果系统50)的四个主要步骤。

[0083] 作为一般概述,从受验对象收集第一眼跟踪数据,同时他或她观看描绘公共社会交互作用(一般二人组合或三人组合交互作用)(数据收集20)的视觉刺激(例如动态视觉刺激,例如电影)。为了数据收集的目的而显示给受验对象的刺激可以是任何适当的视觉图像(不管是静态还是动态的),包括电影或视频以及静止图像或任何其它视觉刺激。将理解,电影或视频仅作为例子被提及,以及任何这样的讨论也适用于其它形式的视觉刺激。按照过程,眼跟踪数据以及任何其它适当的信息(例如受验对象观看的电影的列表)被传送到安全数据库(数据存储器30)。数据库优选地远离设备,以容纳并聚集来自很多设备的所收集的数据,但将认识到,在一些实施方式中,数据库可以是对设备本地的。在那个传送之后,数据再次被传送到中央处理计算机(对数据库和/或设备是本地或远程的),并使用以任何适当的编程语言(例如Matlab)编写的定制软件被处理(数据处理和分析40)。在某些实施方式中和在处理步骤期间,单独受验对象的数据与统计模型或其它相对标准比较。那个比较基于独一无二的受验对象的自己的凝视点在他或她观看的电影期间输出社交功能的度量(例如分数)(数据结果50)。那个分数与预定的划界值或来自统计模型的其它值比较。在一些实施方式中,那个比较的输出是那个受验对象的发育、认知、社交或心理能力或残疾——包括ASD——的诊断以及疾病的严重性水平的确定。在一些实施方式中,受验对象的视觉注视(例如凝视点数据)随着时间的过去(例如在好几个月或更长时间内的重复的会话)被跟踪以确定在视觉注视(其下降可用作发育疾病的标记,特别是在生命的早期)中的变化或变化速率。在一些实施方式中,那个比较的输出是受验对象的语言或非语言认知技能的度量。在一些实施方式中,那个比较的输出是标准化发育的典型性程度的度量,提供在一般发育中的可变性的指示。此外,结果可用于监控被ASD或其它发育、认知、社交或心理疾病影响的受验对象随着时间的过去的治疗的有效性。分析的结果和经处理的文件本身随后被上传到数据库。一般,结果对医师(例如儿科医师或其他医学专业人员)或受验对象的其他护理者变得可用。

[0084] 在一些实施方式中,数据收集系统20包括硬件和软件部件的混合。这些部件一起向受验对象显现视觉和听觉刺激,并收集在时间上对准的眼跟踪数据。用于数据收集的设备100设计成促进正确的受验对象定位(例如相对于受验对象监视器和眼跟踪单元),同时也最小化从受验对象的视场的视觉分心。将参考下面提到的附图来描述用于执行本公开的方法的示例性系统和设备的某些细节。

[0085] 图2示出根据某些实施方式的图1的设备100的分别前和后透视图。设备100通常用于在受验对象中的发育、认知、社交或心理能力或残疾——包括ASD(或某个其它疾病)——的评估、筛选、监控或诊断。在一些实施方式中,为了跨各种表面的有效的移动性,设备100位于轮子或轮脚108的顶部上。代替或除了轮脚108以外,还可使用任何适当的有轮或其它运动促进部件来提供移动性。设备100设计成在轮脚108上穿过标准走廊和门口移动,并优选地具有对所有尺寸和力量的操作员允许可操纵性的重量(例如,大约250磅或更少)。轮脚108可包括当不移动时用于将设备稳固在适当的位置的制动器。

[0086] 设备100还包括受验对象的舒适座椅101(或支承设备),其具有用于在测试期间防止从座椅101非预期地出去的定位或约束系统(例如安全带)。任何适当的支承设备可用于在过程期间使受验对象定位或就座,包括汽车座椅或婴儿和初学走路的小孩的高脚椅或其它类型的支承设备,例如较大的儿童和成人的定制椅子。设备具有用于由测试刺激(包括视觉图像和校准/注视目标)的受验对象观看的监视器或显示设备103以及扬声器或用于播放与测试刺激相关的音频的音频刺激106的其它源。在一些实施方式中,扬声器与监视器集成在一起,虽然部件可单独地被提供。监视器的位置可相对于监视器的任何轴是可调节的(例如垂直调节、水平调节和朝着或远离受验对象的调节)。

[0087] 如所示,设备100还包括用于响应于由显示设备103显示的刺激而检测受验对象的眼运动的眼跟踪单元、设备或传感器104、操作员控件110和用于受验对象的足够视觉分离而防止在受验对象的视场中分心的挡板或隔板107。操作员控件110连同允许操作员在整个过程中经由来自视频摄像机105的馈送视频来观察受验对象的操作员监视器或显示设备109一起被提供,馈送视频显示受验对象并显示在操作员监视器109上。因此,在一些实施方式中,操作员可位于远离受验对象处(例如在同一房间的不同部分中或在完全不同的房间中)。设备100设置有用于眼跟踪收集和刺激显现的控制计算机111和用于给设备100的部件供电的功率供应单元112。设备100可配置成通过直接插入或无线连接来连接到在医师的办公室或诊所的网络。在某些实施方式中,设备100只允许外发数据通信以防止恶意软件的引入。在一些实施方式中,可使用支承上面讨论的设备的各种部件的壳体或框架结构来形成设备100。

[0088] 设备100的支承设备或座椅101可以是可调节的以将受验对象定位在相对于显示设备103和眼跟踪传感器104的允许眼运动数据的收集的定向中。而且,座椅101一旦被定位就可将受验对象限制在那个特定的定向中。这允许座椅在可重复的位置上操作(不管是从一个受验对象到另一受验对象还是对于对同一受验对象的多个会话)。例如,在一些实施方式中,设备100在两个模式(“婴儿模式”和“初学走路的小孩模式”)中操作,使得监视器103和座椅101的定向可适应初学走路的小孩(其像成人一样更喜欢直立地坐着)和婴儿(其更喜欢斜倚)。在图1的数据收集系统20的插图15中示出婴儿或初学走路的小孩/成人的双重位置。因为有可被使用且从一个受验对象到另一受验对象可重复的很多可能的位置,将理解,座椅可具有任何适当数量的“模式”,并可进一步是可定位的/可调节的。例如,设备100的实施方式具有也可用于相对于显示设备103和眼跟踪单元为受验对象定方向的受验对象进入/出来的转台机构102。

[0089] 图2的设备100可用于上面概述的数据收集20,使得(1)受验对象坐在显示屏(例如计算机监视器)的前方,变化的动态视频和其它刺激可为受验对象播放,(2)操作员能够控

制软件,其(a)将眼跟踪单元校准到受验对象,(b)验证校准是准确的,以及(c)从受验对象收集眼跟踪数据,当他或她观看动态视频或其它视觉刺激时。在通常称为“数据收集”的过程的这个部分之后,受验对象的数据可传送到安全数据库。数据库优选地远离设备以容纳并聚集来自很多设备的所收集的数据,但将认识到,在一些实施方式中,数据库可以是对设备本地的。在一些实施方式中,由数据库对所收集的数据的接收发起自动软件实现的处理和分析过程,其中受验对象的单独数据与以前从历史眼跟踪数据产生的眼跟踪数据的模型比较。比较的结果是受验对象的发育机能的诊断和/或规定度量。在其它实施方式中,所收集的数据被比较,在多个会话内(和在预定时间段内)对给定受验对象被复查以识别在视觉注视中的潜在变化(例如在视觉注视中的下降)。那些结果可浓缩成诊断报告用于由受验对象的医师使用。

[0090] 通常,设备操作员(例如医学助理或其他医学专业人员)只需要最少的培训来操作设备。设备设计成允许在显示设备(例如图2的显示设备103)前方的受验对象的可重复的正确定位。在将操作员和受验对象的信息输入到在设备上运行的定制软件平台内时,软件选择年龄特定刺激(例如电影)并指示操作员在正确的定向上将显示设备定位在受验对象前方。然后,校准过程被执行以将受验对象校准到眼跟踪设备(例如图2的眼跟踪设备104)。在有效的校准(由软件确定)之后,软件通过选择经由显示设备为受验对象播放的视频来开始数据收集过程,且原始眼跟踪数据(来自响应于预定电影或其它视觉刺激而移动他或她的眼睛的受验对象)被收集。与刺激(例如由受验对象观看的刺激的列表)有关的眼跟踪数据和信息都接着被传送到安全数据库用于处理。

[0091] 显示给受验对象的电影可取决于受验对象的年龄。在一些实施方式中,设备测量受验对象(位于座椅中)看演员的眼睛、嘴或身体或其它预定感兴趣区所花费的注视时间的量和受验对象看视频中的背景区域所花费的时间的量。经由显示设备显示给受验对象的视频场景可描绘社会交互作用的场景(例如直接看到摄像机内、试图吸引例如观看的受验对象的演员、或儿童玩耍的场景)。在一些实施方式中,视频场景可包括其它适当的刺激,包括例如动画和优先观看任务。注视时间相对于在视频中的特定空间位置的度量可与受验对象的社交和/或认知发育的水平有关。例如,在年龄12-15个月之间的儿童显示增加的嘴注视,并在眼睛和嘴注视之间交替,作为他们的语言发育的发育阶段的结果。作为另一例子,在由受验对象关于在视频中的演员的眼睛随着时间的过去的视觉注视中的下降可以是在受验对象中的ASD或另一发育疾病的指示器。

[0092] 为了发育、认知、社交或心理能力或残疾——包括ASD——的诊断和监控,执行受验对象的观看模式(在所显示的电影期间和跨多个观看会话)的分析。在这个数据收集期间,系统向受验对象周期性地显示校准或注视目标(其可以是动画的)。这些数据以后用于验证精度。测试方法取决于醒着并看屏幕的受验对象。在校准以及数据收集过程期间,预定电影和/或其它视觉刺激经由显示设备被显现给受验对象。这些电影和/或其它视觉刺激可包括进行手/脸/身体运动的人或动画演员。

[0093] 任何适当的眼跟踪单元和相关软件可与本公开的系统、设备和方法一起使用。例如,可使用各种市场上可买到的眼跟踪单元,包括在市场上从SensoMotoric Instruments(例如型号RED-m)、ISCAN有限公司(例如型号RK-464)和Tobii Technology(例如型号X60)可买到的那些眼跟踪单元或来自其它制造商的任何其它适当的眼跟踪单元。在某些实施方

式中,主软件代码例如由本文公开的系统、设备和方法的申请人开发的主软件代码用于监督或控制眼跟踪软件的步骤,并此外用于执行其它功能。这样的功能的例子包括向操作员显现显示受验对象的名字、出生日期等、与显示给受验对象的刺激(例如电影)有关的信息等的界面。在一些实施方式中,主软件代码经由软件开发工具箱(SDK)与眼跟踪软件通过接口连接。

[0094] 根据一些实施方式,便于诊断测试会话的计算机是具有高处理能力的专用计算机(例如由于在测试过程中涉及的视频的相对高的量)。眼跟踪数据由计算机收集并存储在数据文件(例如作为.idf数据)中,数据文件然后经由安全网络连接从医师的办公室传输到中央数据库和处理计算机用于分析。在处理设施处,可通过分析与从历史数据创建的模型(例如使用以前从已知有ASD或其它发育、认知、社交或心理疾病的受验对象以及还有健康对照组接收的数据)有关的眼跟踪数据(从在医师的办公室处测试的受验对象接收)来执行数据的离线分析。然而如在整个这个公开中讨论的,将理解,在一些实施方式中,处理和分析步骤可在会话期间由对设备本地的计算机执行。

[0095] 有可对设备100做出而不影响眼跟踪数据被收集、存储、分析和处理的方式的很多可能的修改或变更。在每种情况下,已修改或变更的设备提供数据收集和正确的受验对象定位(例如相对于受验对象监视器和眼跟踪单元),同时也最小化从受验对象的视场的视觉分心。图3A到3F显示图2的设备100的可选实施方式(A)到(F)的透视图。例如在一些实施方式中,设备是静止的(即,设备不是移动的)。设备可永久或半永久地固定到地板(例如在使用中固定在适当的位置上),或设备可以不包括轮脚或轮子,且设备的重量因此将它保持在适当的位置上。如在图3A到3E所示的,相应的设备不包括轮脚或轮子。在一些实施方式中,支承设备(例如图2的座椅101)可从其相应的设备(不管设备本身是移动的还是静止的)可分离。例如,受验对象所位于的座椅可以是经由滚动机构可滑动地可调节的。如图3E所示,设备240是静止的,但支承设备242是移动的。作为另一例子,在图3F中,设备250是移动的,且支承设备252也是移动的。

[0096] 根据某些实施方式,本公开的任何设备——包括上面在图3A到3F中讨论的那些设备——可包括(1)可根据受验对象的年龄来调节的受验对象的座椅,(2)用于朝着或远离设备旋转座椅的机构,(3)用于给受验对象显示电影或其它视觉刺激的显示设备(其可手动地或使用电机针对变化的受验对象高度被调节),(4)将摄像机聚焦在受验对象的眼睛上并用安全量的红外或其它电磁能来照亮它们的眼跟踪单元,(5)操作员使用来监控受验对象的一般健康和依从性的摄像机,(6)产生声音的一个或多个扬声器,(7)用于定位显示设备、眼跟踪单元和任何其它部件的机械系统(可选地,电力地驱动),(8)具有制动器的转台轮脚,(9)操作设备的操作员的监控器(例如触摸屏),(10)操作员的键盘和鼠标,(11)具有定制软件的控制计算机,(12)用于将功率输送到设备的各种部件的电源,以及(13)将所有部件保持在一起的焊接的、装有护套的机械框架。

[0097] 在一些实施方式中,上述部件(1)-(13)在公共参考系(例如上面提到的焊接的、装有护套的机械框架或任何其它适当的壳体或外壳)中对齐,使得它们可以一起被定位或运输。这个参考系可以是静态的定制设计的金属支承结构。在一些实施方式中,金属支承结构包括垂直、水平和/或有角度地布置成产生支承框架和测试区的焊接的管状构件;座椅位于测试区内部,受验对象位于极接近显示设备处但被挡板或隔板保护而免受最外部的分心。

设备的操作员可站在一个位置上的构架外部,以便经由操作员计算机监视受验对象,并通过监控摄像机来观察受验对象。受验对象(位于支承设备上)优选地不能看到操作员,因为受验对象的视野被隔板阻挡。隔板可由容易清洁并热模塑到金属框架的塑料状材料形成。如例如在图3A到3F中所示的,设备具有支承相应设备的全部或一些部件的框架。

[0098] 图4示出根据某些实施方式的用于数据收集的流程图300。在一些实施方式中,使用以本公开的任何设备例如图2的设备100实现的定制开发的软件应用来实现数据收集。过程的某些步骤是计算机实现的功能,其在与操作所公开的设备的计算机(例如图2的计算机111)相关的软件代码中实现。图5A到5L示出根据某些实施方式在数据收集期间显现给操作员(例如经由图2的操作员监视器109)并连同过程300的步骤的讨论一起被提及的一系列显示屏。将理解,本公开的流程图的步骤仅仅是例证性的。可修改、省略或重新布置流程图的任何步骤,可组合两个或多个步骤或可添加任何额外的步骤,而不偏离本公开的范围。

[0099] 在某些实施方式中,定制开发的软件应用使设备操作员能够(a)使测试过程与特定的受验对象相关,(b)将眼跟踪数据收集设备校准到受验对象,(c)在受验对象刺激监视器和扬声器上显现视频和音频刺激,以及(d)从受验对象收集如与视觉和听觉刺激有关的眼跟踪数据(例如凝视的x、y坐标)。在一些实施方式中,在会话结束时,所收集的数据被传送到中央数据库(例如图12的过程1000)用于进一步的处理和分析(例如图13的过程1050)。

[0100] 过程300在步骤302开始,其中操作员信息被输入(例如经由图2的操作员控件110)。信息可以是允许操作员的识别的任何适当的信息。例如,可记录操作员的名和姓。为了登录到系统内以及识别操作员的目的,名和姓可与用户名相关。在一些实施方式中,操作员信息在数据库(例如图1的数据库35)中被查询以监控站点利用率和操作员相关的数据质量变化(虽然这被预期是低的)。如图5A所示,显示屏400a包括允许操作员使用用户名和密码登录到系统内的覆盖层460。显示器400a还包括具有在整个会话中可用来浏览会话的部分或控制会话的其它功能的各种按钮(例如动画、取消上次操作、下一电影、在活动中的电影、音量、结束会话、退出)的横幅条410。在显示器400a的底部处还显现与可当前在会话中的应用的特定模式可采用的功能有关的上下文按钮450(例如播放下一目标、看目标!、返回电影!) (例如显示器400a具有与显示器400j中的上下文按钮不同的上下文按钮450)。

[0101] 在步骤304,输入受验对象信息。该信息可以是允许受验对象的识别的任何适当的信息和对数据处理和分析的目的相关的任何其它信息。例如,可输入受验对象的名和姓、出生日期、性别和主要语言。受验对象信息用于将给定会话的数据链接到数据库中的单独记录。如图5B所示,显示屏400b包括允许操作员将受验对象信息输入到各种字段——包括上面讨论的那些字段——内的覆盖层462。也在覆盖层462内示出的是允许根据与相应的受验对象相关的会话对在数据库中的所收集的数据编索引的“会话ID”。

[0102] 在步骤306,在监视器上播放年龄适当的或年龄特定的刺激(例如电影)。这个显示器将受验对象的注意力吸引到监视器(例如图2的显示设备103)并允许操作员或受验对象的护理者在步骤308将椅子中的受验对象拴紧。在某些实施方式中,应用指示操作员(a)基于受验对象的年龄来调节监视器和椅子角度,(b)将受验对象放置在椅子中并牢固地拴紧安全带,以及(c)确认眼跟踪器可识别受验对象的眼睛。如图5C所示,显示屏400c包括用于观察受验对象的位置(使用视频窗口466)并确认受验对象的眼睛由眼跟踪器识别(使用视频窗口468)的覆盖层464。视频窗口466示出受验对象的视频馈给并描绘注视对象相对于受

验对象的位置被显示的位置。视频窗口468显示受验对象的眼睛是否由眼跟踪器识别,并提供关于当前位置等级的反馈(要素468a和468b)。在一些实施方式中,位置等级是颜色编码的,以代表良好、中等或差的位置。

[0103] 在步骤310,眼跟踪系统被校准到受验对象。操作员经由摄像机馈给来维持受验对象的恒定视觉监控。在某些实施方式中,当也被称为注视目标的校准目标被显现给受验对象时,操作员和眼跟踪单元(例如图2的眼跟踪单元104)都确认受验对象正注视。目标反射性地捕获受验对象的注意力,并导致朝着已知目标位置的扫视和在已知目标位置上的注视。目标将注视可靠地引到有限位置;例如,跨越小于0.5度的视角的径向对称目标。其它例子包括同心模式、形状或收缩刺激,其即使最初在尺寸上较大,也将注视可靠地引到固定目标位置。如图5D所示,显示屏400d包括示出操作员维持受验对象的恒定视觉监控的视频窗口440,该受验对象经由在窗口420中的摄像机馈给被监控。在窗口420中的摄像机馈给之上的覆盖层是随后被显现给受验对象的校准目标或注视目标的位置。操作员可通过看视频窗口420来在视觉上确认受验对象正注视所显示的目标,并接着使用输入设备手动地指示所观察的注视。视频窗口430具有覆盖在描绘来自眼跟踪设备的信息的馈给之上的覆盖层。任何适当的图标可用作校准或注视目标,且目标可以是静态的或动态的。例如,如在图5E的显示器400E中所示的,来自横幅条410的“动画”按钮的选择导致可用作注视目标的可能动画的列表。动态或动画注视目标可由受验对象反射性地引起外生提示,而不需要操作员的口头调解或指令。例如,操作员不需要给出看动态模板的指令,因为目标本身捕获受验对象的注意力。

[0104] 在步骤312,连续的(x,y)凝视坐标从眼跟踪设备(例如图2的眼跟踪设备104)输出。在朝着校准目标的足够数量的注视被配准之后,(x,y)凝视位置坐标的连续流例如在120Hz或任何其它适当的速率下输出。如在图5F中所示的,显示器400F包括在眼跟踪视频窗口440中的凝视位置坐标442。当受验对象继续看显示设备(在刺激的显示之前、期间或之后)时,眼跟踪设备输出连续的凝视位置坐标用于以后的数据处理和分析。如通常在本文讨论的,可依据凝视点数据(或凝视位置坐标)、即受验对象正看的空间位置来定义受验对象的视觉注视。

[0105] 可经由视觉刺激的显现来评估所收集的眼跟踪数据的准确性,视觉刺激反射性地捕获注意力并导致朝着已知目标位置的扫视和在已知目标位置上的凝视。目标可靠地将注视引到有限位置;例如,跨越小于0.5度的视角的径向对称目标。其它例子包括同心模式、形状或收缩刺激,其即使最初在尺寸上较大,也将注视可靠地引到固定目标位置。这样的刺激可在具有头约束的数据收集下被测试,以确保它们可靠地在理想测试情况下引出注视;然后它们的使用可扩展以包括非头约束的数据收集。

[0106] 为了确保所收集的数据是准确的,在步骤314,验证眼跟踪校准。紧接着在初始校准之后,这个步骤可出现,或在刺激被显现给受验对象之后(例如在几个电影被放映之后),这个步骤可出现。在一些实施方式中,额外的注视目标被显示到受验对象,且所输出的眼跟踪数据与已知的目标位置比较以评估数据精度。如果数据质量不够,则软件应用可指示操作员再次校准。例如,如在图5G的显示器400g中所示的,小于三个(或五个)目标被验证且操作员被指示尝试两点校准或结束会话。如在图5H的例证性显示器400h中所示的,五个目标中的四个被验证且操作员被指示尝试验证剩余点或继续进行(或继续)刺激的显示。如在图

5I的例证性显示器400i中所示的,五个目标中的五个被验证且操作员被指示继续进行数据收集。将理解,任何适当数量的目标可被显示并用于眼跟踪设备的校准和/或验证。例如在一些实施方式中,两点校准和验证可用于可靠的眼跟踪数据的收集。

[0107] 在步骤316,将刺激显示给对象,并记录凝视坐标流。在某些实施方式中,凝视坐标流包括在给定频率(例如60Hz、120Hz、512Hz、1000Hz或任何其它适当的频率)下采样的数据,其指示在给定的一段时间(例如视觉刺激的持续时间)期间受验对象相对于显示器(图2的显示器103)的即时凝视位置坐标。在成功的验证(在步骤314)之后,刺激(例如描绘公共二人组合和三人组合社会交互作用的电影)被显现给受验对象。与刺激显现在时间上结合来记录凝视位置坐标。例如,如在图5J的显示器400j中所示的,窗口470指示当前的“在活动中的电影”和“下一电影”被显示给受验对象。另一窗口472具有关于当前会话的信息,包括百分比完成472a、过去的时间472b、所放映的电影的数量472c和验证的点的数量472d。如前面提到的上下文按钮450不同于在更早的显示器中显示的那些上下文按钮,并给予操作员跳到下一电影以及指示电影的数量直到下一校准检查为止的选项。如上面关于步骤314讨论的,紧接着在初始校准之后,眼跟踪校准的验证可出现,和/或在刺激被显现给受验对象之后,验证可出现。在图5K的显示器400k中,在将刺激显现给受验对象之后(在这种情况下,在九个电影被放映之后),执行校准检查。显示包括与上面关于图5F讨论的窗口类似的窗口的覆盖层480。上下文按钮450指示当前活动的目标是“右上”目标。

[0108] 在步骤318,当足够的被收集数据或如果受验对象变得烦躁或否则不合作(例如假定受验对象常常是年幼的儿童、初学走路的小孩和婴儿),会话结束。过程结束的原因可被记录,且操作员被指示移除受验对象(或让受验对象的护理者移除受验对象)。如在图5L的显示器400l中所示的,产生覆盖层490,其问操作员几个问题,包括会话结束的原因和对在会话期间的各种事件的等级的调查表。还示出当前会话的各种统计的概述492,包括所满足的数据要求的百分比、过去的时间、所放映的电影、所示校准检查和所验证的校准目标的数量。可显示与会话有关的任何其它适当的度量。

[0109] 根据某些实施方式,本文所述的系统、设备和方法不需要口头调解来指示受验对象关于在给定会话期间做什么。也就是说,眼跟踪系统不需要可遵循指导以便收集有意义的数据的顺从的人。为了记录有意义的数据而没有口头调解,系统、设备和方法可依赖于视觉注意力的反射性或外生提示(不管是用于校准、校准的验证还是其它视觉刺激的显示),并可使用自然刺激(即真实世界社会交互作用的视频场景)或准自然刺激(例如视频动画)来收集数据并最终给出诊断。自然和准自然刺激是有效的,因为即使受验对象不或不能遵循指导,刺激(例如视频)也自然地得到受验对象的注意,且有意义的可被记录数据。因此,受验对象不需要知道眼跟踪数据被收集,使那个眼跟踪数据被收集。

[0110] 存在可根据本公开的实施方式来执行校准的几种方式。图6示出根据某些实施方式的具有用于校准眼跟踪数据的计算机实现的功能的流程图。可从不能遵循口头指令(例如由于年龄或机能的认知水平)的受验对象得到正确的校准。过程500允许操作员自行决定何时显示刺激以吸引受验对象的注意力。本公开的眼跟踪系统、设备和方法因此对这些群体是有效的,因为基于这样的操作员自行处理,只要受验对象跟随以预先规定的持续时间和定时出现的一组目标刺激(虽然在一些实施方式中,可以用这种方式得到校准),校准就不需要被得到。在一些实施方式中,可执行过程500的校准步骤作为图4的步骤310的部分。

[0111] 当开始校准过程500时且在一些实施方式中,在步骤510为受验对象显示减敏电影。在减敏电影的显示期间通常不记录数据;替代地,电影被显示以得到受验对象的注意。电影可由受验对象反射性地引起外生提示,而不需要操作员的口头调解或指示。例如,操作员不需要给出看显示设备(例如图2的显示设备103)的指示,因为电影本身捕获受验对象的注意力。当受验对象是专注的时,在步骤520显示校准或注视目标。校准或注视目标反射性地捕获受验对象的注意力并导致朝着已知目标位置的扫视和在已知目标位置上的注视。目标将注视可靠地引到有限位置;例如,跨越小于0.5度的视角的径向对称目标。其它例子包括同心模式、形状或收缩刺激,其即使最初在尺寸上较大,也将注视可靠地引到固定目标位置。

[0112] 在一些实施方式中,当受验对象被操作员观察为看目标(步骤522)时,操作员使用输入设备(例如通过按下“接受点”按钮)手动地指示(步骤524)观察到的注视。如果受验对象不看目标,则操作员可继续显示目标或引起另一减敏电影的显示。在某些实施方式中,不是或除了操作员手动地接受受验对象正看校准目标以外,设备(例如设备100)还包括能够自动确定受验对象正看目标(例如识别在目标周围的预定空间区内的凝视)的软件或其它逻辑。在步骤530,眼跟踪器(例如图2的眼跟踪设备104)确定注视是否被检测到。如果没有注视被检测到,则操作员可允许目标的连续显示并试图再次接受目标,或过程500可被指示返回到步骤510,且为受验对象再次显示减敏电影。如果检测到注视,则在步骤540,确定所有点是否都被校准。可在本公开的校准步骤中使用任何适当数量的点。优选地,至少两个点被校准,虽然可使用额外的点(例如五个)或更少的点(例如包括没有点)。如果所有点都不被校准,则过程准备通过首先在步骤510放映减敏电影来在步骤550显示下一未校准的目标。如果所有点都在步骤540被校准,则过程继续到步骤560,其中校准的点被验证。

[0113] 图7示出根据某些实施方式的具有用于验证眼跟踪数据的计算机实现的功能的流程图。类似于在图6中概述的过程500,操作员可自行决定何时显示刺激以吸引受验对象的注意力。当操作员向软件通知受验对象正看目标时,从那个时间起的所记录的凝视坐标信息被计算并与所显示的目标的实际位置比较。具有变化的成功水平(例如所验证的点的数量)的初始验证将自动指示操作员(1)再次校准眼跟踪器,(2)再次验证不能被验证的目标,或(3)接受校准并继续到数据收集软件的“显示刺激并记录凝视坐标流”状态(例如图4的步骤316)。类似于校准,应注意,当前的系统、设备和方法允许操作员自行处理显示目标点和减敏刺激(例如电影)的定时。在一些实施方式中,可执行过程570的验证步骤作为图4的步骤314的部分。

[0114] 验证过程570可在校准过程500的步骤560之后开始。然而在一些实施方式中,可在刺激(例如电影)被显示给受验对象之后执行验证过程570(一次或多次),以便评估在数据收集的过程期间的数据精度。在步骤580,减敏电影被显示给受验对象。在减敏电影的显示期间通常不记录数据;替代地,电影被显示以得到受验对象的注意。电影可由受验对象反射性地引起外生提示,而不需要操作员的口头调解或指令。例如,操作员不需要给出看显示设备(例如图2的显示设备103)的指令,因为电影本身捕获受验对象的注意力。当受验对象是专注的时,在步骤590显示校准或注视目标,并记录与受验对象的凝视位置坐标有关的数据。校准或注视目标反射性地捕获受验对象的注意力并导致朝着已知目标位置的扫视和在已知目标位置上的注视。目标将注视可靠地引到有限位置;例如,跨越小于0.5度的视角的

径向对称目标。其它例子包括同心模式、形状或收缩刺激,其即使最初在尺寸上较大,也将注视可靠地引到固定目标位置。

[0115] 在一些实施方式中,当受验对象被操作员观察为看目标(步骤592)时,操作员使用输入设备(例如通过按下“接受点”按钮)手动地指示(步骤594)观察到的注视。如果受验对象不看目标,则操作员可继续显示目标或引起另一减敏电影的显示。在某些实施方式中,不是或除了操作员手动地接受受验对象正看校准目标以外,设备(例如设备100)还包括能够自动确定受验对象正看目标(例如识别在目标周围的预定空间区内的凝视)的软件或其它逻辑。在步骤600,眼跟踪器(例如图2的眼跟踪设备104)确定注视是否被检测到。如果没有注视被检测到,则操作员可允许目标的连续显示并试图再次接受目标,或过程570可被指示返回到步骤580,且为受验对象再次显示减敏电影。如果检测到注视,则在步骤610对注视计算注视位置,并在步骤620确定注视落在目标的已知位置坐标的规定接近度阈值内。在步骤630,如果注视不在规定接近度阈值内,则注视被拒绝作为验证点。否则,在步骤630如果注视在规定接近度阈值内,可则注视被接受作为验证点。

[0116] 在注视的接受或拒绝之后,在步骤640,确定所有可用的点(相应于所校准的点的数量)是否都被示出。如果不是所有点都被示出,则过程准备通过首先在步骤580显示减敏电影来在步骤650显示下一目标。如果所有点都被示出,则过程在步骤660继续,其中确定三个或四个验证点是否被接受。肯定地,过程在步骤650重复以显示额外的点。如果少于三个点被接受(步骤670),则系统在步骤680清除校准并返回到校准过程(例如图6的过程500)。其余可选方案在步骤690指示所有五个验证点都被接受。在这个步骤,验证步骤570结束。前述讨论假设五个校准点被验证。在一些实施方式中,验证可以是可接受的,其中只有五个中的四个或在一些情况下五个中的三个校准点被接受。而且,将认识到,可使用任何适当数量的校准点,包括在一些实施方式中零个校准点,以及可相应地更新验证过程570(在特定的步骤660、670、690中)。

[0117] 在上面讨论的校准和验证过程中,包括用于确定眼跟踪器是否检测到注视的步骤(步骤530和600)。图8示出根据某些实施方式的具有用于检测潜在的校准点是否包括注视的计算机实现的功能的流程图。在一些实施方式中,可执行过程700的步骤作为图6的步骤530和/或图7的步骤600的部分。在操作员指示观察到的注视之后,系统可使用过程700的步骤来确认或否认那个所指示的注视。眼跟踪数据收集软件确定在观察到的注视由操作员指示时的时间时或附近记录的数据中的凝视位置坐标实际上是否指示在目标上的注视。在一些情况下,可以有在操作员观察到注视时的时间和注视实际上出现时的时间中的延迟。眼跟踪数据收集软件和/或眼跟踪设备可因此考虑在操作员指示观察到的注视时的时间时或附近的时间的范围。例如,可相对于观察到的注视分析两秒的窗口(在观察到的注视的时间之前1秒和之后1秒)。如果在那个窗口之间没有注视,则数据点被确定为不包括注视并可为了校准和/或验证目的而被拒绝。如果在那个窗口中有注视,则数据点被确定为包括注视并可为了校准和/或验证目的而被接受。

[0118] 在步骤710,眼跟踪器确定受验对象的眼睛是否被识别出。如果眼睛没有被识别出,则数据点在步骤720被确定为不包括注视并可为了校准和/或验证目的而被拒绝。如果眼睛被识别出,则在步骤730确定眼睛是否离眼跟踪设备一段正确的距离。任何适当的距离可用于从受验对象收集数据,且在一些实施方式中,正确的距离可取决于特定受验对象的

一个或多个属性(例如年龄)或眼跟踪器设备本身。如果眼睛不在离眼跟踪器正确的距离处,则数据点在步骤720被确定为不包括注视并可为了校准和/或验证目的而被拒绝。如果眼睛在正确的距离处,则在步骤740确定眼运动是否指示稳定的注视。例如,甚至在数据包括注视的场合,扫视、平稳的追踪或眨眼也可存在于被分析的时间窗中。如果有这样的眼运动(例如扫视、平稳的追踪或眨眼等),则为了校准或验证的目的,数据可能不是合乎需要的。各种技术可用于在步骤740检测稳定的注视。在一些实施方式中,当眼运动在给定持续时间期间小于给定速度或加速度时,注视的指示可出现。例如,当眼运动在大约100ms或更多的时间期间小于大约5度/秒时,注视的指示可出现。将理解,可定义任何其它适当的事件来确定稳定注视的出现。如果那个事件不出现,则数据点在步骤720被确定为不包括注视并可为了校准和/或验证目的而被拒绝。如果那个事件出现,则数据点在步骤750被确定为包括注视并可为了校准和/或验证目的而被接受。

[0119] 除了在数据收集会话期间发生的校准数据的验证和错误检查以外,校准数据的验证和错误检查可出现在给定会话完成之后。眼跟踪数据的精度是可能限制随后的分析的有效性的特征。精度除了别的以外还取决于初始受验对象校准(一般在数据收集会话开始时进行)的精度,取决于可在数据收集的整个时期中发生的任何头部运动,并取决于在数据质量和精度中的自然和预期受验对象间变化。如果头部运动被约束,则初始校准的精度被维持;如果头部运动未被约束,如优选的,精度可能在数据收集会话期间改变(例如偏斜的数据点或在初始校准的精度中的漂移可出现,作为在数据收集会话期间的头运动的结果)。在下面并参考图9和10讨论用于评估和校正在所收集的眼跟踪数据中的空间不精确度的算法。该算法在测试过程内的重新校准实例期间利用代表性注视点。这样的代表性注视点可接着在此后(即在测试过程之后)的变换中用于校正偏斜的数据点。在一些实施方式中,当数据被收集时,变换可实时地出现。附图示出根据某些实施方式的基于计算机实现的功能和标准的校准不精确度的评估和校正的代表性图像。

[0120] 如上面讨论的,可经由视觉刺激的显现来评估所收集的眼跟踪数据的精度,视觉刺激反射性地捕获注意力并导致朝着已知目标位置的扫视和在已知目标位置上的注视。目标将注视可靠地引到有限位置;例如,跨越小于0.5度的视角的径向对称目标。其它例子包括同心模式、形状或收缩刺激,其即使最初在尺寸上较大,也将注视可靠地引到固定目标位置。这样的刺激可在具有头约束的数据收集下被测试,以确保它们可靠地在理想测试情况下引出注视;然后它们的使用可扩展以包括非头约束的数据收集。

[0121] 在一些实施方式中,所收集的眼跟踪数据的精度的数值评估可包括下列步骤:(1)显现将注视可靠地引到视觉显示单元的小区域的注视目标;(2)在整个目标显现中记录眼跟踪数据;(3)识别在所收集的眼跟踪数据中的注视;(4)计算在注视位置坐标与目标位置坐标之间的差异;(5)为少至一个目标或为尽可能多的目标(一般5或9个但可以更多)存储在注视位置坐标与目标位置坐标之间的所计算的差异作为矢量数据(方向和幅度);以及(6)通过包括但不限于下列项的方法来应用空间变换以使注视位置坐标与实际目标位置坐标对准:(a)三线性插值、(b)在质心坐标中的线性插值、(c)仿射变换、以及(d)分段多项式变换。

[0122] 如图9所示,所记录的眼跟踪数据810被输出到包含眼跟踪数据和与刺激(例如受验对象所观看的电影的列表)有关的信息的文件820(或多个文件)。所收集的原始数据在附

图中被视觉地描绘为具有相应于图像分辨率(这个分辨率可以是显示屏的实际分辨率或可以是减小处理时间的减小的分辨率)的轴830a、830b的显示器830。如可在显示器830中看到的,原始数据指示某些注视位置坐标(例如点832)通常彼此一致但从它们的相应已知目标位置坐标(例如目标834)偏离。显示器840示出空间变换的结果以使注视位置坐标832'与目标位置坐标834对准。在图10中的显示器850的进展中示出关于变换的另外的细节。第一显示器860示出从所收集的原始数据提取的注视数据。第二显示器870示出注视数据的中位数被确定,且接着在第三显示器880中,注视数据的中位数与相应的注视位置阈值比较。在一些实施方式中,忽略在阈值之外的点(点884)。可选地或此外,这样的点可根据其接近度以概率性方式被加权,以便计算集中趋势(例如中位数)的加权估计而不依赖于固定阈值(或除了依赖于阈值以外)。在一些实施方式中,在阈值内的点(点882)用作可接受的点以将数据变换到在显示器890中显示的结果。将理解和认识到,ASD以及其它发育、认知、社交或心理疾病的检测的精度取决于从所公开的设备中的眼跟踪单元接收的眼跟踪数据的精度。

[0123] 现在返回到图1,在所示实施方式中,在数据由数据收集系统20收集之后,那个数据被传送到数据存储系统30,其包括具有受验对象匹配的安全数据库35。数据库优选地远离设备100,以容纳并聚集来自很多设备的所收集的数据,但将认识到,在一些实施方式中,数据库可以是对设备本地的。一旦数据收集完成,数据就经由安全网络连接手动或自动地被传送(例如在周期性基础上,例如每小时或每夜)到在线数据库。在数据在线数据库处被接收到之后,数据被分析。通常,分析涉及比较一个特定受验对象的行为与看类似的电影同时被眼跟踪的其它对象的行为。然而在某些实施方式中,特定受验对象的行为与那个同一受验对象在时间上更早的行为比较(例如与在前面的星期、月或年中进行的更早会话比较)。根据某些实施方式,数据处理和分析的结果指示受验对象有(或将发展)ASD复合症状的可能性。在一些实施方式中,结果指示标准化发育的典型性的程度的度量,提供在一般发育中的可变性的指示。

[0124] 分析的结果通常经由安全的基于web的门户被输送到每个受验对象的医师或其他护理者。在一些实施方式中,可以有操作员门户和医师门户。例如,为操作员提供操作员门户的定制接口以经由一个或多个电子设备访问数据库。在一些实施方式中,一个或多个电子设备没有交互的网络访问(即数据可以只被推出到设备,不从设备被接收)。在一些实施方式中,经由这个门户,用户可(a)为新受验对象输入引入信息,(b)访问用户手册和快速参考卡片,以及(c)访问关于过去的受验对象对设备的经验的信息(例如关于以前的会话的笔记等)。一旦原始数据被处理,医师门户就使医师能够访问受验对象的测试的结果。门户通常从启用互联网的设备可访问。

[0125] 图11示出根据本公开的某些实施方式的用于传送所收集的数据(例如从图1的数据收集系统20)的系统900的方框图。系统900的布置可被体现为图1的数据存储系统30以及数据处理和分析系统40。根据某些实施方式,在处理设施920处的数据库930提供集中式数据存储和与其它部件例如数据收集系统20以及数据处理和分析系统40的接口,并通常向使用设备的设备操作员和医师和/或专家都提供受验对象特定信息。数据存储系统30可远离数据处理和分析系统40,或这两个系统可以是同一计算系统的部分。例如,如图9所示,处理设施920包括数据存储系统930以及数据处理和分析系统935。

[0126] 在一些实施方式中,数据库是SQL服务器,并与以任何适当的编程语言(例如

Python、Matlab)编写的工具配对,允许基于URL的接口和对数据库的查询。此外,数据库可与用于将数据从数据收集系统传送到数据库和从数据库传送到中央处理计算机的编程语言(例如Python、Matlab)兼容。例如,在设备(例如图1的设备100)位于医学设施910处的场合,数据收集在那个设施910处出现且数据在处理设施920的数据库930和医学设施910之间传送。通常,数据库是安全的、与HIPAA兼容的、并被冗余备份系统保护。

[0127] 在某些实施方式中,数据库设计成实现(a)新受验对象信息的引入,(b)原始数据文件(例如包括眼跟踪数据)的存储,(c)在数据收集设备、数据处理计算机和数据库之间的文件的自动和安全传送,(d)为了评估设备利用率和其它数据质量度量的目的数据的制表和查询,以及(e)由医师对处理的结果的访问。数据库的示例性功能在图12中被描绘为根据某些实施方式的用于使用集中式数据库来支持数据处理和分析步骤的数据收集的流程图1000。用于数据处理的数据的另外的功能在图13中被描绘为根据某些实施方式的用于处理所收集的数据的流程图1050。流程图描绘在与数据库相关的软件代码中实现的计算机实现的功能,数据库存储原始受验对象数据以及通过数据处理和分析产生的文件。

[0128] 在步骤1002,执行受验对象引入。在收集数据之前,操作员或另一被培训的用户可使用操作员门户或用于输入和观看引入信息的任何其它适当的安全、基于web的工具将受验对象添加到数据库(例如图1的数据库35)。在步骤1004,将原始数据上传到数据库。在使用设备(例如图1的设备100)完成数据收集会话之后,将两个文件上传到数据库,一个包含原始眼跟踪凝视位置坐标,而另一个包含与刺激(例如受验对象所观看的那些电影的列表或播放列表)有关的信息。如果会话企图是不成功的,则具有受验对象的标识符的空播放列表仍然可被上传作为记录。

[0129] 在步骤1006,将数据存储到受验对象文件。上传的文件(和在播放列表内的标识符)对照引入记录被检查,并(如果匹配)被链接到受验对象的记录。如果有失配,则数据存储错误表中用于手动调节。在步骤1008,数据被下载到数据处理。有规律地调度的查询指示还没有被处理的原始数据,并将那个原始数据推到中央处理计算机。在步骤1010的数据处理通常涉及处理和然后分析原始数据文件,其产生关于受验对象的诊断信息。在某些实施方式中,产生三个文件,一个包含经处理的ET数据,一个包含概略眼跟踪统计,且一个包含诊断信息。下面关于图13的过程1050讨论数据处理的另外的细节。在步骤1012,存储经处理的文件。在步骤1010通过处理产生的这三个文件随后被上传到数据库并与受验对象相关。在步骤1014,数据被制表成会话表。概略眼跟踪信息(例如注视样本/电影等)从过程概略ET文件被读取并在数据库中被制表用于随后查询。然后在数据库内计算概略值(例如百分比注视/电影等)。

[0130] 根据一些实施方式,在步骤1016,结果被制表成结果表。概略诊断数据从诊断概略经处理的文件被读取并随后在数据库内被视觉化用于医师复查。在步骤1018,可查询数据。数据库允许基于URL的查询(例如具有管理角色的那些查询)以在多个变量当中查询。例如,变量可包括受验对象/设备、逆向事件等。在步骤1020,医师门户(例如基于web的接口)允许医师观看测试结果。可基于测试结果来提供行动预写的病程(例如寻找进一步的评估)。将理解,本公开的流程图的步骤仅仅是例证性的。可修改、省略或重新布置流程图的任何步骤,可组合两个或多个步骤或可添加任何额外的步骤,而不偏离本公开的范围。

[0131] 如上面提到的,图13示出根据某些实施方式的用于处理所收集的数据的流程图

1050。在步骤1052,原始数据被读取到数据库(例如图1的数据库35内)。例如,以任何适当的编程语言(例如Python、Matlab)编写的软件脚本可用于将原始未处理的数据文件从数据库传送到计算机用于处理。这个计算机通常处理并分析进入的数据。两个文件可被读取到程序内用于分析:一个包含包括(x,y)凝视位置坐标的眼跟踪数据,另一个包含与刺激(例如受验对象所观看的电影的列表)有关的信息。相关信息被分离出并装入存储库。在步骤1054,数据被重新采样以应对在样本之间的时间中的任何差异。使用任何适当的插值技术来对数据重新采样。在步骤1056,数据转换到适当的分辨率用于分析(例如640x 480个像素)。一般在比用于处理的分辨率(例如重放缩到640x 480个像素)更高的分辨率(例如1024x 768个像素)下收集原始数据。将理解,任何适当的分辨率可用于数据处理,包括所收集的数据的任何规定的原始分辨率。

[0132] 在步骤1058,识别不想要的注视、扫视、眨眼和屏外或失效数据点。算法自动识别受验对象正注视(以不合乎需要的方式)、扫视、眨眼时的时间或当受验对象不看屏幕时的时间。在示例性实施方式中,数据处理应用是以编程语言例如Matlab编写的自动可执行程序,虽然可使用任何其它适当的编程语言。通常,软件从在受验对象的测试会话期间产生的原始文件提取相关信息,并使用那个信息来通过统计分析得到诊断。程序在一个方面中自动识别基本眼球运动事件(不需要的注视、扫视、眨眼和屏外或缺少的数据等),并针对凝视位置估计中的像差由眼跟踪设备调节作为输出。例如,在步骤1060,校正校准。使用来自在额外的校准目标被显示时的时间的数据,校正在凝视位置中的任何差异。一些较大的差异可从随后的分析排除某些数据。在步骤1062,执行错误检查。如果(a)受验对象在少于20%(或任何其它适当的百分比)的电影持续时间期间注视屏幕,或(b)电影不在它们的整个持续时间期间被放映,则可从随后的分析排除来自电影的数据。在步骤1060和1062的任一个或两个,可使用上面关于图9和10讨论的数据评估和校正。

[0133] 在步骤1064,执行数据分析。单独的受验对象数据与跨越社交、认知或发育机能的变化水平的受验对象(例如婴儿和初学走路的小孩)的凝视位置中的明显差异的实例比较。数据的分析可通过比较来揭露社交机能的水平。在这个处理步骤内,受验对象的眼跟踪数据的统计分析可用于确定那个受验对象是否被诊断有发育或认知疾病,包括ASD。如在上面通过引用并入的美国专利号7,922,670中以前公开的,经处理的眼跟踪数据与现有的眼模型比较以确定发育、认知、社交或心理疾病的水平。所产生的分数然后与预定划界值或其它值比较以确定受验对象的ASD的诊断以及疾病的严重性的水平。在某些其它实施方式中,在预定的时间段内(例如在跨越几个月的多个会话内)分析受验对象的凝视点数据(即视觉注视数据)以识别在视觉注视中的下降或其它显著变化(例如最初相应于一般发育儿童的数据的凝视点数据到相应于呈现ASD的儿童的数据的更无规律的凝视点数据)。

[0134] 在步骤1066,执行计数。凝视点坐标与跨所放映的电影的每个帧的预先规定的感兴趣区比较。在步骤1068,概括相关统计。记录每个电影的概略统计,包括在屏幕和每个感兴趣区上的注视的次数以及扫视、眨眼或否则不参与屏幕所花费的时间。也概括社交机能分析的结果。首先,在步骤1070,将经处理的数据传送到数据库。在某些实施方式中,将两个文件传送到数据库,一个包含概略统计,而一个包含具有处理和分析的每个步骤的跟踪的装入存储库的信息。类似于上面在步骤1052讨论的原始数据下载脚本,任何适当的脚本可用于将所有经处理的数据文件传送到数据库。如前面讨论的,可经由医师门户来访问

处理的诊断结果。将理解,本公开的流程图的步骤仅仅是例证性的。可修改、省略或重新布置流程图的任何步骤,可组合两个或多个步骤或可添加任何额外的步骤,而不偏离本公开的范围。

[0135] 诊断或规定结果基于数据处理和分析可以用任何适当的方式被显现给医师或其他护理者。例如,图14示出根据某些实施方式的用于输送数据处理和分析的结果的图11的系统900的方框图。系统900的这个布置包括医学设施910和处理设施920的数据库930。处理设施920通过数据库930可输送如所示的诊断报告/结果图表940。报告940包括与数据收集有关的书面和其它相关信息950、被描绘为诊断分数的测试结果、以及评论和推荐970。将理解,任何适当的格式可用于向医师或其他护理者提供诊断或规定结果。在一些实施方式中,设备可设置有打印机以直接输送测试结果。

[0136] 例如,现在参考图15,示出相对于其它发育、认知、社交或心理剖面的受验对象的发育、认知、社交或心理进展的计算机产生的数据表示。诊断生长图1100指示与一般发育受验对象和已知有ADS的受验对象的历史标准比较的几个例证性受验对象的社交发育。例如,图表1110(a)和1120(a)基于单个数据点1110或基于随着时间的过去获取的多个数据点1120相对于有ASD的受验对象与显示一般发育的受验对象有关。图表1110(b)和1120(b)基于单个数据点1110或基于随着时间的过去获取的多个数据点1120与显示各种水平的ASD的受验对象有关。

[0137] 上面的公开通常涉及用于使用响应于对受验对象的特定的预定视觉刺激(例如一个或多个视频)的显示而产生的眼跟踪数据的分析来检测在受验对象中的发育、认知、社交或心理能力或残疾——包括ASD——的系统、设备和方法。接着接下来的内容是本公开的特定实施方式的讨论,其中当前的系统、设备和方法涉及评估在非常年幼的患者中(例如在生命的前2-6个月内)的发育能力和残疾的风险。为了方便起见,本文的讨论涉及评估发育残疾,但将理解,本公开还适用于评估在受验对象中的标准化/一般发育和能力。根据某些方面,在受验对象随着时间的过去关于某个动态刺激的视觉注视中的下降提供受验对象的可能的发育残疾(例如ASD)的标记。受验对象的视觉注视通过重复的眼跟踪会话随着时间的过去被识别、监控并被跟踪(例如在生命的前6个月中),且与视觉注视有关的数据然后与相对标准比较以确定在受验对象中的发育疾病的可能增加的风险。在与一般发育受验对象的类似视觉注视数据或与受验对象自己的先前视觉注视数据比较的视觉注视中的变化(特别是,由受验对象对眼睛、身体或人的其它感兴趣区的图像或显示在视觉刺激上的物体的视觉注视中的下降)提供发育、认知或心理能力或残疾的指示。

[0138] 如上面早些时候指示的,虽然本公开的大部分通常指评估和/或诊断自闭性的风险,本文所述的系统、方法、研究和信息可用于评估在年幼的患者中的许多其它发育、认知、社交和心理疾病——包括注意力缺陷障碍(ADD)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、某些学习障碍等——的风险。相应地,将理解和认识到,在本公开中所述的系统和方法不限于本文所述的特定自闭性检测技术,但可广泛适用于如本领域中的普通技术人员将想到的其它障碍。然而为了参考和讨论的容易,下面的公开描述特别与自闭症的非限制例子有关的实施方式、研究、例子、实验方法、信息和结论。

[0139] 通常,在眼接触中的缺陷是自从疾病的初始描述以来的自闭症的标志;然而,这些缺陷的早期发病不是已知的。本公开提供指示以后被诊断有自闭症谱系障碍的婴儿在生命

的前2到6个月内展示在眼注视(和通常视觉注视)中的平均下降。在视觉注视中的这个下降通常与临床结果的严重性相关;且仅在第一年中的下降在明显的症状显露之前重要地预测未来结果的严重性。下降的定时正确地确定皮质成熟的窄发育窗,并揭露否则将在疏导一般社交发育中起关键作用的过程的早期错乱。偏离标准化体验的这个早期趋异建议一种手段,各种遗传倾向性通过该手段在发育上具体呈现为受动性的谱系。最后,这个下降而不是完全缺乏的观察提供早期干预——可建立在促进朝着眼睛的反射性初始定向的机制的明显保护上的干预——的有希望的机会。

[0140] 再次,根据本公开的方面,识别和分析个体在一段预定时间(例如生命的前2-6个月)内的眼注视(或视觉注视)中的下降提供ASD或另一发育、认知、社交或心理疾病的标记。紧接着的内容是与当前的实施方法相关的示例性数据收集和分析方法的讨论。

[0141] 再次参考附图,图16A是示出根据本公开的一些实施方式的示例性数据收集过程1600的流程图。通常,过程1600的方向相应于在跨越一段预定的时间(例如星期、月、年或更长)的两个或多个会话内为个体或受验对象收集数据。在过程1600开始时,对给定受验对象发起会话(步骤1602)。为了当前所述的实施方式的目的,受验对象通常年龄在2和24个月之间,但如将理解和认识到的,本公开不预期对受验对象的年龄的限制。为了发起会话,受验对象位于数据收集装置例如关于上面的图1-3所述的设备100中。通常,受验对象位于设备内以避免不需要的运动并能够使视觉显示器(例如显示设备103)的视野变清楚。婴儿和年幼的初学走路的小孩通常位于适应他们的优选身体位置(例如躺卧或被放在摇篮内,例如在上面所述的图3A、3B和3D-3F中所示的位置)的座椅中,而初学走路的小孩、较大的儿童和成人通常位于反应优选直立定位(例如在图2和3C中所示的定位)的座椅中。

[0142] 在受验对象位于数据收集设备中之后,设备可被校准到特定的受验对象(例如定位、眼定位、高度、重量等)(步骤1606)。在本公开中早些时候讨论了校准过程的细节(见图4和5及相关的公开)。在校准之后,第一刺激被显示给受验对象(步骤1608)。如前面提到的,这个刺激可以是设计成引出眼注视的动态视觉刺激(或其它类型的刺激)。在刺激的显示期间,设备接收并捕获眼跟踪数据(也被称为凝视点数据)(例如从眼跟踪设备或传感器104)。通常,眼跟踪数据将包括逐帧眼注视位置(例如坐标或凝视点数据),其可稍后被映射到刺激中的感兴趣区。

[0143] 在步骤1614,系统查询与相应受验对象的额外会话是否被期望。在一些实施方式中,步骤1614只在预定量的时间(例如一个星期、两个星期、一个月、几个月等)之后被发起。通常,会话分开预定的时间段,以便可跟踪随着时间的过去在受验对象的视觉注视中的变化。因此,在步骤1614,如果确定另一会话被期望,则过程1600循环回到初始步骤1602,且与受验对象的另一会话被发起(即步骤1602-1614重复)。如果没有额外的会话被期望(即为给定受验对象随着时间的过去收集了足够的数据),则该过程继续进行到数据分析过程1601。

[0144] 图16B是示出根据本公开的一些实施方式的示例性数据分析过程1601的流程图。如所示,过程1601包括用于分析眼跟踪数据以确定受验对象的视觉注视并识别或跟踪受验对象随着时间的过去的视觉注视中的变化或变化速率(例如下降)的几种示例性方法。在步骤1616,系统接收给定受验对象的眼跟踪数据。可通过过程例如图16A所示的示例性过程1600或另一类似的数据收集过程来收集这个数据。

[0145] 一旦数据被接收到,就有不同的方式,其中数据可被分析以确定视觉注视中的变

化(并最终作出受验对象的可能诊断)。根据一些实施方式(路径A),给定受验对象的眼跟踪数据的数据集彼此比较(步骤1620)以识别受验对象的视觉注视中的变化(如果有的话)(步骤1622)。在这个实施方式中,需要至少两个数据集(相应于在给定时间段内的至少两个不同的会话)。例如,如下面更详细示出的,在视觉注视中的某些下降——其可由在数据点中的斜率或向下趋势中的变化表示——可指示个体发展ASD(或某个其它疾病)的可能性。根据另一实施方式(路径B),数据集可被形象化为图形表示或曲线(步骤1624),且表示中的变化速率或斜率可被测量和/或计算。在又一实施方式(路径C)中,给定受验对象的数据的表示(步骤1628)可与类似刺激或对照组的数据的所获取的比较表示比较(步骤1630)。比较表示(例如曲线、数据图、表格等)可与对照组、类似的测试组、受验对象本身的先前数据等有关。这些表示然后彼此比较以识别在这两者之间的变化(受验对象的表示是否落在比较表示的某个预定阈值内)。

[0146] 在由路径A、B或C表示的任一实施方式的末尾,可执行受验对象的诊断(步骤1634)。例如,如果受验对象的数据强烈地指示在生命的前6个月中的眼注视中的下降,使得下降在某个可接受的限制之外或清楚地具有朝向下的斜率,则这样的下降可以是ASD或某个其它发育、认知、社交或心理疾病的标记。在下面更详细示出和描述的曲线和实验数据提供与这个概念有关的额外细节。

[0147] 将理解,本公开的流程图的步骤仅仅是例证性的。可修改、省略或重新布置流程图的任何步骤,可组合两个或多个步骤或可添加任何额外的步骤,而不偏离本公开的范围。

[0148] 实验概述

[0149] 下面的示例性讨论涉及特定的实验以测试早期出现的标准化过程(例如对熟悉的话音、脸、像脸一样的刺激等的优先注意力)的度量可在明显的症状的显露之前的点处揭露在ASD中的干扰的程度。通常,实验包括在多个会话(跨越几个月)的过程内使用婴儿和年幼的初学走路的小孩的眼跟踪数据来识别婴儿和初学走路的儿童关于被显现给婴儿和初学走路的儿童的视觉刺激的视觉注视(即凝视点数据)中的变化(和特别是下降)。在下面更详细提供的描述和附图中将更好地理解所进行的实验的细节连同相关数据/参数、示例性设置、来自实验的相关结果、一般暗示和可选的实施方式。

[0150] 通常,测试测量对其他人的眼睛的优先注意力——存在于一般婴儿中的但在有ASD的2岁儿童中明显损害的技能。在10个时间点收集数据:在2、3、4、5、6、9、12、15、18和24个月时。实验聚焦于被登记为基于风险的同期组群的110个婴儿:N=59在ASD的高风险(有ASD的儿童的全部同胞)下和N=51在低风险(没有ASD的第一、第二或第三级亲戚)下。对于每个所测试的个体,在36个月时确定诊断状态。下面在本公开的实验方法和补充实验信息章节中提供与研究设计、参与者的临床特征化和实验过程有关的另外的细节。

[0151] 在高风险婴儿中,N=12满足ASD的标准(10个男性,2个女性),指示20.3%的转换率。来自低风险同期组群的一个儿童也被诊断有ASD。给定在ASD组中的少量女孩,所分析的测试受验对象被约束到仅仅男性,N=11ASD(10个来自高风险同期组群而1个来自低风险)和N=25一般发育(TD)(都来自低风险同期组群)。

[0152] 在每个测试会话,婴儿观看自然护理者交互作用的场景,同时他们的视觉扫描用眼跟踪设备被测量。图17A和17B是示出代表性护理者的刺激(例如视频)帧的例证性截屏。来自以后被诊断有ASD的6个月年龄的儿童的代表性数据(眼跟踪数据的两秒)覆盖(作为数

据斑点/点)在图17A的屏幕1702上。来自一般发育的6个月年龄的儿童的代表性数据(眼跟踪数据的2秒)覆盖(作为数据斑点/点)在图17B的屏幕1704上。在图17A和17B中,扫视被绘制为具有点的细线,而注视数据被绘制为较大的点。 $N=36$ TD和ASD儿童观看视频场景的2,384个试验。

[0153] 为对任务的注意力和过程的完成中的组间差异测试对照比较。在每儿童收集的数据的持续时间中没有组间差异($TD=71.25(27.66)$ min, $ASD=64.16(30.77)$ min, $t_{34}=0.685$, $P=0.498$);在成功的数据收集出现时的年龄的分布中也没有组间差异($k=.0759$, $P=0.9556$;2-样本Kolmogorov-Smirnov)。校准精度在组之间、横断层面地、在任何数据收集会话(都 $P>0.15$, $t<1.44$;平均值 $P=0.428$)处不明显不同,也不纵向地不同,作为诊断的主要效果($F_{1,2968.336}=0.202$, $P=0.65$)或通过时间的诊断的交互作用($F_{1,130.551}=0.027$, $P=0.87$) (对于关于分级线性建模的更多信息,见本公开的实验方法和补充实验信息章节)。图28A-C示出测试组的校准精度的图形说明。特别是,在图28A中,圆环标记校准的95%置信度间隔。在图28B中,核密度估计绘制注视位置相对于一般发育儿童的注视目标的分布。在图28C中,核密度估计绘制注视位置相对于有ASD的儿童的注视目标的分布。对于图28A-C中的图,核密度估计的平稳带宽等于 1° 。校准过程如在本公开中早些时候描述的被使用。

[0154] 接着,测量对眼睛、嘴、身体和物体区的视觉注视的百分比。图17C示出相应于1702、1704的示例性屏幕的示例性感兴趣区1706。对于每个儿童,在每个视频期间,这些测量用作纵向分析的相关变量。纵向分析由函数型数据分析(FDA)和条件预期的主分析(PACE)进行,并以使用分级线性建模(HLM)的传统生长曲线分析重复。图17D和17E分别示出实验数据的图形表示,FDA曲线拟合绘制对于有ASD的两个代表性儿童和两个代表性一般发育儿童从2一直到24月年龄的在相应的刺激中的“眼睛”感兴趣区上的测试受验对象的总注视时间的百分比。

[0155] 图18A示出表示对一般发育儿童的刺激(和在刺激内的某些感兴趣区)的社交视觉参与的生长曲线。特别是,标准化社交参与的生长曲线显示在生命的前两年期间在一般发育婴儿中的大略的发育变化。如所示,从2-6个月起,一般发育婴儿看眼睛比看嘴、身体或物体区(都 $F_{1,23}>15.74$, $P<0.001$,通过函数ANOVA)更多。图18E、18F、18G和18H是分别在对眼睛、嘴、身体和物体区的注视中的纵向变化的图形表示。嘴注视在第一年期间增加并在大约18月时达到高峰。在身体和物体区上的注视在整个第一年中急剧下降,在18和24个月之间达到平稳状态,在所有时间点($F_{1,23}=18.02$, $P<0.001$) 在身体上比在对象区上有更大的注视。在图22A-22L、24A-24H和27A-27D中示出与这个点相关的额外的实验数据。

[0156] 特别是,图22A-22L是示出在2和6个月年龄之间的视觉注视中的发育差异的数据图,有相对于演员的眼睛(图22A-22C)、演员的嘴(图22D-22F)、演员的身体(图22G-22I)和物体(图22J-22L)的感兴趣区的注视。在这些图中,深阴影数据标记指示四分位数间距(跨越第25到第75个百分位数)。该数据示出与按年代顺序排列的年龄的明显相关性,但相关性的斜率对于ASD和一般发育结果组不同。

[0157] 图24A-24H是示出在一般发育儿童中的2和24个月年龄之间的视觉注视中的发育变化的数据图。示出关于演员的眼睛(图24A)、演员的嘴(图24C)、演员的身体(图24E)和物体(图24G)的原始眼跟踪数据图。在这些图中,深阴影数据标记指示四分位数间距(跨越第25到第75个百分位数)。黑线经由分级线性建模(HLM)指示平均生长曲线。还示出对于一般

发育儿童在2和24个月年龄之间的对于关于演员的眼睛(图24B)、演员的嘴(图24D)、演员的身体(图24F)和物体(图24H)的注视具有95%置信度间隔的平均注视曲线。

[0158] 图27A-27D是示出具有加上或减去与刺激中的感兴趣区有关的分别眼注视、嘴注视、身体注视和物体注视的每个主成分函数的效果的通过PACE/FDA的平均注视曲线。图27A-27D的曲线包括一般发育儿童和有ASD的儿童的数据。对于每个区和每个测试组,曲线的数量由PC函数的数量规定。

[0159] 再次参考图18,图18B中的曲线示出代表对于以后被诊断有ASD的儿童的对刺激(和在刺激内的某些感兴趣区)的社会视觉参与的生长曲线。如所示,在以后被诊断有ASD的婴儿中,社会视觉参与的生长曲线遵循与一般发育儿童的发育过程不同的发育过程。从2一直到24个月年龄,眼注视下降,到24个月时为止达到一般发育的儿童的水平的大约1/2的水平(见图18E)。在其他人的嘴上的注视从第2月一直到大约第18月增加(见图18F)。在其他人的身体上的注视在有ASD的儿童中但以小于TD儿童的速率的一半下降,稳定在比一般大25%的水平处(见图18G)。物体注视也在有ASD的儿童中更慢地下降,并在第2年期间增加(见图18H),到24个月时为止上升到一般对照组的水平的两倍。在图22A-22L、25A-25H和27A-27D中示出与这个点相关的额外实验数据。

[0160] 特别是,图25A-25H是示出在有ASD的儿童中的在2和24个月年龄之间的视觉注视中的发育变化的数据图。示出关于演员的眼睛(图24A)、演员的嘴(图24C)、演员的身体(图24E)和物体(图24G)的原始眼跟踪数据图。在这些图中,深阴影数据标记指示四分位数间距(跨越第25到第75个百分位数)。黑线经由分级线性建模(HLM)指示平均生长曲线。还示出在有ASD的儿童在2和24个月年龄之间的对于关于演员的眼睛(图24B)、演员的嘴(图24D)、演员的身体(图24F)和物体(图24H)的注视具有95%置信度间隔的平均注视曲线。

[0161] 通过函数ANOVA对整个2到24个月生长曲线的组间比较揭露在眼注视中(见图18E, $F_{1,34}=11.90, P=0.002$)中、在身体注视中(见图18G, $F_{1,34}=10.60, P=0.003$)中、在物体注视中(见图18H, $F_{1,34}=12.08, P=0.002$)但不在嘴注视中(见图18F, $F_{1,34}=0.002, P=0.965$)的明显差异(对多个比较的Bonferroni校正, $\alpha=0.0125$)。下面在本公开的实验方法和补偿实验信息章节中以及在图24A-24H、25A-25H、27A-27D和28A-28C中更详细地提供相关分析,包括HLM,所有附图都以前在上面被讨论。

[0162] 与常规看法相反,有ASD的儿童的数据显示在从2一直到24个月年龄的眼注视中的发展的下降,且ASD眼睛注视的平均水平看起来在标准化范围中开始。这表示对这个领域中的常规知识不合适的料想不到的结果。

[0163] 经由回归来测试在纵向眼注视和社会交际障碍的维度层次之间的关系。如在图21A-21C中所示的,在眼注视中的下降强烈地与更严重的社交障碍相关: $r_{(9)}=-0.750[-0.27--0.93, 95\%CI], P=0.007$ 。通常,图21A是示出在有ASD的儿童中的刺激中对演员的眼睛的注视的群体平均值的曲线,其被绘制有指示具有正主成分一(PC1)分数或负PC1分数的单独轨迹的方向的线。图21B是示出社交障碍的结果水平(如由ADOS社会影响测量的)与在眼注视中的下降(被测量为眼PC1分数)的关系的曲线。图21C是使用纵向数据的子集示出社交障碍的结果水平与眼注视中的下降的关系的一系列曲线。在探测分析中,也测试可用数据的子集:也就是说,实验只使用在第2到6月之间收集的数据(不包括其后收集的数据)、接着只使用在第2-9、2-12月等之间收集的数据来测量在眼注视中的下降。在眼注视和结果之

间的关系通过2-9个月($P=0.100$)变成统计趋势,且其后在统计上很重要。虽然这些后面的分析是探测的,它们指示这些早期行为的潜在临床重要性。

[0164] 当前的实验设计对生命的前6个月密集地采样,以便测试在早期注视行为和以后分类结果之间的关系。上面提到的图22A-22C示出在前6个月中收集的原始眼注视数据。这两组眼注视数据示出与按年代顺序排列的年龄的重要相关性(对于一般发育眼注视是 $F_{1,114.237}=9.94, P=0.002$,对于ASD眼注视是 $F_{1,41.609}=9.62, P=0.003$),但相关性的斜率在相反的方向上:对于一般发育儿童每月递增+3.6% [1.3-5.9, 95%CI], 以及对于ASD每月递减-4.8% [-7.9--1.7, 95%CI]。对身体注视观察到类似的差异(见图22G-22I):身体注视在一般发育儿童中下降但在以后被诊断有ASD的儿童中不下降(对于一般发育每月-4.3% [-5.4--3.1], $F_{1,211.856}=54.83, P<0.001$;对于ASD每月0.3% [-1.2-1.7], $F_{1,241.320}=0.11, P=0.739$)。对于这两个区,有按照年龄的诊断的明显交叉:眼睛, $F_{1,787.928}=9.27, P=0.002$;和身体, $F_{1,25.557}=5.88, P=0.023$ (HLM)。

[0165] 作为对照,实验测试在看视频刺激的水平中是否有组间差异,而不考虑内容区。分别在注视或扫视的水平中没有组间差异,作为诊断的主要效果 [$F_{(1,21.652)}=0.958, P=0.339$; $F_{(1,27.189)}=0.250, P=0.621$] 或作为按照年龄的诊断的交叉 [$F_{(1,20.026)}=0.880, P=0.359$; $F_{(1,26.430)}=0.561, P=0.460$], 如图23A-23F所示。特别是,图23A-23F示出说明在2和6个月年龄之间的注视和扫视所花费的总时间的百分比的数据图的曲线。示出注视所花费的总时间(见图23A-23C)和扫视所花费时间(见图23D-23F)的百分比的原始眼跟踪数据。

[0166] 给定在婴儿注视中的可变性,实验测量相对于以后被诊断有ASD的婴儿在一般发育婴儿中的注视的度量的分布中的重叠的程度。图19A是在年龄2和6个月之间的眼注视的水平个体生长曲线的图,而图19B示出在同一时间间隔内眼注视中的变化中的图。在2和6个月之间的注视中的变化的平均个体水平显示在组之间的最小重叠(见图19C,其示出在注视中变化数据的分布中的组间重叠的程度)。为了验证在这些附图中示出的估计并避免潜在的偏离,执行内部验证。

[0167] 作为内部验证,实验使用弃一法交叉验证(L00CV),将数据分成子样本,使得每个婴儿作为与数据集的其余部分有关的验证病例被测试(即假设未知的诊断结果)。图19D-19E分别示出眼注视和注视中变化数据的个体轨迹的L00CV平均值和95%预测间隔。图19F是示出在注视中变化数据中的组间重叠的程度。结果指示在组之间的重叠的相对低的水平(如图19F所示)。对身体注视中的变化速率进行相同的分析(分别见图19G-19I和19J-19L)。虽然与基于已知的诊断结果的估计比较,对于内部验证,在每个接收器操作特性(ROC)曲线之下的面积更小(如所预期的),95%置信度间隔清楚地指示比偶然预期的更少的重叠。

[0168] 作为外部验证,实验使用相同的技术来测试不是原始样本的部分的6个男婴儿。六个儿童中的两个达到36个月的年龄,确认有ASD诊断,而4个儿童是低风险新成员,在实验的时间时至少22月的年龄,没有ASD的临床忧虑。与原始样本的在眼和身体注视中的变化(如图19M所示)有关,这6个独立的测试病例显示在前6个月内的类似轨迹(如图19N所示)。虽然这个验证集很小,在预测的方向上仅仅偶然得到所有这6个结果的概率是 $P=0.0156$ (等于正确地预测结果的机会0.5,在6个场合的每个上,0.5⁶)。

[0169] 观察到在结果(ASD和TD)时的社会机能的清楚地界定的极端之间的这些差异后,然后分析来自剩余的高风险男性的数据。这些同胞在临床上被识别为在36个月时未受影响

(HR-ASD_No-Dx) 或被识别为展示ASD的亚阈值病症(也被称为“广泛的自闭症表现型”或BAP,在这里缩写为HR-ASD_BAP)。对于在2和6个月年龄之间的眼注视中的变化,在图20A、20B和20C中的ROC曲线量化在相对于结果的度量中的重叠(按照LOOCV的95%置信度间隔)。不受影响的同胞的行为(HR-ASD_NoDx)与TD儿童的行为高度重叠(如在图20C的曲线中所示的),而以后被诊断有ASD的婴儿的行为(如在图20A的曲线中所示的)和有亚阈值病症的婴儿的行为(如在图20B的曲线中所示的)清楚地不同于一般对照组。

[0170] 当前的实验还将这些数据考虑为较大连续统的部分。图20D是示出眼注视在所有结果组当中有系统地改变的曲线,有按照年龄的结果的相当大的交叉(通过HLM)。分级发育轨迹在结果[4个级别]的明显交互作用中是明显的: $F_{3,133.006}=6.95, P<0.001$ (HLM)。一般发育儿童显示强烈地增加的眼注视。未受影响的同胞也显示增加的眼注视。具有亚阈值症状的同胞都不显示增加或减少的眼注视,且以后被诊断有ASD的婴儿显示下降的眼注视。在图26A-26M中示出与这个点相关的额外的图示和实验数据,26A-26M通常示出相对于受动性的结果水平在眼睛上的视觉注视中的发育变化。图26A是示出对于一般发育婴儿在眼睛上的百分比注视的曲线。图26C是示出对于在36个月时没有显示ASD迹象的在ASD的高风险下的婴儿在眼睛上的百分比注视的曲线。图26E是示出对于在36个月时显示较广泛的自闭症表现型的一些亚阈值病症但不满足ASD的临床最佳估计诊断的在ASD的高风险下的婴儿在眼睛上的百分比注视的曲线。图26G是示出对于在36个月时被诊断有ASD的婴儿在眼睛上的百分比注视的曲线。类似地,在图26B、26D、26F和26H中所示的图显示具有95%CI的平均注视曲线。

[0171] 在图20E中,跨社交能力到残疾的全谱系在维度上绘制在眼睛和身体注视(关于在刺激中的所示的人的眼睛和身体感兴趣区)中的变化的单独结果。在纵坐标和横坐标上的概率密度函数指示在眼睛和身体注视中的变化的整个样本分布。数据示出从一般发育儿童到被诊断有ASD的儿童阶段性变化,有ASD的儿童显示在眼注视中的最大下降以及在身体注视中的最大增加。未受影响的同胞的值与一般发育儿童的值完全重叠,虽然有BAP结果的儿童显示中间行为。

[0172] 分析

[0173] 如由上面的描述和相关附图所示的,上述实验的结果指示以后被诊断有ASD的婴儿的发育与他们的一般同辈的行为相差2-6个月的年龄。这些结果虽然在样本大小上仍然是有限的,但证明了否则将引导一般社会化的技能错乱。给定个体体验与脑结构和功能以及与基因表达和甲基化的相互依赖性,这些结果暗示单个个体的结果如何不仅由初始基因型弱点而且由作为那些弱点的结果而产生的非典型体验成形,例示受动性的宽谱系。

[0174] 在以后被诊断有ASD的儿童中,眼注视(例如视觉注视)显示至少2个月年龄的平均下降。它是令人惊异的且违背常规看法,然而眼注视的那种早期水平看起来在标准化水平处开始。这与社会适应取向的先天缺乏的先前假设矛盾,并替代地建议一些社会适应行为可最初在以后被诊断有ASD的新生儿中是完整无缺的。上面所述的系统和方法提供对治疗的值得注意的机会:最初完整无缺的体质暗示可被基于的神经基础,提供比如果基础从开头缺乏多得多的肯定可能性。

[0175] 实验方法

[0176] 关于上述实验收集的数据仅用于研究目的,而与临床治疗没有关系。家庭自由地

在任何时间从研究撤回。实验治疗方案的所有方面由对儿童的诊断状态不知情的人员执行。所有的诊断措施由对实验过程的结果不知情的经培训的医师实施。在2和24个月年龄之间的10个纵向测试点中的每个处给儿童显示自然护理者交互作用的视频场景。实验测量对在动态刺激中的眼睛、嘴、身体和物体感兴趣区的视觉注视时间的百分数,且这些测量用于纵向分析的相关变量。有计划的起确定作用的分析测量相对于社交/沟通障碍的分类诊断结果和维度水平的纵向注视轨迹。使用眼跟踪设备测量视觉扫描(如早些时候在本公开中提到的)。使用以MATLAB编写的软件来执行眼运动和分析注视数据的编码。然而,如将理解和认识到的,可利用各种类似的技术来执行视觉扫描、数据的分析和本文所述的其它过程,且在本文进行的特定参考并不预期本公开的限制。

[0177] 在本公开的补充实验信息章节中提供了关于参与者、临床评估过程、组成员资格的分配的额外细节。

[0178] 实验刺激

[0179] 给在当前实验中的儿童放映直接看到摄像机内并扮演护理者的角色的女演员的视频场景:通过参与儿童期游戏(例如玩做蛋糕)来恳求观看的初学走路的小孩(见图17A和17B和上面提到的相应描述)。在模拟具有图片、玩具架和填充玩具动物的儿童的房间的真实世界环境的自然背景中拍摄演员。根据过去的研究使用自然刺激(例如动态的而不是静态的刺激,以及现实的而不是抽象或较少的场景),过去的研究指示有ASD的较大的儿童展示在他们在真实世界中的实际适应行为技能相对于他们在更结构化的情况中的认知潜能之间的大差异;展示具有动态相对于静态刺激的脸处理缺陷的较大的组间效应量;以及当试图从结构化的生硬环境(其中技能最初被学会)到开放的和快速改变的环境一般化技能时展示所标记的困难。在每个数据收集会话中,以伪随机顺序从总共35个池引出视频。在这里分析的“护理者”视频刺激(35个视频)以及婴儿和初学走路的小孩交互作用的视频(“同辈玩耍”视频)被显现。以伪随机顺序显现视频刺激。在每儿童所收集的数据的持续时间中没有组间差异,全部($t_{34}=0.685, P=0.498$)或特别对于护理者刺激($t_{34}=0.205, P=0.839$)。在所有测试会话的80.2%中实现成功的数据收集;失败的数据收集会话作为婴儿睡着、哭泣或变得太烦躁而不能看视频的结果而出现。失败的原因被记录在每个会话的数据收集报告中并被维持在数据库中;没有在失败的原因中的系统化差异可辨别开这两组。在每个数据收集会话处,被放映给儿童的大约30%的视频是新的,而其余70%从前一会话(从紧接着前面的会话以及从在第2月向前开始的任何先前的会话)重复。这平衡对同一刺激视频的重复措施的需要与对新颖性的需要。为了测试重复的显现的学习效应,在这个纵向样本中在24个月时的末期结果与在那个年龄的横断层面样本中的以前的结果比较:由2x2受试对象间阶乘ANOVA测试,没有同期组群的纵向相对于横断层面的主效应($F_{1,57}=0.052, P=0.820$),但有诊断的相当大的主效应(ASD相对于TD, $F_{1,57}=6.29, P=0.015$)。

[0180] 护理者视频被显现为在20英寸计算机监视器上的全屏视听刺激(60Hz非交错的刷新率);以32位颜色;在640x480像素分辨率下;以每秒30个帧;有在44.1kHz下采样的单通道音频。刺激是声音和亮度均衡的,并在研究开始之前被引导以便优化一般婴儿和初学走路的观看者的参与。感兴趣区(眼睛、嘴、身体和物体)在视频的所有帧中被位图化(如在上面对讨论的图17C中表示的)。下面在表1中更详细地示出感兴趣区的平均大小。

	眼	嘴	身体	对象
[0181] 水平的 ¹	8.04° (0.46)	7.71° (0.49)	25.11° (2.70)	31.99° (0.05) ²
竖直的 ¹	6.91° (0.44)	5.72° (0.59)	21.71° (0.73)	23.94° (0.49) ²

[0182] ¹数据以视觉角度的度数的平均值 (SD) 给出

[0183] ²对象ROI通常跨越全部视频图像中的背景中的全部水平和竖直程度,除了某些身体和手势的情况之外,如正文中的图1所示,由对象ROI的任意部分对向的平均最小视觉区域等于对象和身体ROI之间的差

[0184] 表1.感兴趣区的尺寸

[0185] 实验背景和设备

[0186] 在当前的研究中利用眼跟踪数据收集的两个背景。一个眼跟踪实验室对在2和6个月年龄的婴儿优化,而第二背景对从9到36个月的婴儿和初学走路的小孩优化。在这两个背景之间的主要区别是较年幼的婴儿的斜倚的摇篮 (类似于在图3A、3B、3D、3E和3F中的设备100的实施方式中所示的座椅101) 的使用相对于较大的婴儿和初学走路的小孩的汽车座椅 (类似于在图2和3C中的设备100的实施方式中所示的座椅101) 的使用。眼跟踪数据收集硬件和软件在这两个背景中是相同的,且自动刺激显现、数据收集和分析的所有方面也是相同的。为了得到在斜倚的摇篮中的婴儿的最佳眼成像,眼跟踪摄像机和红外光源被隐藏在讲词提示器内。在初学走路的小孩实验室中,眼跟踪摄像机安装在计算机显示监视器之下。显示监视器安装成与壁板齐平。在这两个实验室中,使用由ISCAN有限公司 (美国马萨诸塞州的沃本) 创建的硬件和软件、使用在60Hz下收集的数据由基于视频的暗瞳/角膜反射技术实现眼跟踪。在这两个实验室中,通过一组隐藏的扬声器来播放音频。婴儿被放置在修改的旅行摇篮中,该摇篮安装在每次会话开始时升高和降低的桌子上以标准化婴儿的眼睛相对于显示监视器的位置。在初学走路的小孩实验室中,儿童坐在计算机屏幕前方的汽车座椅中,视频在该屏幕上显现。如在婴儿实验室中的,汽车座椅升高和降低,以便标准化每个儿童的眼睛相对于显示监视器的位置。

[0187] 实验协议

[0188] 婴儿和初学走路的小孩总是被父母或主要护理者陪伴。为了开始实验会话,当在显示监视器上播放儿童的视频时,参与者 (婴儿和初学走路的小孩) 和护理者进入实验室房间。儿童被拴紧在摇篮或汽车座椅内。然后通过调节座椅或摇篮位置来为每个儿童标准化相对于显示监视器的眼位置。观看者的眼睛离显示监视器大约28英寸 (71.12厘米),显示监视器对着每个观看者的视场的大约24°x 32°部分。在房间中的灯变暗,使得只有显现在显示监视器上的内容可容易被看到。在测试期间,实验者和父母都离儿童不再是可见的,但能够借助于眼跟踪摄像机并由拍摄儿童的全身图像的第二视频摄像机来始终监控儿童。

[0189] 使用眼跟踪硬件104测量视觉注视模式。为了开始数据收集的过程,在儿童舒适地观看儿童的视频之后,校准目标由实验者显现在屏幕上 (如上面关于图4中的步骤310和图5C-5I所述的)。这经由暂停播放视频并在否则空白的背景上显现校准目标的软件完成。使用五点校准方案,其显现灯的旋转和/或闪光点以及在尺寸上范围从1°到1.5°的视角的动画片,都有伴声。对于婴儿,校准刺激作为在水平和垂直维度上>=10°的大目标开始,大目

标然后经由动画缩小到 1° 到 1.5° 的视角的其最终尺寸。校准例程后面是校准的证实,其中更多的动画显现在五个屏幕上位置处。在测试会话的整个其余部分中,动画的目标(如在校准过程中使用的)被显示在实验视频之间以测量在校准精度中的漂移。以这种方式,眼跟踪数据的精度在开始实验尝试之前被证实并接着当测试继续时在视频段之间被重复地检查。在漂移超过 3° 的情况下,数据收集停止,且在显现另外的视频之前重新校准儿童。对于校准精度的额外的细节和度量,请见补充实验信息章节和图28A-28C(上面讨论的)。

[0190] 眼运动的数据分析

[0191] 对于特定的所述实施方式,使用以MATLAB编写的软件(MathWorks)来执行眼运动的分析和注视数据的编码。分析的第一阶段是非注视数据的自动识别,包括眨眼、扫视和远离刺激显现平面引导的注视。使用 30° /秒的阈值由眼速度识别扫视。实验使用上面所述的60Hz眼跟踪系统并单独地使用在500Hz下收集数据的眼跟踪系统(德国Teltow的SensoMotoric Instruments GmbH)来测试速度阈值。在这两种情况下,以与使用原始眼位置数据的手编码和使用儿童的眼睛的高速视频比较的等效可靠性来识别扫视。在数据中识别眨眼。屏外注视(当参与者从视频转移目光时)由在刺激显现平面之外的注视坐标识别。

[0192] 被识别为注视的眼运动被编码成在所有视频刺激的每个帧内定义的4个感兴趣区:眼睛、嘴、身体(颈部、肩部和在眼睛和嘴周围的轮廓,例如头发)和物体(周围无生物的刺激)(见图17C)。感兴趣区对视频的所有帧被用手追踪并接着存储为二进制位图(经由以MATLAB编写的软件;麻省诸塞州Natick的MathWorks有限公司)。对每个感兴趣区的注视时间的自动编码然后由每个儿童的坐标注视数据与位图化感兴趣区的数值比较组成。

[0193] 纵向数据分析

[0194] 为了检查社会视觉注意力的纵向发展,对于个体参与者和在ASD和TD组当中,实验使用函数型数据分析(FDA)和条件预期的主分析(PACE)(对于示例单独拟合见图17D和17E,以及对于组结果见图18;以及图27)。虽然实验聚焦于FDA/PACE以便克服横断层面分析所固有的限制以及传统生长曲线分析的一些限制,所有分析使用分级线性建模(HLM)(如在图24、25和26中和在下面的表2中所表示的)来重复。虽然这两种方法产生明显的组间差异的相同模式(如上所述),FDA方法通常是优选的,因为传统生长曲线分析可由在发育时标中的个体差异混淆,且也因为传统生长曲线分析常常需要基本参量或半参量模型的正确假设(而不是允许这以从数据得到的方式来确定)。相反,FDA方法凭经验确定曲线形状和在时标以及振幅中的模型统计变化。FDA的PACE方法也特别设计成克服纵向研究的共同问题:特别是在缺少的值的情况下的非均匀采样。PACE从整个曲线形状方面在条件预期的基础上特征化不规则地采样的纵向数据的统计总体。这最大化检测跨轨迹的相关性的模式的能力,并且每参与者使用变化数量的测量最小化以分立间隔采样的数据的影响。这种方法明显提高在轨迹形状中的公共特征的检测。

[0195]

	组	w_p^1	w_0^2	本征函数 ³	FVE
眼	TD	5.7045	[2.5422, 2.5422]	2	96.48%, 3.49%
	ASD	6.3868	[2.2335, 2.2335]	3	82.72%, 10.66%, 6.18%
	TD	5.6800	[2.5431, 2.5431]	2	94.06%, 5.93%
	ASD	6.3879	[2.2339, 2.2339]	3	69.89%, 20.95%, 8.98%
	TD	5.6729	[2.5415, 2.5415]	2	91.75%, 8.19%
	ASD	6.3894	[2.2339, 2.2339]	2	98.71%, 1.28%
	TD	5.6935	[2.5433, 2.5433]	2	91.14%, 8.85%
	ASD	6.3883	[2.2331, 2.2331]	2	95.25%, 4.25%

[0196] ¹由综合互验证选择的平均函数的带宽 w_u

[0197] ²由综合互验证选择的协方差表面的带宽 w_c

[0198] ³由Akaike信息标准 (AIC) 选择的本征函数的数量

[0199] FVE=所解释的方差的分

[0200] 表2:PACE/FDA平滑带宽、本征函数和FVE的参数值

[0201] 如上面提到的,作为与FDA的方法比较,也使用分级线性建模来分析数据。经由下面的模式相对于年龄来对注视评估线性和曲线(二次和三次)模式的存在: $\text{Fixation}_{ij} = \text{intercept}_j + d_{ij} + B_{1j}(\text{Age}_{ij}) + B_{2j}(\text{Age}_{ij})^2 + B_{3j}(\text{Age}_{ij})^3 + e_{ij}$;其中 d_{ij} 表示按照组的正常分布的随机效应建模受验对象内相关性; e_{ij} 表示正常分布的残留误差;以及 B_1 、 B_2 和 B_3 系数指示注视水平如何随着年龄和按照组改变。数据的最初估计指示在身体注视和年龄之间的反向关系,且因此也使用下面的模型被评估: $\text{Body Fixation}_{ij} = d_i + \text{intercept}_j + (B_{1j}/\text{Age}_{ij}) + e_{ij}$ 。在所有情况下,截距和B项被建模为固定效应,但被允许按照组改变。自由度由Satterthwaite方法计算(没有假设相等的方差)。将正偏斜的数据(例如身体和物体注视试验)进行对数变换;图示出未变换的数据。F测试和对数似然比用于确定线性、二次、三次或反向关系是否最好地描述数据。在图24和25(上面讨论)中绘制来自分级线性建模的生长曲线,且在下面的表3中示出眼睛、嘴、身体和物体感兴趣区的回归参数。

[0202]

	模型	组	截距 (s.e.m.)	年龄系数 B_1 (s.e.m.)	年龄系数 B_2 (s.e.m.)	年龄系数 B_3 (s.e.m.)	
	眼	三阶	TD	13.410 (19.009)	9.6878 (4.5920)	-0.7919 (0.3801)	0.0179 (0.0092)
		三阶	ASD	66.979 (8.665)	-3.5843 (2.0843)	0.0817 (0.1726)	0.0001 (0.0042)
	嘴	二阶	TD	11.411 (13.269)	3.6110 (1.6954)	-0.0917 (0.0537)	n.a.
		二阶	ASD	-6.596 (6.081)	6.7058 (0.7762)	-0.1977 (0.0244)	n.a.
	身体	反向	TD	6.872 (5.162)	45.6250 (28.3084)	n.a.	n.a.
		反向	ASD	13.450 (2.358)	12.8734 (12.9730)	n.a.	n.a.
	对象	三阶	TD	32.772 (8.973)	-5.7665 (2.3918)	0.3570 (0.1980)	-0.0068 (0.0048)
		三阶	ASD	17.366 (4.100)	-1.4479 (1.0913)	0.0201 (0.0904)	0.0014 (0.0022)

[0203] s.e.m.=标准误差度量

[0204] 表3.分级线性建模的参数值

[0205] 在全部分析中,PACE参数由一般化交叉验证选择。来自图18的平均注视曲线连同

加上或减去主成分函数(按照Ramsay&Silverman的约定)的效应、平滑内核带宽和每主成分解释的方差的分数的分数一起可在图27和表2中找到。Akaike信息标准与在所估计的随机系数上的测量条件的可能性一起应用于选择主成分的数量。导数由PACE-QUO方法计算。

[0206] 补充实验信息

[0207] 如上面规定的,目前描述的实验作为实现并测试本公开的某些实施方式的机制被进行。然而,如将理解和认识到的,与这个实施方式有关的细节、测试方法、参与者标准和其它信息被规定为仅仅是例证性的。因此,实验细节的特定叙述和在本文且特别是下面所述的方法不预期当前的实施方式或本公开的限制。

[0208] 参与者细节

[0209] 包括和排除标准。在母亲提供了对她们本人的书面通知的同意、对她们的婴儿的许可以及对她们的较大儿童的许可和/或提供关于较大儿童的信息的许可之后,参与的母亲和婴儿被包括在这个研究中。

[0210] 高风险(HR-ASD)样本。通过有满足ASD的标准的较大同胞基于专家临床诊断和两个诊断手段中的至少一个来确定高风险状态:自闭症诊断访谈——修改的和/或自闭症诊断观察计划。潜在的参与者从研究排除,如果他们显示下列项中的任一个:低于36个星期的胎龄;在出生时确定的听力损失或视觉缺陷;非发烧发作;与像自闭症一样的行为相关的已知的医学疾病(例如脆性X染色体综合征、结节性硬化症);或任何其它识别出的遗传学障碍。需要管喂养或通气后排出的婴儿也从参与排除。排除和包括标准的确定包括母亲的临时文件的审查、医疗历史调查表的完成、与护理者的访谈和由儿科医生对婴儿的临床检查。一旦儿童开始参与,与儿童完成实验过程的能力有关的额外的排除标准就被应用;下面更详细地描述这些标准。

[0211] 低风险(LR-TDx)样本。如果在第一、第二或第三级亲戚中没有ASD的家庭历史,在第一级亲戚中也没有发育延迟,也没有出生前或出生前后并发症,则将儿童登记在低风险(LR-TDx)样本中(如在本文使用的,“TD”通常指“一般发育”)。与上面一样,一旦儿童开始参与过程,与儿童完成实验过程的能力有关的额外的排除标准就被应用;下面更详细地描述这些标准。

[0212] 儿童的医疗、发育和遗传评估。主治儿科医师完成在15个月的彻底的婴儿检查,且儿童保育检查对每个儿童从出生起在生命的整个前2年被审查。检查用于评估可能影响儿童的发育的可识别的医学疾病的存在并排除可能危害儿童对实验过程的参与的感觉运动困难。耳声发射测试用于评估听力。儿童的关于出生和分娩的医疗历史被进一步审查。对分娩的过程、风险因素例如胎儿心动过缓的存在、低Apgar分数、新生儿围产期课程、创伤的证据、同质异形特征的存在、皮肤观察结果、中风的存在、原始反射、运动异常和不对称以及对有害物质(例如丙戊酸)的出生前暴露给予关心。

[0213] 此外,处于ASD的危险中的所有婴儿以家长同意为条件经历在24个月的小儿科和遗传评估,利用与由自闭症遗传资源交换(AGRE)使用的检查的格式和内容一致的模板。评估排除可能与自闭症混淆的已知的遗传和发育综合症。除了得出医疗历史并建立三代家谱以外,遗传顾问还设法得到关于儿童参与者的所有可用的相关医疗记录和测试结果。在家长同意时,也得到血液样本用于遗传分析。

[0214] 在出生时的孕龄在组之间不明显不同, $t_{34}=0.08$, $P=0.938$ 以及 ASD mean (SD) =

38.7 (1.2) 星期和TD=38.7 (1.7) 星期。

[0215] 儿童的直接行为评估。早期学习的马伦尺度在年龄6、12、18、24和36个月时被实施以得到认知机能的标准化度量。自闭症诊断观察量表模块T/1和2 (ADOS) 在年龄12、18、24和36个月时被实施 (一般ADOS 1,或在年龄12、18和24个月时的初学走路的小孩版本以及在36个月年龄时的ADOS 1和2)。

[0216] 基本视觉功能。这个研究测量婴儿和初学走路的小孩如何观看社交刺激,以及他们的优先注视的模式可如何与社交机能的水平、自闭症复合症状和诊断结果有关。如上面提到的,孕龄在组之间并不明显不同——根据下面的最近发现的重要考虑:双眼视力的发育是经历相关的,并关于产后经历而改变。作为参与者的必要条件,在实验刺激的显现之前,测试每个儿童移动并稳定化凝视的能力。这个过程作为抵抗影响眼运动的疾病 (例如,诸如眼球震颤、杜安综合症或斜视的疾病,其可不利地影响儿童在视觉上注视在这个研究中使用的类型的社交内容的视频场景的能力) 的明显症状的基本控制被包括。在否则空白的屏幕上给儿童显示一系列动画目标,且使用眼跟踪设备测量引出的行为 (扫视到目标和维持注视),作为眼运动功能的最低限度的检查。儿童通过筛选,如果他们能够扫视到目标并维持稳定的凹形,其被定义为小于在视觉注视中的 $5^{\circ}/\text{sec}$ 漂移。筛选在每个纵向拜访时进行,且在一个例外 (下面描述) 的情况下,所有儿童都通过。

[0217] 这些结果确认在ASD中的先前研究:虽然在较大的儿童和成人中的很多研究发现在有ASD的个人如何看他们周围环境的特定方面中的差异,在自闭症中的眼运动的研究——即眼睛本身而不是眼睛指向的内容的运动的研究——通常在 (a) 维持稳定的注视中以及在扫视的速度、持续时间、时延和精度中、在 (b) 侵入的扫视的速率中、在 (c) 前庭眼反射中以及在 (d) foveopetal眼漂移中确认在有自闭症的儿童中的正常眼球运动。这些研究建议眼球运动功能的力学看起来通常在有自闭症的个体中是完整无缺的,以及在视觉扫描中的差异不可能从眼运动的生理方面产生,且替代地更可能从眼运动展开到特定的容量的方式并在特定的背景内产生。

[0218] 在当前的研究中,在HR-ASD样本中的一个儿童未通过眼运动筛选。那个儿童被识别为有先天眼球震颤并理解被求助于儿科神经科专科医生和眼科医师用于进一步的评估和随访护理。虽然眼球震颤防止凝视点数据的收集,这个儿童被保留在研究中并被随访直到36个月为止。他的眼运动的样本记录在每次拜访时被收集 (即没有凝视点校准)。在24个月时且在36个月时确认,发现他没有临时ASD诊断。

[0219] 父母访谈和鉴定。实施涵盖出生前和出生前后历史、一般健康历史以及治疗和干预历史 (如果有的话) 的综合调查表和鉴定。在第1星期和第3月拜访时得到属于婴儿的出生前和出生前后历史的项目。在6、12、18、24和36个月拜访时得到属于婴儿的总健康历史的项目。在12、18、24和36个月拜访时得到属于干预历史 (如果有的话) 的项目。在12、18、24和36个月时实施文兰适应行为量表-II以得到在沟通、日常生活技能、社会化和运动技能的领域中的适应功能的标准化度量。由经培训的和有经验的接见者以对培训地点的公认的可靠性在36个月年龄时实施自闭症诊断访谈-修改的 (ADI-R)。

[0220] 可靠性。所有诊断措施由对实验过程和结果不知情的经培训的临床医师实施。此外,监督有经验的临床医师——都有在有ASD和相关发育障碍的儿童临床评估方面的博士后专门技术——观察所有诊断程序和对整个实验方案的每第5个评估的可靠性检查的联

合编码诊断手段。过程被录到录像磁带上并被存档用于在研究持续时间期间的随后的重新评分、检查和可能漂移的校正。

[0221] 参与者:组成员资格和最佳估计诊断过程的分配。 $N=59$ HR-ASD儿童的“ASD”或“非ASD”的组成员资格在24个月的年龄被实现并接着在36个月时被确认。在24和36个月之间没有观察到组成员资格中的变化。如所提到的, $N=51$ LR-TDx儿童之一在12个月的年龄时由研究人员标记为有像ASD忧虑的儿童,并在24和36个月时被确认有ASD结果。所有诊断措施由对实验过程和结果不知情的经培训的临床医师实施。父母被通知临床医师对参与者的风险状态不知情,有阻止较大的同胞的任何讨论的请求(关于较大的同胞或在讨论中的儿童的临床问题和忧虑由不卷入项目的实验或诊断确定实验方案的临床医师处理)。如上面提到的,涉及直接接触儿童和需要可靠性维持的家庭的过程被录到录像磁带上并被存档用于在研究持续时间期间的随后的重新评分、检查和可能漂移的校正。至少两个监督临床医师独立地基于所有可用数据(ADI-R和ADOS结果和实验方案、ADOS的录在磁带上的或直接的观察、认知和沟通评估、历史和任何其它临床相关数据)的审查来分配总临时诊断。在输入用于计算评分者间信度的数据以便得到两愿的临床医师分配的诊断之后,讨论异议。第三有经验的临床医师审查被包括在主要研究中的有ASD的 $N=11$ 男孩和还有被包括在外部验证样本中的有ASD的 $N=2$ 男孩的所有材料。以相同的方式完成在36个月年龄的诊断确定。

[0222] “ASD”或“非ASD”的组成员资格的分配在24个月时被执行并接着在36个月时被确定,涉及不卷入24个月诊断过程的至少一个有经验的临床医师。最佳估计诊断过程被选择为组成员资格的金标准(根据下面的发现做出这个选择:有经验的临床医师对在24个月年龄的儿童判断与在ADOS上的划界分数相比是以后诊断的更好预测器。虽然单独儿童的ADOS分数可在生命的前2到3年期间改变,最佳估计临床医生分配的诊断显示多得多的稳定性,且在我们的组中接近100%。这可能是在最佳估计诊断过程期间采用的广泛得多的参考系的结果,最佳估计诊断过程包括ADOS但也扩展到其它领域,特别是涵盖下列项:历史发育数据;在语音语言和沟通症状中的品质的稳定性(包括沟通意图、话音和语音的语调质量);语音语言沟通的标准化评估和观察的结果和分布;以及低频率但高度特定的典型行为(包括重复的行为、不寻常的情感和例外地限制的兴趣)的足够加权。在在24和36个月年龄之间的语音语言和沟通技能为目标的发育和密集的干预中的冲刺也可影响特定分数的稳定性,同时由有经验的临床医师采用的更广泛的参考系将解释这些因素。

[0223] 对于聚焦于在高风险同胞当中的表现型遗传的分析,研究将在结果时未诊断有ASD的高风险男婴儿划分成(1)从来没有任何临床忧虑和一般发育在24和36个月(HR-ASD_No-Dx) $N=18$ 时被确定的婴儿和(2)有在任一个临床评估时被证明的临床忧虑的婴儿。这些忧虑代表在24或36个月时不满足评估ASD的标准瞬时或亚阈值症状。因为没有也被称为“更广泛的自闭症表现型(BAP)”的这个亚阈值类别的诊断分配的两愿标准,我们遵循如上面定义的且如通过最佳估计诊断过程确定的当前采用的协定。 $N=10$ 男婴儿同胞满足这些标准(HR-ASD_BAP)。

[0224] LR-TDx儿童的“TD”的组成员资格在24个月时被分配,如果没有ASD的忧虑以及如果儿童的在Mullen上的发育评估分数不显示落在平均值之下1SD的两个分数或落在平均值之下1.5SD的一个分数。在33个月时,整个LR-TDx组也完成VineLand,以便确定TD状态的维持;有任何发育忧虑的任何病例然后被邀请完成在36个月年龄时的全临床特征化实验方

案。来自LR-TDx同期组群的所有25个男性被确认有一般结果。

[0225] ASD、HR非ASD和TD临床特征化数据:组比较。在这里提供用于在N=11ASD和N=28HR非ASD男孩之间以及在N=11ASD和N=25TD男孩的结果比较的临床特征化数据。如上面提到的,从原始N=59HR-ASD儿童中,N=12在24个月时转换成ASD的诊断,在36个月时再次被确认:10个男性和2个女性。由于女性的小数量,她们从当前数据分析中被排除。在组HR-ASD中的剩余N=47个儿童中,N=28是男性而N=19是女性。来自N=51LR-TDx组的一个男孩在12个月时显示令人忧虑的行为并到24个月时为止转换成ASD的诊断(并在36个月时再次被确认);那个儿童因此被包括在ASD组(总共N=11)中。为了比较起见,我们也对被排除的那个儿童进行分析(在下面更详细地被描述)。如上面提到的,剩余N=50LR-TDx儿童的一般发育状态在24个月时被评估并接着在33(且如果必要,36)个月时再次被确认。在这些中,N=25是男性而N=25是女性。男TD儿童的数据提供在数据分析中使用的社交视觉注意力的一般生长图的标准化基准。

[0226] 因为诊断组成员资格在24个月时被首次分配,我们在这里为来自基于HR-ASD风险的同期组群的全男性的ASD组(N=11)和全男性的HR非ASD(N=28)的组提供在那个年龄的诊断(ADOS)和发育(Mullen和Vineland)概要。下面在表4中提供数据比较。

	ASD 组 ¹	HR-non-ASD 组 ¹	t ₃₇ 值	p 值
N	11	28		
ADOS-SA²	7.55 (4.46)	3.93 (2.59)	3.169	0.003
ADOS-RRB³	3.91 (1.7)	1.96 (1.31)	3.817	<0.001
ADOS-Total^{4,5}	11.45 (5.06)	5.89 (2.92)	4.306	<0.001
Mullen, NV AE⁶	23.36 (6.20)	25.46 (4.59)	-1.163	0.252
Mullen, RL AE⁷	22.45 (7.59)	24.50 (6.66)	-0.829	0.412
Mullen, ELV AE⁸	22.18 (7.56)	26.75 (6.26)	-1.932	0.061
Vineland, CommAE⁹	19.73 (5.85)	25.14 (5.68)	-2.657	0.012
Vineland, SocAE¹⁰	16.18 (3.63)	19.00 (2.19)	-2.978	0.005

[0228] ¹ ASD组=自闭症谱系障碍;HR-非-ASD=非-自闭症谱系障碍结果来自高风险组

[0229] ² ADOS-SA:自闭症诊断观察计划,社会效应集群;ADOS更高的分数表明更严重的自闭症症状;

[0230] ³ ADOS-RRB:自闭症诊断观察计划,限制和重复性行为研究集群;ADOS更高的分数表明更严重的自闭症症状;

[0231] ⁴ ADOS-Total:自闭症诊断观察计划,ADOS-SA+ADOS-RRB之和;ADOS更高的分数表明更严重的自闭症症状。

[0232] ⁵ 自闭症截止=8;

[0233] ⁶ Mullen,NV:Mullen早期学习的尺度,视觉接受(非语言功能)年龄等效;

[0234] ⁷ Mullen.RL:Mullen早期学习的尺度,接受性语言年龄等效;

[0235] ⁸ Mullen.EL:Mullen早期学习的尺度,接受性语言年龄等效;

[0236] ⁹ Vineland.CommAE:Vineland适应行为尺度,通信域年龄等效(月);

[0237] ¹⁰ Vineland.SocAE:Vineland适应行为尺度,社会域年龄等效(月)。

[0238] 表4.诊断和发育概要的数据比较

[0239] ASD和HR非ASD组在自闭症复合症状的水平方面明显不同;如所预期的,ASD组显示

在社会效应 (ADOS-SA) 和限制性和重复性行为 (ADOS-RRB) 簇中的症状以及在ADOS总 (ADOS-Total) 分数中的较高水平。在24个月时, ASD组具有11.45的平均ADOS总分数, 其超过8的ASD划界分数接近3.5点。ASD和HR非ASD组也在沟通和社会化领域中的适应行为的水平上明显不同, ASD组显示在这些领域中的明显更低的能力。ASD和HR非ASD组展示非口头和口头功能的可比较的水平 (虽然为HR非ASD组得到朝向较高水平的方向的表达语言技能的水平)。这些结果确认ASD组显示较高水平的自闭症复合症状和较低水平的社交和沟通适应技能, 同时在认知和接受语言技能的水平上是可比较的。这些结果与在来自初始HR-ASD同期组群的ASD和HR非ASD组之间的预期差异一致。

[0240] 对于回归分析 (见图21), 实验使用24个月结果数据来最大化与以前的横断层面和纵向工作的可比较性。在眼注视中的下降和在24或36个月时的ADOS分数之间的相关性不明显不同, $z=0.86$, $P=0.390$ (费舍尔的 r 到 z 变换)。虽然实验使用ADOS-SA作为主要结果度量, 在眼注视中的下降也明显与ADOS总分数相关, $r=-0.731$ $[-0.23--0.93, 95\%CI]$, $P=0.01$ 。实验还比较在24个月时的诊断成员资格分配与在36个月时的诊断确认的时间之间的度量: 在这2个测试时间的每个处 $N=11$ ASD儿童的ADOS分数的比较不揭露在ADOS-SA (分别对于24和36个月, 平均值=7.55, $SD=4.45$, 以及平均值=7.27, $SD=3.63$); ADOS-RRB (分别对于24和36个月, 平均值=3.91, $SD=1.70$, 以及平均值=3.27, $SD=1.48$); 和ADOS-Total (分别对于24和36个月, 平均值=11.45, $SD=5.06$, 以及平均值=10.55, $SD=4.20$) 的组度量中的明显差异。该比较在24个月和在36个月时的ADOS模块1之间, 以便确保在整个2岁中的分数的可比较性。虽然除了有ASD的3个以外的所有儿童能够完成ADOS-2 (即满足对这个模块的有意义的管理的表达语言标准), 他们在ADOS-1和ADOS-2上都被评分, 因为作为规则, 在更高模块上的分数一般更高 (即指示更大的残疾), 因为对儿童的要求更高。

[0241] 对于在6个月年龄时的 $N=11$ ASD和 $N=25$ TD儿童之间的比较, 在被测量为按月的年龄等效分数的非口头/认知或 (会说话之前) 口头/语言技能中没有组间明显差异, 对于非口头/认知技能, 平均值 (SD) 是 $TD=5.8 (0.6)$ 相对于 $ASD=5.6 (0.9)$; 以及对于接受/表达 (会说话之前) 口头/语言技能, $TD=5.1 (0.6)$ 相对于 $ASD=4.7 (1.1)$ 。在12和24个月时, 这两组在非口头/认知技能中没有差异 (分别是 $P=0.118$ 和 $P=0.136$), 但在接受/表达语言技能中有差异 (与在有自闭症的初学走路的小孩中的预期沟通缺陷一致), 平均值在12个月 ($P=0.032$) 时对于 TD 为10.5 (2.0) 相对于对于 ASD 为8.8 (2.2), 以及在24个月 ($P=0.036$) 时对于 TD 为27.4 (4.4) 相对于对于 ASD 为22.3 (7.3)。

[0242] 最后, 对于聚焦于在高风险婴儿同胞当中的表现型遗传的分析, HR-ASD_BAP和HR-ASD_No-Dx组在自闭症复合症状的水平中明显不同; 如所预期的, HR-ASD_BAP组相对于HR-ASD_No-Dx在ADOS总 (ADOS-Total) 分数中显示症状的更高水平, 平均值分别是9.7 (3.1) 和4.8 (2.4) ($t(26)=4.65$, $P<0.001$)。这些结果与在这些组之间的预期差异一致。

[0243] 样本尺寸。根据功效计算基于早些时候在有ASD的初学走路的小孩中的工作来选择样本尺寸, 其中在眼注视中的ASD相对于TD组间差异的效应量是 $d=1.56$ (Cohen's d)。更大的可变性在一般婴儿发育中被预期并因此减小效应量的期望值并增加样本分配比。为了观察具有“大”预期效应量 (0.8或更大)、具有0.05的标准 α 水平、等于0.8的功效和具有等于4 (从2.4TD:ASD增加) 的样本分配率的横断层面结果, 推测有ASD的 $N=12$ 儿童和 $N=50$ TD儿童的样本将是需要的。性别配给量在ASD中被预期导致有ASD的至少9个男孩和25个TD儿童,

这个样本尺寸也足够被供以动力以检测性别特定差异(在 $d=1.0$ 时需要稍微更大的预期效应量)。使用预期的20%转换率(从HR-ASD转换到ASD,与婴儿同胞的其它研究一致),在结果时的 $N=12$ ASD儿童的确认被预期需要60HR-ASD婴儿的初始同期组群。

[0244] 根据这些估计,在有ASD的儿童 $N=59$ HR-ASD同胞和 $N=51$ 低风险(LR-TDx)儿童的第一连续登记的同期组群上进行分析。当12HR-ASD婴儿在36个月时接收到证实的ASD诊断时,分析被进行。 $N=110$ 的总样本尺寸与在ASD的风险下的婴儿的其它突出的研究比较。通过重复的采样来增加统计功效:这些110个儿童完成多于960次拜访和实验眼跟踪过程的多于7,893次试验。在ASD结果组中的性别比率大致如预期的(10:2男比女),且此外,一个LR-TDx婴儿也在36个月时接收ASD诊断。总共 $N=11$ 男ASD儿童在36个月时被确认。虽然这个样本以绝对计仍然相对小,纵向眼睛、身体和物体注视(在图18中绘制)的组间比较的效应量(Cohen's d 值范围从1.18到1.26)指示用于检测差异的足够功效。此外,这个样本是最大的,然而在以后被诊断有ASD的儿童2个月年龄时被收集有数据。一些其它突出的研究包括在生命的第一年中、但更经常地只在6和/或12个月年龄时的数据收集。当前研究通过使用更小的总样本尺寸但更频繁的采样来补充那些方法,在到这些婴儿达到6个月的年龄时为止多于400个成功的数据收集会话完成。

[0245] 有ASD的女婴儿。由于关于什么结论可以或应该在2个女参与者的基础上得到的忧虑,在主分析中不包括来自女性的数据。给出在自闭症谱系障碍中的几乎5:1男:女比率,用于研究有自闭症的女性的样本尺寸问题——特别是当利用基于风险的婴儿同胞策略时——是令人生畏的但不是料想不到的。

[0246] 实验过程

[0247] 在实验设计的选择中的考虑因素。在这个研究中的目标是测试一般社会适应的在进化上高度保守和在发展上早期出现的机制的基于性能的度量可在自闭症谱系障碍(ASD)中在社交残疾的明显症状的显露之前的时刻被干扰的程度。为了这个目的,采用由3个主要特征标记的设计。

[0248] 聚焦于基本社交技能。实验聚焦于在从生命的第一天和星期起在一般婴儿中已经在线的基本社交技能的干扰。做出这个选择,因为几个研究组使用观察和实验方法进行自闭症症状的自然过程的研究,而在生命的第一年中没有明显的ASD复合症状的清楚指示。实验替代地聚焦于社交发育的标准化机制在有ASD的婴儿中是否是完整无缺的或被干扰,以及那些机制在TD婴儿中在早期发育中如何成形。该方法遵循下面的思想:在遗传易感性和行为症状之间存在社会化的高度保守的标准化机制的干扰;这些机制的干扰就其本身而言不是症状,而更确切地是在发育过程中的背离,其以后将引起症状。

[0249] 早期婴儿行为的密集的预期采样。在生命的第一年中的社交和沟通发育的极快的速度连同在那个同一时间框架中的相应的大脑专门化一起暗示幼儿期的度量必须跟上幼儿期的成就。为此目的,为了量化从标准化发育轨迹的非典型偏离,选择高密度采样设计,数据收集在6个月的年龄之前出现5次,到12个月的年龄时为止总共7次以及到24个月的年龄时为止10次。

[0250] 对同种性的优先视觉注意力的纵向生长图。密集的数据收集允许实验使用在重复的测量中的足够的统计功效对标准化社交视觉注意力的“生长图”建模,假设从它的偏离将指示渐渐显露的ASD的标记。像大自然中的很多其它现象一样,婴儿的社交视觉注意力的展

开是高度可变的;在单个横断层面时间点处或甚至在2或3个时间点处,那个可变性将大大地削弱统计功效以检测有意义的发育变化。然而,密集的重复杂样可解释成熟模式的鲁棒可预测性。

[0251] 实验通过使用函数型数据分析(FDA)来处理在个体数据中的可变性以产生生长曲线,因为FDA对在时标和振幅中的统计变化显式地建模。这种方法极大地提高在轨迹形状中的共同特征和相对于标准化数据的个体偏差(在振幅和定时上)的检测。实验还使用分级线性建模(HLM)对传统生长曲线重复所有分析。

[0252] 设备。使用由ISCAN有限公司(美国马萨诸塞州的沃本)创建的硬件和软件由基于视频的暗瞳/角膜反射技术来实现在婴儿和初学走路的小孩实验室(如上所述)中的眼跟踪。系统使用远程地安装的眼跟踪摄像机,数据在60Hz的速率下被收集。系统对照在婴儿中和在初学走路的小孩中在500Hz下收集数据的另一眼跟踪器(德国Teltow的SensoMotoric Instruments GmbH)作为基准以确保60Hz频率足以在每秒30°的阈值速度下可靠地识别扫视的开始和偏移。

[0253] 校准。使用五点校准方案,其显现灯的旋转和/或闪光点以及在尺寸上范围从1°到1.5°的视角的动画片,都有伴声。对于婴儿,校准刺激作为大目标(在水平和垂直维度上 $\geq 10^\circ$)开始,大目标然后经由动画缩小到1°到1.5°的视角的其最终尺寸。校准例程后面是校准的证实,其中更多的动画显现在五个屏幕上位置处。在测试会话的整个其余部分中,动画的目标(如在校准过程中使用的)被显示在实验视频之间以测量在校准精度中的漂移。以这种方式,眼跟踪数据的精度在开始实验尝试之前被证实并接着当测试继续时在视频段之间被重复地检查。在漂移超过3°的情况下,数据收集停止,且在显现另外的视频之前重新校准儿童。

[0254] 以这种方式,如果验证过程指示不比离目标中心3°更远的注视位置,则数据被包括;在大部分情况下,如在图28中看到的,精度完全在这个限制内。此外,图28包括“最坏情况”注视,因为它包括发起数据收集的停止和儿童的重新校准的注视;这些措施被包括以显示精度测试的全范围。

[0255] 最小可允许漂移被设置在3.0°处,因为在视频(刺激)中的平均眼睛区对着参与者的视角的8.0°乘6.9°。通过将最小可允许漂移设置到3.0°,确保在校准精度中的总体方差将落在6.0°内。如在图29中的核密度估计中所示的实际精度比横越6.0°区的均匀分布的最坏情况更好。如图29所示,相对于目标的注视位置的概率分布在中央1-2°内很重地加权,且最小可辨别的ROI小于在所有月的目标ROI的尺寸。甚至在垂直方向上只对着5.7°的嘴ROI也以完全在机会阈值之上的精度是可辨别的。

[0256] 任务的执行。给出数据被收集时的年幼的年龄,且作为对任务的注意力和过程的完成中的组间差异的对照,实验测试在每儿童收集的数据的持续时间中的差异($TD=71.25(27.66)\text{min}$, $ASD=64.16(30.77)\text{min}$, $t_{34}=0.685$, $P=0.498$),并测试在成功的数据收集出现时的年龄的分布中的差异($k=.0759$, $P=0.9556$; 2-样本Kolmogorov-Smirnov)。从分析排除儿童未能在最少20%的总试验持续时间期间注视显现屏的试验。实验测试在扫视、眨眼或在屏外看所花费的时间的百分比中的组间差异。而且给出只在前6个月以及整个24月轨迹的结果中的利益,在这两个时间段期间执行分析。

[0257] 如在图23中看到,在第2和6月之间,没有在总注视时间中的明显的组间差异(见图

23A-23C) (没有诊断的主要效果, $F(1, 21.652) = 0.958, P = 0.339$, 也没有按照年龄的诊断的交互作用, $F(1, 20.026) = 0.880, P = 0.359$, 通过分级线性建模 (HLM), 下面更详细描述); 也没有在扫视所花费的观看时间中的明显的组间差异 (见图23D-23F) (没有诊断的主要效果, $F(1, 27.189) = 0.250, P = 0.621$, 也没有按照年龄的诊断的交互作用, $F(1, 26.430) = 0.561, P = 0.460$, 通过分级线性建模 (HLM))。在数据收集的整个时期 (第2、3、4、5、6、9、12、15、18和24月) 期间, 非注视数据 (扫视+眨眼+屏外注视) 在组之间不明显不同, 没有诊断的主要效果 ($F(1, 234.012) = 2.701, P = 0.102$), 且没有按照年龄的诊断的交互作用 ($F(1, 1776.615) = 3.447, P = 0.064$)。在后面的分析中, 趋势水平差异被观察到, 由在ASD组中在第24月的增加的屏幕外注视推动。

[0258] 校准的精度。校准精度被测量为在儿童的注视位置和目标位置的中心 (对于所显现的每个目标) 之间的距离。平均校准精度在所有月中的大部分中小于0.5度的视角 (见图28), 且在每个月中, 平均校准精度小于1.5度的视角。

[0259] 校准精度在任何数据收集会话处在横断层面上在组之间不明显不同 (都 $P > 0.15, t < 1.44$; 平均 $P = 0.428$; 在数据收集的每个月进行比较, 作为独立的样本 t 测试, 而没有对多个比较的校正, 以便减小类型II错误的可能性并在识别组间差异时是保守的), 也不纵向地不同, 或作为诊断的主要效果 ($F_{1, 2968.336} = 0.202, P = 0.65$) 或作为按照时间的诊断的交互作用 ($F_{1, 130.551} = 0.027, P = 0.87$)。校准精度的纵向分析由分级线性建模进行, 且在校准精度和年龄之间的关系作为反函数被建模。截距和B项被建模为固定效应, 但被允许按照组改变。自由度由Satterthwaite方法计算 (没有假设相等的方差)。

[0260] 纵向数据分析。如上所述, 为了检查社交视觉注意力的纵向发育, 对于个体参与者和横越ASD和TD组, 我们使用函数型数据分析 (FDA) 和条件预期的主分析 (PACE) (见对于单独结果的例子的图17D和17E、对于组结果的图18、以及图27)。虽然我们聚焦于FDA/PACE以便克服横断层面分析所固有限制以及传统生长曲线分析的一些潜在限制, 我们使用分级线性建模重复所有分析 (见图22-26和上面提到的表3)。

[0261] 在Ramsay和Silverman的转换之后, 也绘制在每组中的注视数据的相关性表面函数; 这些是在注视模式中的月到月相关性的连续估计 (即在第2月时的注视与在第3月时的注视、与在第4月时的注视等之间的相关性的度量)。对于眼注视, 在以后被诊断有ASD的婴儿中, 当比较最早的月与以后的月时, 观察到负相关性, 指示从高到低眼注视的过渡; 正相关性表面到第5和6月时为止出现, 指示其后眼注视的水平保持低或进一步下降。在TD儿童中, 相关性表面通常保持高和正, 表面凹坑与行为过渡的周期 (例如当眼注视增加时在4-6个月之间, 以及当眼注视下降以适应增加的嘴注视时在12-18个月之间) 重合。在这些表面中的组间差异指示在基本发育过程中的差异。

[0262] 作为与函数型数据分析的方法比较, 实验还使用分级线性建模来分析数据。经由下面的模型相对于年龄对注视评估线性和曲线 (二次和三次) 模式的存在: $\text{Fixation}_{ij} = \text{intercept}_j + d_{ij} + B_{1j}(\text{Age}_{ij}) + B_{2j}(\text{Age}_{ij})^2 + B_{3j}(\text{Age}_{ij})^3 + e_{ij}$; 其中 d_{ij} 表示按照组的正常分布的随机效应建模受试对象内相关性; e_{ij} 表示正常分布的残留误差; 以及 B_1 、 B_2 和 B_3 系数指示注视水平如何随着年龄和按照组改变。数据的最初估计指示在身体注视和年龄之间的反向关系, 且因此也使用下面的模型被评估: $\text{Body Fixation}_{ij} = d_i + \text{intercept}_j + (B_{1j}/\text{Age}_{ij}) + e_{ij}$ 。在所有情况下, 截距和B项被建模为固定效应, 但被允许按照组改变。自由度由

Satterthwaite方法计算(没有假设相等的方差)。将正偏斜的数据(例如身体和物体注视试验)进行对数变换;图示出未变换的数据。F测试和对数似然比用于确定线性、二次、三次或反向关系是否最好地描述数据。

[0263] 在图24-26中绘制来自分级线性建模(HLM)的生长曲线,且在表3中示出眼睛、嘴、身体和物体感兴趣区的回归参数。在眼注视中的年龄相关的变化最好地被三次关系特征化 [$F(1, 1870.709) = 12.576, P < 0.001$, 在对数似然(-2LL)中的变化指示三次相对于二次 $X^2(2) = 41.14, P < 0.01$ 的明显提高的拟合]。然而在嘴注视中的年龄相关的变化最好地被二次关系特征化 [$F(1, 1505.768) = 97.592, P < 0.001$, 在对数似然(-2LL)中的变化指示二次相对于线性的明显提高的拟合, $X^2(2) = 93.05, P < 0.001$, 但没有三次相对于二次的提高, $X^2(2) = 2.14, P > 0.05$]。在身体注视中的年龄相关的变化最好地被相反关系特征化 [$F(1, 20.613) = 14.551, P < 0.001$, 在对数似然(-2LL)中的变化指示相对于二次 $X^2(2) = 47.298, P < 0.001$ 和三次 $X^2(4) = 16.464, P < 0.01$ 的明显提高的拟合]。最后,在物体注视中的年龄相关的变化最好地被三次关系特征化 [$F(1, 1790.273) = 11.206, P < 0.001$, 在对数似然(-2LL)中的变化指示相对于二次 $X^2(2) = 23.563, P < 0.01$ 的明显提高的拟合]。

[0264] 分析揭露对眼睛、嘴、身体和物体注视的诊断的明显的主要效果[分别 $F(1, 146.416) = 28.82, P < 0.001$; $F(1, 51.794) = 6.275, P = 0.015$; $F(1, 24.141) = 5.50, P = 0.028$; 以及 $F(1, 240.460) = 10.84, P < 0.001$]; 以及对眼睛、嘴、身体和物体注视的明显的诊断x年龄交互作用[分别 $F(1, 1870.709) = 12.58, P < 0.001$; $F(1, 1505.768) = 13.103, P < 0.001$; $F(1, 20.613) = 4.56, P = 0.045$; 以及 $F(1, 1790.273) = 11.21, P < 0.001$]。

[0265] 相对于以后结果的早期注视行为:为了探测早期注视行为与受动性的谱系有关的程度,实验测量从2-6个月起的和在36个月的诊断结果有关的注视行为(见图19)。为了这么做,我们测量眼注视的单独水平(见图19A)和在眼注视中的变化速率(图19B)。对每个儿童计算在2和6个月之间的在眼注视中的平均变化,并创建接收器操作特性(ROC)曲线以在眼注视(见图19A-19C)和身体注视(见图19G-19I)中的平均变化或变化速率的基础上测量在受影响的儿童(以后被诊断有ASD的婴儿)相对于不受影响的儿童(TD婴儿)的分布中的重叠。因为在图19C和19I中的ROC曲线(一定)基于用于构造模型的数据(且将因此给出最有利地偏向的结果),内部验证也被进行。

[0266] 为了进行内部验证,实验使用弃一法交叉验证(L00CV),分割数据集,使得在同期组群中的每个婴儿作为与数据集的其余部分有关的验证病例被测试。对于每个婴儿,诊断标签又(从结果诊断)移除并接着通过每个结果可能性的条件预期来计算婴儿的眼注视和在眼注视中的变化速率(显式地测试如在结果时确定的属于ASD或TD组的每个儿童的假设)。这个过程产生每儿童两个概率(可能性,给出属于任一结果组的儿童的在眼或身体注视中的变化或变化速率),且从这些概率中,计算单个奇数比。计算拟合的ROC曲线的自助法95%置信度间隔。

[0267] 有影响的观察的测试:第2月数据和个体儿童。如在用于回归分析的常规统计诊断中的,进行一系列测试来评估可能作为整体对数据有过度影响的观察的影响(即大于预期杠杆率的离群值或观察)。图29比较当第2月数据被包括或排除时的纵向生长曲线。第2月数据的排除不明显改变眼、嘴、身体或物体注视的轨迹(见图29A和29B);它也不改变其组间比较。也进行第2月数据对在眼注视和在ASD组内的症状严重性的结果水平之间的关系的影响

的测试(见图29C)。当第2月数据被排除时,在眼注视中的下降继续明显预测未来的结果;这个关系到2-9月时为止达到趋势水平显著性($P=0.097$),并其后在统计上很重要($r=-0.714[-0.2--0.92, 95\%CI]$,对于2-12个月 $P=0.014$)。最后,我们对个体儿童测试第2月数据对结果的影响。虽然交叉验证的ROC曲线的置信度间隔在尺寸上增加(如所预期的,与通过排除第2月产生的数据中的减少成比例),在组间重叠的水平保持随机明显不同,且不明显不同于当2月数据被包括时计算的曲线(见图29D)。

[0268] 实验还评估在结果时接受ASD诊断的一个低风险儿童的影响。那个儿童的数据的包括或排除不明显改变眼、嘴、身体或物体注视的轨迹;它也不改变与症状严重性的结果水平的临床关系;也不基于在他们在生命的前6个月中的注视模式改变有ASD的儿童相对于TD结果的分数中的重叠的程度。

[0269] 实验还评估以后接受ASD的诊断并展示在早期眼注视中的最急剧下降的一个儿童的影响。那个儿童的数据的包括或排除不明显改变眼、嘴、身体或物体注视的轨迹;它也不改变与症状严重性的结果水平的临床关系;也不基于在他们在生命的前6个月中的注视模式改变有ASD的儿童相对于TD结果的分数中的重叠的程度。

[0270] 在前述讨论的基础上,将理解,本文公开的系统、设备和方法可在数字电子电路中、在计算机硬件、固件、软件中或在其组合中实现。本公开的装置可在有形地体现在非临时机器可读或非临时计算机可读存储设备中的用于由可编程处理器执行的计算机程序产品中实现。本公开的方法或过程步骤可由执行指令的节目的可编程处理器执行以通过基于输入数据来操作并通过产生输出数据来执行本公开的功能。系统、设备和方法可使用在可编程系统中可执行的一个或多个几个计算机程序来实现,可编程系统包括耦合成分别从存储系统、至少一个输入设备和至少一个输出设备接收数据并将数据传输到存储系统、至少一个输入设备和至少一个输出设备的至少一个可编程处理器。计算机程序可在高级或面向对象的编程语言中和/或在汇编或机器代码或任何其它适当的语言或代码中实现。语言或代码可以是编译或解释语言或代码。处理器可包括通用和专用微处理器。处理器从存储器接收指令和数据。适合于有形地体现计算机程序指令和数据的存储设备包括非临时存储器的形式,作为例子包括半导体存储设备,例如EPROM、EEPROM和闪存设备;磁盘例如内部硬盘和可移动磁盘;磁光盘;以及光盘。任何前述设备可由ASIC(专用集成电路)补充或合并并在ASIC中。

[0271] 前述内容仅仅说明本公开的原理,且系统、设备和方法可由除了为了说明而不是限制的目的而提出的所述实施方式以外的实施方式实践。虽然特别描述了用于结合收集并分析来自受验对象的眼跟踪数据来使用的用于自闭症谱系障碍(ASD)的评估、筛选、监控或诊断的本文的实施方式和特征,将理解,系统、设备和方法也可应用于其它发育、认知、社交或心理能力或残疾以及其它疾病,包括但不限于语言障碍、智力残疾、在有或没有已知或未知基因障碍的情况下的发育残疾以及疾病注意力缺陷多动障碍(ADHD)、注意力缺陷障碍(ADD)、创伤后应激障碍(PTSD)、头部外伤、脑震荡、运动损伤和痴呆。将理解,这样的数据如果不指示障碍的度量则可提供标准化发育的典型性的程度的度量,提供在一般发育中的可变性的指示。此外,下面概述的所有部件和其它特征可彼此以任何适当的方式组合,并可适应和适用于在医疗诊断之外的系统。例如,本公开的交互式视觉刺激可用作治疗工具。此外,所收集的数据可产生受验对象优先专注于的某些类型的视觉刺激的度量。偏好的这样

的度量在和不在医疗诊断和治疗的领域中有应用,包括例如广告或其它工业,其中与视觉刺激偏好有关的数据是有意义的。

[0272] 本领域中的技术人员在审阅本公开之后会想到变化和修改。可在任何组合和子组合(包括多个相关的组合和子组合)中实现所公开的与本文所述的一个或多个其它特征。本文所述或所示的各种特征——包括其任何部件——可组合或集成在其它系统中。而且,可省略或不实现某些特征。

[0273] 变化、替换和变更的例子可由本领域中的技术人员确定并可被做出而不偏离本文公开的信息的范围。本文引用的所有参考资料通过引用被全部并入并构成本申请的部分。

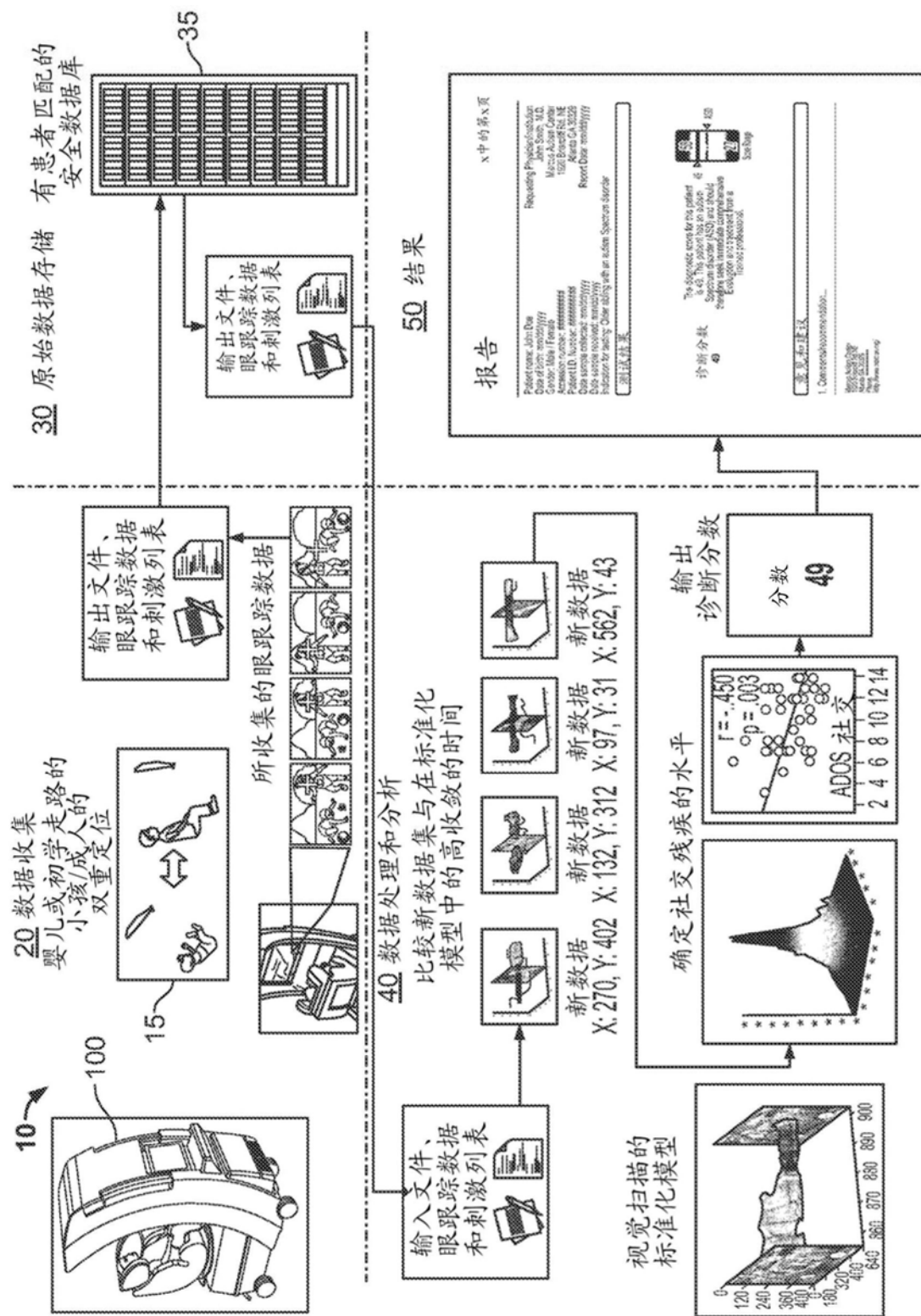


图1

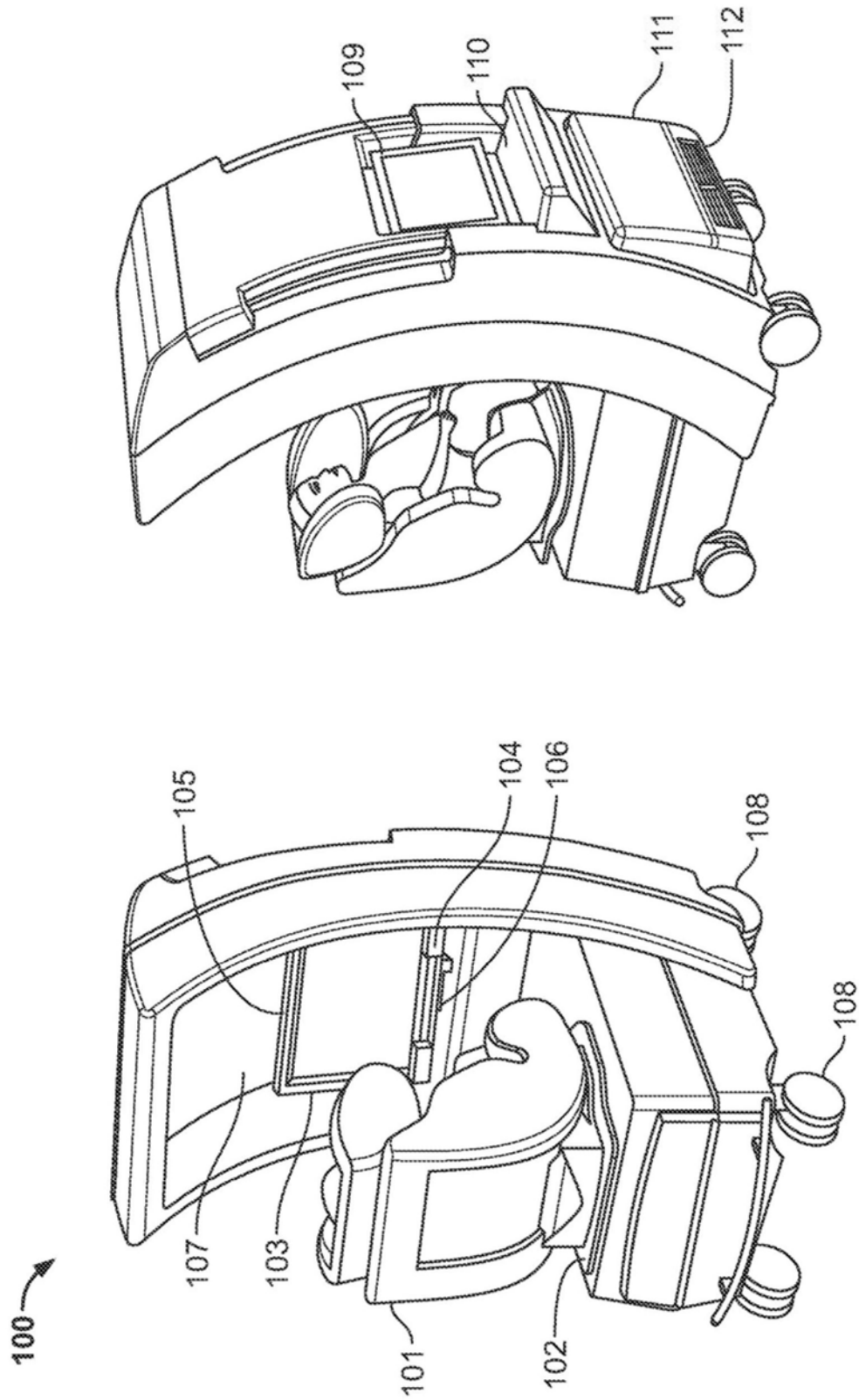


图2

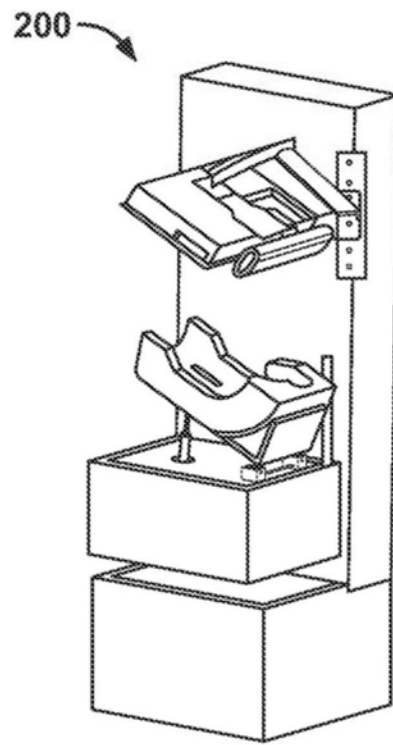


图3A

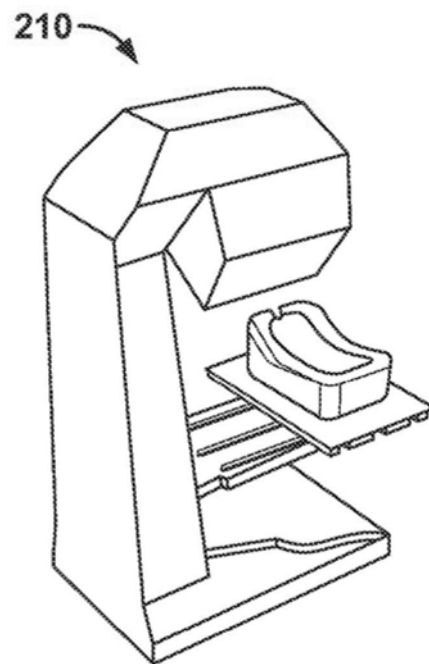


图3B

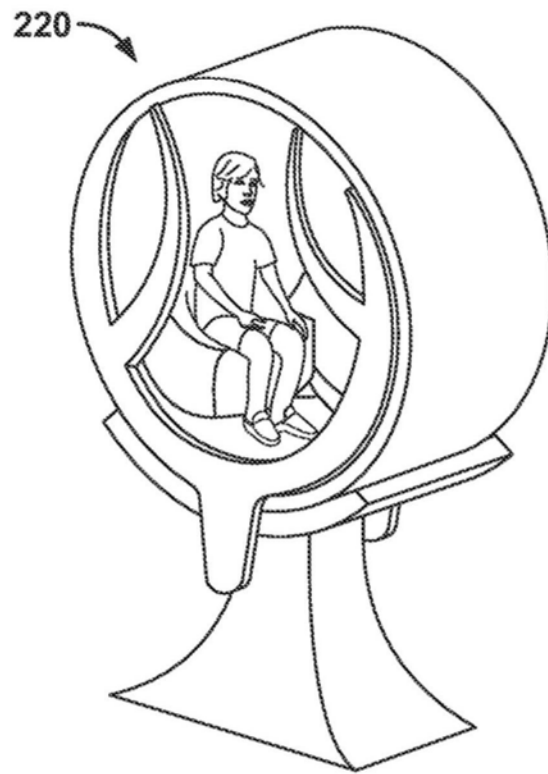


图3C

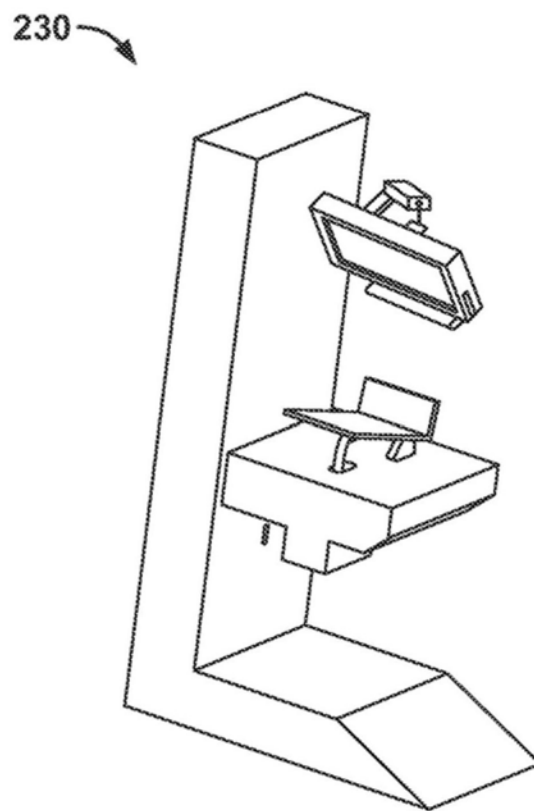


图3D

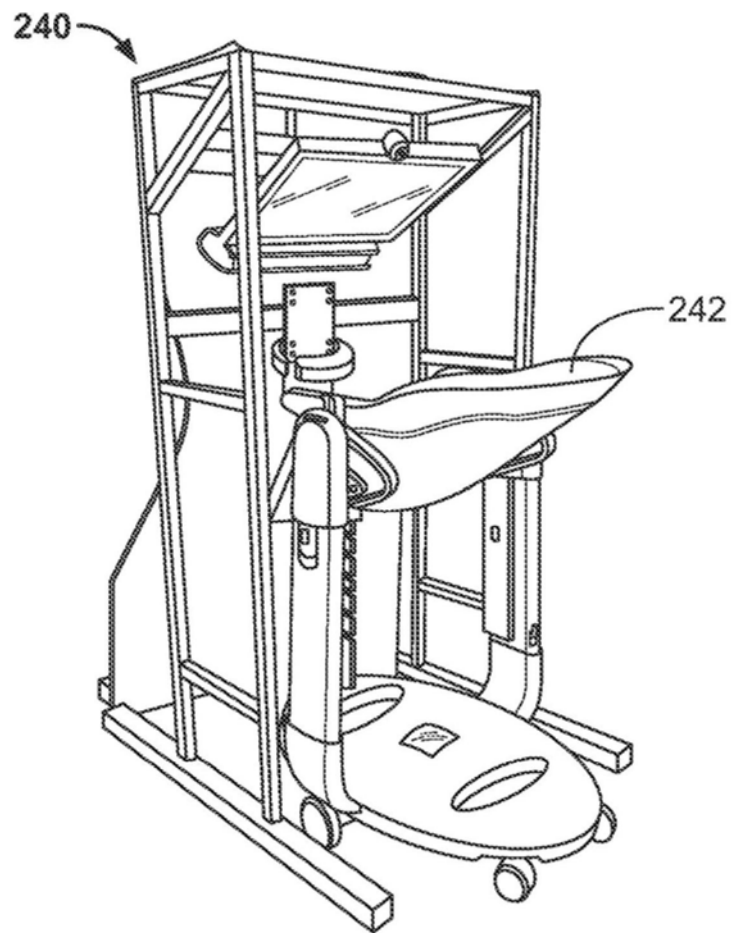


图3E

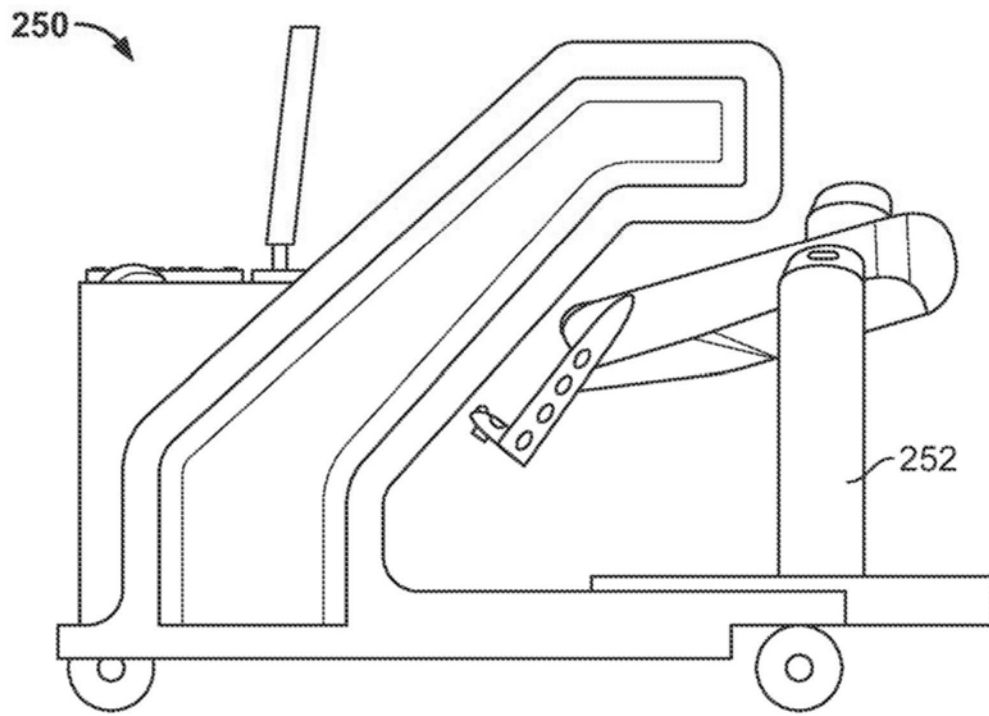


图3F

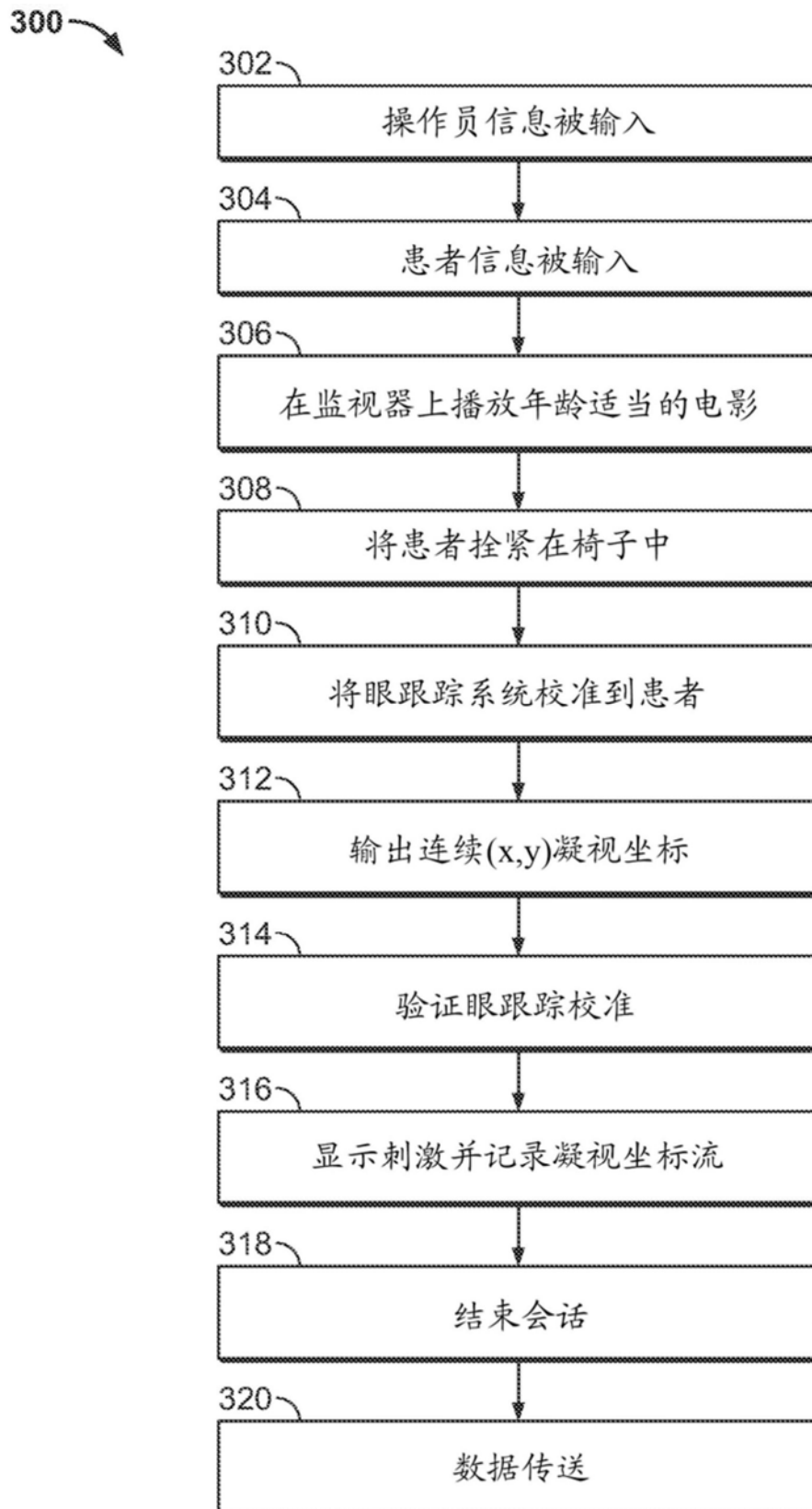


图4

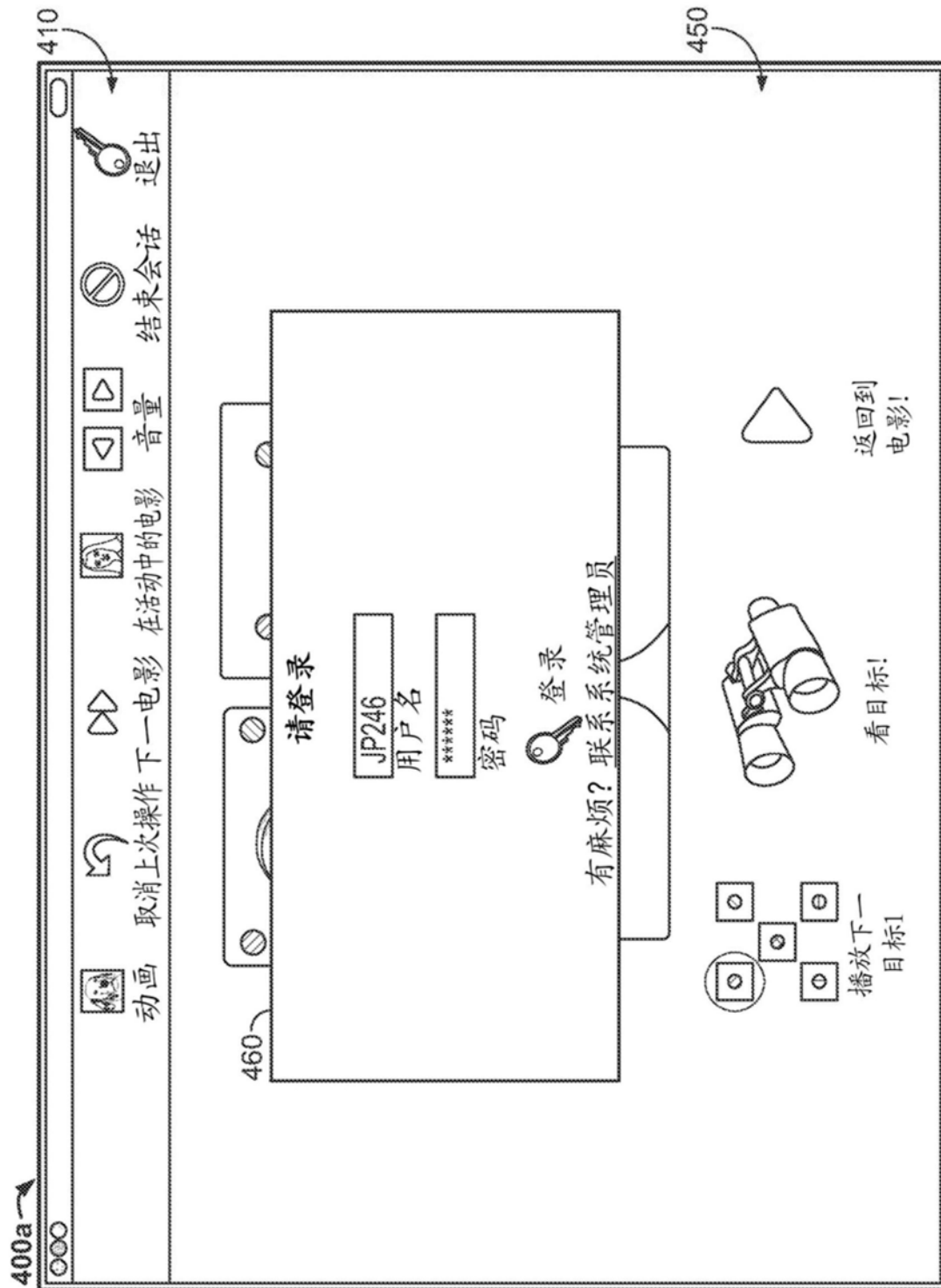


图5A

400b

动画 取消上次操作 下一电影 在活动中的电影 音量 结束会话 退出

462

输入患者信息

10601.02.01	Richard	Frankel			
会话ID	名	姓			
二月	29	2012	M	---	语言
DOB月	日	年	性别		
					英语 西班牙语 其它

提交信息

播放下一目标!

看目标!

返回到电影!

图5B

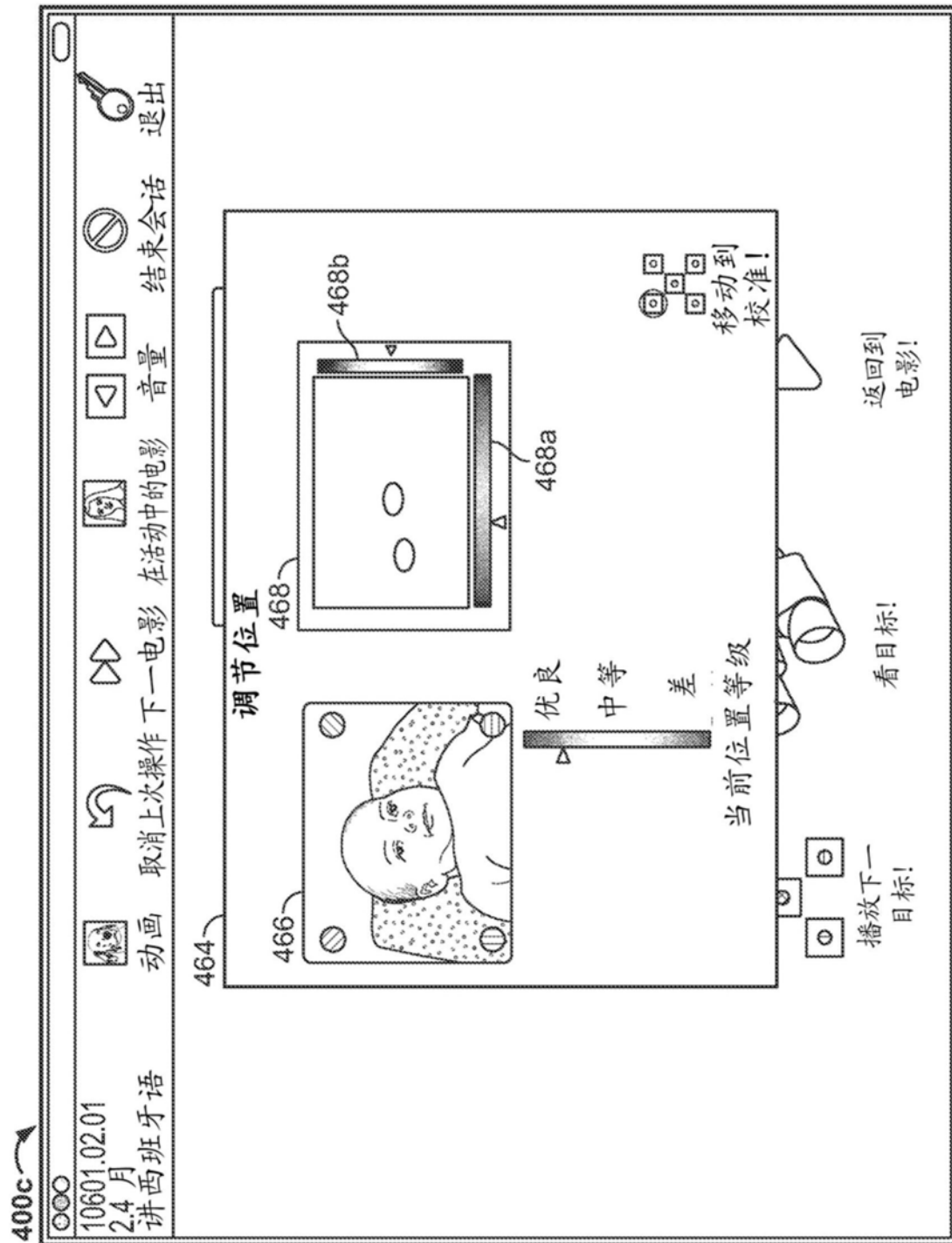


图5C

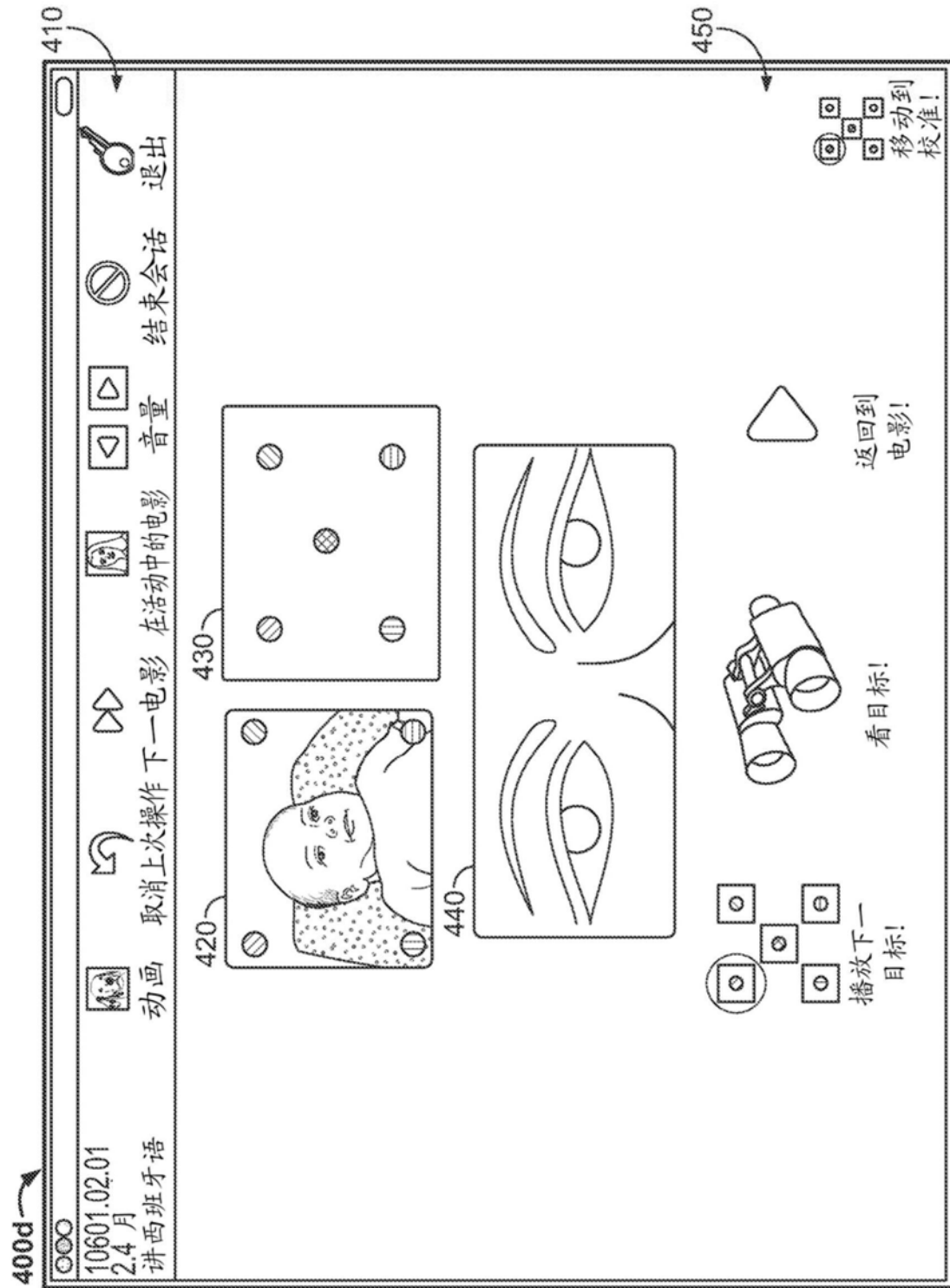


图5D

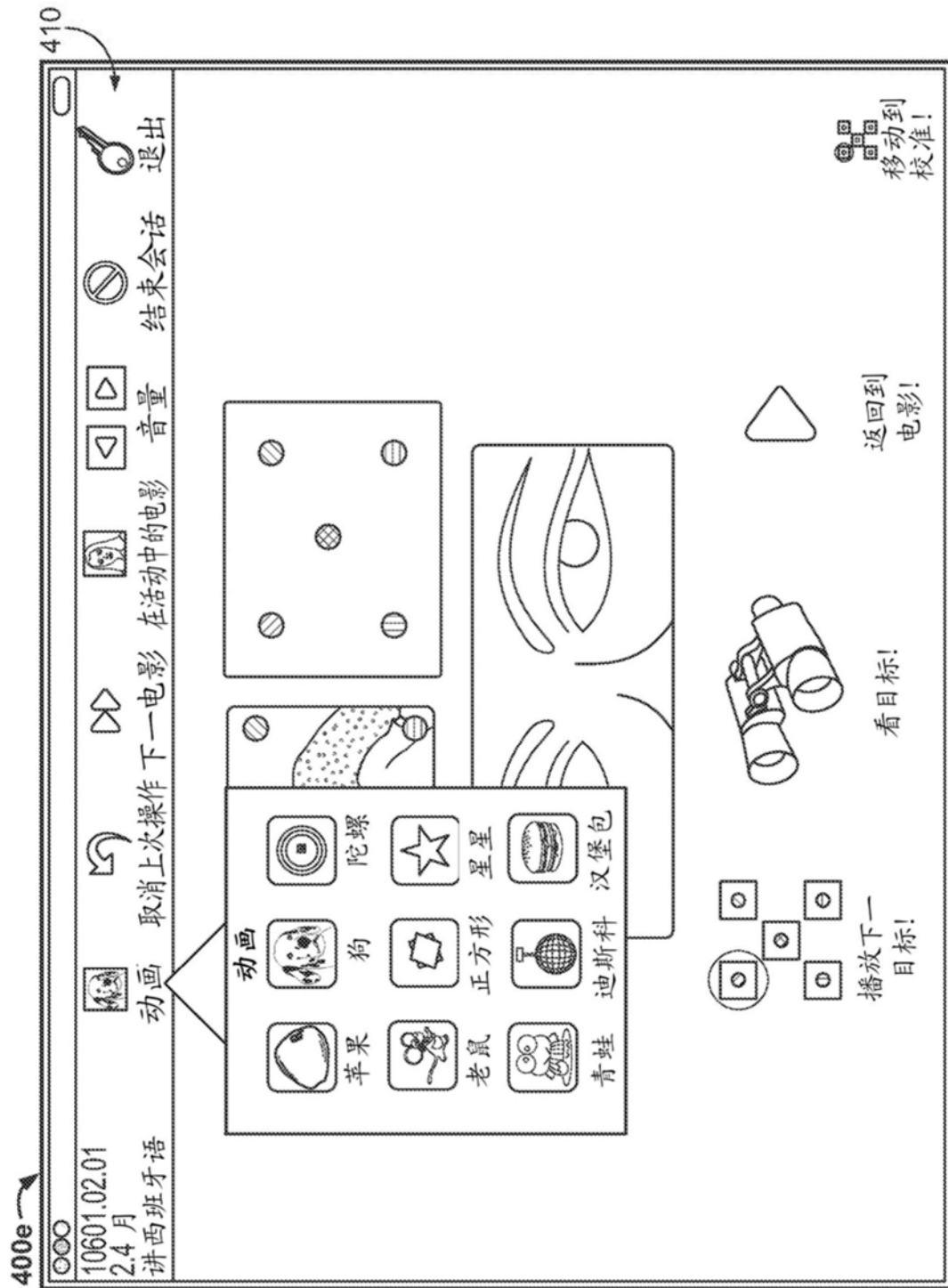


图5E

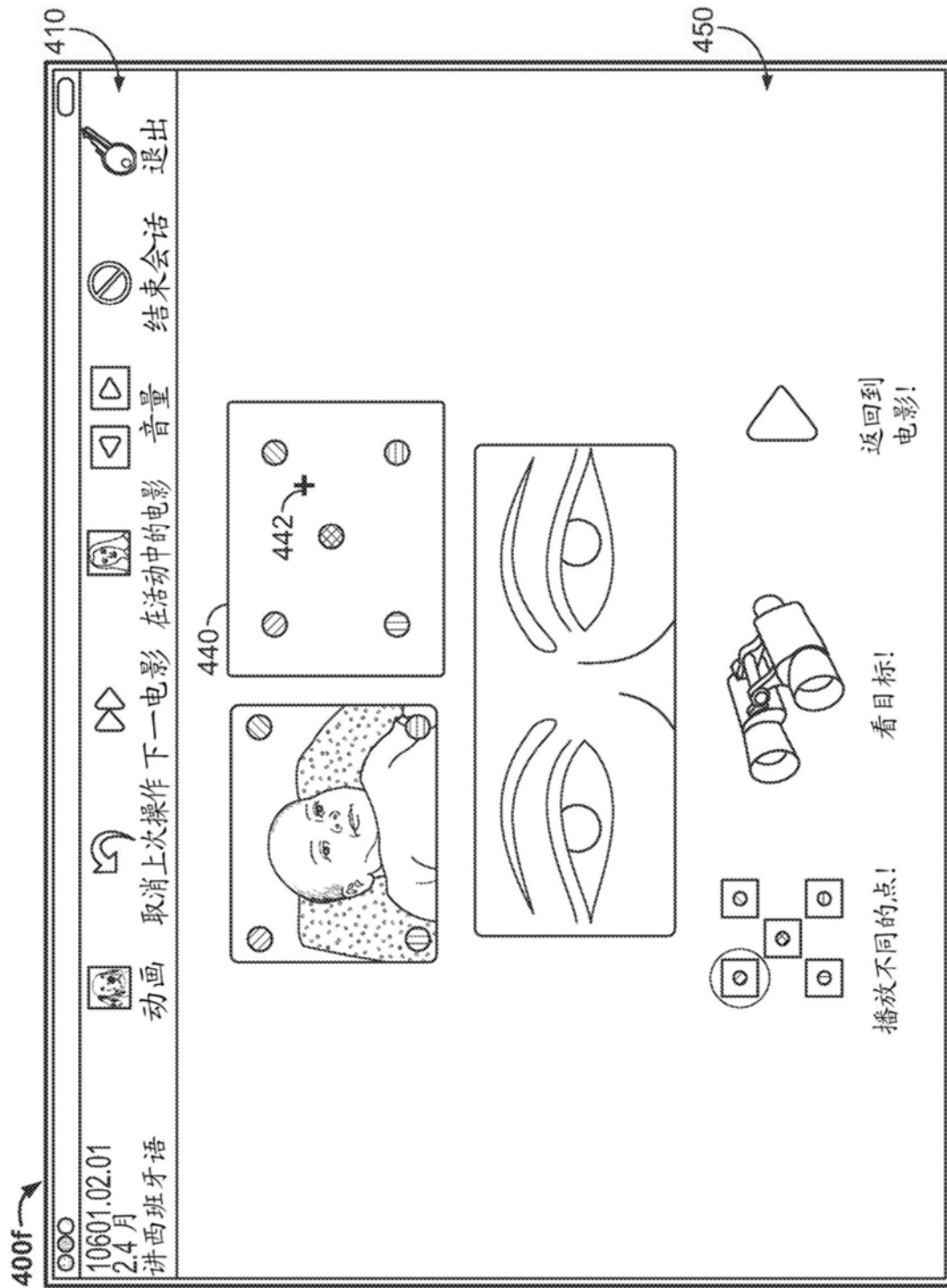


图5F

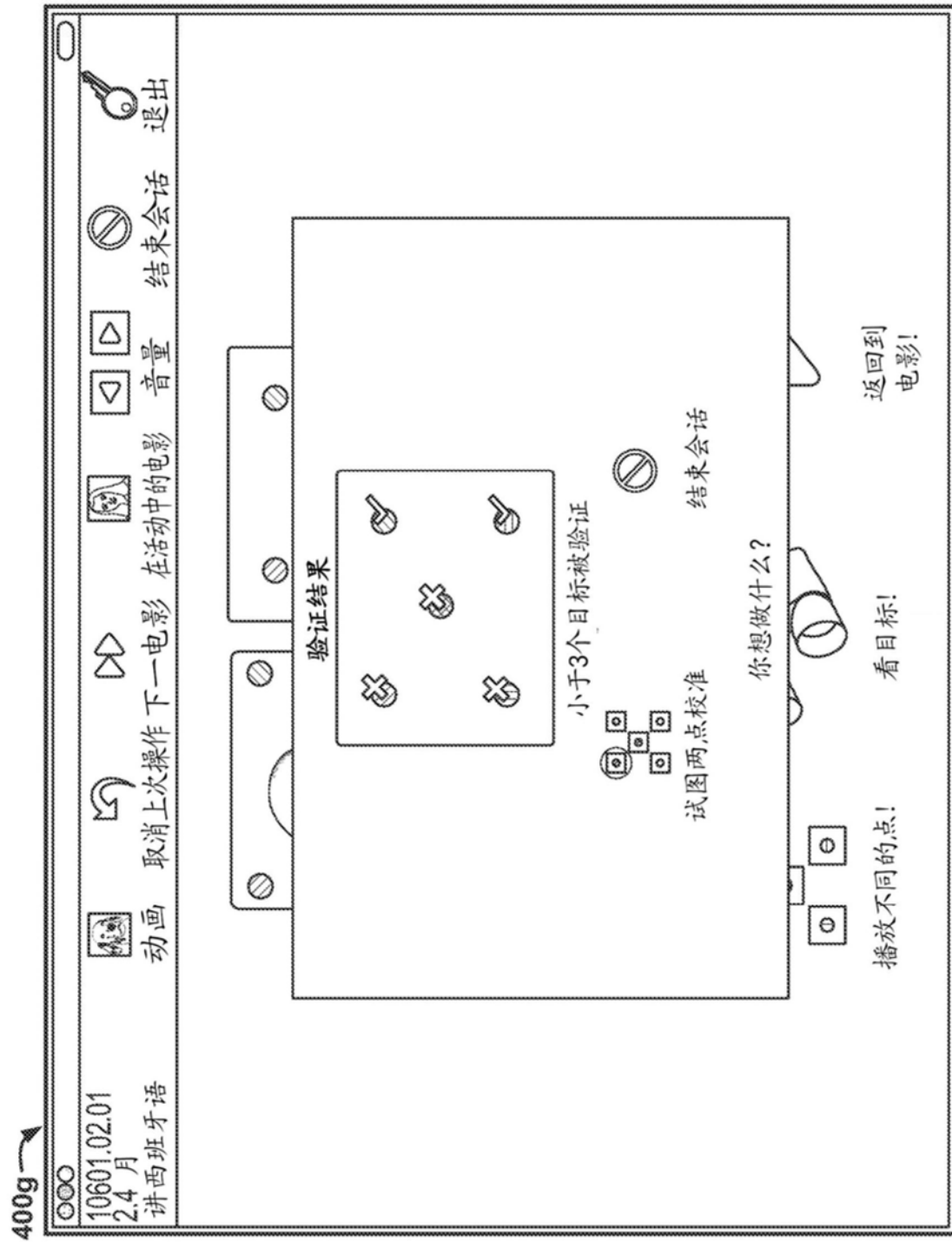


图5G

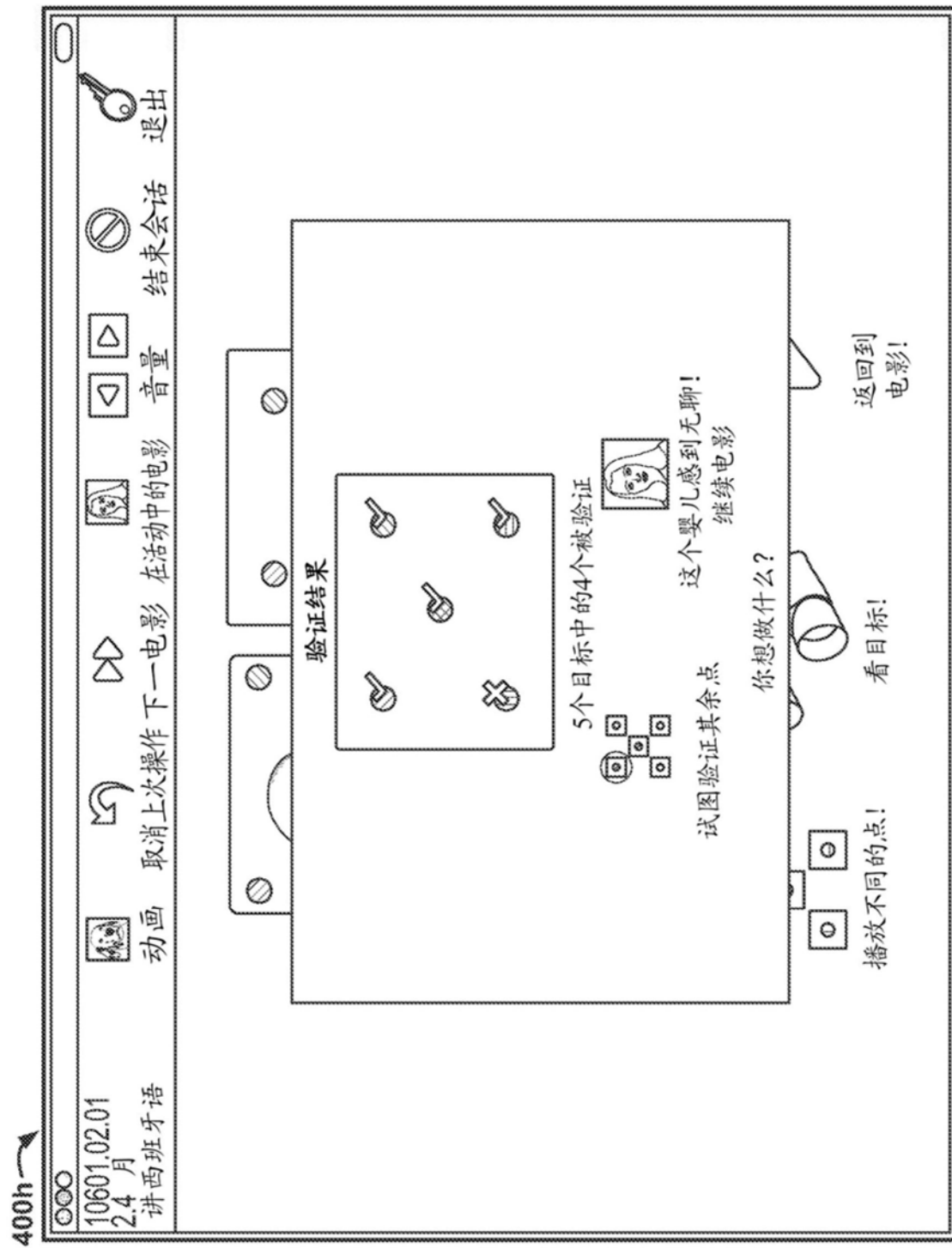


图5H

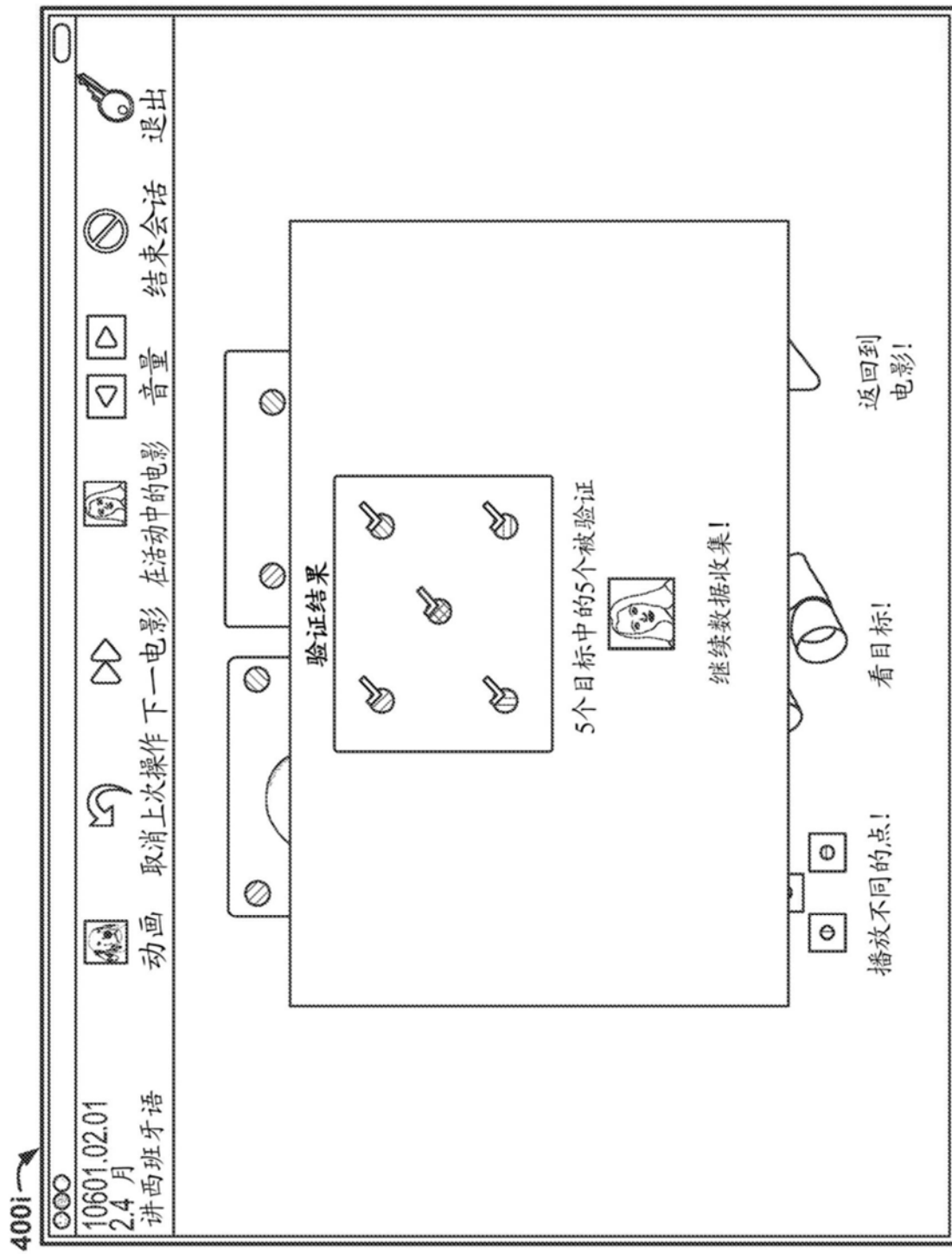


图5I

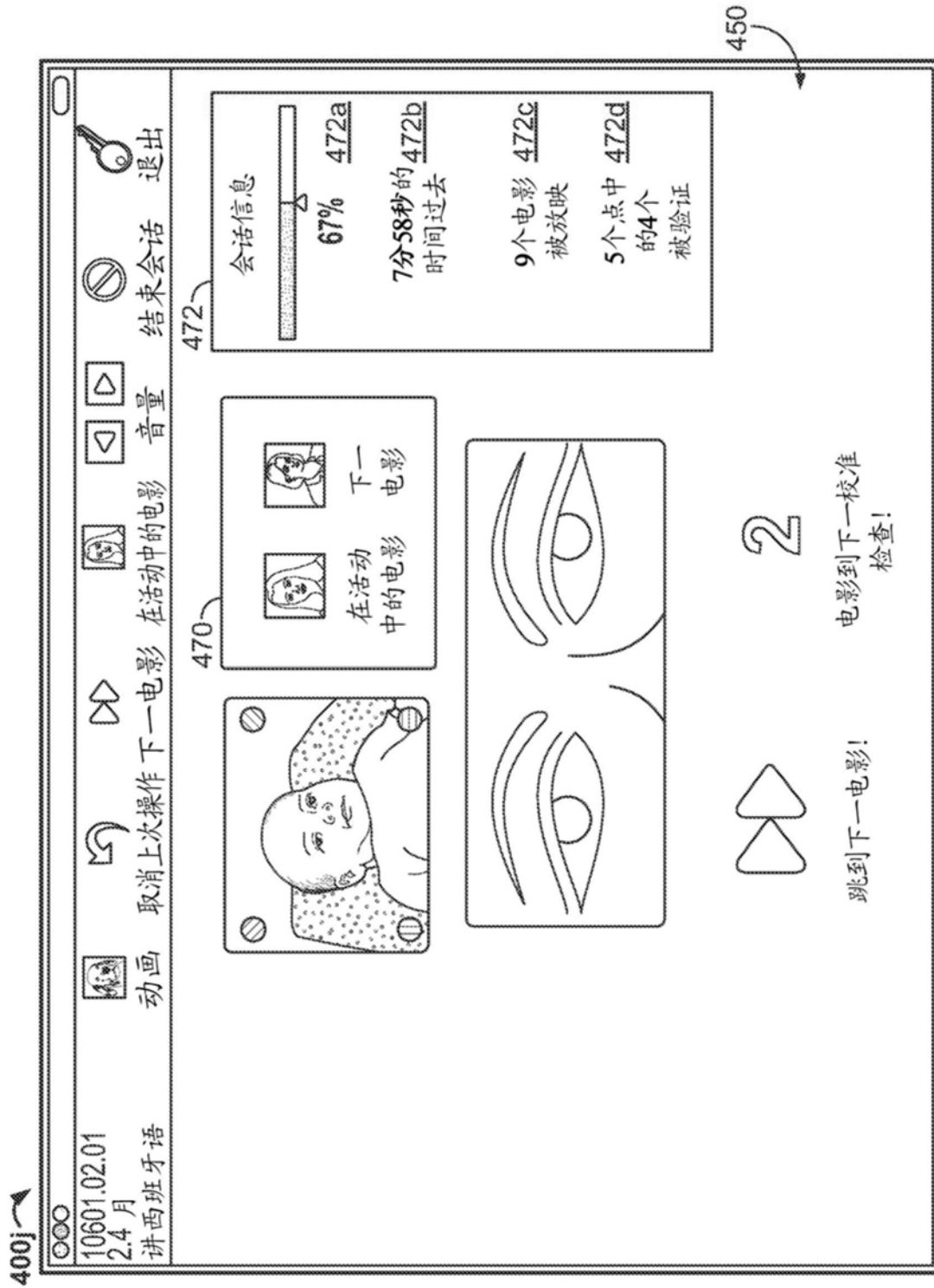


图5J

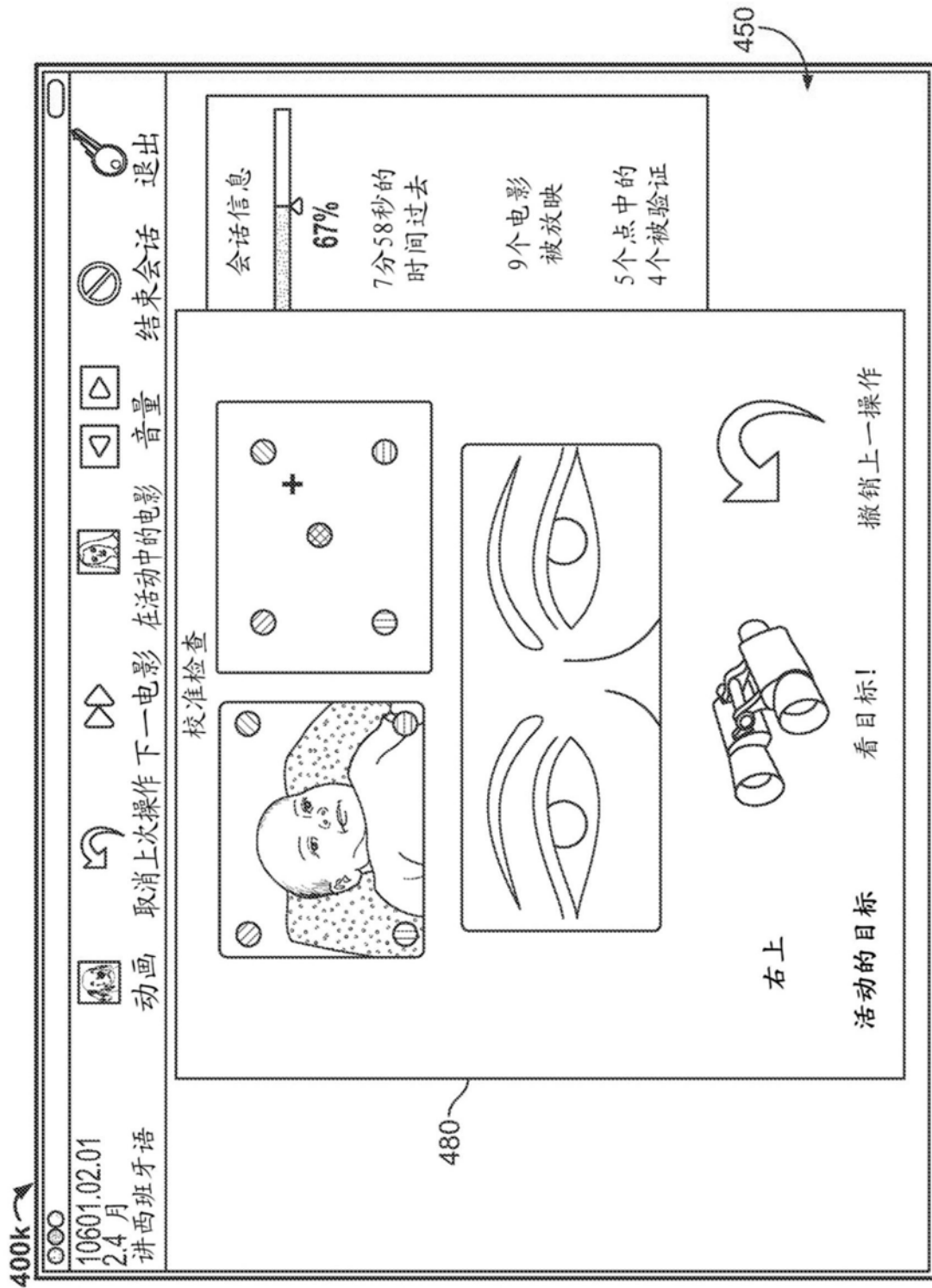


图5K

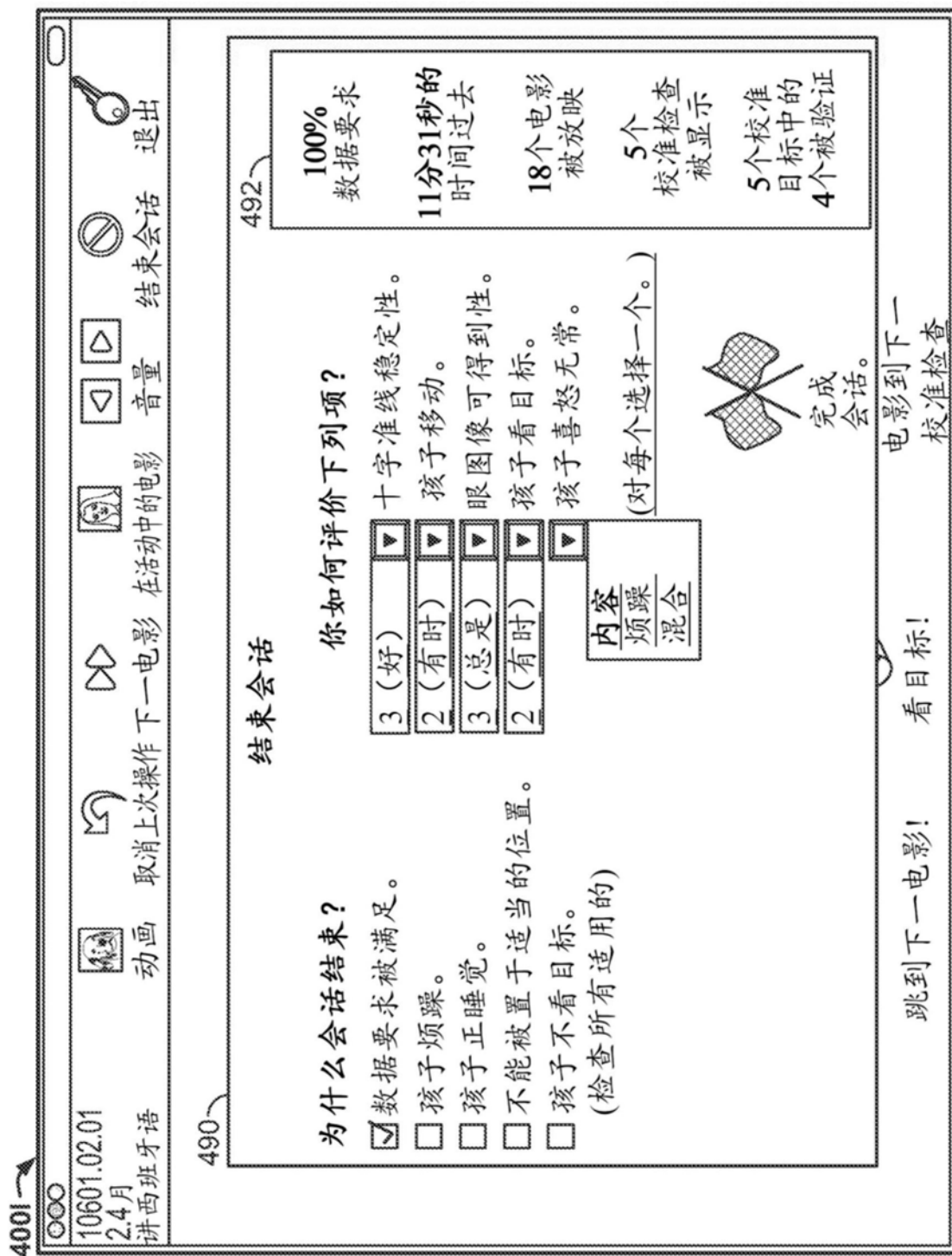


图5L

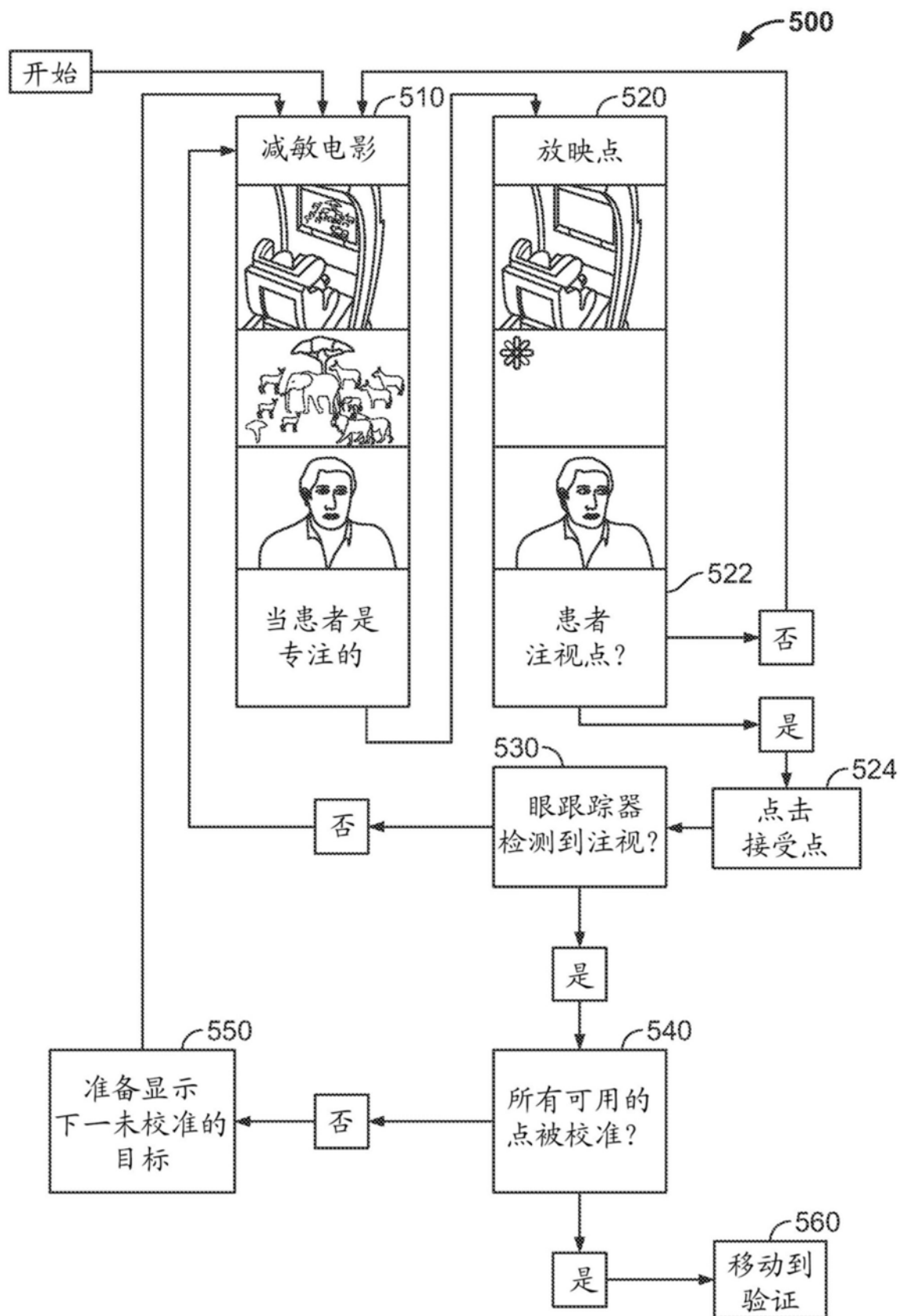


图6

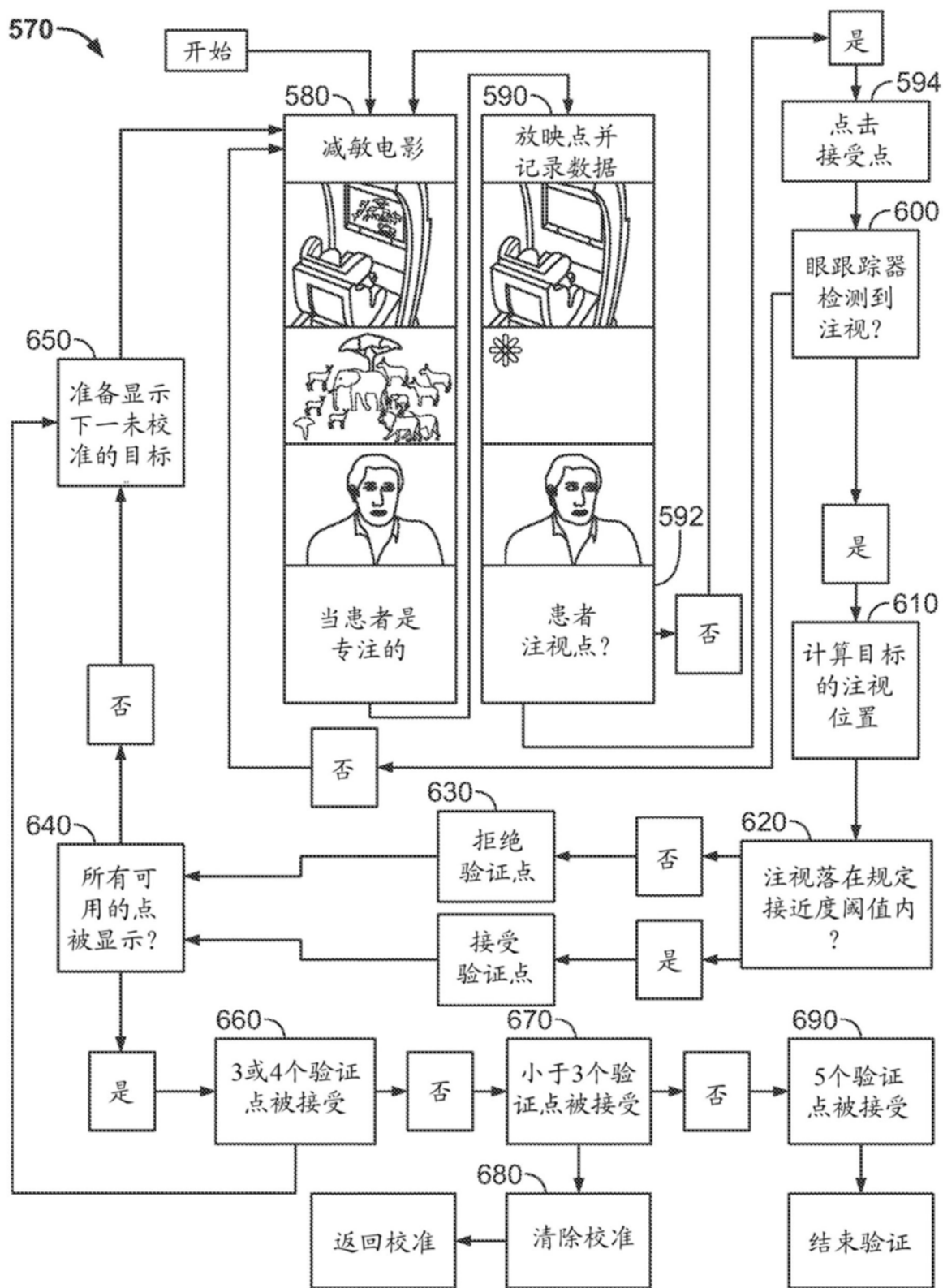


图7

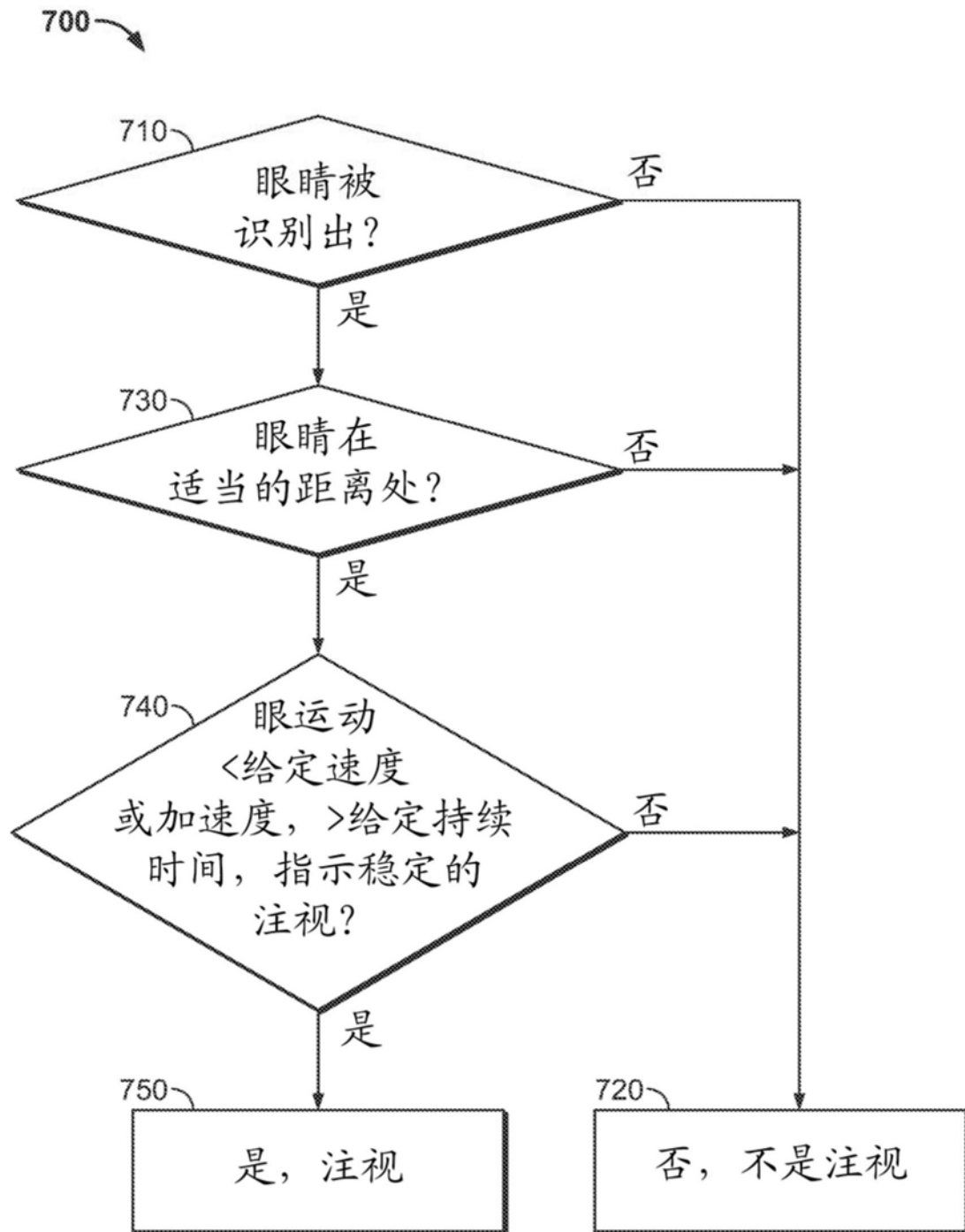


图8

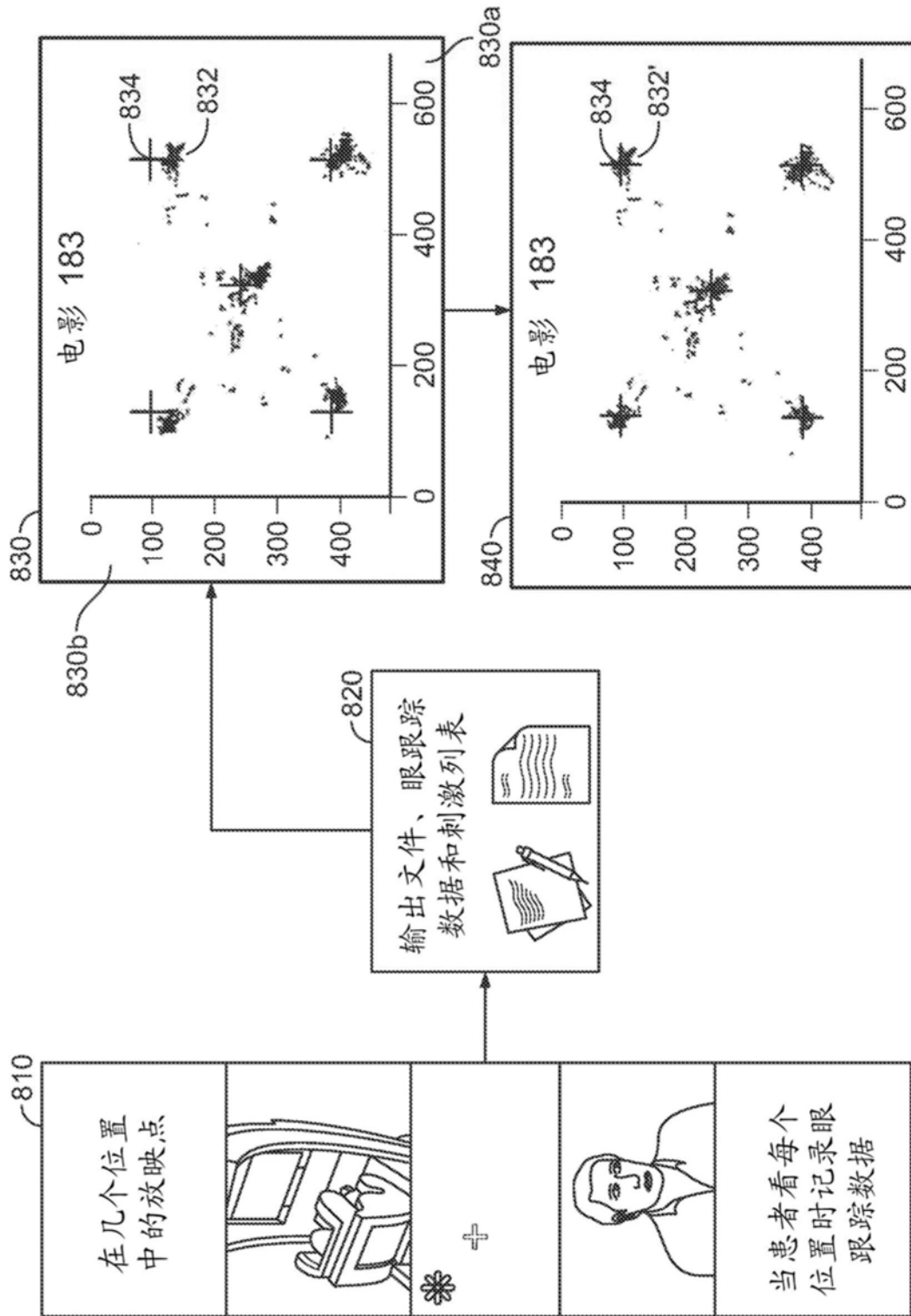


图9

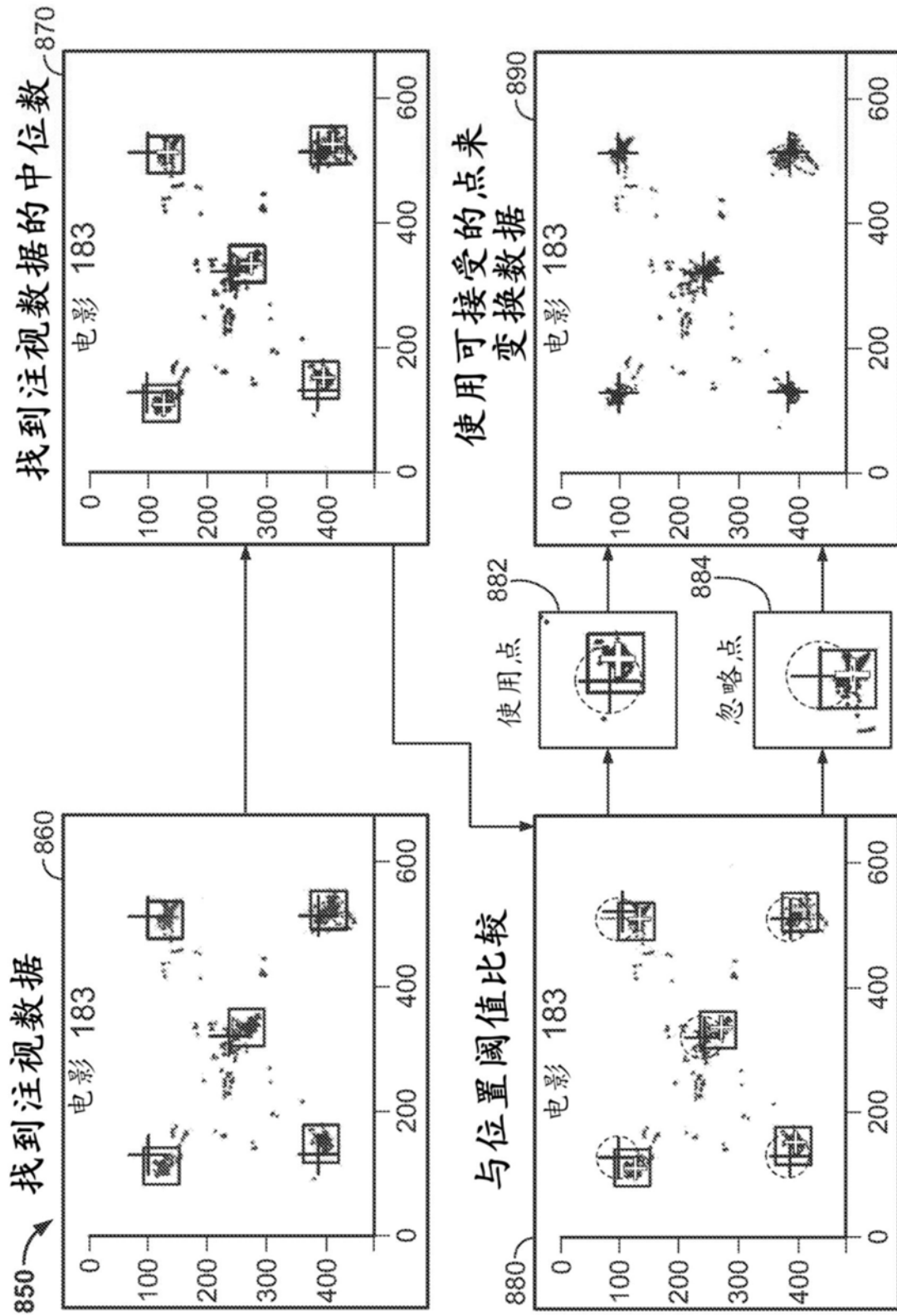


图10

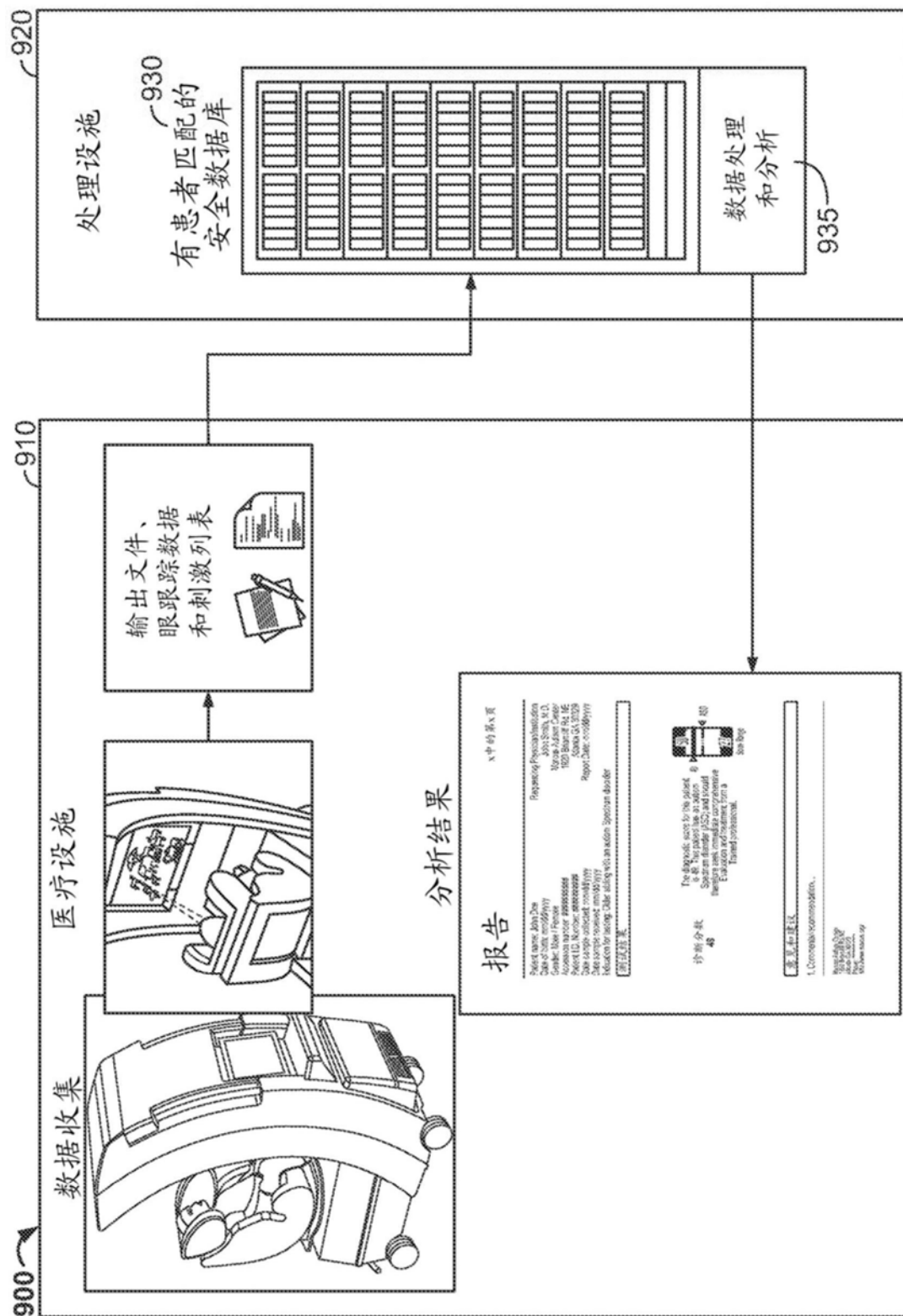


图11

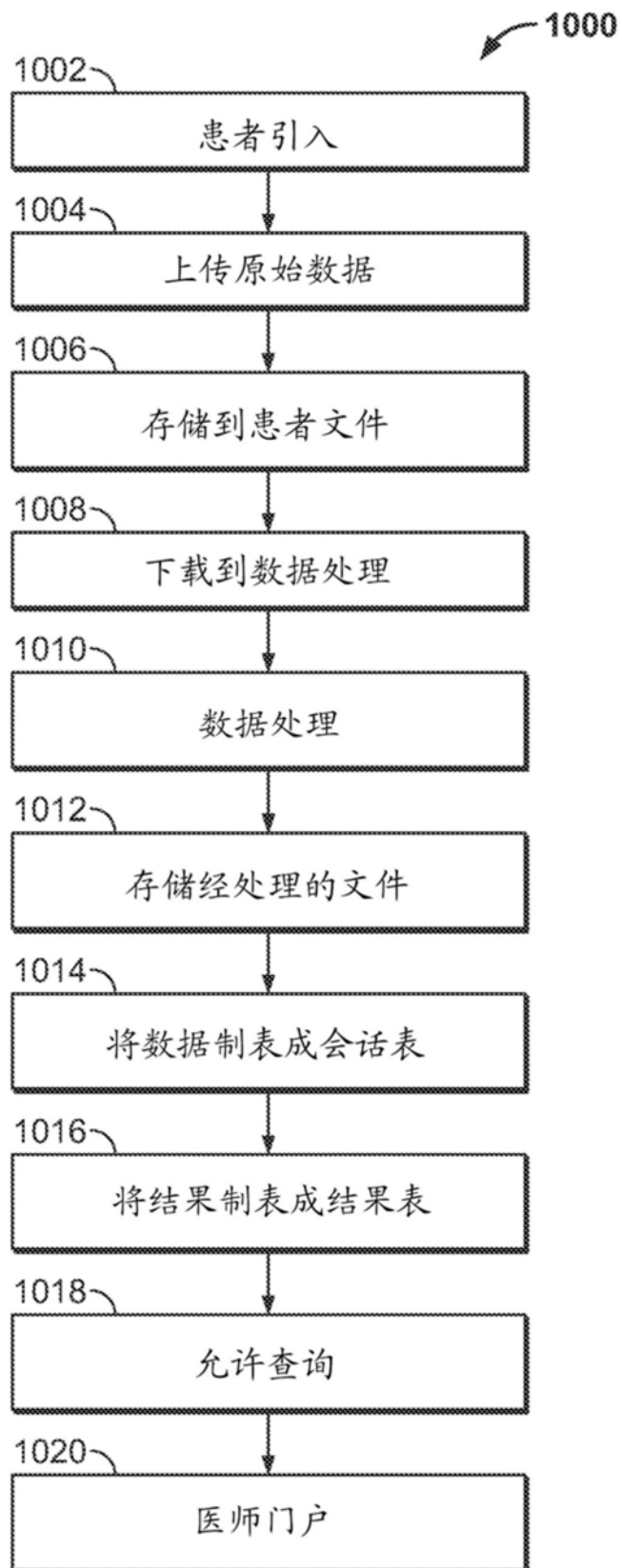


图12

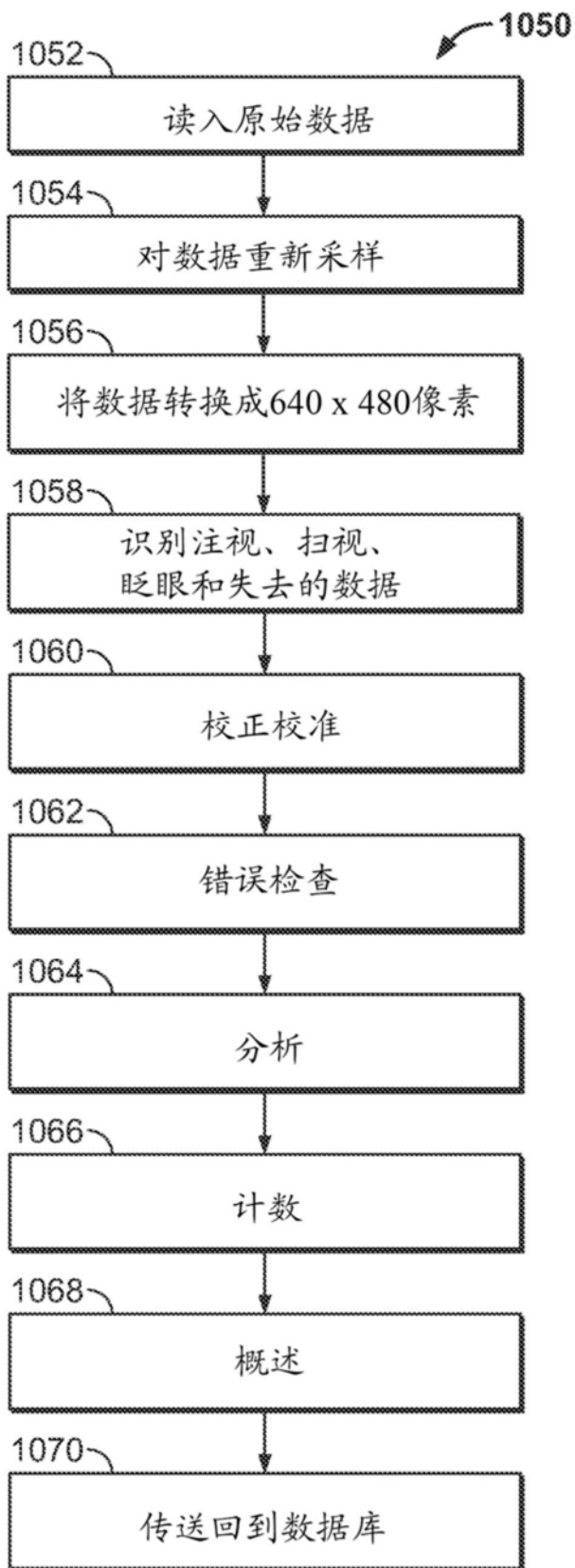


图13

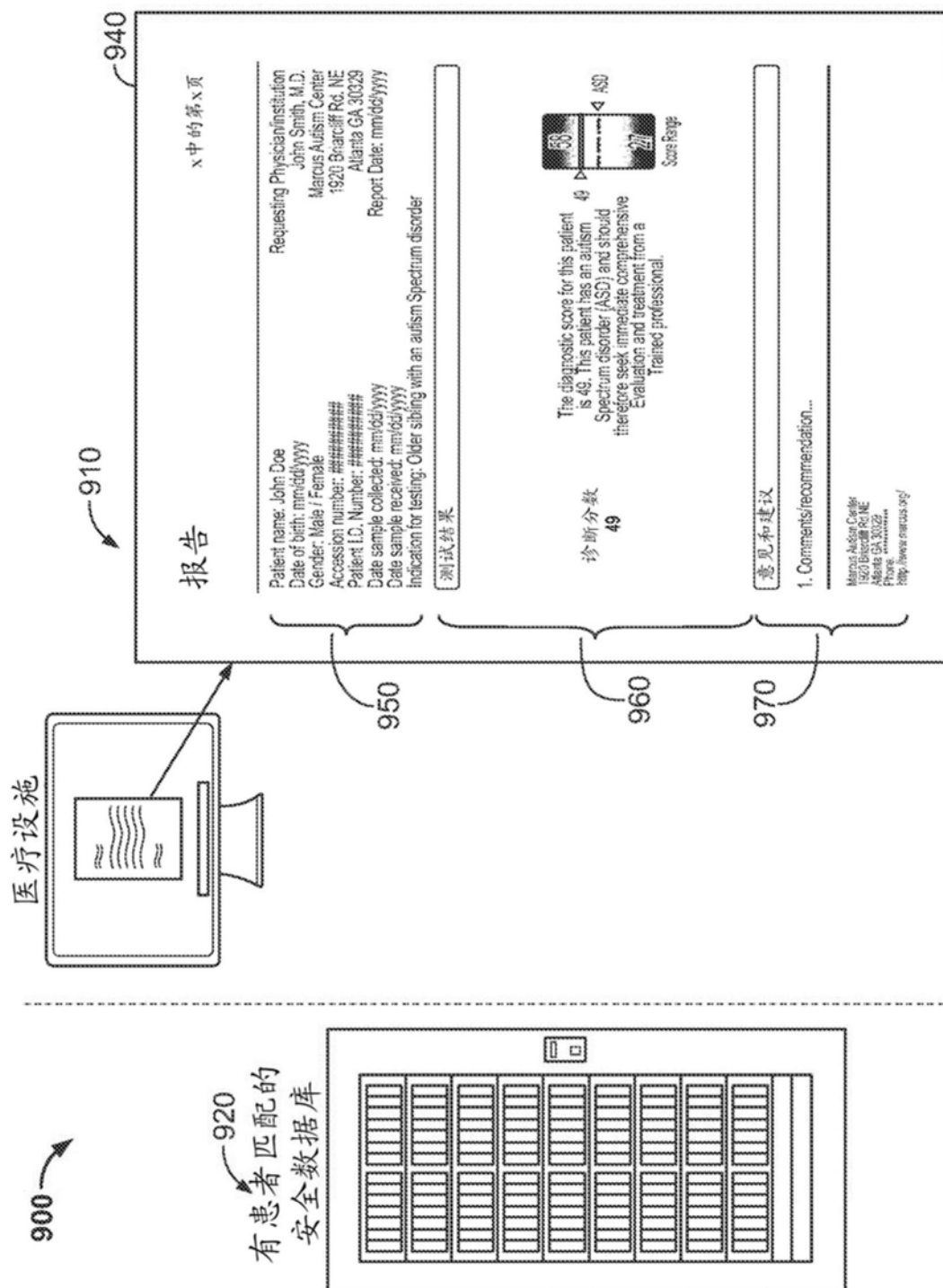


图14

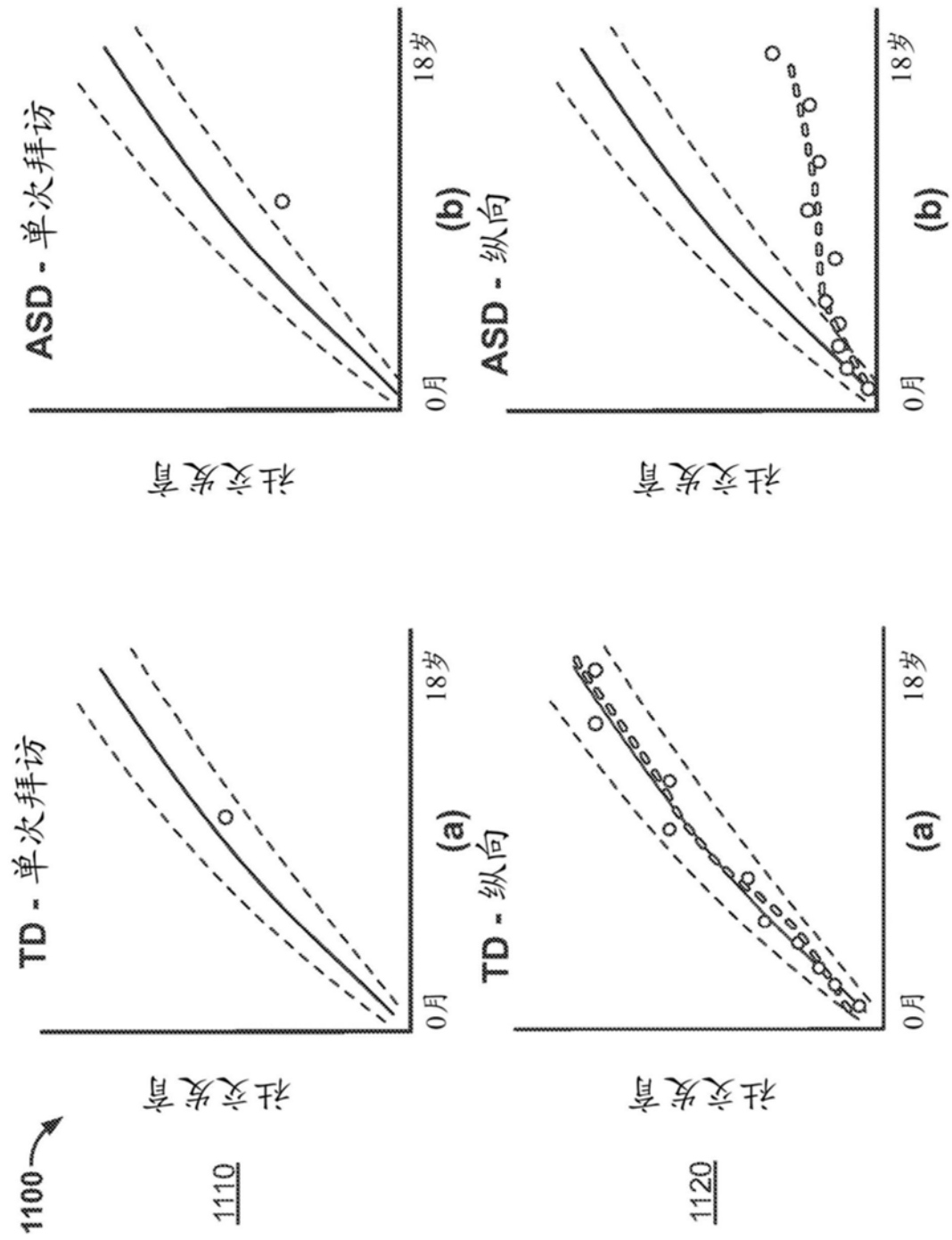


图15

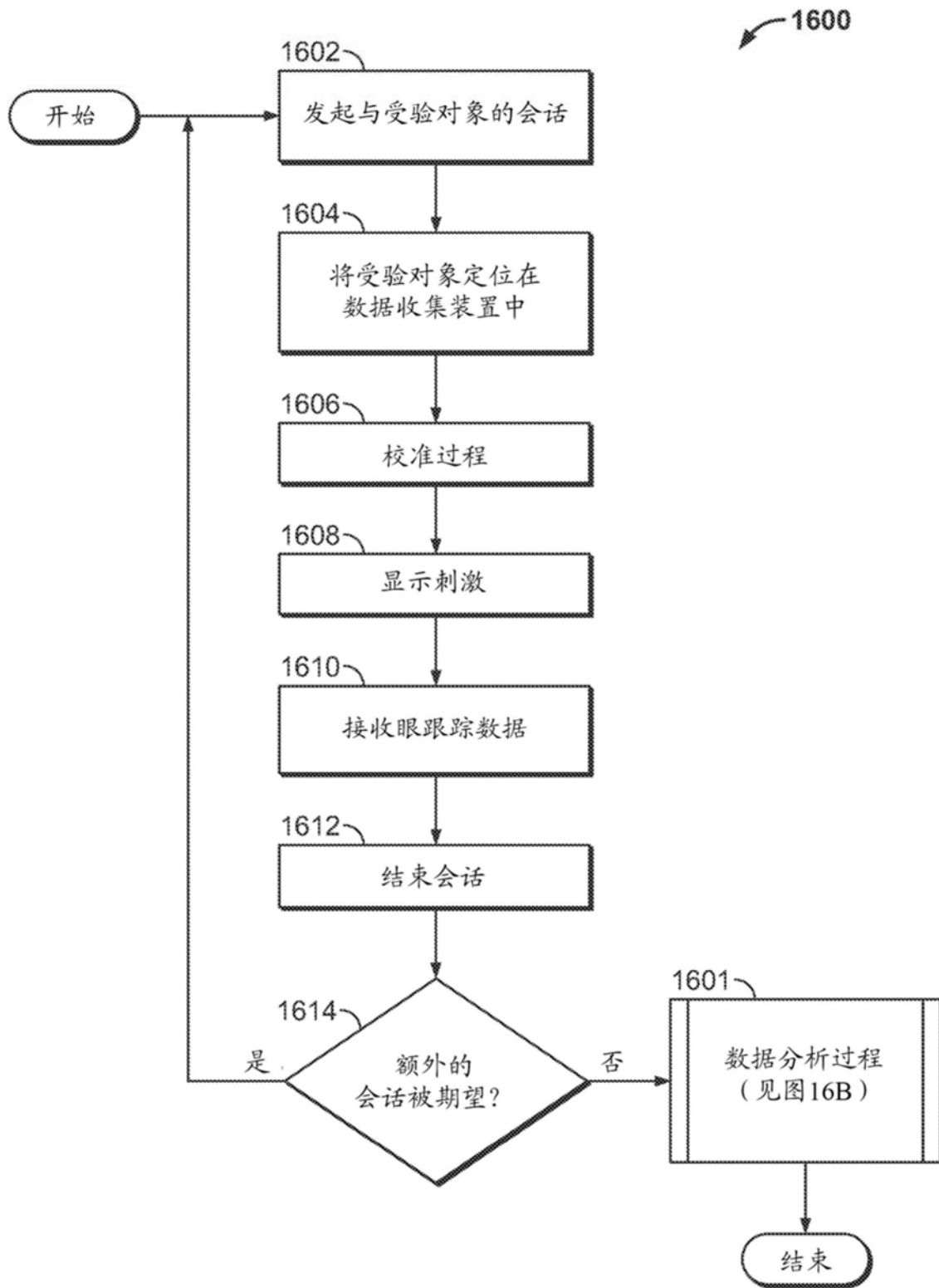


图16A

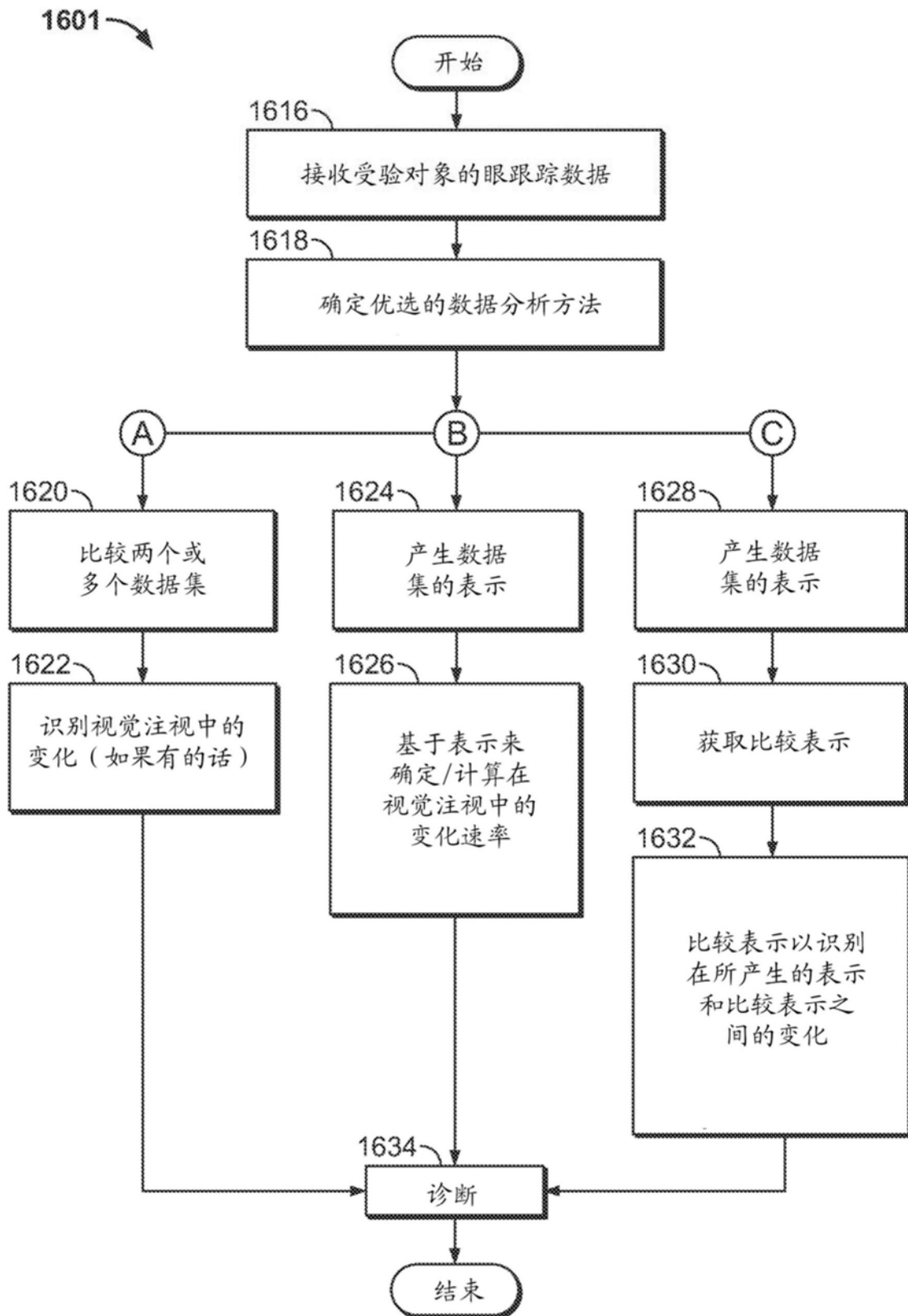


图16B

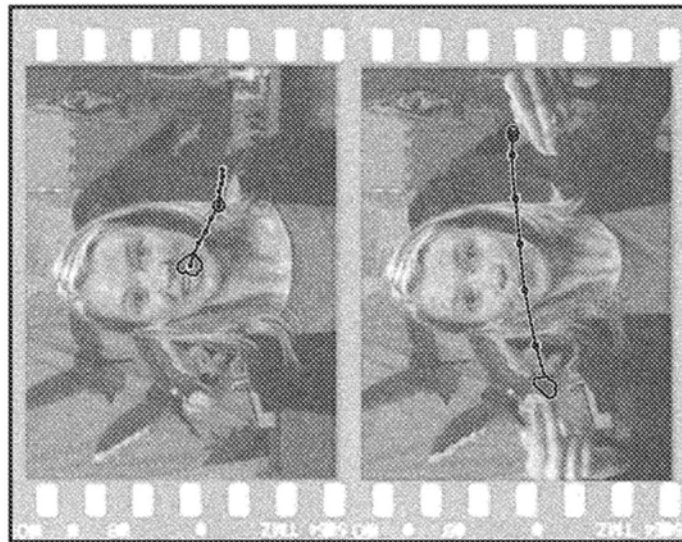


图17A



图17B

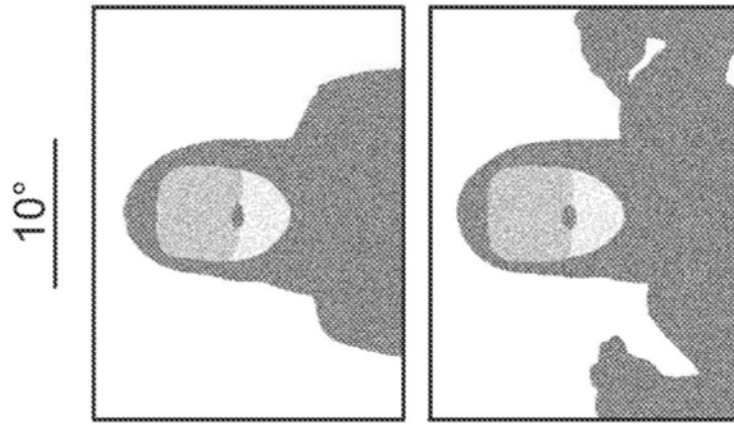


图17C

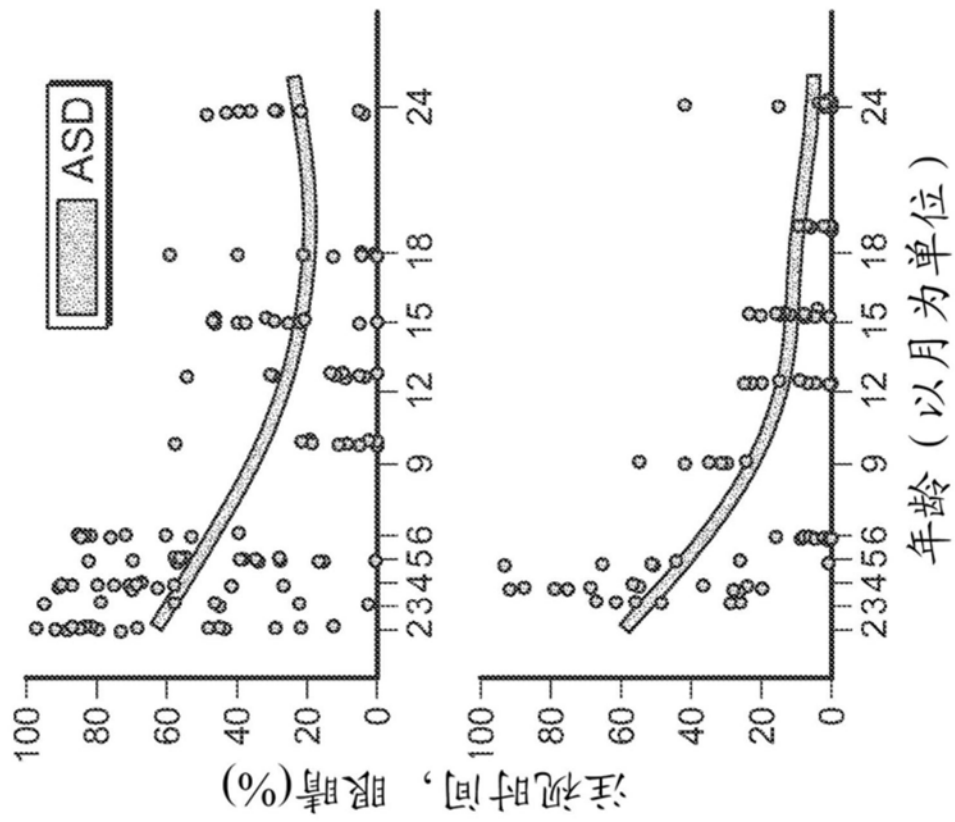


图17D

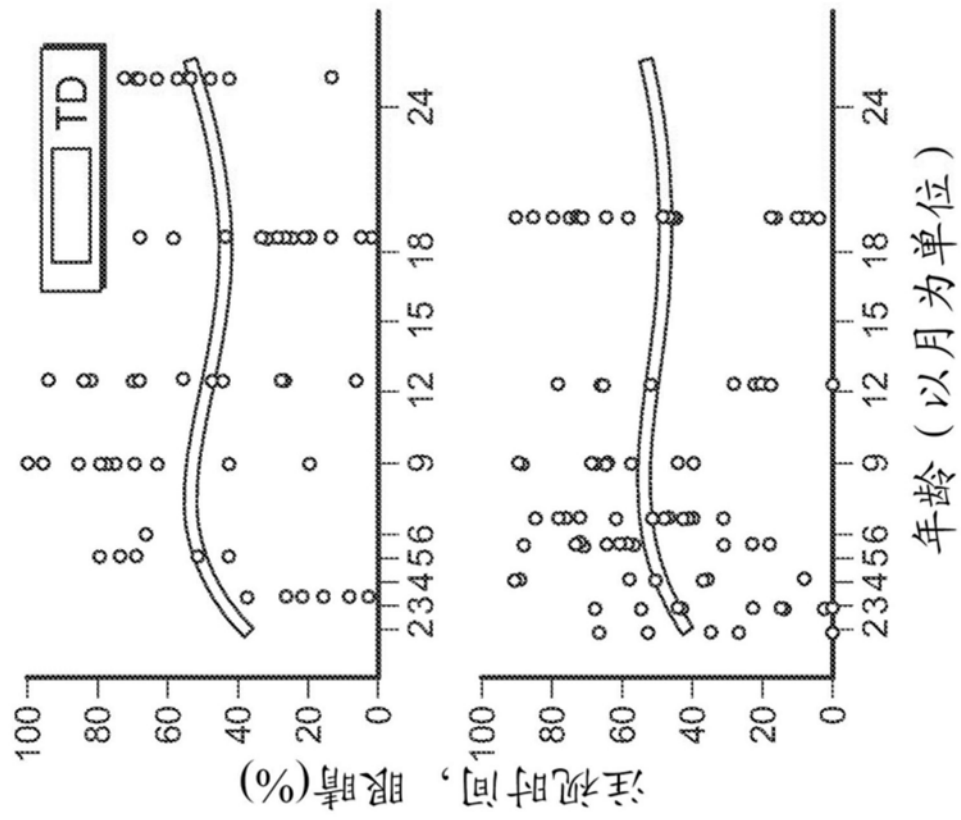


图17E

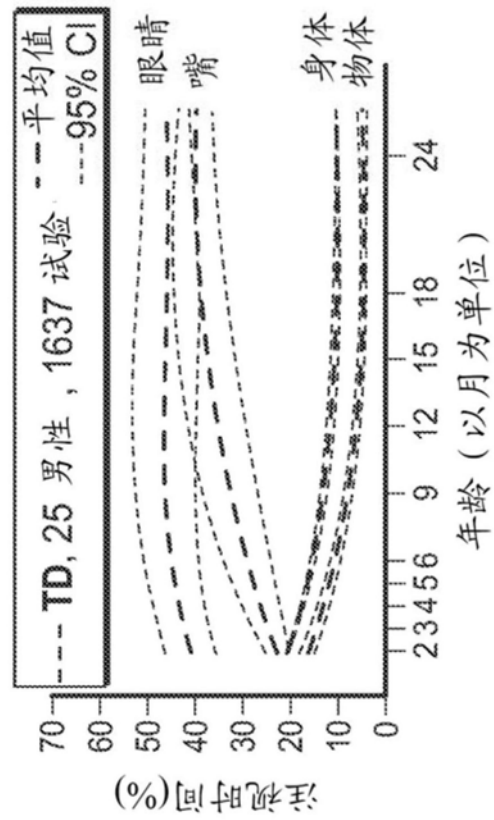


图18A

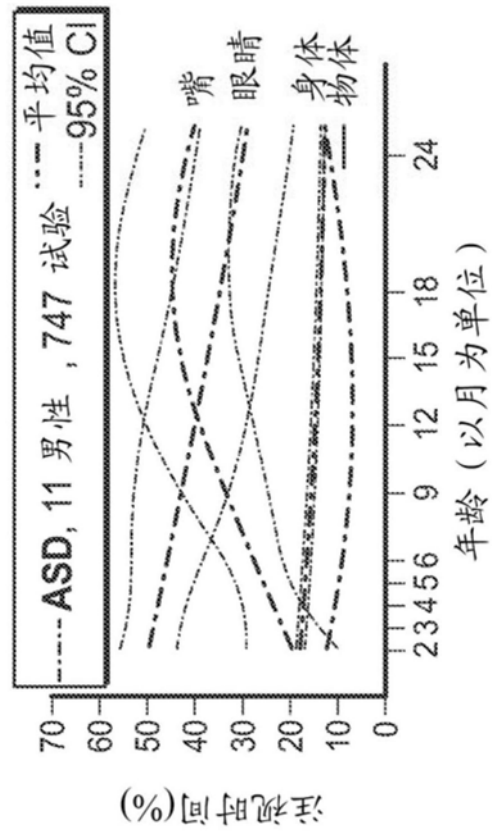


图18B

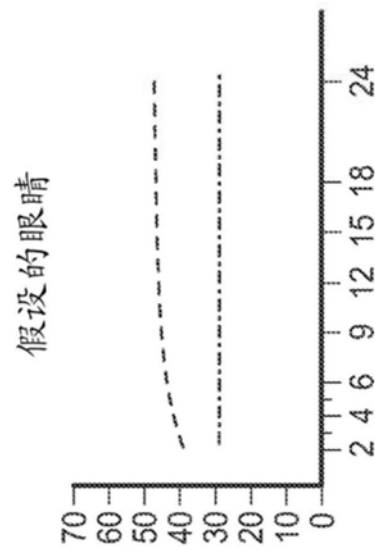


图18C

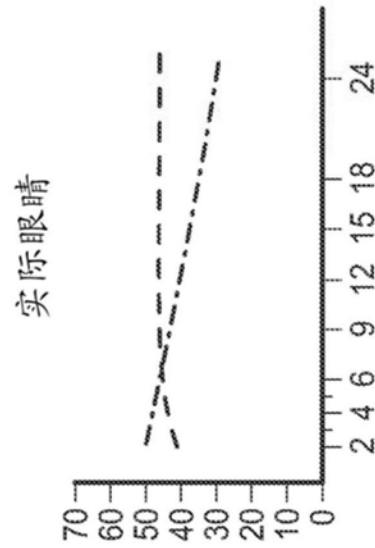


图18D

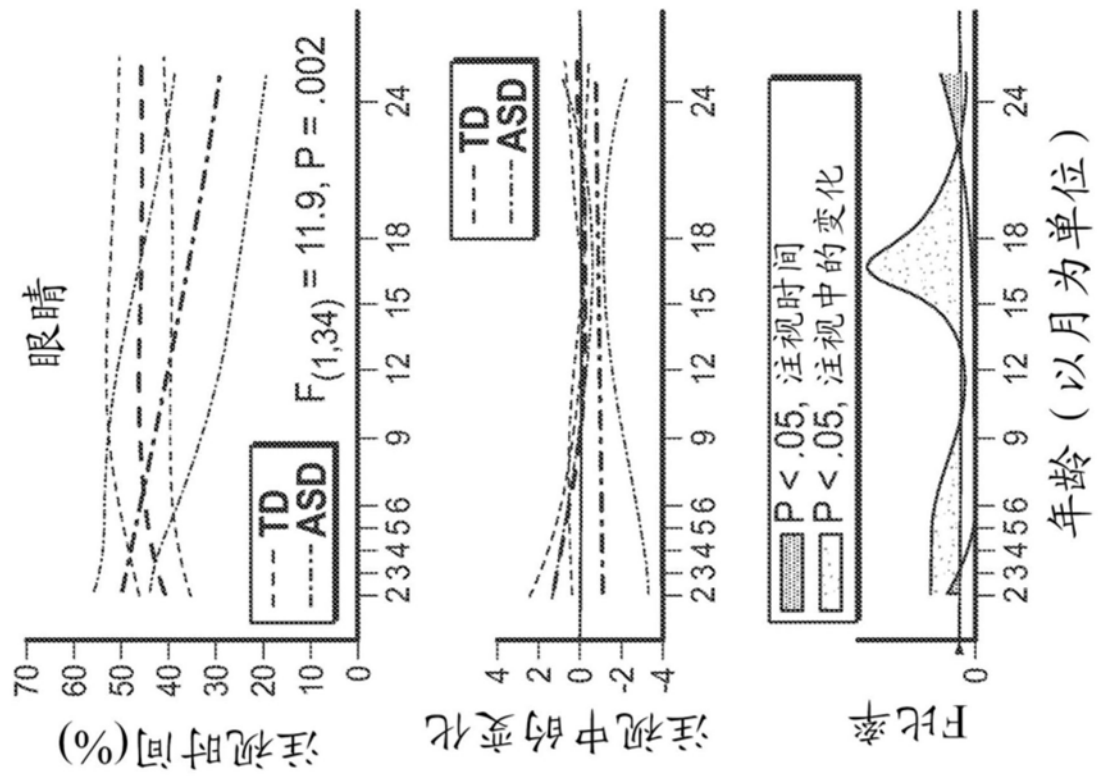


图18E

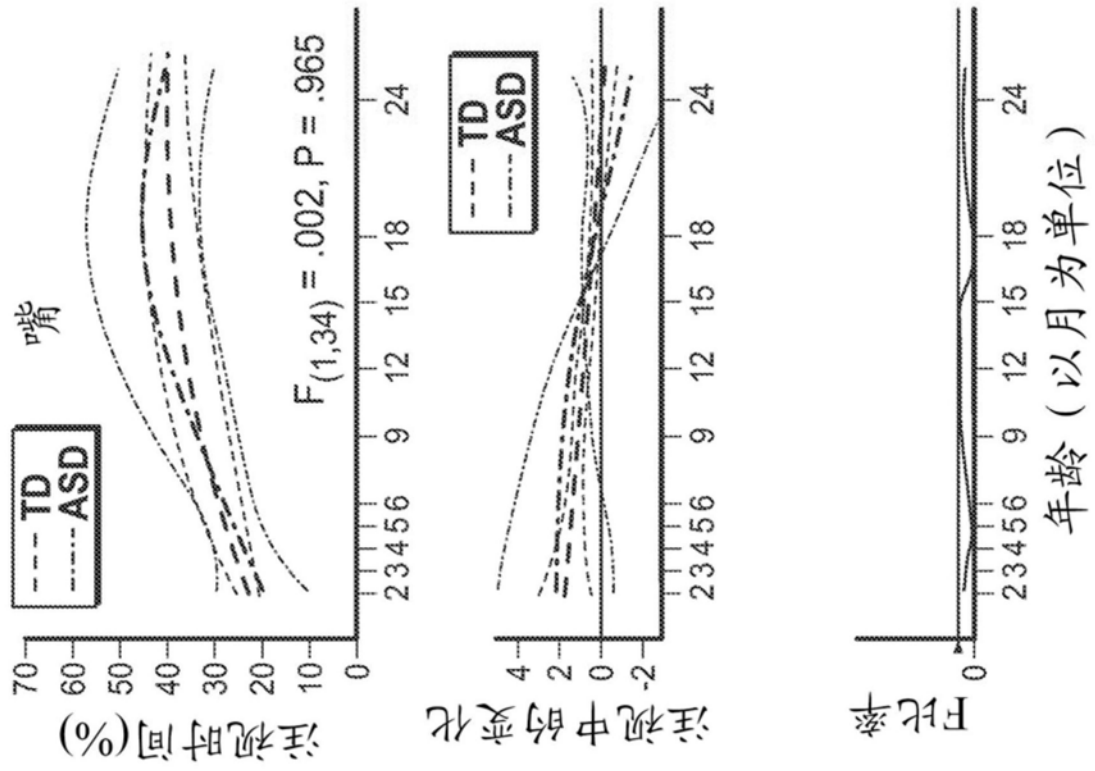


图18F

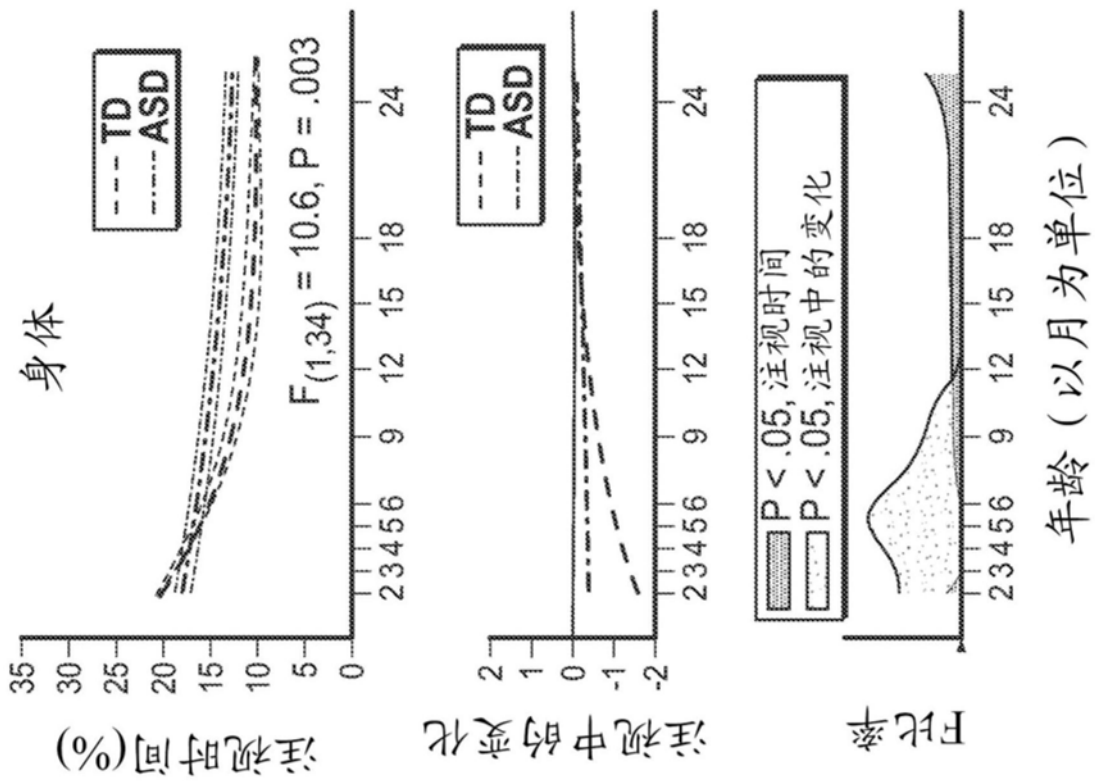


图18G

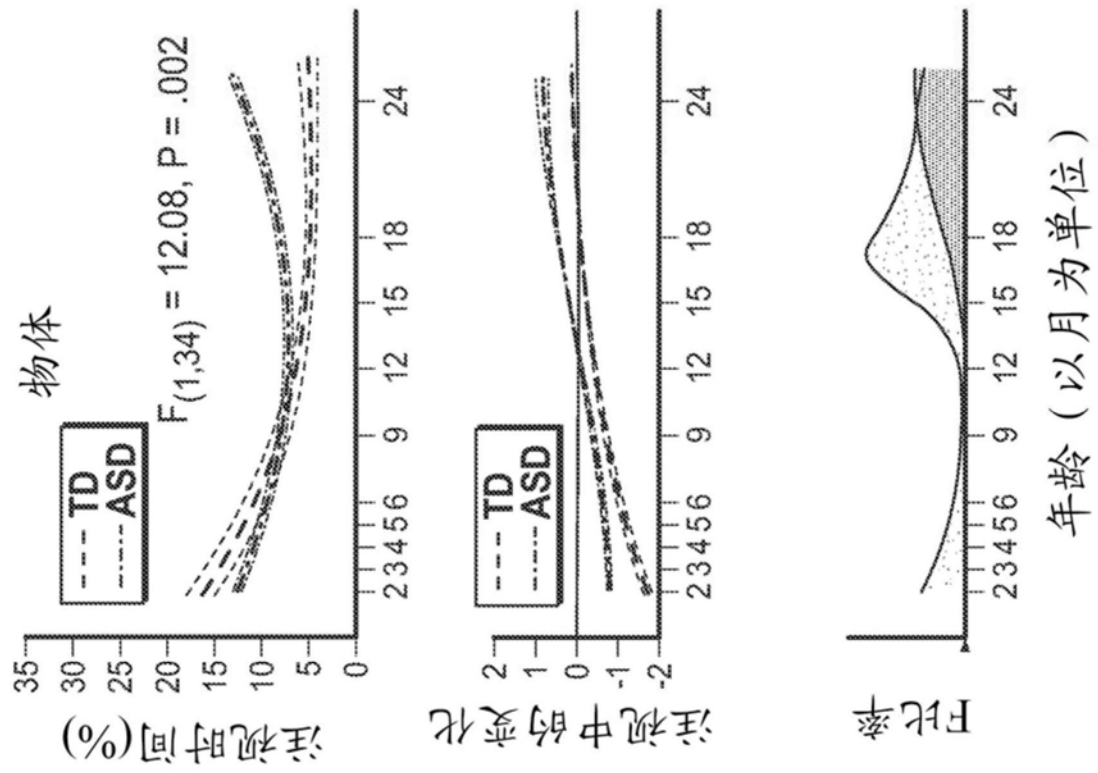


图18H

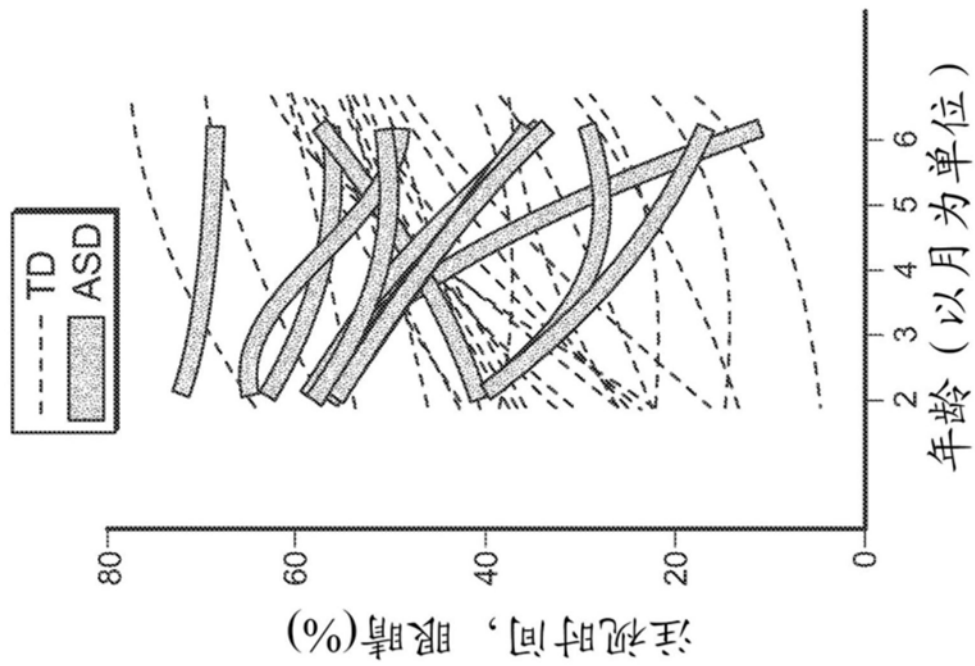


图19A

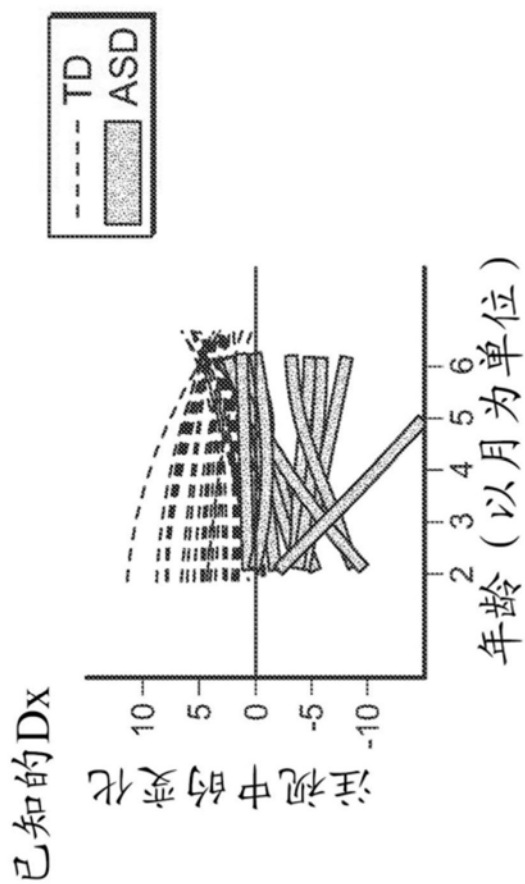


图19B

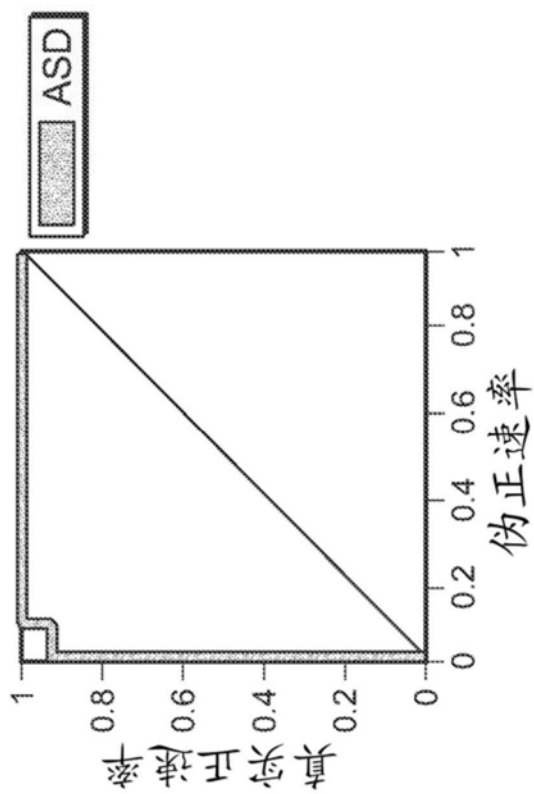


图19C

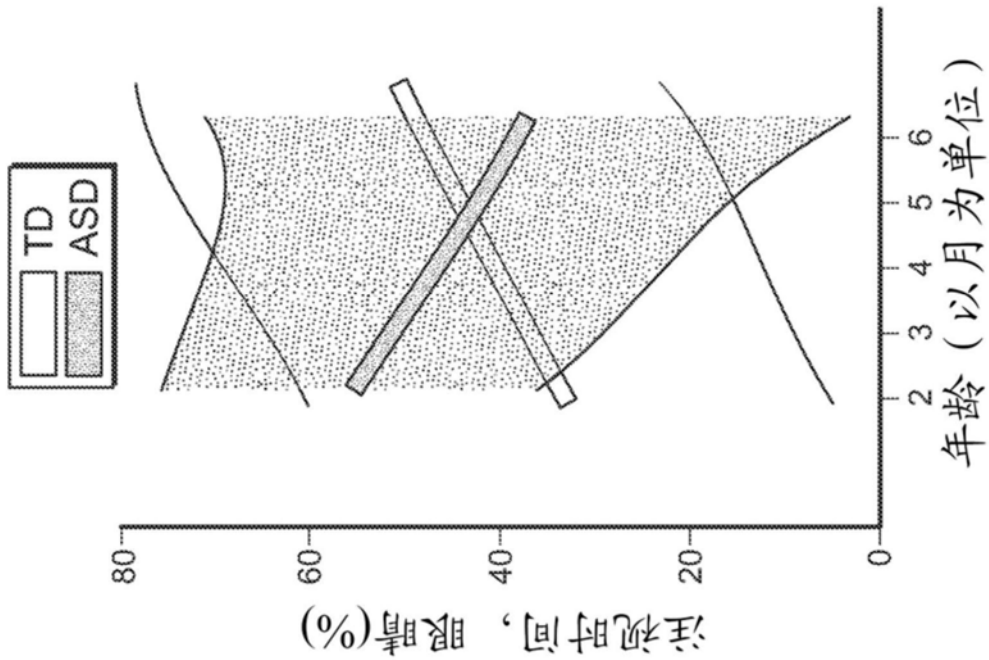


图19D

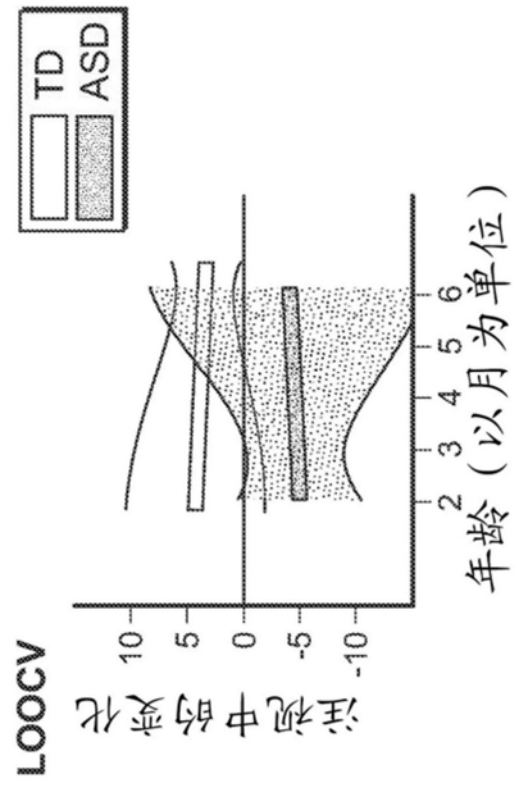


图19E

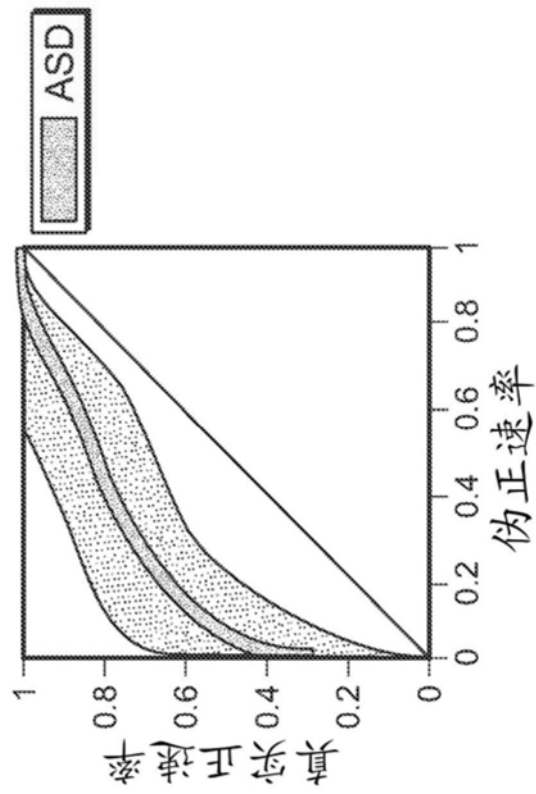


图19F

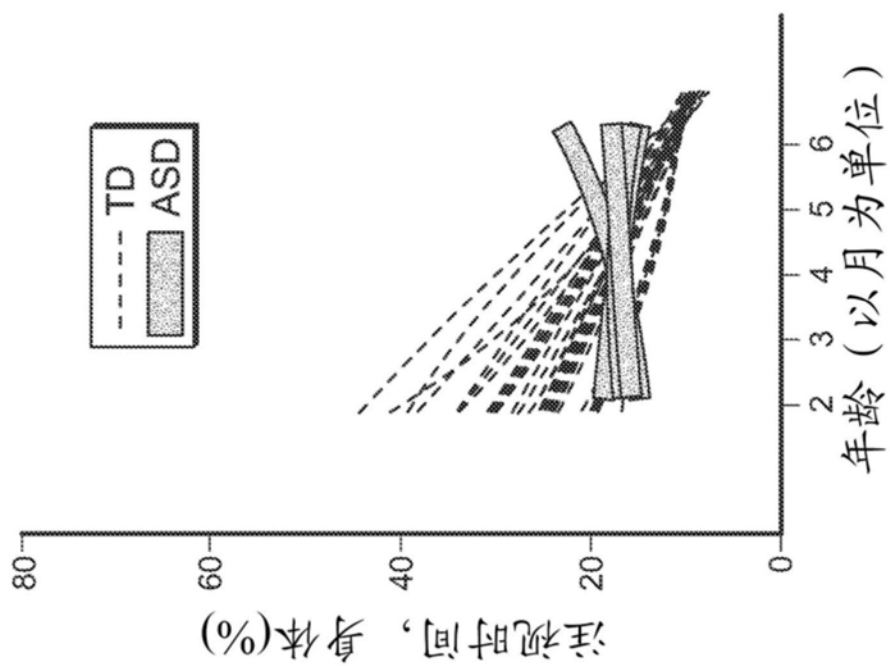


图19G

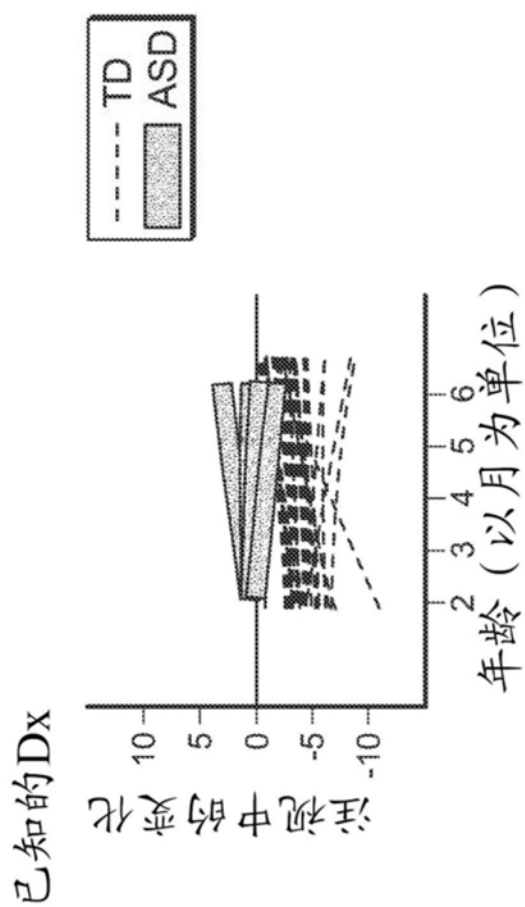


图19H

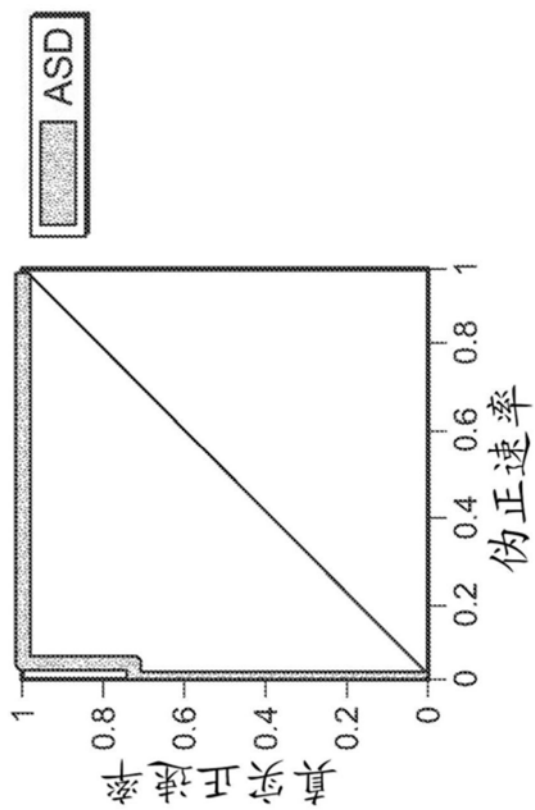


图19I

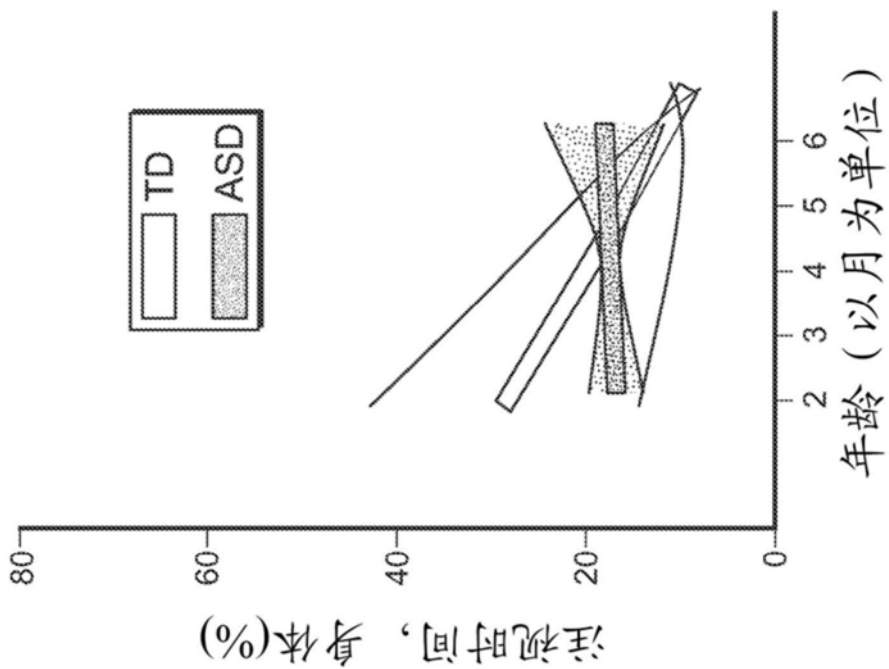


图19J

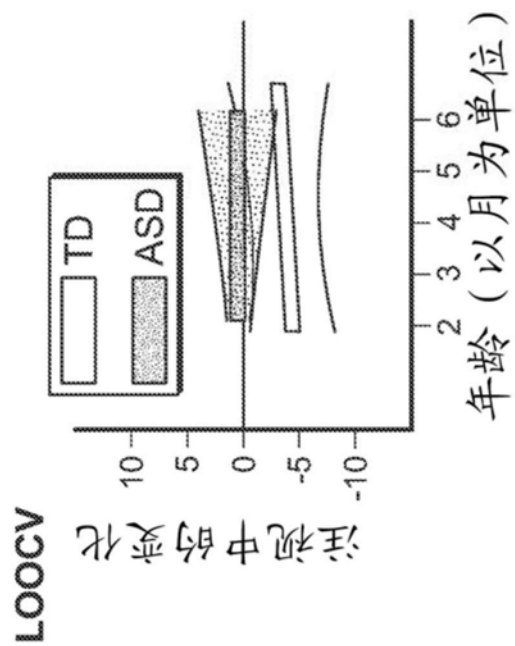


图19K

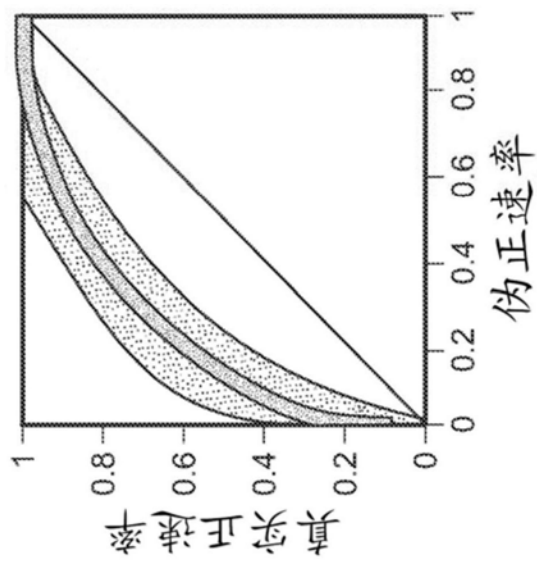


图19L

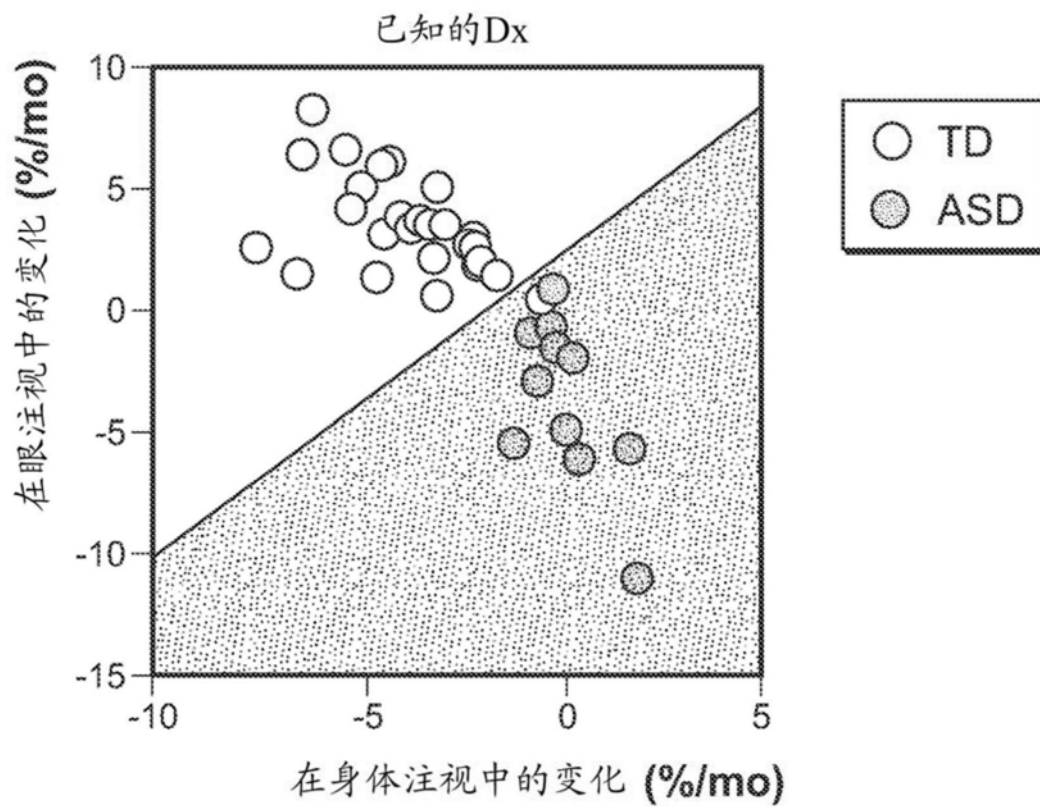


图19M

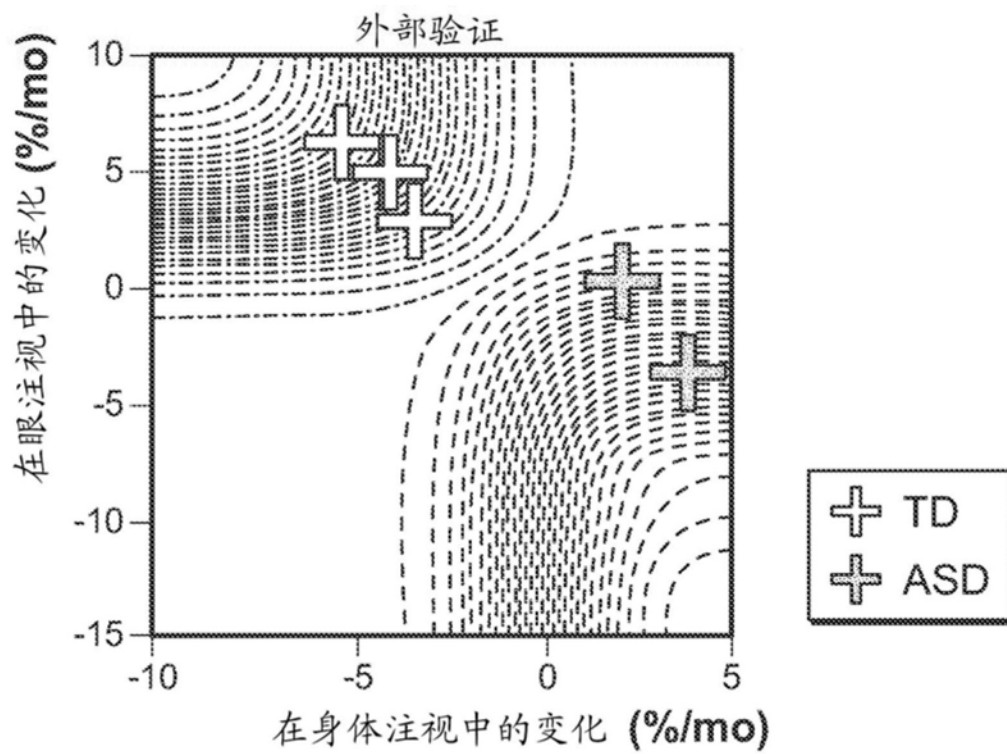


图19N

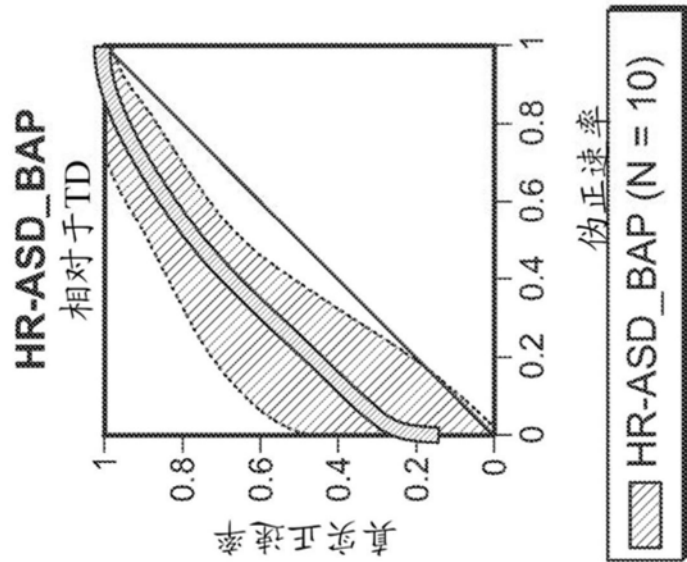


图 20B

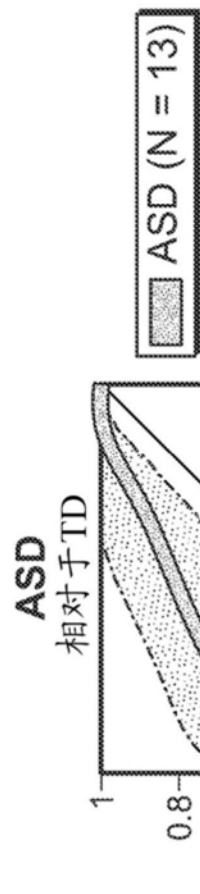


图 20A

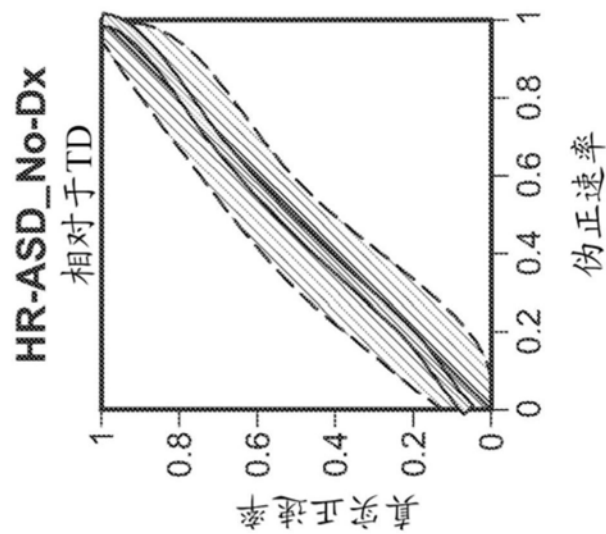


图 20C

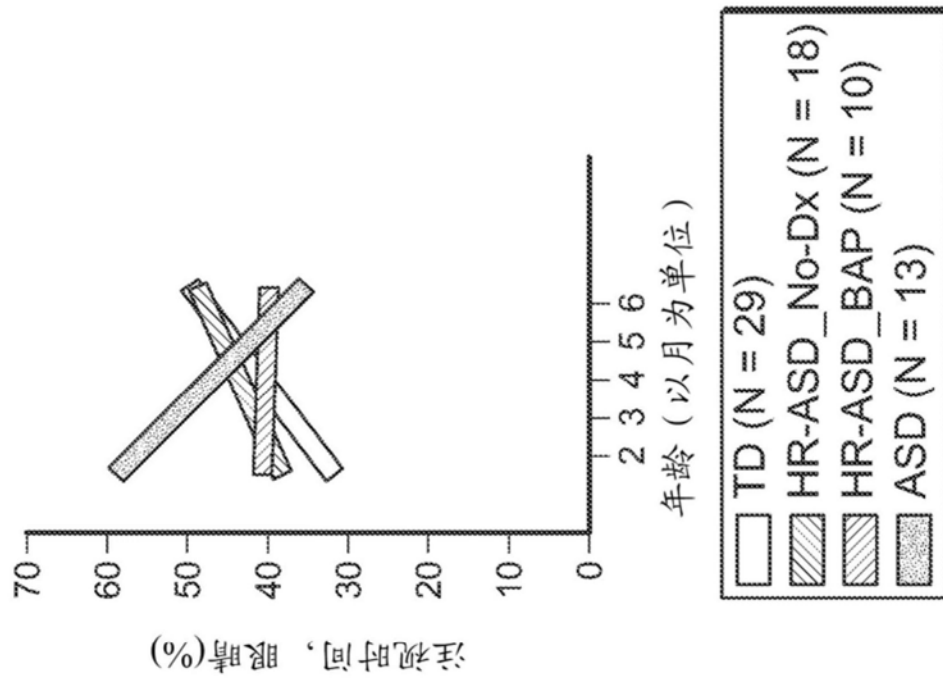


图20D

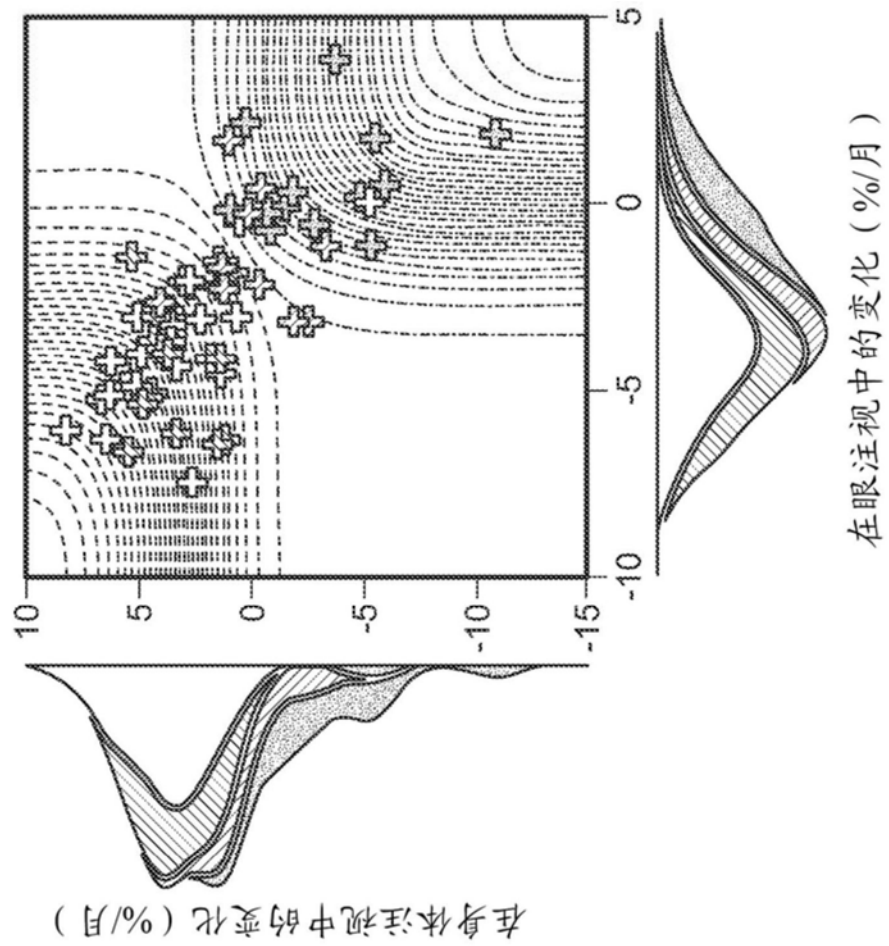


图20E

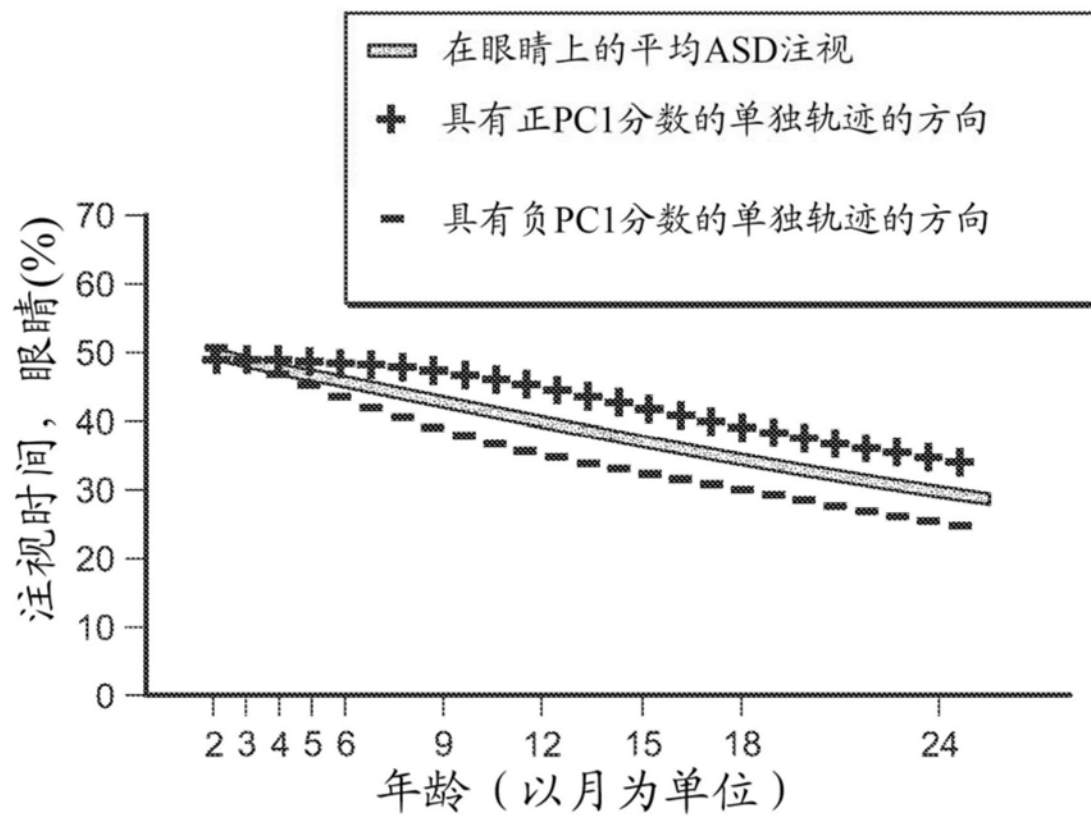


图21A

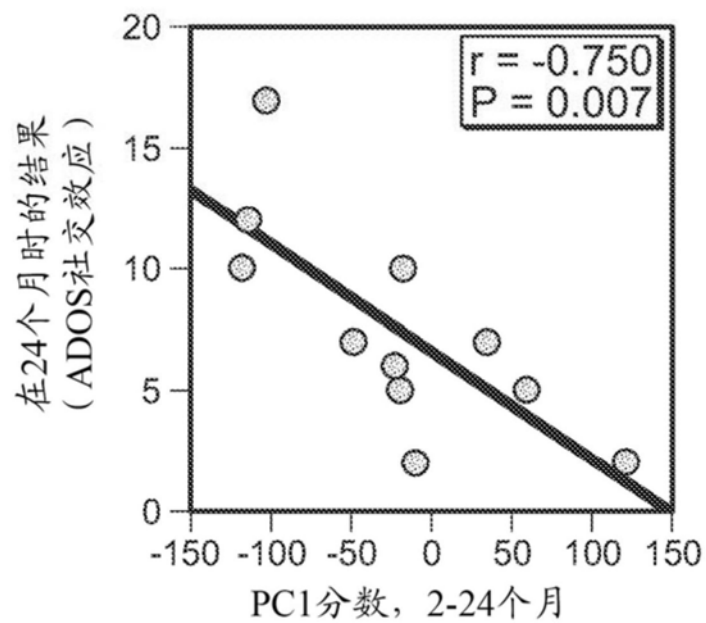


图21B

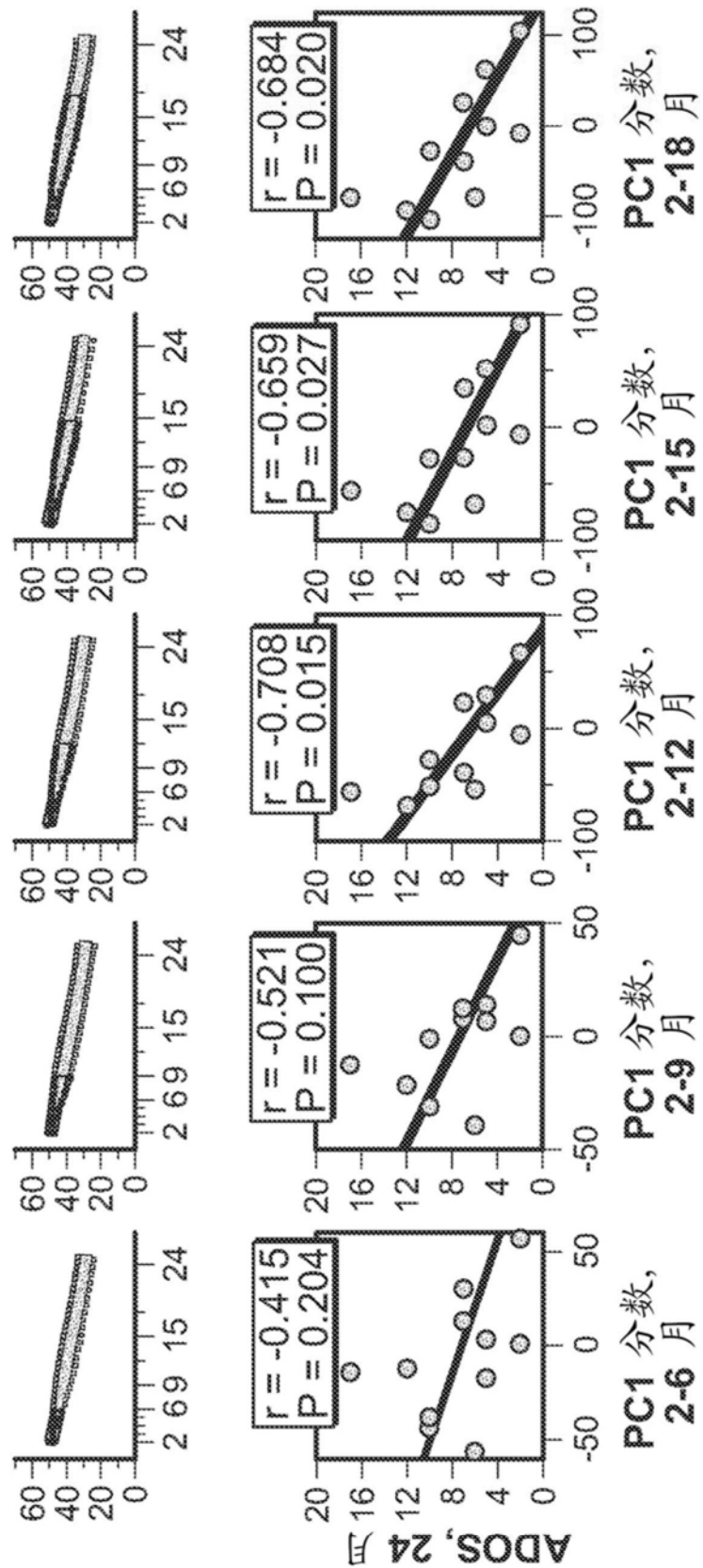


图21C

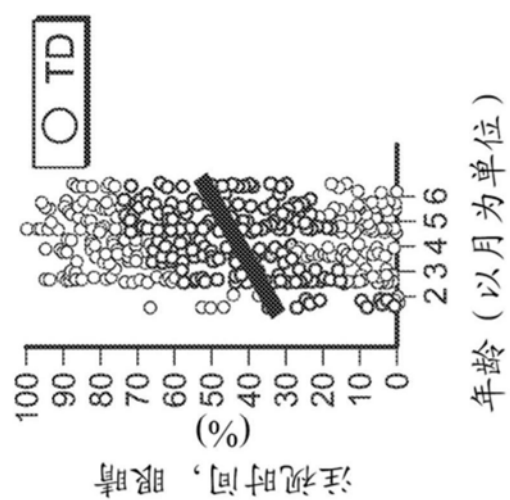
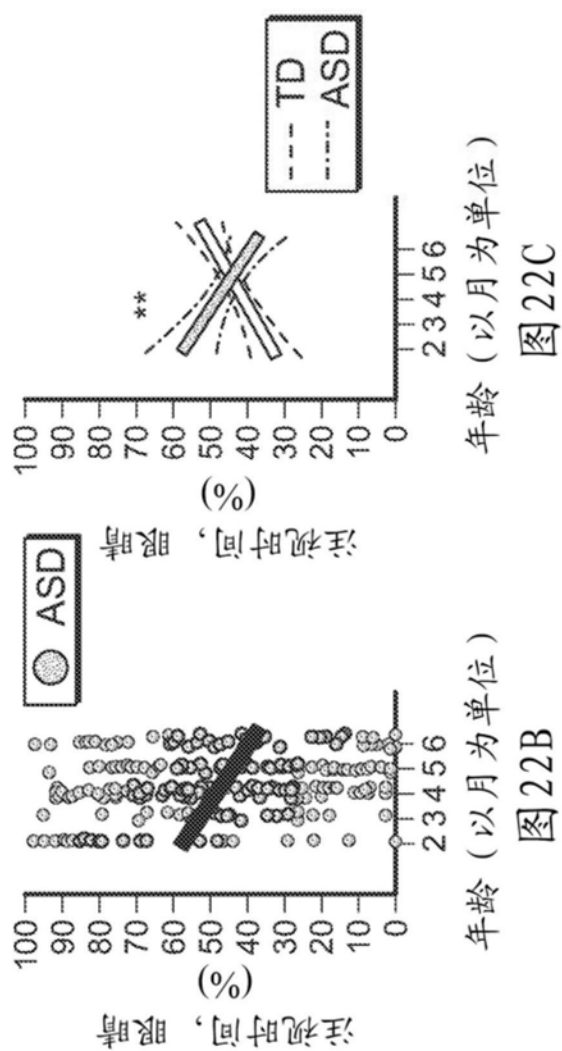


图22A



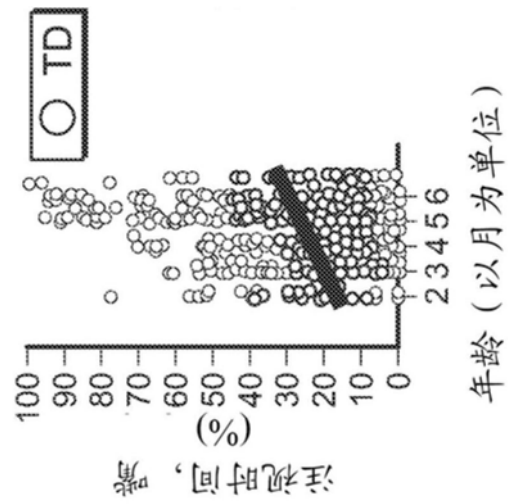


图22D

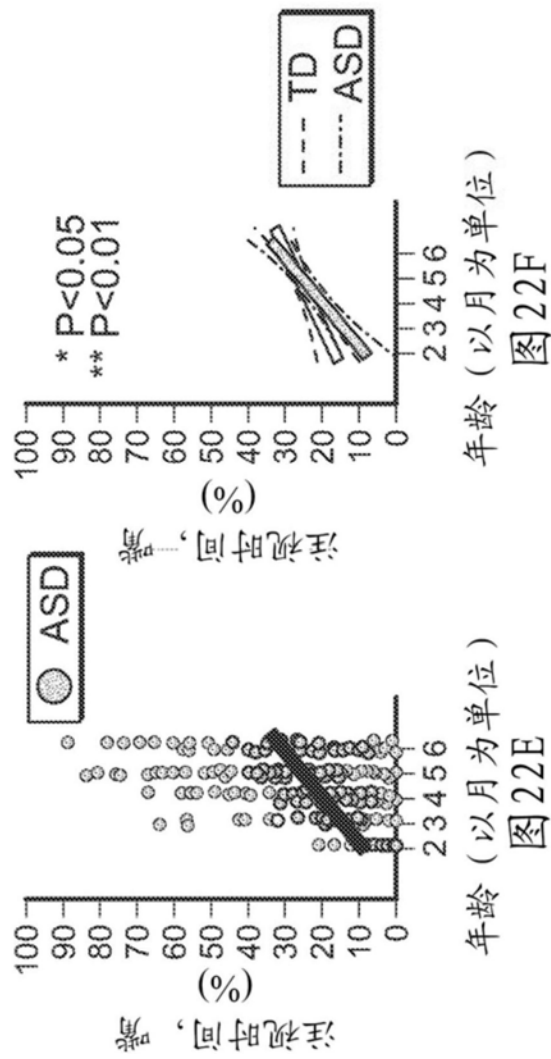


图22F

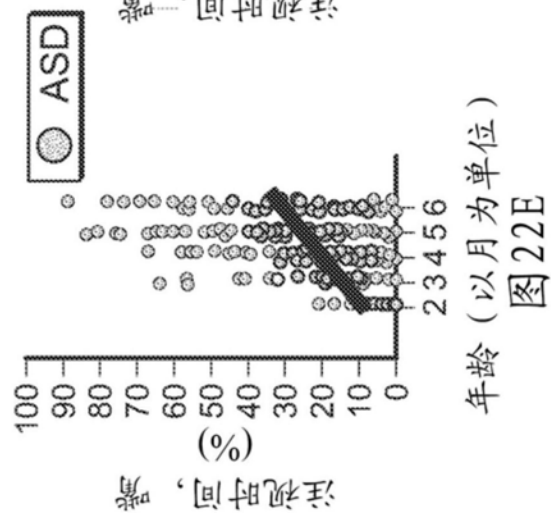


图22E

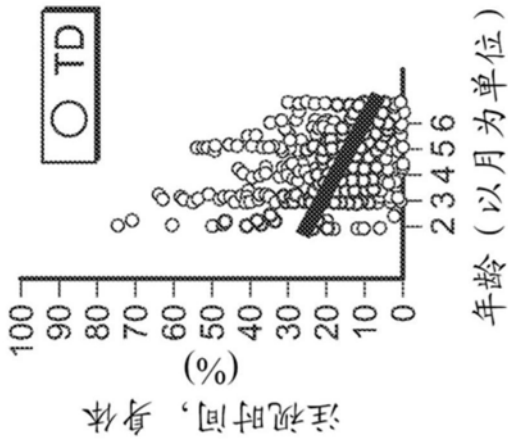


图22G

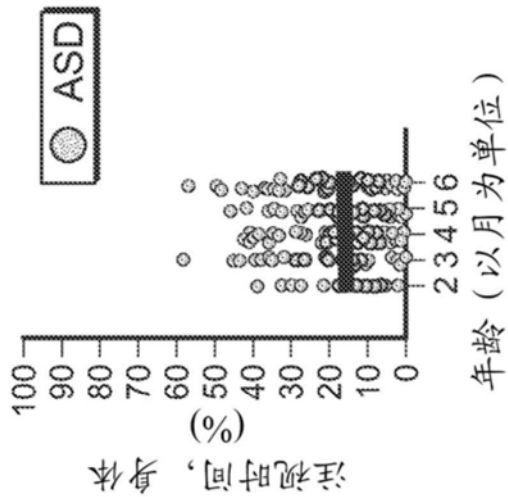


图22H

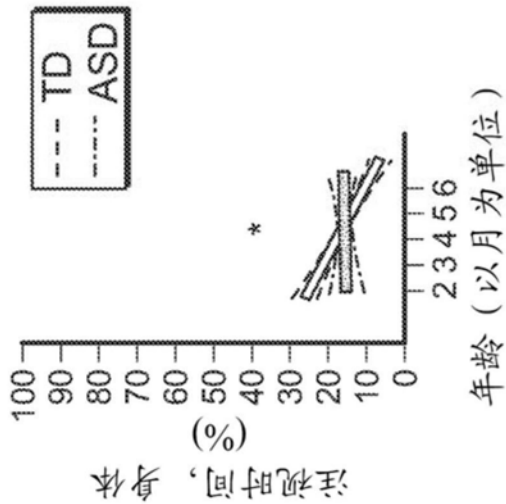


图22I

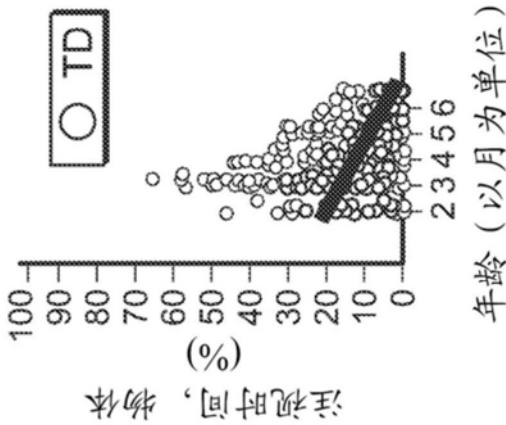


图22J

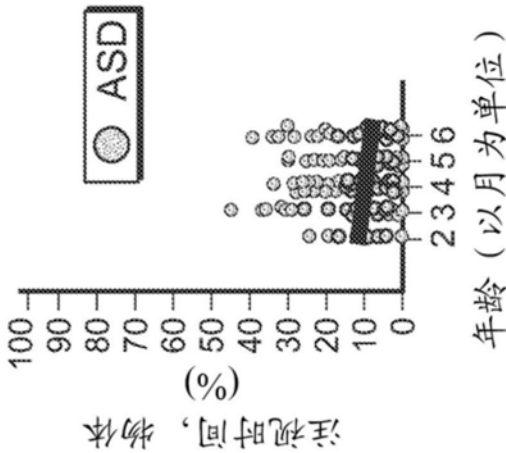


图22K

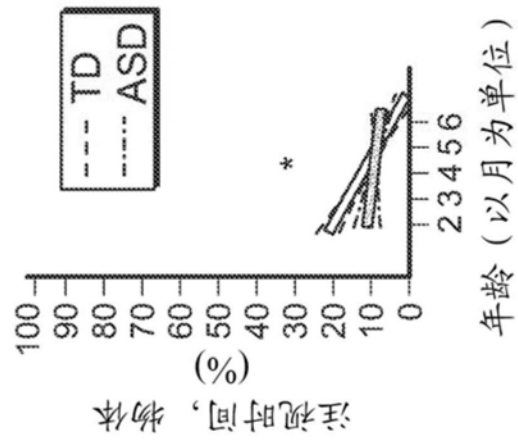


图22L

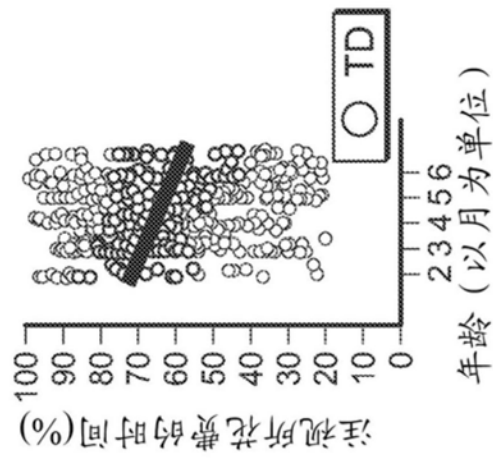


图23A

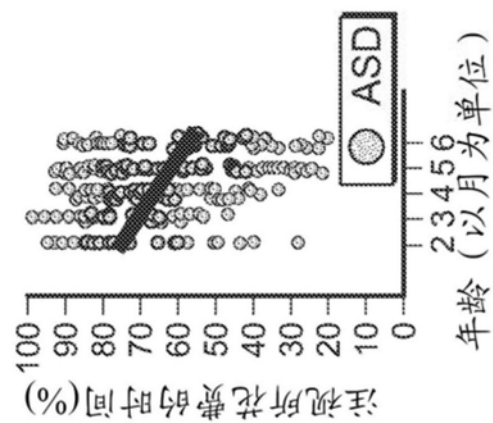


图23B

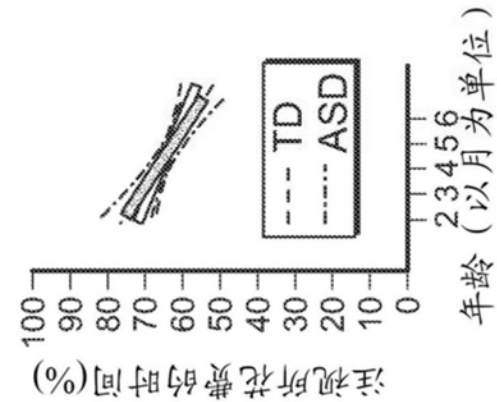


图23C

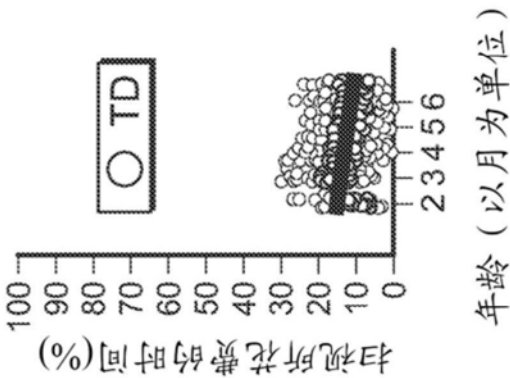


图23D

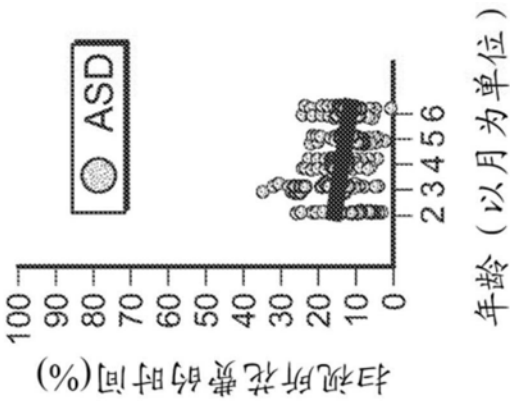


图23E

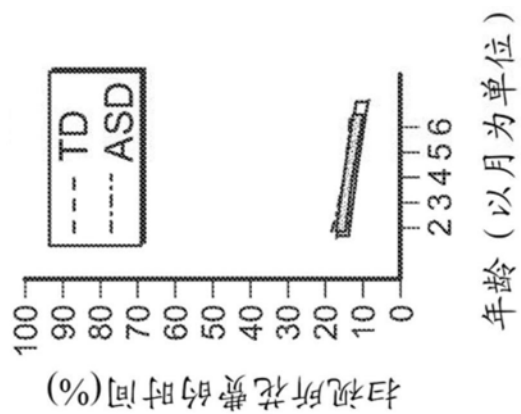


图23F

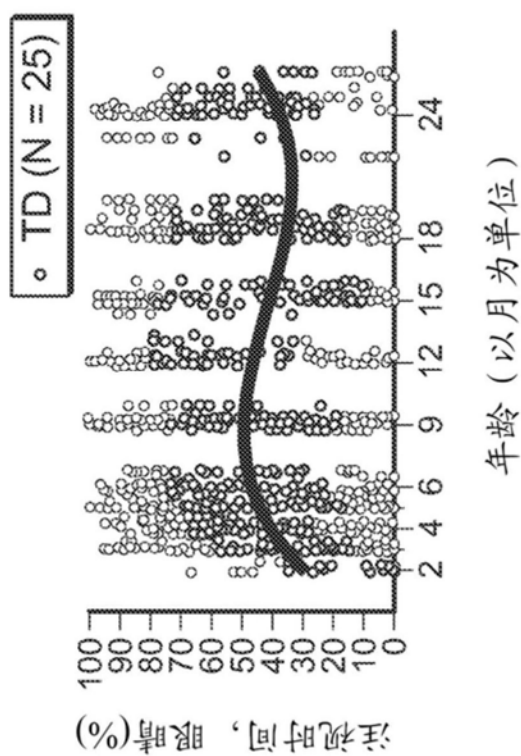


图24A

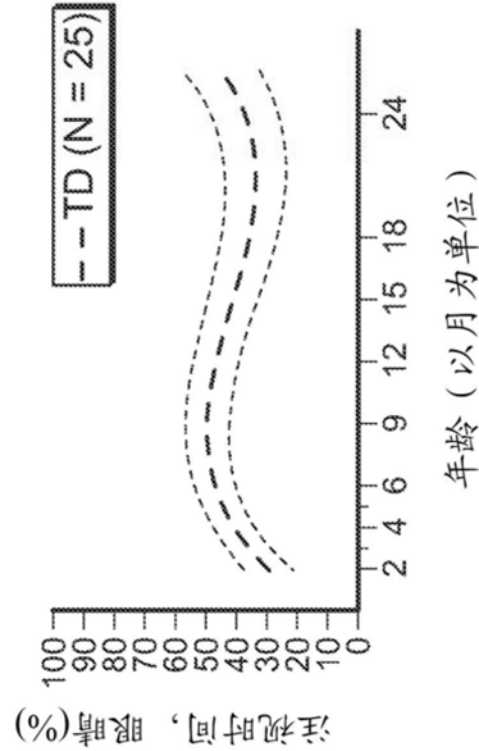


图24B

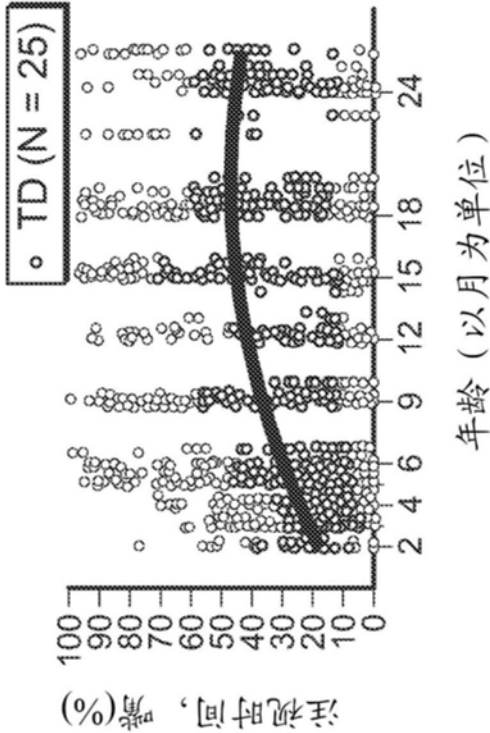


图24C

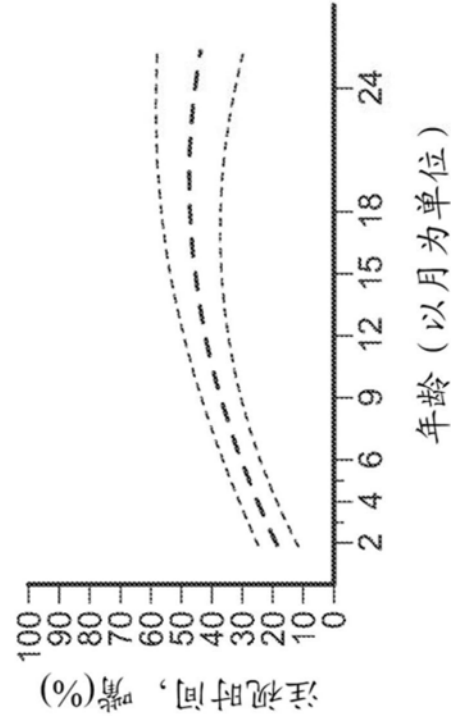


图24D

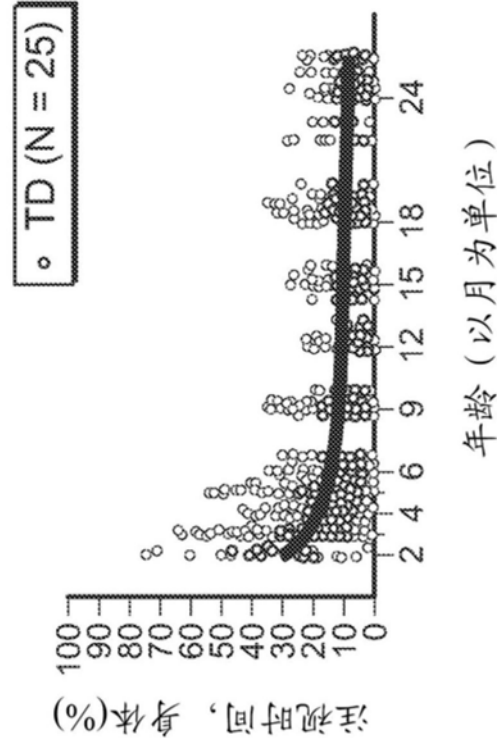


图24E

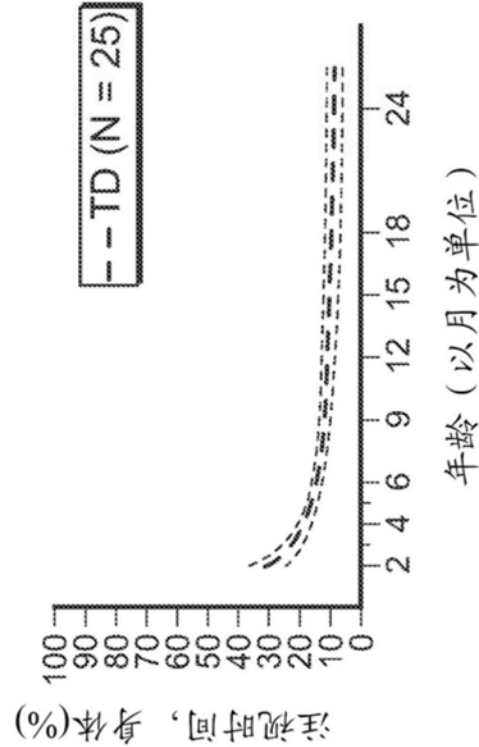


图24F

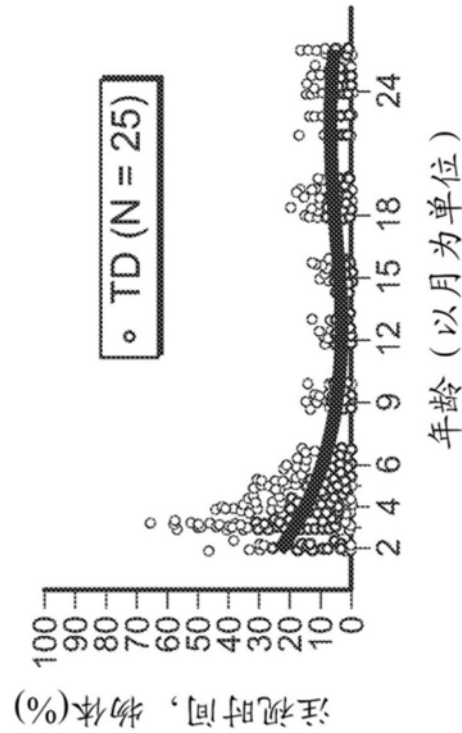


图24G

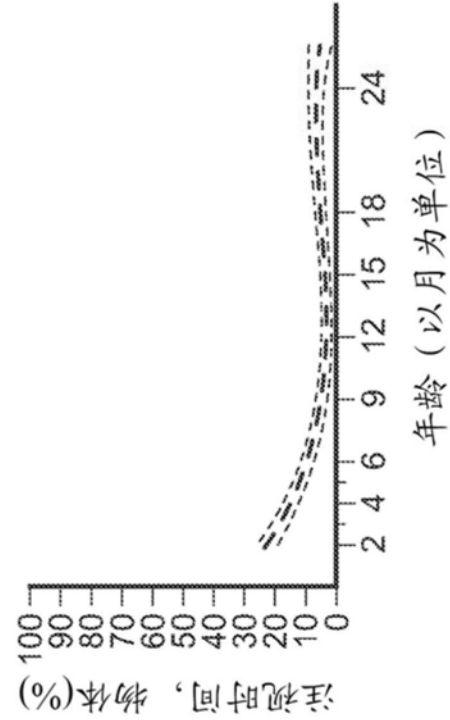
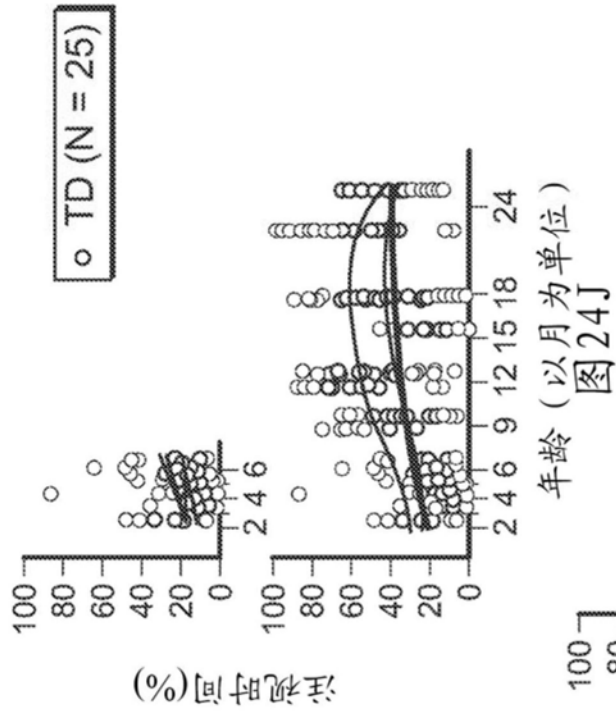
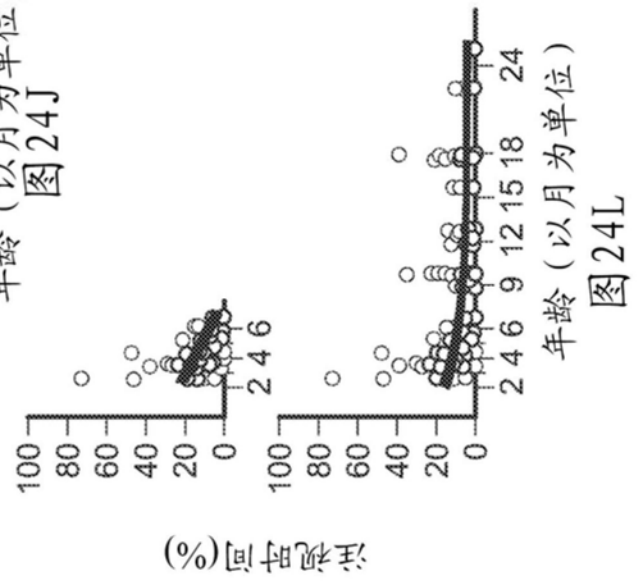
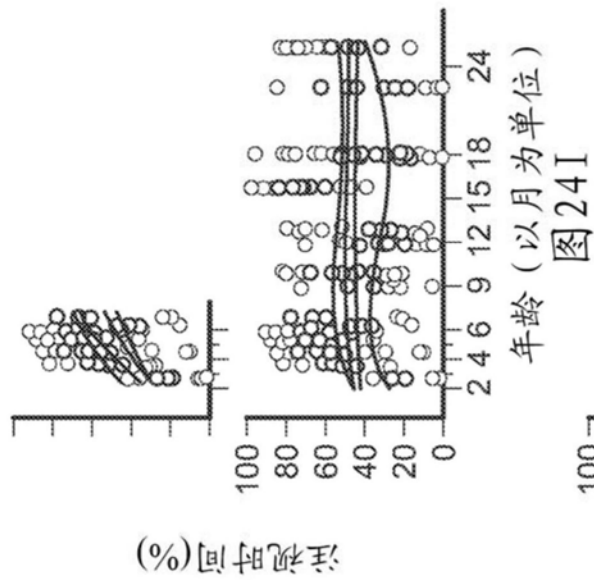
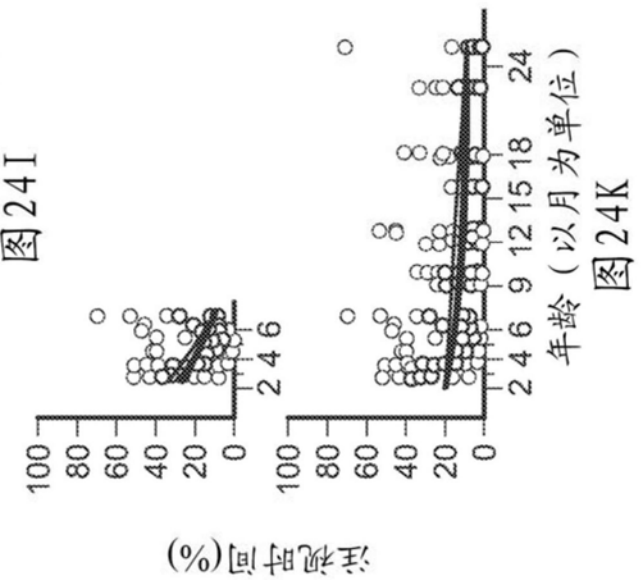


图24H



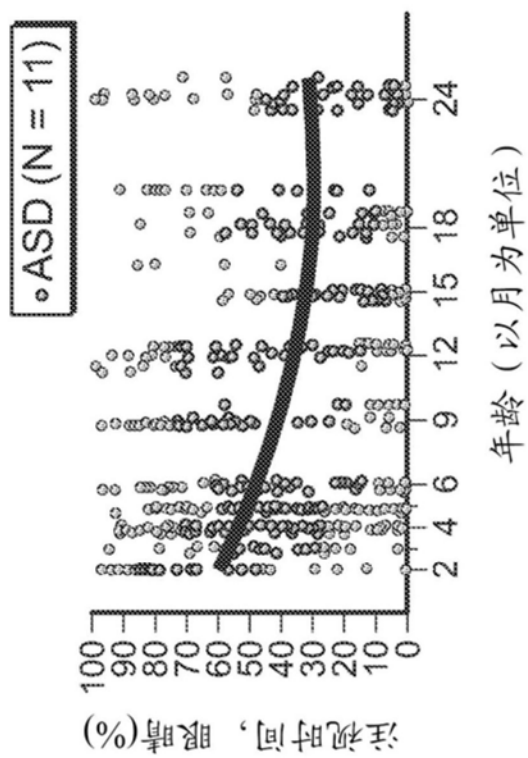


图25A

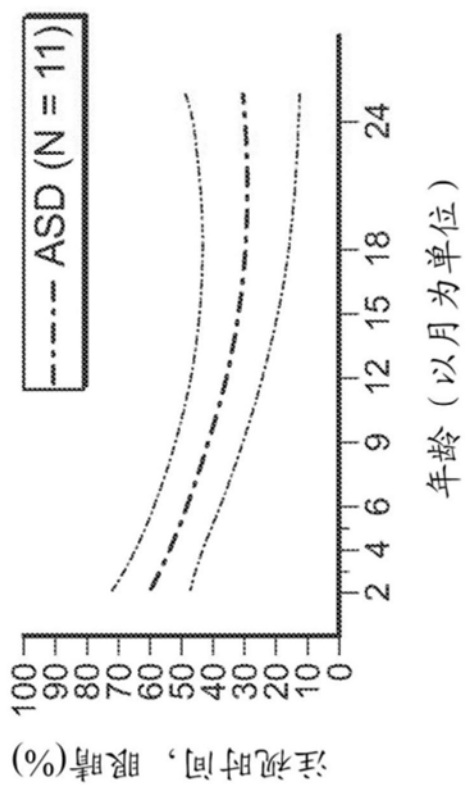


图25B

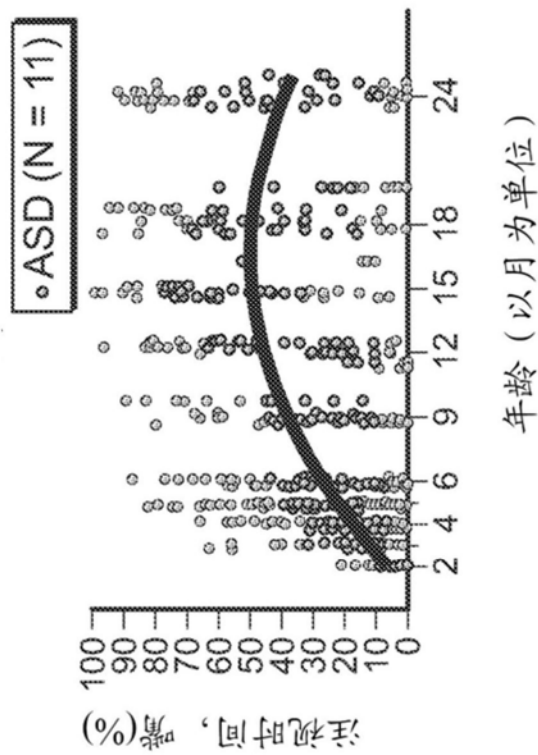


图25C

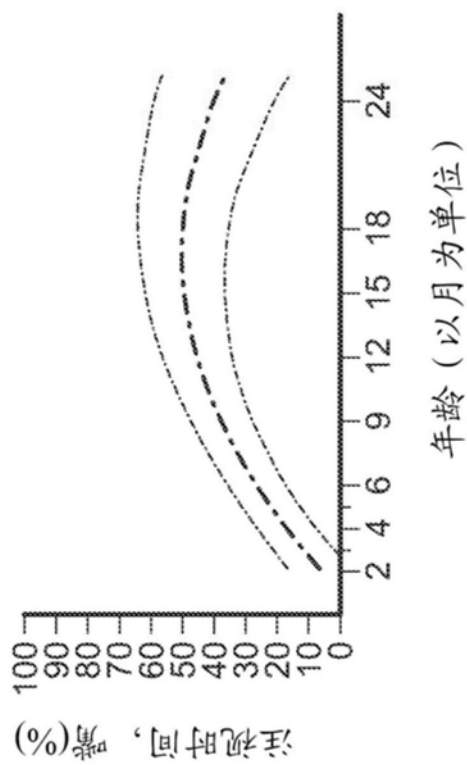


图25D

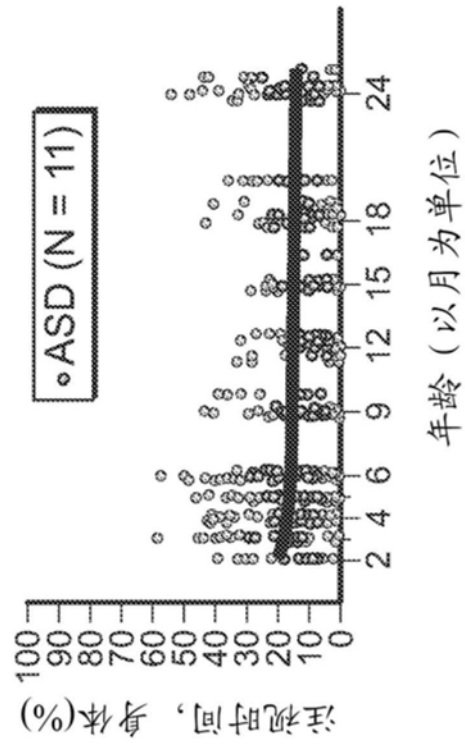


图25E

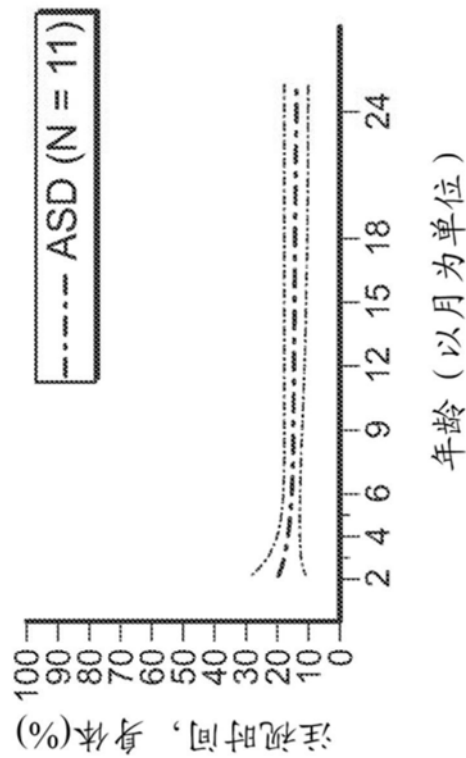


图25F

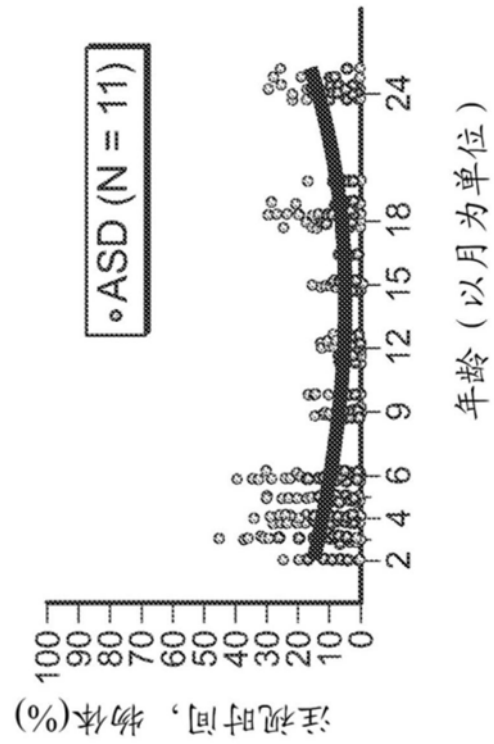


图25G

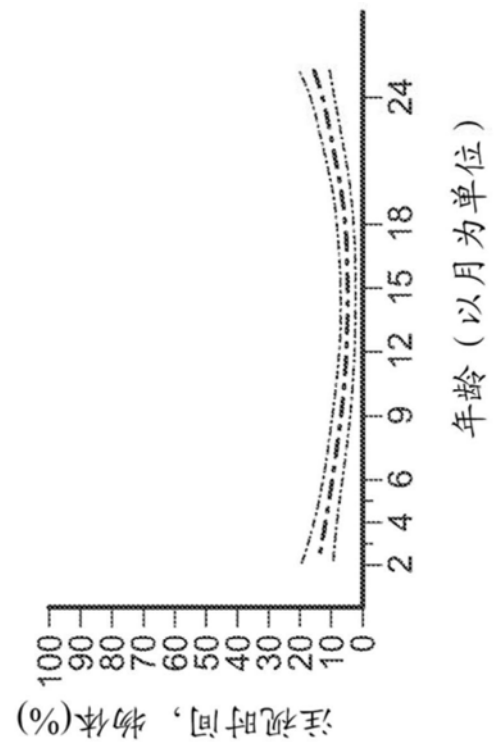
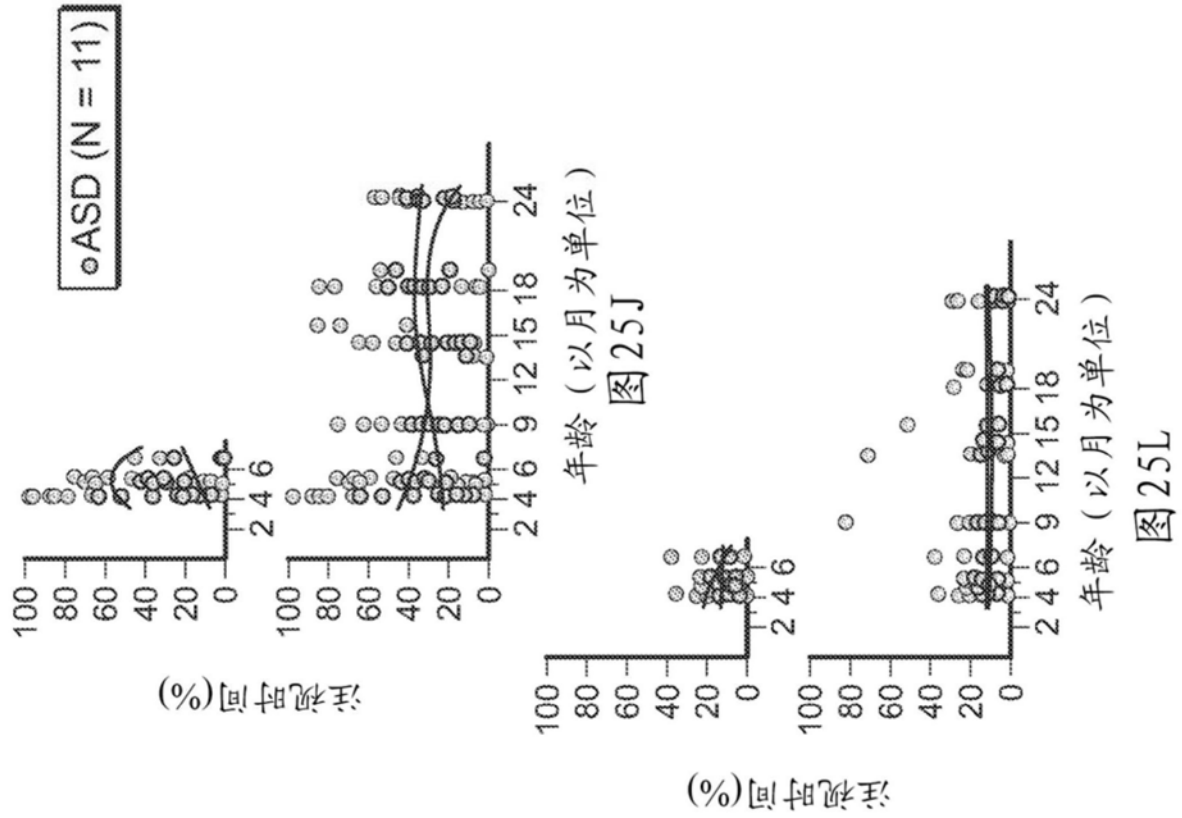
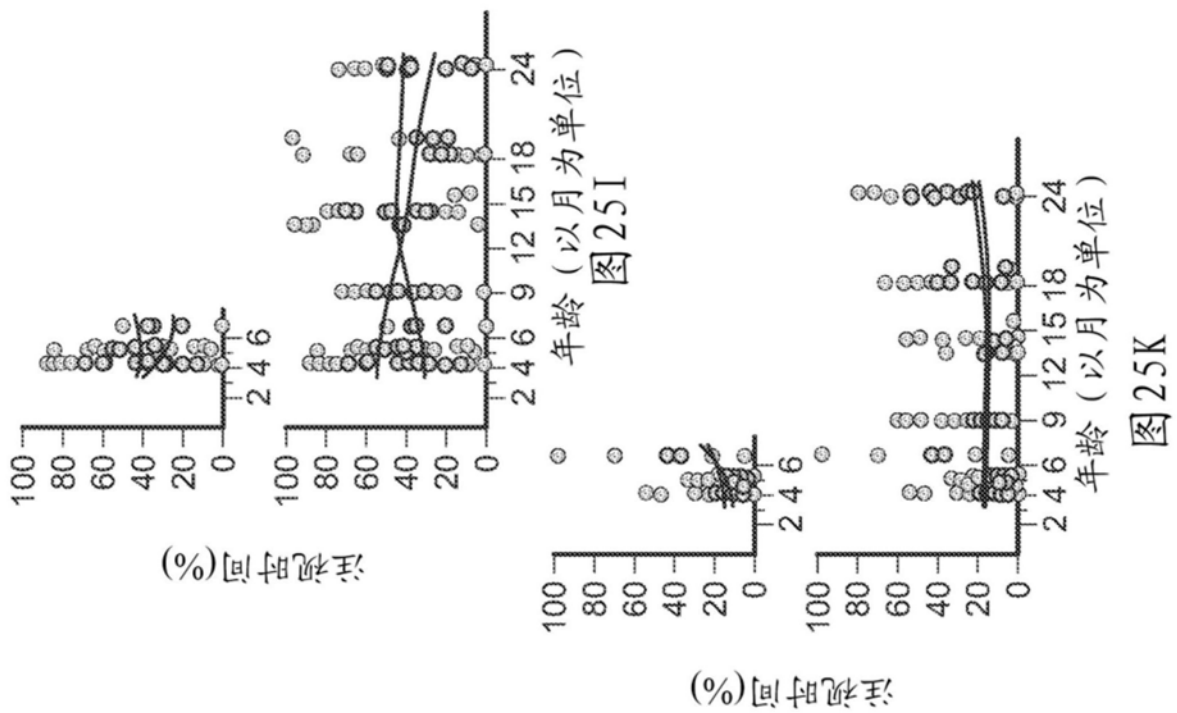


图25H



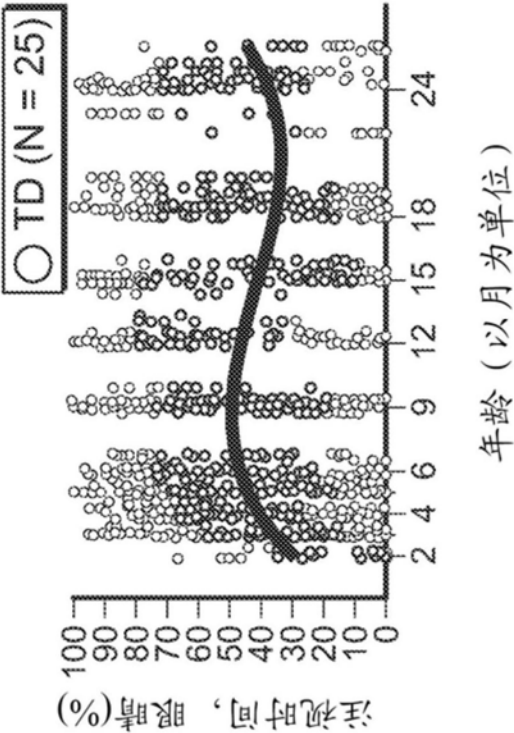


图26A

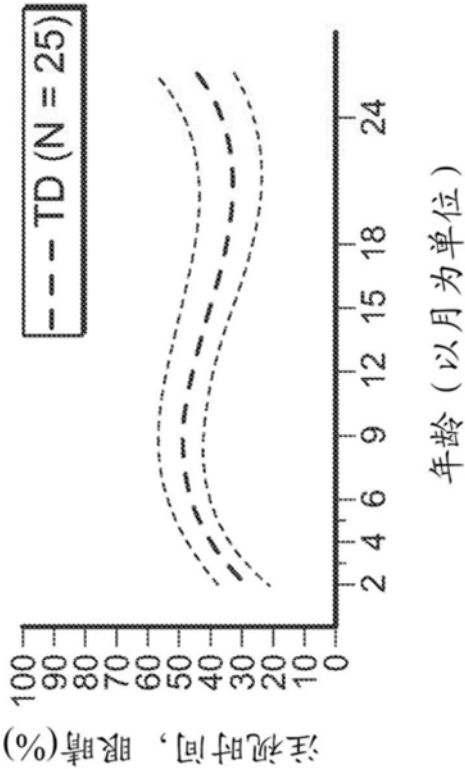


图26B

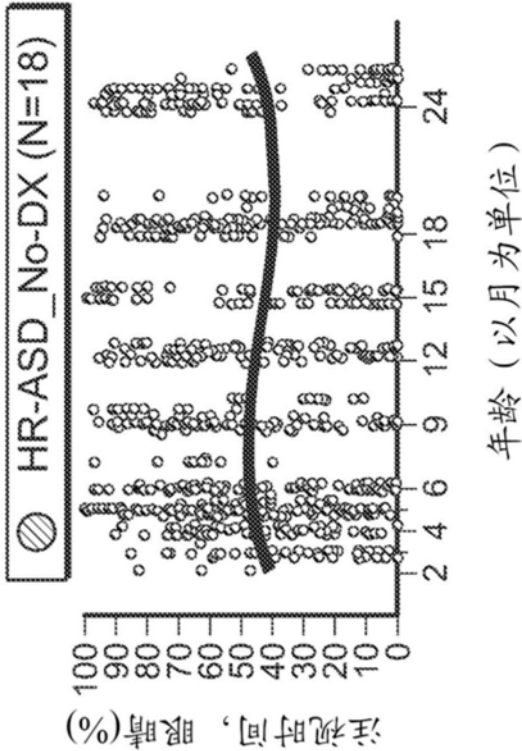


图26C

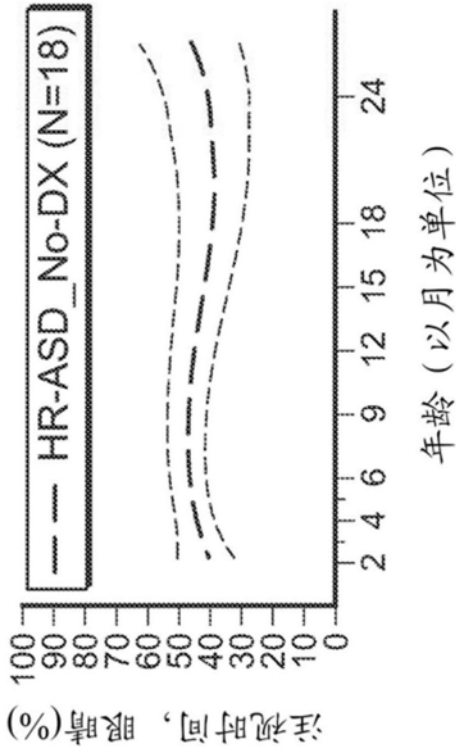


图26D

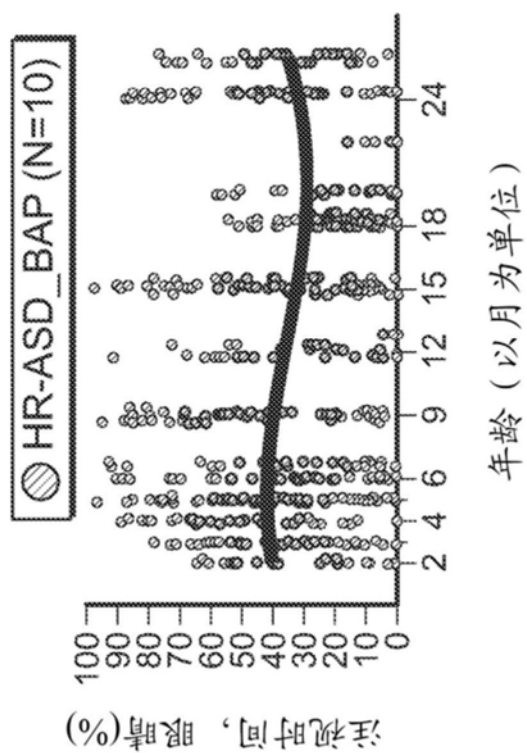


图26E

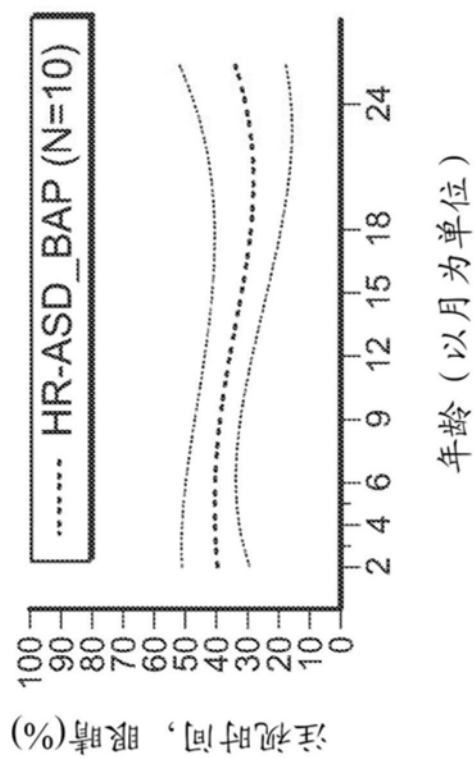


图26F

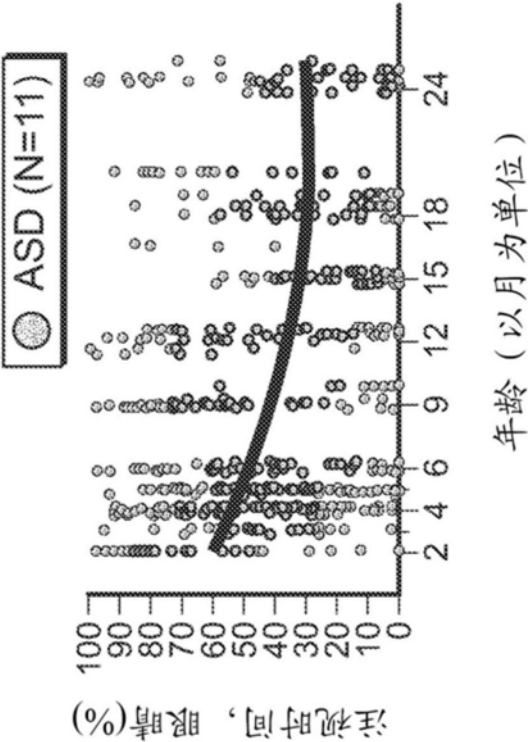


图26G

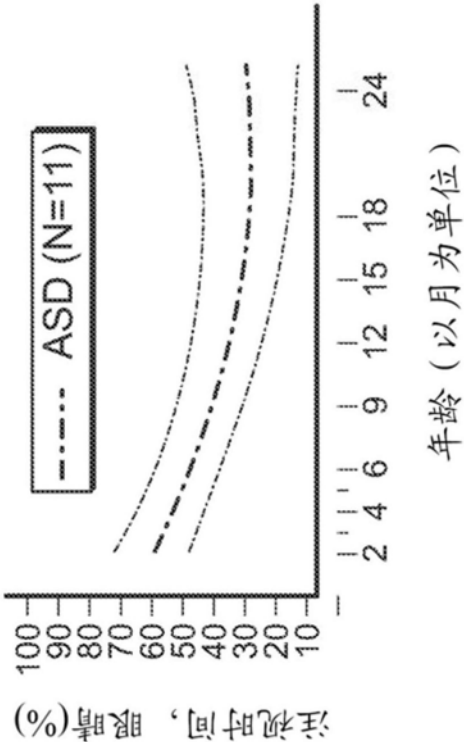


图26H

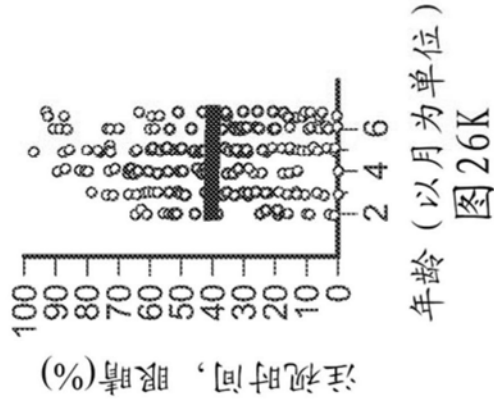


图26K

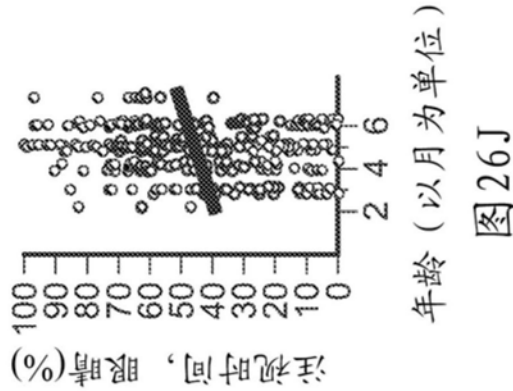


图26J

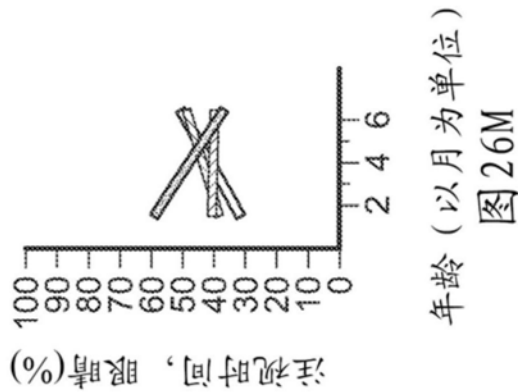


图26M

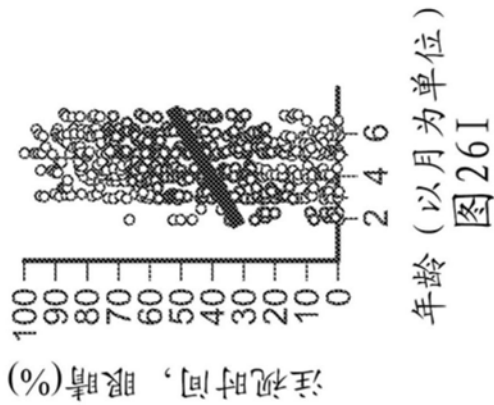


图26I

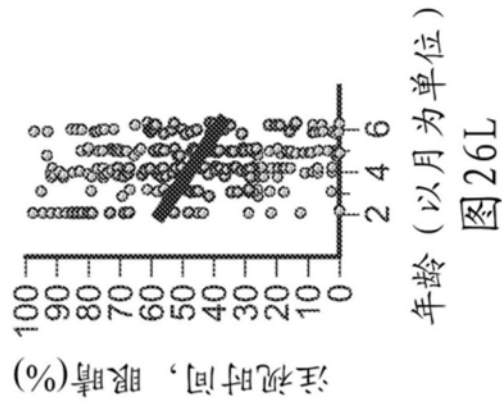


图26L

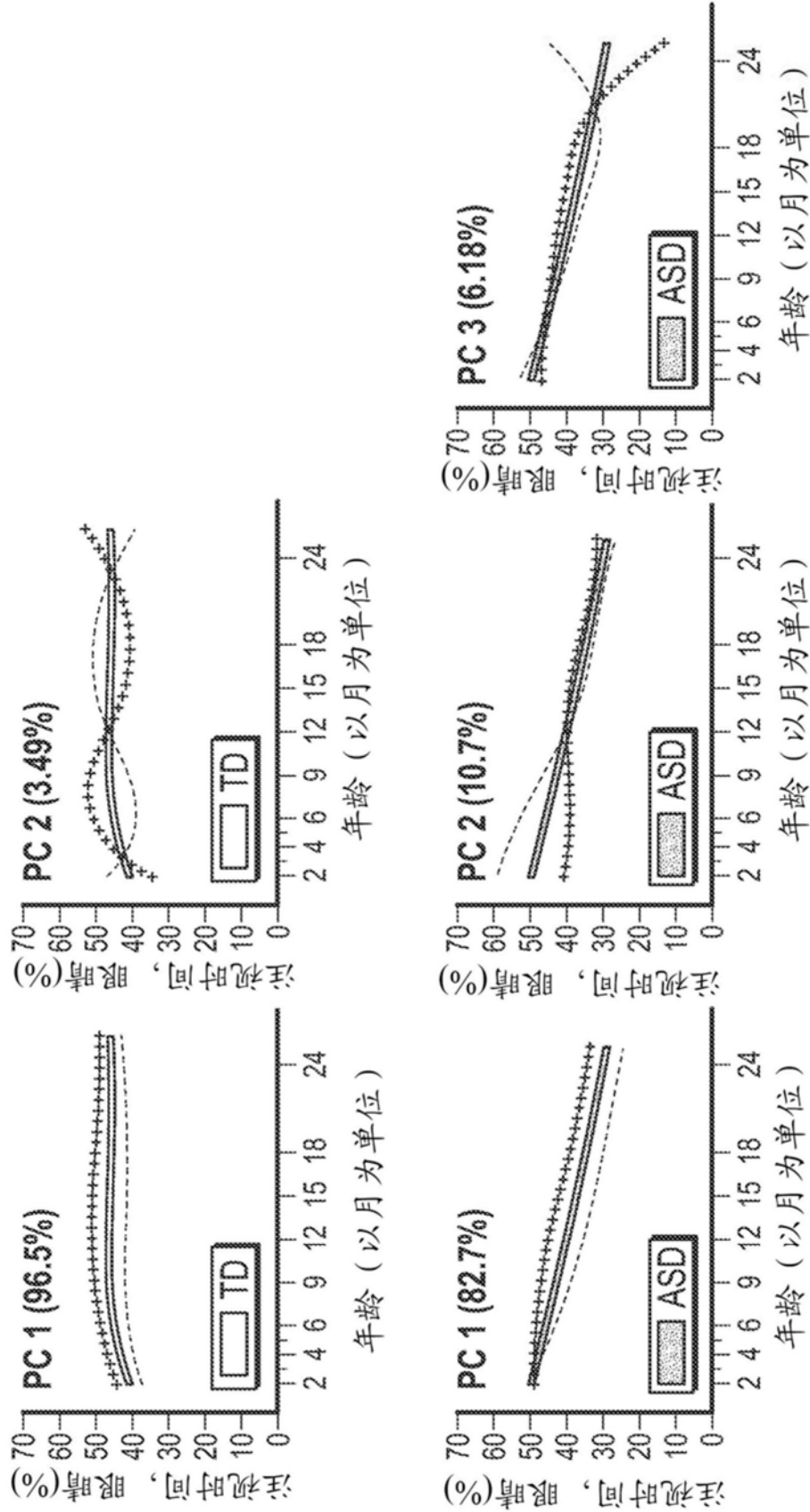


图27A

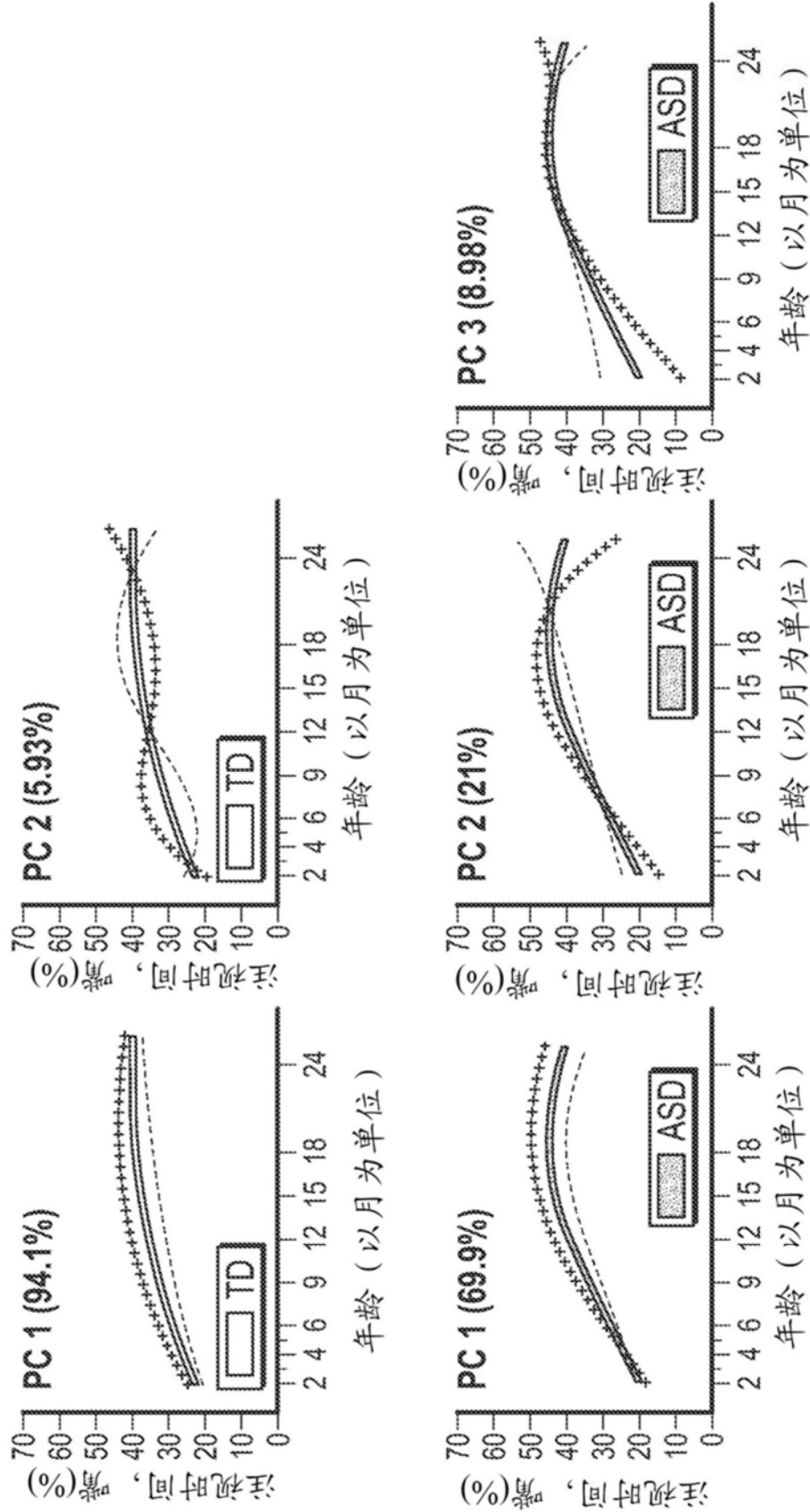


图27B

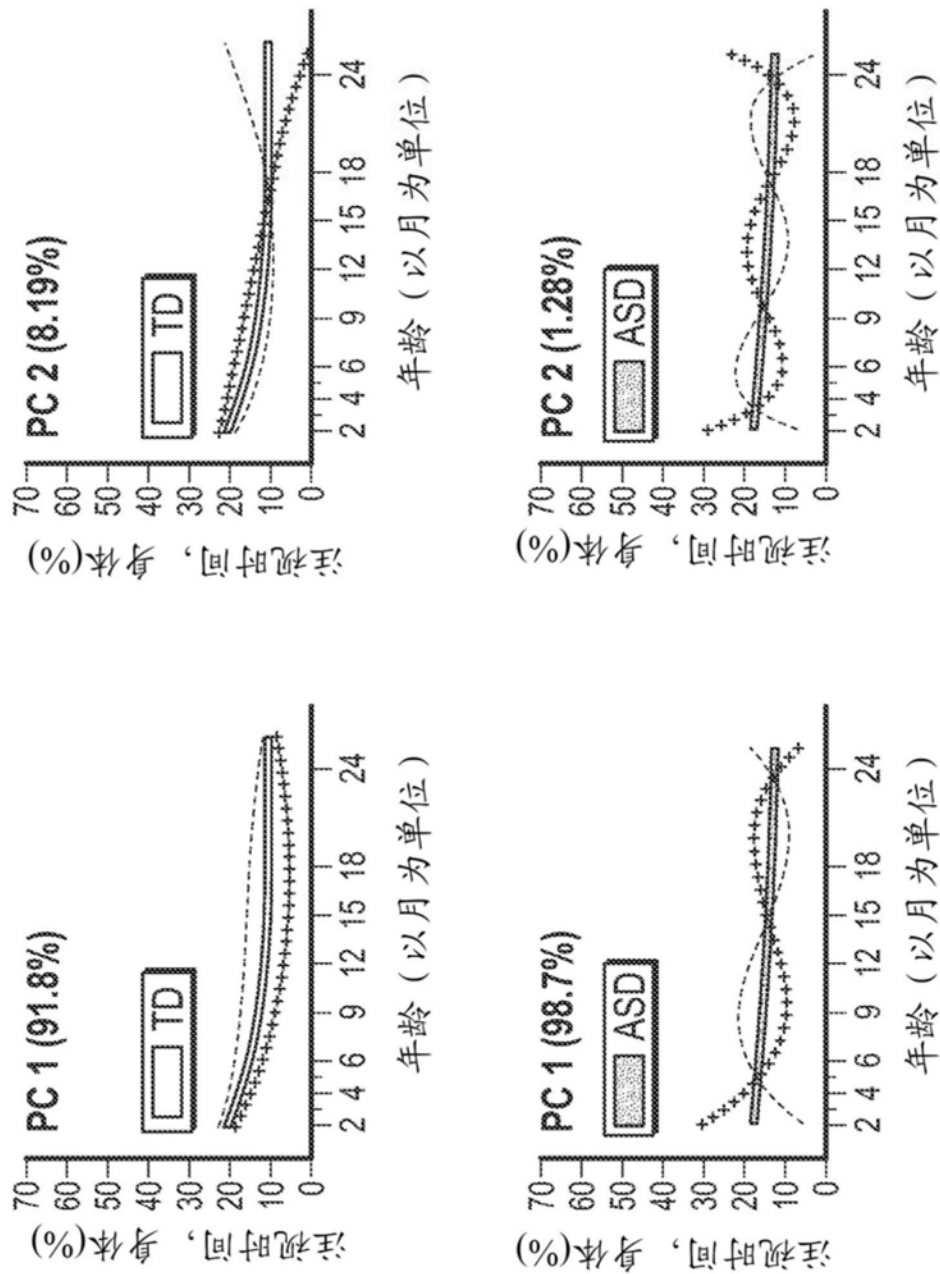


图27C

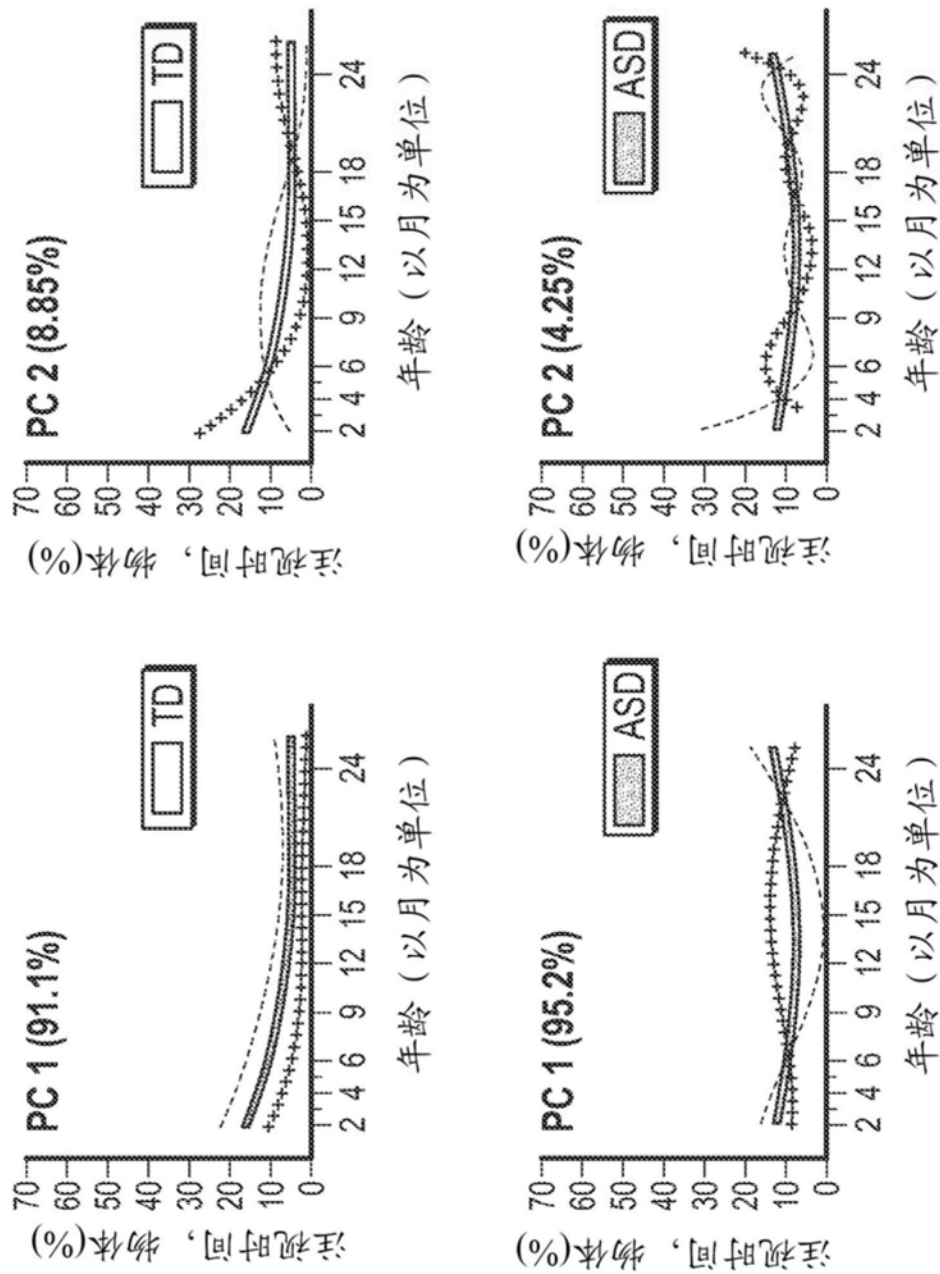


图27D

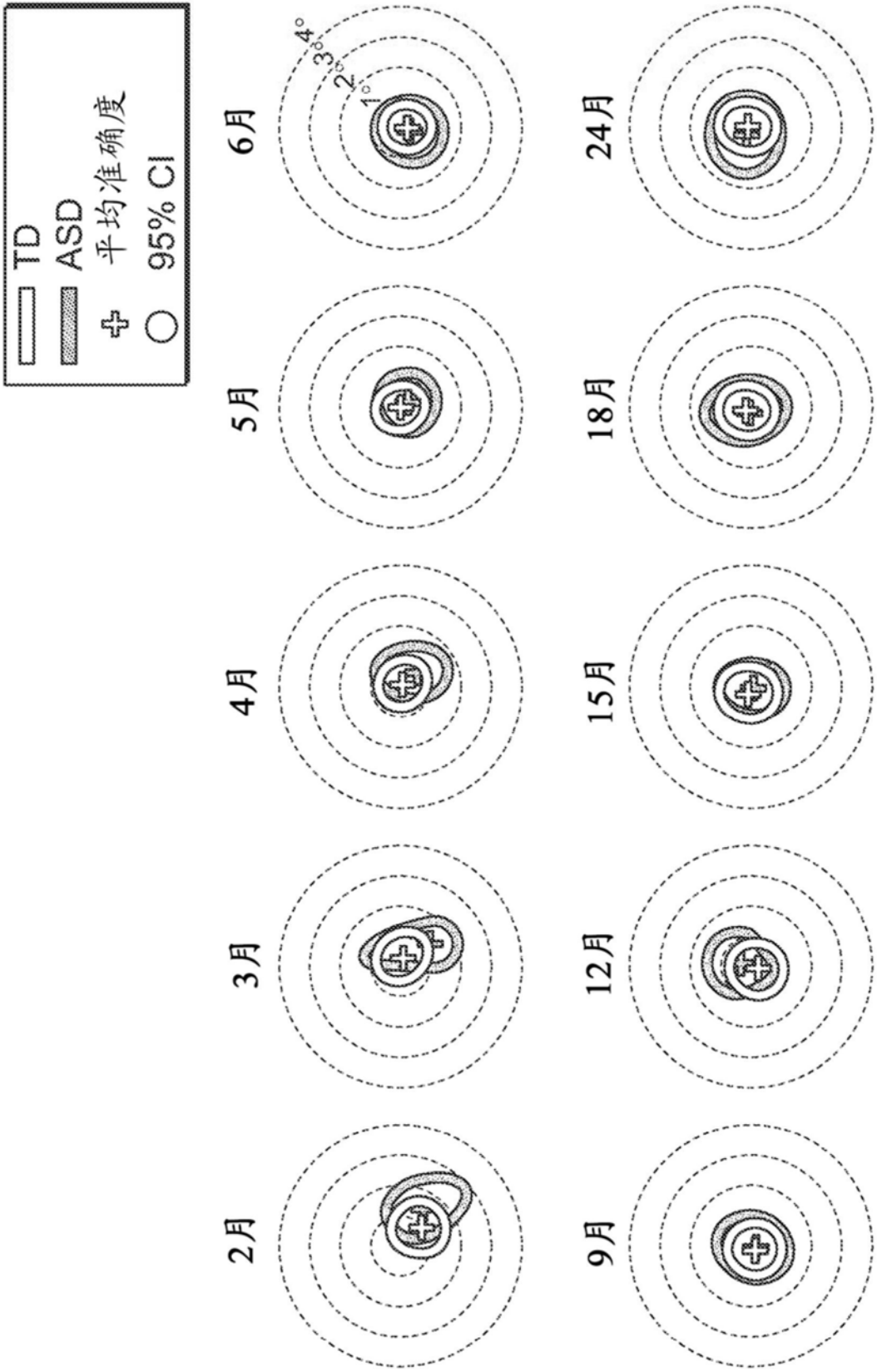


图28A

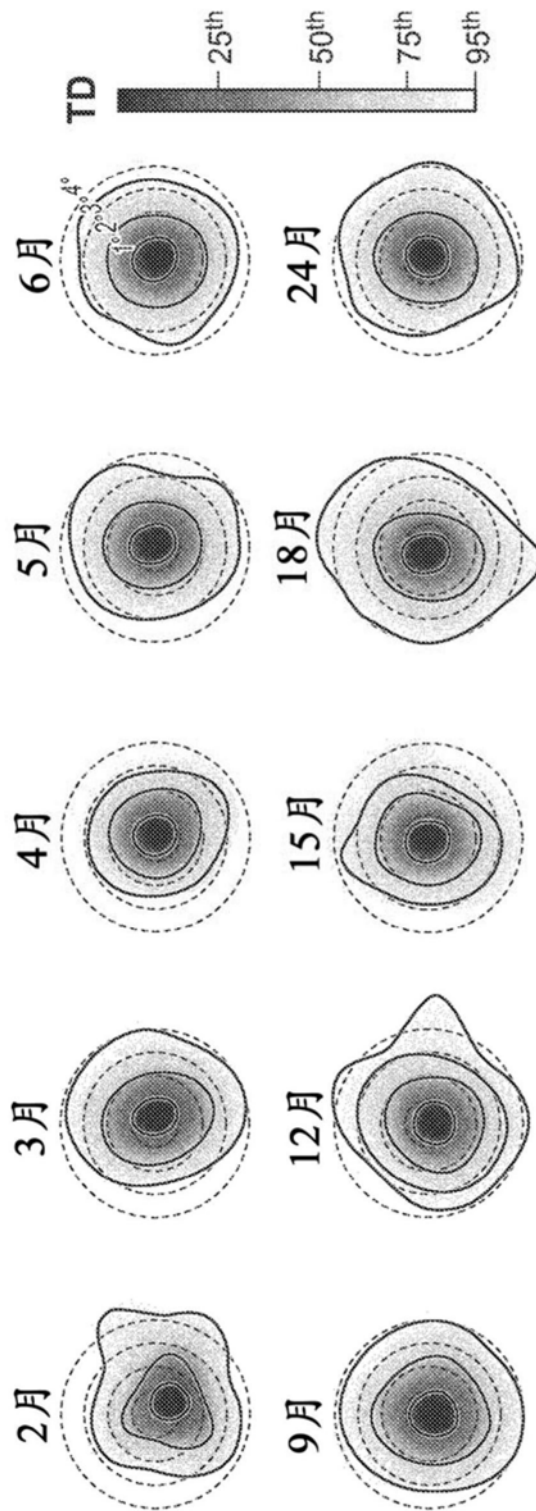


图28B

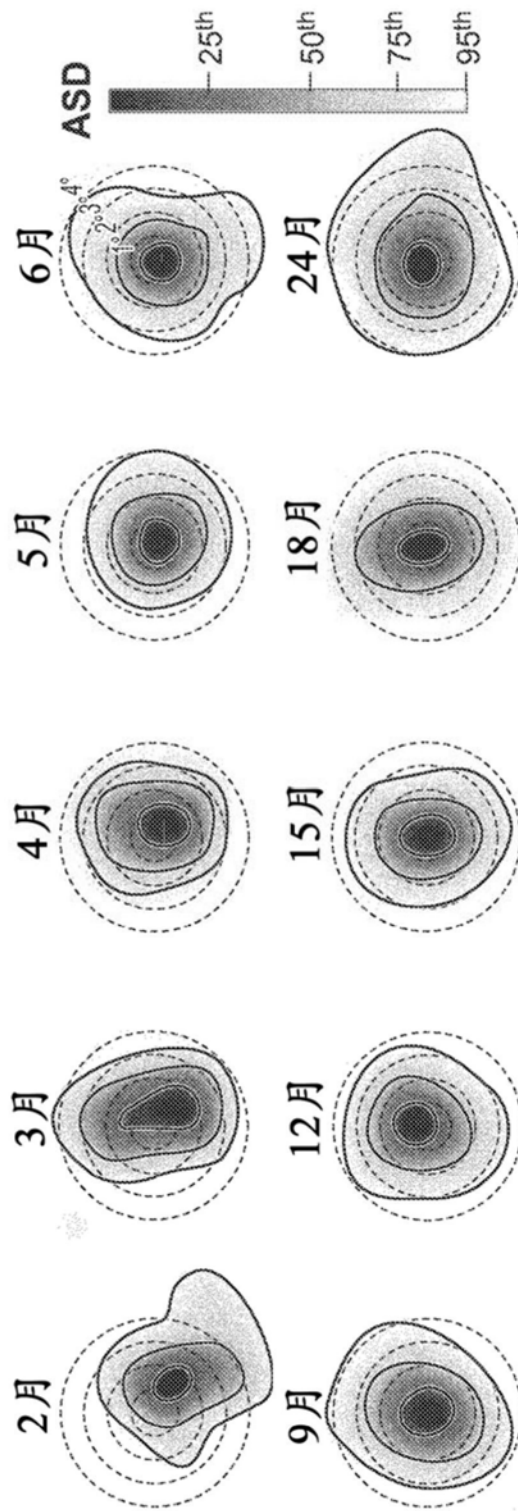


图28C

比较：2月数据被包括相对于被排除

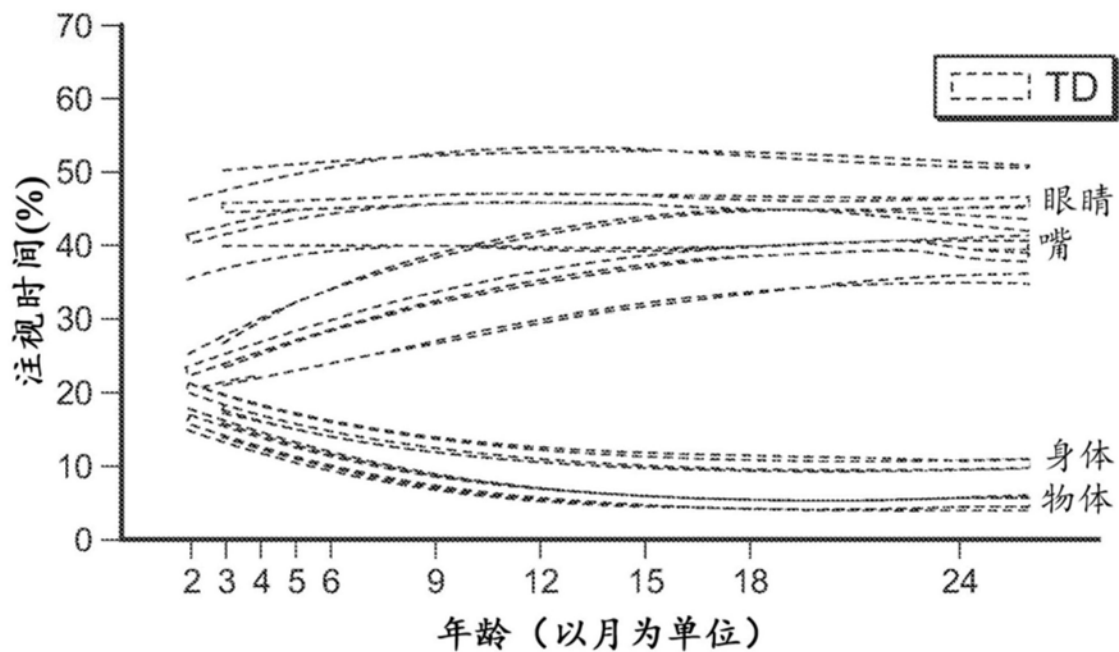


图29A

比较：2月数据被包括相对于被排除

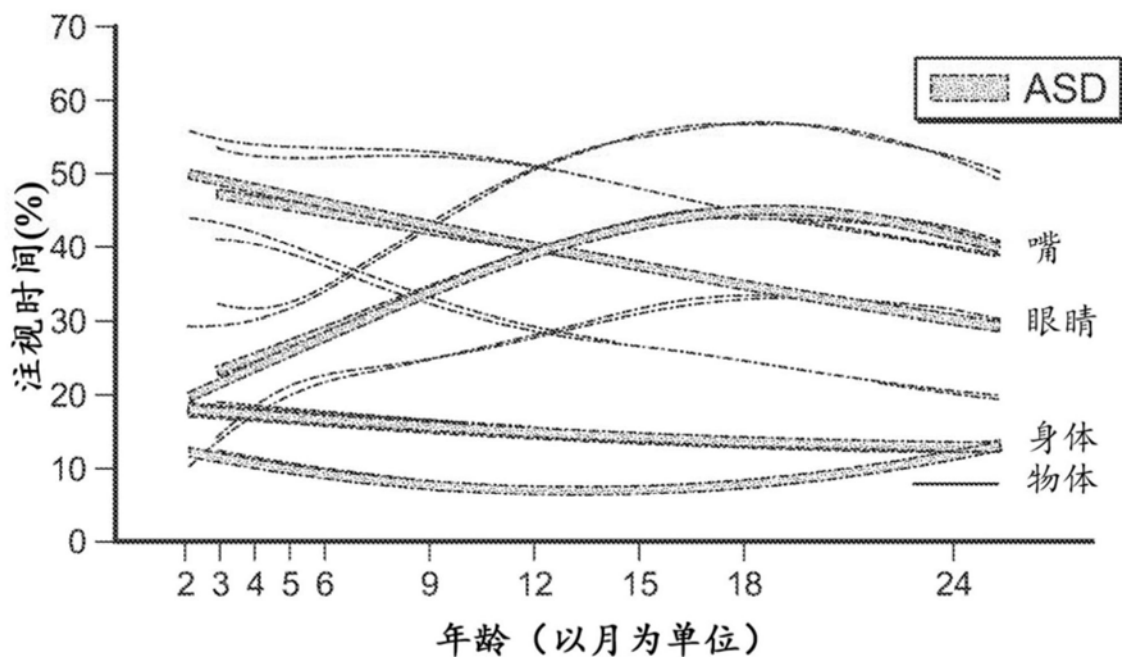


图29B

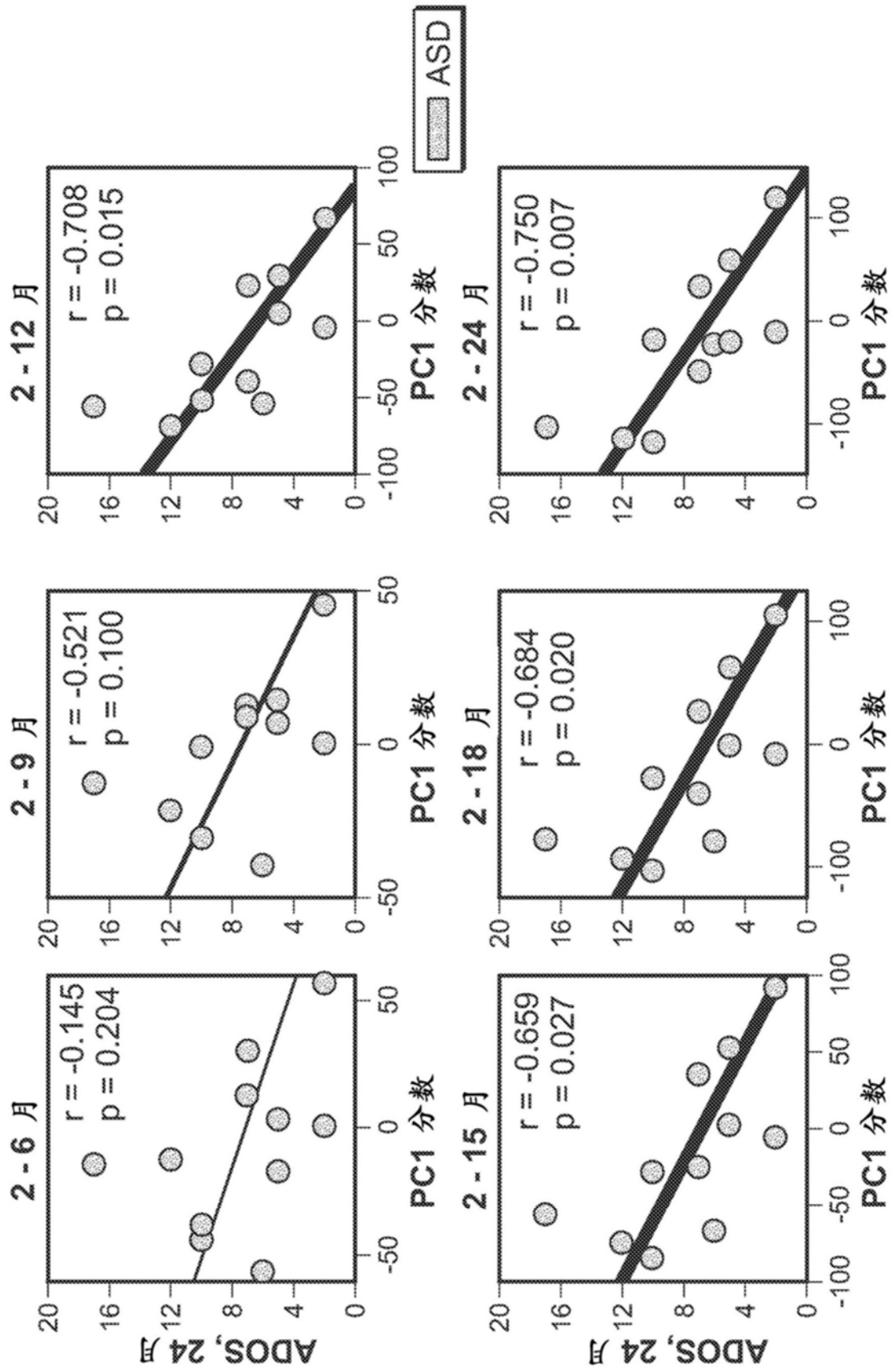


图29C

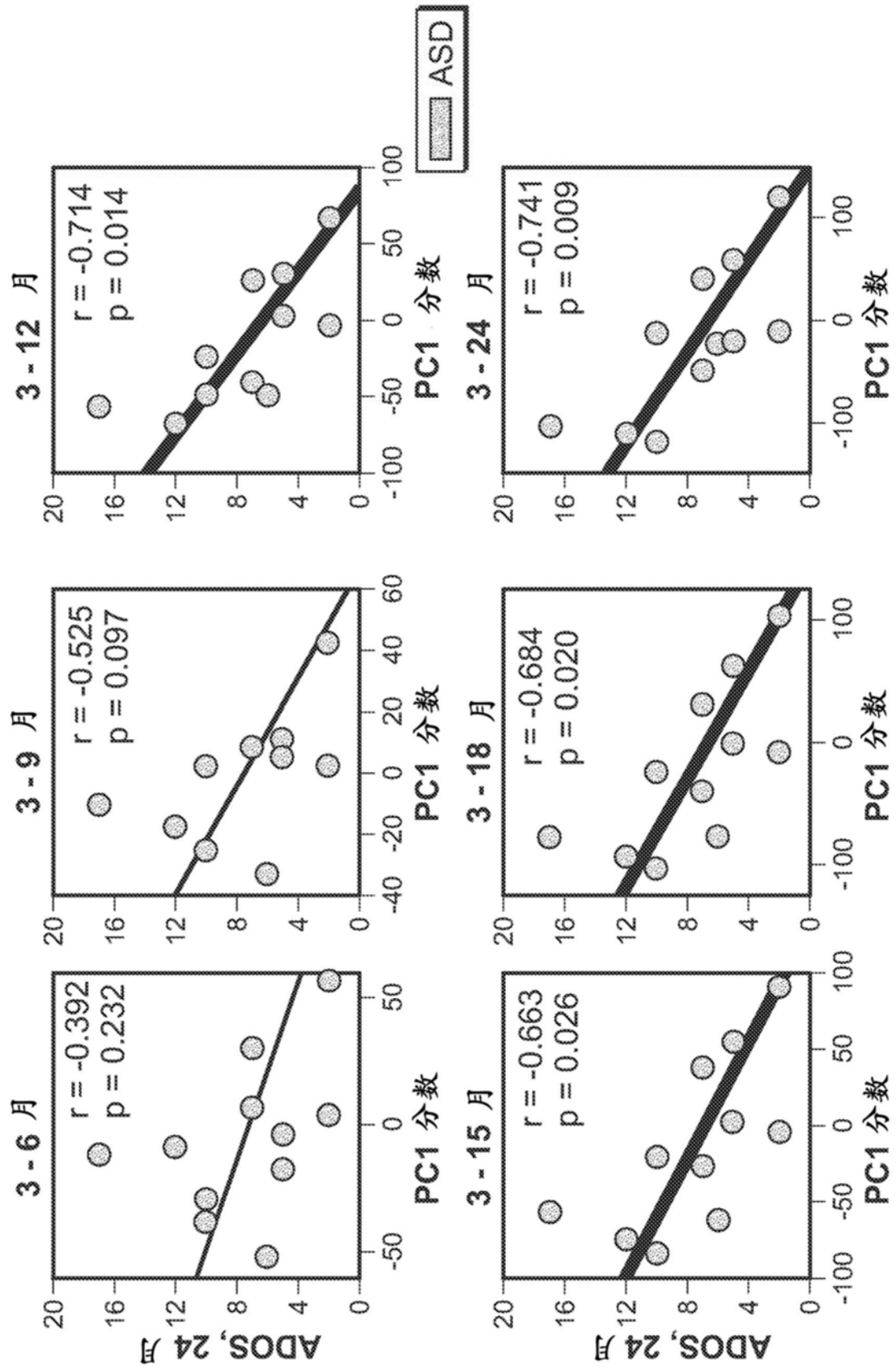


图29C(继续)

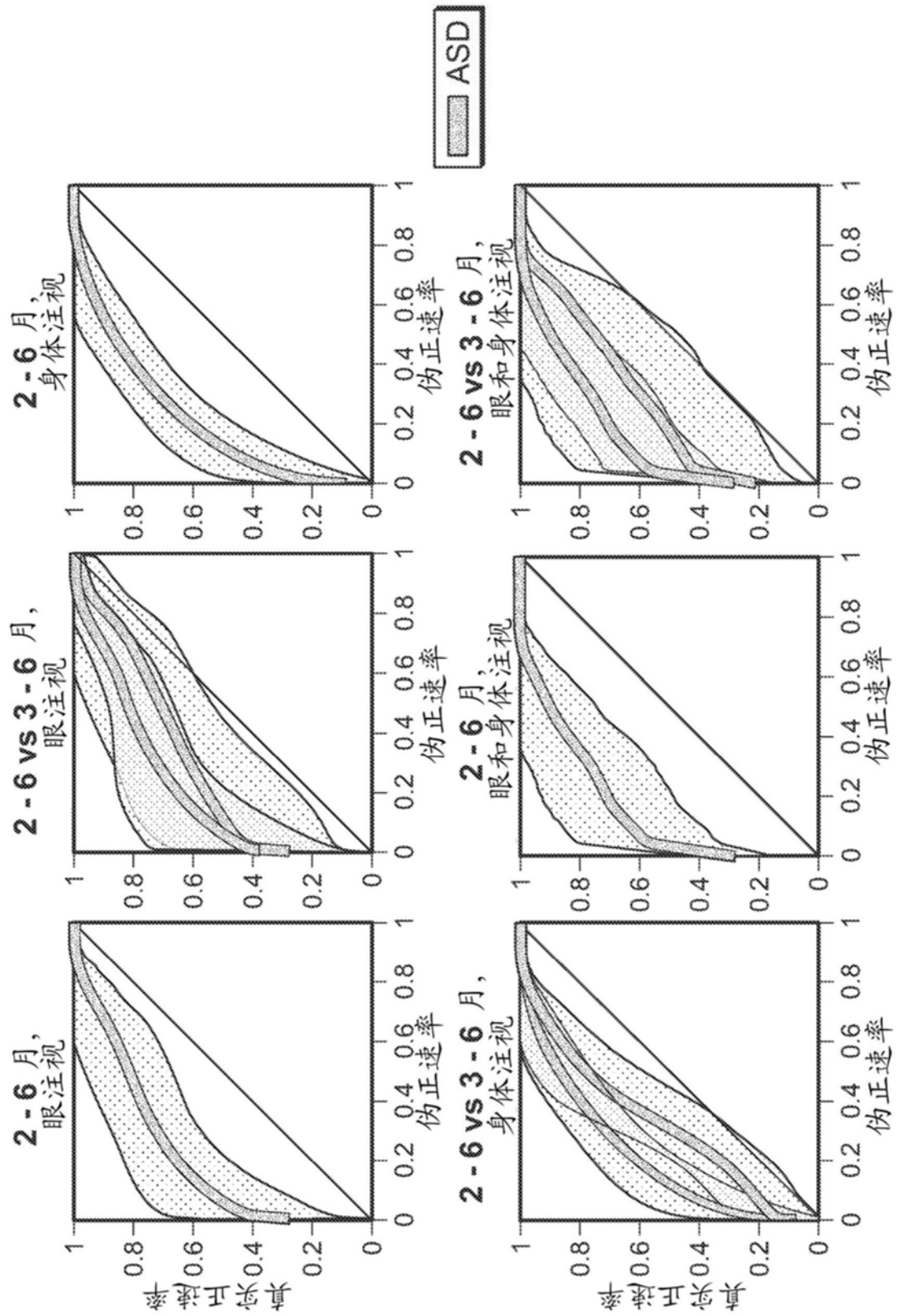


图29D