



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102906752 B

(45)授权公告日 2017.09.01

(21)申请号 201180014613.5

(22)申请日 2011.01.18

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102906752 A

(43)申请公布日 2013.01.30

(30)优先权数据

61/295,797 2010.01.18 US

61/300,886 2010.02.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.09.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2011/000055 2011.01.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02011/086563 EN 2011.07.21

(73)专利权人 艾欧敏达有限公司

地址 以色列赫兹利亚

(72)发明人 戈德·沙哈弗 阿米尔·雷切斯

阿米尔·B·盖瓦 诺加·平丘克

盖依·本-巴萨特

阿耶勒特·勘特尔

雷维塔尔·沙尼-赫尔什科维奇

罗内恩·加多特 亚基·施特恩

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 余刚 吴孟秋

(51)Int.Cl.

G06F 19/00(2011.01)

(56)对比文件

CN 101155548 A, 2008.04.02,

W0 2007098957 A1, 2007.09.07,

W0 2007138579 A3, 2008.01.31,

W0 0047278 A1, 2000.08.17,

审查员 吴瑶

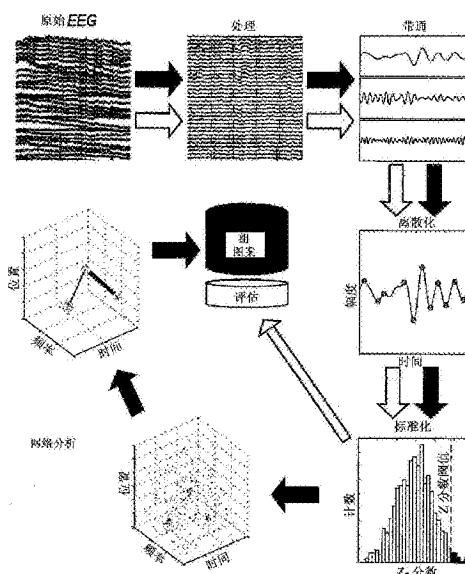
权利要求书5页 说明书54页 附图53页

(54)发明名称

用于神经生理学数据的加权分析的方法和系统

(57)摘要

公开了一种分析神经生理学数据的方法。该方法包括：识别数据中的活动相关特征，构造具有多个节点的大脑网络活动(BNA)图案，每个节点都代表活动相关特征的特征；以及为BNA图案中的每个节点对分配连接性权重。



1. 一种分析神经生理学数据的方法,包括:

识别数据中的活动相关特征,每个特征均是数据特征的向量;

对所述向量进行分类以便提供多个集群;

针对至少一对集群,计算从由以下项构成的组中选择的至少一个集群属性:(i) 相应集群对中的向量数;(ii) 所述相应集群对中的向量数的可变性;(iii) 与所述相应集群对的每个集群相关联的时间窗的宽度;(iv) 将所述相应集群对分开的延迟差;(v) 与所述相应集群对相关信号的信号的幅度;(vi) 与所述相应集群对相关信号的信号的频率;以及(vii) 限定所述集群的空间窗口的宽度;

构造具有多个节点的大脑网络活动(BNA)图案,所述多个节点分别代表所述多个集群;以及

为所述大脑网络活动图案中的每个节点分配连接性权重,其中,所述连接性权重包括基于所述至少一个集群属性计算的权重指数。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,对于每个集群,数据特征的每个向量均对应于从不同对象获得的数据。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中,对于每个集群,数据特征的所有向量都对应于从同一对象但响应于不同的刺激所获得的数据。

4. 一种用于分析对象的神经生理学数据的方法,包括:

识别数据中的特征以及特征间关系;

将所述特征和所述特征间关系与基准神经生理学数据的特征和特征间关系相比较,以识别所述对象的所述数据中的活动相关特征,每个特征均是数据特征的向量;

对所述向量进行分类以便提供多个集群;

针对至少一对集群,计算从由以下项构成的组中选择的至少一个集群属性:(i) 相应集群对中的向量数;(ii) 所述相应集群对中的向量数的可变性;(iii) 与所述相应集群对的每个集群相关联的时间窗的宽度;(iv) 将所述相应集群对分开的延迟差;(v) 与所述相应集群对相关信号的信号的幅度;(vi) 与所述相应集群对相关信号的信号的频率;以及(vii) 限定所述集群的空间窗口的宽度;

构造具有多个节点的大脑网络活动(BNA)图案,所述多个节点分别代表所述数据特征的向量的所述多个集群;以及

为所述大脑网络活动图案中的每个节点分配连接性权重,所述连接性权重包括基于所述至少一个集群属性计算的权重指数。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中,所述基准神经生理学数据对应于从对象的组或子组中获取的数据。

6. 根据权利要求4所述的方法,其中,所述基准神经生理学数据对应于先前从同一对象中获取的历史数据。

7. 根据权利要求4至6中任一项所述的方法,其中,提供所述基准神经生理学数据的所述特征和所述特征间关系作为至少一个先前注释的大脑网络活动图案,其中所述至少一个先前注释的大脑网络活动图案为先前注释的大脑网络活动图案的数据库中的条目。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中,所述方法还包括:针对所述数据库中的每个条目来构造大脑网络活动图案。

9. 根据权利要求7所述的方法, 还包括响应于所述比较, 提取关于大脑状况的预后信息。

10. 根据权利要求7所述的方法, 其中, 所述至少一个先前注释的大脑网络活动图案包括至少一个被注释为正常的大脑网络活动图案以及至少一个被注释为异常的大脑网络活动图案。

11. 根据权利要求10所述的方法, 还包括:

在执行所述对象或概念化执行任务之前、期间和/或之后, 从所述对象的大脑获取所述神经生理学数据; 以及

向所述对象提供关于所述对象的所述大脑网络活动图案与所述先前注释的大脑网络活动图案之间的相似性的反馈。

12. 根据权利要求10所述的方法, 其中, 所述被注释为异常的至少一个大脑网络活动图案包括对应于注意缺陷多动障碍 (ADHD) 被注释的至少一个大脑网络活动图案。

13. 根据权利要求10所述的方法, 其中, 所述被注释为异常的至少一个大脑网络活动图案包括对应于阿尔茨海默氏症 (AD) 被注释的至少一个大脑网络活动图案。

14. 根据权利要求10所述的方法, 其中, 所述被注释为异常的至少一个大脑网络活动图案包括对应于轻度认知损害 (MCI) 被注释的至少一个大脑网络活动图案。

15. 根据权利要求10所述的方法, 其中, 所述被注释为异常的至少一个大脑网络活动图案包括对应于记忆障碍被注释的至少一个大脑网络活动图案。

16. 根据权利要求10所述的方法, 其中, 所述被注释为异常的至少一个大脑网络活动图案包括对应于疼痛被注释的至少一个大脑网络活动图案。

17. 根据权利要求7所述的方法, 其中, 所述至少一个先前注释的大脑网络活动图案包括注释的大脑网络活动图案的集合。

18. 根据权利要求7所述的方法, 其中, 所述至少一个先前注释的大脑网络活动图案为将识别为具有相同大脑障碍的一组对象特征化的基线注释大脑网络活动图案。

19. 根据权利要求7所述的方法, 其中, 所述至少一个先前注释的大脑网络活动图案为将识别为具有正常大脑功能的一组对象特征化的基线注释大脑网络活动图案。

20. 根据权利要求7所述的方法, 其中, 所述至少一个先前注释的大脑网络活动图案包括对应于治疗的大脑相关障碍被注释的至少一个大脑网络活动图案以及对应于未治疗的大脑相关障碍被注释的至少一个基线大脑网络活动图案。

21. 根据权利要求7所述的方法, 其中, 至少一个先前注释的大脑网络活动图案的至少两个节点由棱边连接, 并且所述构造的大脑网络活动图案的至少两个节点由棱边连接, 并且其中, 所述至少一个先前注释的大脑网络活动图案是基线注释大脑网络活动图案, 该基线注释大脑网络活动图案在相应大脑网络活动图案的 (i) 秩和/或 (ii) 大小方面大于构造的大脑网络活动图案, 所述秩是所述相应大脑网络活动图案中的节点的数量, 并且所述大小是所述相应大脑网络活动图案中的棱边的数量。

22. 根据权利要求4至6中任一项所述的方法, 还包括基于所述连接性权重计算大脑网络活动图案相似性。

23. 根据权利要求7所述的方法, 还包括基于所述连接性权重计算大脑网络活动图案相似性。

24. 根据权利要求4至6中任一项所述的方法,其中,所述连接性权重包括统计分数,所述统计分数将所述节点对与所述基准神经生理学数据中的对应特征之间的关系特征化,所述关系属于延迟、延迟差、幅度和频率中的至少一个。

25. 根据权利要求4至6中任一项所述的方法,还包括构造与不同的时间间隔相对应的几个大脑网络活动图案并且在时间轴上显示所述几个大脑网络活动图案。

26. 一种用于分析神经生理学数据的系统,包括数据处理器,配置为接收所述神经生理学数据,并且执行根据权利要求1-6中任一项所述的方法。

27. 一种用于根据从对象的大脑获取的神经生理学数据来评估对象的状况的系统,所述系统包括数据处理器,配置为接收所述神经生理学数据并且执行方法,其中所述方法包括:

识别所述数据中的活动相关特征,每个特征均是数据特征的向量;

对所述向量进行分类以便提供多个集群;

针对至少一对集群,计算从由以下项构成的组中选择的至少一个集群属性:(i) 相应集群对中的向量数;(ii) 所述相应集群对中的向量数的可变性;(iii) 与所述相应集群对的每个集群相关联的时间窗的宽度;(iv) 将所述相应集群对分开的延迟差;(v) 与所述相应集群对相关信号的信号的幅度;(vi) 与所述相应集群对相关信号的信号的频率;以及(vii) 限定所述集群的空间窗口的宽度;

构造具有多个节点的大脑网络活动(BNA)图案,所述多个节点分别代表所述数据特征的向量的所述多个集群;

为所述大脑网络活动图案中的每个节点对分配连接性权重,其中,所述连接性权重包括基于所述至少一个集群属性计算的权重指数;

计算第一大脑网络活动图案相似性,所述第一大脑网络活动图案相似性描述了所述构造的大脑网络活动图案与被注释为正常的第一基线大脑网络活动图案之间的比较;

计算第二大脑网络活动图案相似性,所述第二大脑网络活动图案相似性描述了所述构造的大脑网络活动图案与被注释为异常的第二基线大脑网络活动图案之间的比较;

响应于所述第一大脑网络活动图案相似性和所述第二大脑网络活动图案相似性,评估异常大脑功能的可能性。

28. 根据权利要求27所述的系统,还包括:为所述大脑网络活动图案中的每个节点对分配连接性权重,其中,所述第一大脑网络活动图案相似性和所述第二大脑网络活动图案相似性的所述计算部分地基于所述连接性权重。

29. 根据权利要求27和28中任一项所述的系统,其中,所述第二基线大脑网络活动图案包括对应于注意缺陷多动障碍(ADHD)被注释的至少一个大脑网络活动图案。

30. 根据权利要求27和28中任一项所述的系统,还包括:响应于所述第一大脑网络活动图案相似性和所述第二大脑网络活动图案相似性,确定大脑障碍指数,其中,所述大脑障碍对应于所述第二基线大脑网络活动图案的所述注释。

31. 根据权利要求30所述的系统,其中,所述大脑障碍为注意缺陷多动障碍。

32. 一种评估注意缺陷多动障碍(ADHD)的存在可能性的系统,所述系统包括数据处理器,配置为接收神经生理学数据并且执行方法,其中所述方法包括:

识别从对象的大脑获取的神经生理学数据中的活动相关特征,每个特征均是数据特征

的向量；

对所述向量进行分类以便提供多个集群；

针对至少一对集群，计算从由以下项构成的组中选择的至少一个集群属性：(i) 相应集群对中的向量数；(ii) 所述相应集群对中的向量数的可变性；(iii) 与所述相应集群对的每个集群相关联的时间窗的宽度；(iv) 将所述相应集群对分开的延迟差；(v) 与所述相应集群对相关联的信号幅度；(vi) 与所述相应集群对相关联的信号频率；以及(vii) 限定所述集群的空间窗口的宽度；

构造具有多个节点的大脑网络活动(BNA)图案，所述多个节点分别代表所述数据特征的向量的多个集群；

为所述大脑网络活动图案中的每个节点分配连接性权重，其中，所述连接性权重包括基于至少一个集群属性计算的权重指数；以及

计算大脑网络活动图案相似性，所述大脑网络活动图案相似性描述了构造的大脑网络活动图案与基线大脑网络活动图案之间的比较，在大约100ms至大约200ms的特征时间窗内的多个前中央和/或顶叶位置处，所述基线大脑网络活动图案具有代表主要在 θ 频带和 α 频带下的事件相关电位的节点；

其中，大于预定阈值的大脑网络活动图案相似性表示对象具有注意缺陷多动障碍的可能性。

33. 根据权利要求32所述的系统，其中，所述神经生理学数据包括在治疗之前、期间和/或之后获取的数据。

34. 根据权利要求33所述的系统，还包括，通过将对应于在治疗之前获取的数据的大脑网络活动图案与对应于在治疗期间和/或之后获取的数据的大脑网络活动图案相比较，来评估所述治疗的疗效。

35. 根据权利要求33所述的系统，其中，所述治疗包括采用活性剂的药理学治疗和采用安慰剂的安慰剂治疗，其中，所述方法包括通过将与在所述安慰剂治疗的期间和/或之后获取的数据相对应的大脑网络活动图案和与在所述药理学治疗的期间和/或之后获取的数据相对应的大脑网络活动图案相比较，来评估所述药理学治疗的疗效。

36. 根据权利要求35所述的系统，其中，所述活性剂包括东莨菪碱。

37. 根据权利要求35所述的系统，其中，所述活性剂包括氯胺酮。

38. 根据权利要求35所述的系统，其中，所述活性剂包括哌酸甲酯。

39. 根据权利要求35所述的系统，其中，所述活性剂包括精神安定剂。

40. 根据权利要求35所述的系统，其中，所述活性剂选自由以下项构成的组：东莨菪碱、氯胺酮、哌酸甲酯、多奈哌齐、毒扁豆碱、他克林、氟西汀、卡马西平、金刚烷胺、阿扑吗啡、溴隐亭、左旋多巴、培高利特、罗匹尼罗、司来吉兰、苯海索、阿托品、东莨菪碱、胃长宁、巴氯芬、地西泮、替扎尼定以及丹曲林。

41. 根据权利要求33至40中任一项所述的系统，其中，所述治疗包含手术介入。

42. 根据权利要求33至40中任一项所述的系统，其中，所述治疗包括康复治疗。

43. 根据权利要求33至40中任一项所述的系统，其中，所述治疗包括光疗。

44. 根据权利要求33至40中任一项所述的系统，其中，所述治疗包括高压治疗。

45. 根据权利要求33至40中任一项所述的系统，其中，所述治疗包括选自由以下项构成

的组中的至少一种治疗:神经反馈、EMG生物反馈、经颅磁刺激(TMS)以及直接电极刺激。

46.根据权利要求33至40中任一项所述的系统,其中,所述治疗包括EEG神经反馈。

47.一种用于分析神经生理学数据的系统,包括数据处理器,配置为从存储计算机程序的计算机可读介质加载所述计算机程序,并相应地执行根据权利要求4至6中任一项所述的方法。

用于神经生理学数据的加权分析的方法和系统

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2010年1月18提交的美国申请第61/295,797号和于2010年2月3日提交的美国申请第61/300,886号的优先权的权益,如本文所阐述的,其全部内容结合于此作为参考。

技术领域

[0003] 在一些实施方式中,本发明涉及神经生理学,更特别地,但并不唯一地,涉及用于分析数据的方法和系统。

背景技术

[0004] 人们知道很少关于允许大脑选择性地改善行为重要刺激的神经表现同时忽略不相关的刺激的机制。大脑是产生被称为动作电位的信号的神经细胞的复杂结构。这些动作电位从一个细胞穿过被称为突触(synapse)的间隙而到达另一细胞。这些电位在皮质中被求和并且通过大脑的覆盖物延伸到头皮,在头皮上可以使用适当的电极对其进行测量。有节奏的测量活动表示突触后皮层神经元电位,这些电位被大量皮层细胞的复杂交互所同步。

[0005] 行为功能基于大脑中的各功能区中的流动,从而涉及具体时空流图案(spatiotemporal flow pattern)。与特定行为功能相关的具体时空图案由功能大脑区组成,功能大脑区在至少几十毫秒及以上通常是活跃的。这些区域中的活动流通常是基于同步的。

[0006] 在现有技术中已知为了使行为功能与其相关的本地大脑活动相关而识别离散参与区的方法。其他技术采用从一个区向另一个区的流动的分析。

[0007] 美国专利第.6,792,304号公开了用于聚集通信评估(mass communication assessment)的方法和系统。认知任务经由互联网从中央控制站传输到多个远程测试站。在远程站响应于任务的对象的大脑反应被记录并经由互联网传回中央控制站。中央控制站然后计算每个选择站的对象的大脑活动的变化。

[0008] 美国公开申请第.20040059241号公开了一种用于分类并处理生理性大脑不平衡的方法。神经生理学技术用于获得来自主题的一组分析大脑信号,并从该信号确定一组数字参数。数字参数被定量映射到各种治疗反应配置文件。比较用于对象的信号和参数,以集合与无症状和有症状的参考人群相关的数据库中含有的神经生理学信息,并且使用该比较来进行治疗建议。关联治疗反应图案作为因变量,以提供到用于患病对象的临床治疗的成功结果的连接。

[0009] 国际公开第W02007/138579号(其全部内容结合于此作为参考)公开了一种用于建立神经生理学流动图案的知识库的方法。获得用于特殊行为过程的多个研究组的信号,并定位参与特殊行为功能的活动的源。之后,识别大脑活动的一组图案,并且采用神经生理学分析来分析定位的源和识别的图案。分析包括可能的路径的标识和等级。然后创建一组流

动图案并将其用作知识库。然后使用该知识库作为用于减少分级路径的数量的约束。

[0010] 国际公开第W02009/069134号、第W02009/069135号、第W02009/069136号(其全部内容结合于此作为参考)描述了一种技术,其中,在对象已经执行了形成刺激的任务和/或动作前/后,收集神经生理学数据。使用该刺激来限定数据中的特征,并且根据所限定的特征来分解数据。之后,分析该特征,以确定数据中的一个或多个图案。分解可以采用用于定位数据中的一个或多个重要特征的集群,其中,集群的收集形成活动网络。可以分析数据图案用于限定神经模型,该神经模型可以用于模拟大脑上的特殊病理和/或治疗的效果。

[0011] 其他背景技术包括美国公开申请第20050177058号,其公开了一种系统,其中,当来自相同或不同位置处的一个以上对象的EEG读数受到一组共同的刺激时,对他们进行收集、分析并比较。使用对象的EEG读数来研究对象的兼容性,并从中发现或验证隐藏的信息。

发明内容

[0012] 根据本发明的一些实施方式的方面,提供了一种分析神经生理学数据的方法。该方法包括:识别数据中的活动相关特征;构造具有多个节点的大脑网络活动(BNA)图案,每个节点都代表活动相关特征的特征;以及为BNA图案中的每个节点对分配连接性权重。

[0013] 根据本发明的一些实施方式,该节点代表数据特征的向量的集群。

[0014] 根据本发明的一些实施方式,对于每个集群,数据特征的每个向量都对应于从不同对象获得的数据。

[0015] 根据本发明的一些实施方式,对于每个集群,数据特征的所有向量都对应于从同一对象获得的数据,但是响应于单独的刺激。

[0016] 根据本发明的一些实施方式,连接性权重包括基于从由以下项构成的组中选择的至少一个集群属性计算的权重指数:(i)相应集群对中的向量数;(ii)相应集群对中的向量数的变异性;(iii)与相应集群对的每个集群相关的时间窗的宽度;(iv)将相应集群对隔开的延迟差;(v)与相应集群对相关的信号的幅度;(vi)与相应集群对相关的信号的频率;以及(vii)限定集群的空间窗口的宽度。

[0017] 根据本发明的一些实施方式的方面,提供了一种用于分析对象的神经生理学数据的方法。该方法包括:识别数据中的特征以及特征的关系;将特征以及特征的关系与基准神经生理学数据的特征以及特征的关系相比较,以识别对象的数据中的活动相关特征;构造具有多个节点的大脑网络活动(BNA)图案,每个节点都代表活动相关特征的特征;以及为BNA图案中的每对节点分配连接性权重。

[0018] 根据本发明的一些实施方式,基准神经生理学数据对应于从对象的组或子组获取的数据。

[0019] 根据本发明的一些实施方式,基准神经生理学数据对应于先前从同一对象获取的历史数据。

[0020] 根据本发明的一些实施方式,提供基准数据的特征和特征的关系作为至少一个先前注释的BNA图案。

[0021] 根据本发明的一些实施方式,至少一个先前注释的BNA图案为先前注释的BNA图案的数据库中的至少一个条目,并且该方法还包括:就数据库中的每个条目来构造BNA图案。

[0022] 根据本发明的一些实施方式,还包括响应于该比较,提取关于大脑状况的预后信

息 (prognostic information)。

[0023] 根据本发明的一些实施方式,至少一个先前注释的BNA图案包括至少一个注释为正常的BNA图案以及至少一个注释为异常的BNA图案。

[0024] 根据本发明的一些实施方式,该方法还包括:在对象执行或构思执行任务之前、期间、和/或之后,从对象的大脑获取神经生理学数据。

[0025] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括:呈现给对象关于对象的BNA图案和先前注释的BNA图案之间的相似性的反馈。

[0026] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括:刺激大脑,以增强对象的BNA图案和注释为正常的BNA图案之间的相似性。

[0027] 根据本发明的一些实施方式,该注释为异常的至少一个BNA图案包括对应于注意缺陷多动障碍 (ADHD) 被注释的至少一个BNA图案。

[0028] 根据本发明的一些实施方式,该注释为异常的至少一个BNA图案包括对应于阿尔茨海默氏症 (AD) 被注释的至少一个BNA图案。

[0029] 根据本发明的一些实施方式,该注释为异常的至少一个BNA图案包括对应于轻度认知损害 (MCI) 被注释的至少一个BNA图案。

[0030] 根据本发明的一些实施方式,注释为异常的至少一个BNA图案包括对应于记忆障碍被注释的至少一个BNA图案。

[0031] 根据本发明的一些实施方式,该注释为异常的至少一个BNA图案包括对应于疼痛被注释的至少一个BNA图案。

[0032] 根据本发明的一些实施方式,至少一个先前注释的BNA图案包括注释的BNA图案的集合。

[0033] 根据本发明的一些实施方式,至少一个先前注释的BNA图案是基线注释的BNA图案,其将识别为具有相同大脑障碍的一组对象特征化。

[0034] 根据本发明的一些实施方式,至少一个先前注释的BNA图案是基线注释的BNA图案,其将识别为具有正常大脑功能的一组对象特征化。

[0035] 根据本发明的一些实施方式,至少一个先前注释的BNA图案包括对应于治疗的大脑相关障碍被注释的至少一个BNA图案以及对应于未治疗的大脑相关障碍被注释的至少一个基线BNA图案。

[0036] 根据本发明的一些实施方式,其中,至少一个先前注释的BNA图案是在以下方面的至少一个大于构造的BNA图案的基线注释的BNA图案:BNA图案的 (i) 秩,和 (ii) 大小。

[0037] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括基于连接性权重计算BNA图案相似性。

[0038] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括响应于BNA图案相似性确定大脑障碍指数,其中,大脑障碍对应于注释。

[0039] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括,将BNA图案与同一个体的至少一个先前构造的BNA图案相比较,并且使用比较来确定神经可塑性的存在、不存在、和/或水平。

[0040] 根据本发明的一些实施方式,其中,连接性权重包括统计分数,统计分数将上述对与基准数据中的对应特征之间的关系特征化,该关系属于延迟、延迟差、幅度、和频率中的至少一个。

[0041] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括构造与不同的时间间隔对应的多个BNA

图案并且在时间轴上显示BNA图案。

[0042] 根据本发明的一些实施方式的方面,提供了一种用从对象的大脑获取的神经生理学数据评估对象的状况的方法。该方法包括:识别数据中的活动相关特征;构造具有多个节点的大脑网络活动(BNA)模型,每个节点都代表活动相关特征的特征;计算第一BNA图案相似性,其描述了构造的BNA图案和注释为正常的第一基线BNA图案之间的比较;计算第二BNA图案相似性,其描述了构造的BNA图案和注释为异常的第二基线BNA图案之间的比较;以及响应于第一BNA图案相似性和第二BNA图案相似性,评估异常大脑功能的可能性。

[0043] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括:为BNA图案中的每个节点对分配连接性权重,其中,第一BNA图案相似性和第二BNA图案相似性的计算部分地基于连接性权重。

[0044] 根据本发明的一些实施方式,第二基线BNA图案包括对应于注意缺陷多动障碍(ADHD)被注释的至少一个BNA图案。

[0045] 根据本发明的一些实施方式,该方法还包括:响应于第一BNA图案相似性和第二BNA图案相似性,确定大脑障碍指数,其中,大脑障碍指数对应于第二基线BNA图案的注释。

[0046] 根据本发明的一些实施方式,大脑障碍为ADHD。

[0047] 根据本发明的一些实施方式的方面,提供了一种评估注意缺陷多动障碍(ADHD)的存在可能性的方法。该方法包括:识别在从对象的大脑获取的神经生理学数据中的活动相关特征;构造具有多个节点的大脑网络活动(BNA)图案,每个节点都对应于活动相关特征的特征;以及计算BNA图案相似性,其描述了构造的BNA图案和基线BNA图案之间的比较,在从大约100ms至大约200ms的特征时间窗内的多个前中央位置,基线BNA图案具有代表主要在 θ 和 α 频带下的事件相关电位的节点;其中,大于预定阈值的BNA图案相似性表示对象具有ADHD的可能性。

[0048] 根据本发明的一些实施方式,神经生理学数据包括在治疗之前、期间、和/或之后获取的数据。

[0049] 根据本发明的一些实施方式,该方法包括,通过比较对应于在治疗之前获取的数据的BNA图案和对应于在治疗期间和/或之后获取的数据的BNA图案,来评估治疗的疗效。

[0050] 根据本发明的一些实施方式,治疗包括采用活性剂的药理学治疗和采用安慰剂的安慰剂治疗,其中,该方法包括通过将对应于在安慰剂治疗的期间和/或之后获取的数据的BNA图案与对应于在药理学治疗的期间和/或之后获取的数据的BNA图案相比较,来评估药理学治疗的疗效。

[0051] 根据本发明的一些实施方式,活性剂包括东莨菪碱。根据本发明的一些实施方式,活性剂包括氯胺酮。根据本发明的一些实施方式,活性剂包括哌酸甲酯。根据本发明的一些实施方式,活性剂包括精神安定剂。

[0052] 根据本发明的一些实施方式,活性剂选自由以下项构成的组:东莨菪碱、氯胺酮、哌酸甲酯、多奈哌齐、毒扁豆碱、他克林、氟西汀、卡马西平、金刚烷胺、阿扑吗啡、溴隐亭、左旋多巴、培高利特、罗匹尼罗、司来吉兰、苯海索、阿托品、东莨菪碱、胃长宁、巴氯芬、地西泮、替扎尼定、和丹曲林。

[0053] 根据本发明的一些实施方式,治疗包括手术介入。

[0054] 根据本发明的一些实施方式,治疗包括康复治疗。

[0055] 根据本发明的一些实施方式,治疗包括光疗。

[0056] 根据本发明的一些实施方式,治疗包括高压治疗(hyperbaric therapy)。

[0057] 根据本发明的一些实施方式,治疗包括选自以下项组成的组中的至少一种治疗:神经反馈、EMG生物反馈、EEG神经反馈、经颅磁刺激(TMS)、和直接电极刺激。

[0058] 根据本发明的一些实施方式的方面,提供了一种用于分析神经生理学数据的系统。该系统包括数据处理器,其被配置为接收神经生理学数据并执行本文描述的至少一些操作。

[0059] 根据本发明的一些实施方式的方面,提供了一种计算机软件产品。该计算机软件产品包括其中存储了程序指令的计算机可读介质,当程序指令被数据处理器执行时,该指令使数据处理器接收神经生理学数据并执行根据权利要求6至49中任一项的方法。

[0060] 除非另有限定,这里使用的所有技术和/或科学术语具有与本发明涉及的领域的普通技术人员通常理解的相同的意思。虽然在本发明的时间或测试中可以使用与这里描述的那些类似或相当的方法和材料,但是以下描述了示例性方法和/或材料。在冲突的情况下,将按照包括了定义的专利说明书。另外,材料、方法、和实例仅仅是示例性的,并且不旨在必须是限制性的。

[0061] 本发明实施方式的方法和/或系统的实施可以涉及人工地、自动地、或二者结合地执行或完成选择的任务。此外,根据本发明的方法和/或系统的实施方式的仪器和设备,可以使用操作系统通过硬件、软件、固件、或其组合来实施多个选择的任务。

[0062] 例如,用于执行根据本发明实施方式的选择的任务的硬件可以实施为芯片或电路。对于软件,根据本发明实施方式的所选择的任务可以实施为用使用任何适当的操作系统的计算机执行的多个软件指令。在本发明的示例性实施方式中,这里描述的根据方法和/或系统的示例性实施方式的一个或多个任务是由数据处理器执行的,诸如用于执行多个指令的计算平台。可选地,数据处理器包括用于存储指令和/或数据的易失存储器和/或非易失存储器,例如,用于存储指令和/或数据的硬盘和/或可移除介质。可选地,还提供了网络连接。可选地还可提供诸如键盘或鼠标的显示器和/或用户输入装置。

附图说明

[0063] 本文仅通过实例的方式参照附图描述了本发明的一些实施方式。现在详细地具体参照附图,要强调的是,通过实例的方式并且为了本发明实施方式的说明性讨论,而示出了细节。在这方面,对于如何实践本发明实施方式,结合附图进行的描述使得对于本领域普通技术人员来说是显而易见的。

[0064] 在附图中:

[0065] 图1是根据本发明各示例性实施方式的适于分析神经生理学数据的方法的流程图。

[0066] 图2是示出了根据本发明一些实施方式的可以从神经生理学数据提取的大脑网络活动(BNA)图案的代表性实例的示意图。

[0067] 图3A是根据本发明一些实施方式的描述用于识别一组对象的活动相关特征的程序的流程图。

[0068] 图3B是根据本发明一些实施方式的用于确定大脑活动特征之间的关系的步骤的示意性说明。

[0069] 图3C至图3E是根据本发明的一些实施方式的使用图3B中示出的程序构造的BNA图案的摘要说明。

[0070] 图4是根据本发明各示例性实施方式的描述适于分析特定对象BNA图案的方法的流程图。

[0071] 图5A至图5F是示出了根据本发明一些实施方式的用于确定大脑障碍指数的处理的代表性实例的示意图。

[0072] 图6A至图6F是示出了根据本发明一些实施方式的用于评估ADHD对象对治疗的反应的处理的代表性实例的示意说明。

[0073] 图7A至图7D是示出了根据本发明一些实施方式的用于评估另一ADHD对象对治疗的反应的处理的代表性实例的示意图。

[0074] 图8A至图8E是示出了根据本发明一些实施方式的用于评估对象对东莨菪碱的反应的处理的代表性实例的示意图。

[0075] 图9A至图9B是示出了根据本发明一些实施方式的使用BNA图案来测量疼痛的代表性实例的示意图。

[0076] 图10A至图10H是从工作记忆测试期间记录的EEG数据根本发明实施方式构造的BNA图案的示意图。

[0077] 图11是根据本发明一些实施方式的在执行试验期间采用的方法的示意图。

[0078] 图12示出了在Co/No-go测试期间根据本发明一些实施方式获得的电极活动的模式图案,其中,该图案对控制组(control group)No-go活动较具特征性,而对ADHD组No-go活动较不具特征性。

[0079] 图13示出了在Go/No-go测试期间根据本发明一些实施方式获得的电极活动的图案,其中,该图案对ADHD组No-go活动较具特征性,而对控制组No-go活动较不具特征性。

[0080] 图14A至图14B是区分根据本发明一些实施方式构造的分别对应于图12和13示出的图案的BNA图案的示意图。

[0081] 图15A至图15F是示出了根据本发明一些实施方式的作为ADHD或控制的新对象的分类的示意图。

[0082] 图16示出了传统ADHD测量和根据本发明一些实施方式计算的ADHD指数之间的关系。

[0083] 图17A至图17B示出了根据本发明一些实施方式构造的基线BNA图案(图17A)以及特征为健康控制手激活的fMRI(图17B)。

[0084] 图18是9个治疗疗程后偏瘫对象的传统CT扫描。

[0085] 图19示出了偏瘫对象的BNA图案分析,其中,该分析包括根据本发明一些实施方式的特定对象BNA图案与组BNA图案的比较。

[0086] 图20是根据本发明一些实施方式的晚期BNA图案构造的偏瘫对象的示意图。

[0087] 图21示出了偏瘫对象的BNA图案分析,其中,该分析包括根据本发明一些实施方式的特定对象BNA图案与晚期BNA图案的比较。

[0088] 图22是示出了根据本发明一些实施方式的在监测急性疼痛的试验期间采用的电极排列的示意图。

[0089] 图23A至图23B是示出了针对置身于基线温度(图23A)和高温(图23A)之后的对象

被构造的组BNA图案的示意图。

[0090] 图24A至图24B示出了在置身于高温(图24A)和基线温度(图24B)期间测量的单个电极活动的代表性实例。

[0091] 图25示出了根据本发明一些实施方式计算的客观疼痛指数和视觉模拟量表上的主观疼痛分数之间的关联。

[0092] 图26示出了单个电极的幅度和视觉模拟量表上的主观疼痛分数之间的关联。

[0093] 图27A至图27D示出了根据本发明一些实施方式的在Oddball测试中的目标刺激的神经检测期间获得的电极活动图案,其中,该图案对安慰剂组较具特征性,而对东莨菪碱组较不具特征性。

[0094] 图28A至图28C示出了根据本发明一些实施方式的在目标刺激的神经检测期间获得的电极活动图案,其中,该图案对东莨菪碱组较具特征性,而对安慰剂组较不具特征性。

[0095] 图29A至图29D示出了根据本发明一些实施方式的在Oddball测试中的新刺激的神经检测期间获得的电极活动图案,其中,该图案对安慰剂组较具特征性,而对东莨菪碱组较不具特征性。

[0096] 图30A至图30C示出了根据本发明一些实施方式的在工作记忆测试中的检索过程期间获得的电极活动图案,其中,该图案对安慰剂组较具特征性,而对东莨菪碱组较不具特征性。

[0097] 图31A至图31E示出了根据本发明一些实施方式的在工作记忆测试中的检索过程期间获得的电极活动图案,其中,该图案对东莨菪碱组较具特征性,而对安慰剂组较不具特征性。

[0098] 图32A至图32B示出了根据本发明一些实施方式的在工作记忆测试的神经记忆过程中获得的IZ电极活动图案,其中,该图案对安慰剂组较具特征性,而对东莨菪碱组较不具特征性。

[0099] 图33A至图33D针对P9电极与图32A和图32B相同。

[0100] 图33E至图33F针对P10电极与图32A和图32B相同。

[0101] 图34A至图34B针对F6电极与图32A和图32B相同。

[0102] 图35A至图35B示出了根据本发明一些实施方式的在工作记忆测试的神经以及过程期间获得的F4电极活动图案,其中,该图案对安慰剂组较具特征性,而对东莨菪碱组较不具特征性。

[0103] 图36A至图36C示出了根据本发明一些实施方式的获得的电极活动图案,其中,该图案对有阿尔茨海默氏病(AD)的对象较具特征性,而对有轻度认知损害(MCI)的对象较不具特征性。

[0104] 图37A至图37C示出了根据本发明一些实施方式的获得的电极活动图案,其中,该图案对有MCI的对象较具特征性,而对有AD的对象较不具特征性。

[0105] 图38示出了根据本发明一些实施方式的大脑障碍指数的曲线表示。

[0106] 图39示出了根据本发明一些实施方式执行的盐酸哌酸甲酯(MPH)研究的结果。

[0107] 图40示出了对未经治疗的ADHD对象(左列)、用MPH治疗后的ADHD对象(中间列)、以及控制(右列)的组BNA图案的评估。

[0108] 图41A至图41D示出了根据本发明一些实施方式的对两个组执行的工作记忆研究

中获得的结果,其中,第一组包括在编码过程中从用安慰剂治疗的对象收集的数据,并且第二组包括在检索过程中从用安慰剂治疗的对象收集的数据。

[0109] 图42A至图42D示出了在根据本发明一些实施方式对两个组执行的工作记忆研究中获得的结果,其中,第一组包括在编码过程中从用安慰剂治疗过的对象收集的数据,并且第二组包括在编码过程中从用东莨菪碱治疗过的对象收集的数据。

[0110] 图43A至图43D示出了在根据本发明一些实施方式对两个组执行的工作记忆研究中获得的结果,其中,第一组包括在检索过程中从用安慰剂治疗过的对象收集的数据,并且第二组包括在检索过程中从用东莨菪碱治疗过的对象收集的数据。

具体实施方式

[0111] 在一些实施方式中,本发明涉及神经生理学,更特别地,但不唯一地,涉及用于分析神经生理学数据的方法及系统。

[0112] 在详细说明本发明的至少一个实施方式之前,应当理解,本发明的申请不必限于在以下的说明书中阐述的和/或在附图和/或实例中说明的部件和/或方法的构造和配置的细节。本发明可以有其他实施方式,并且能够以各种方式来实践或实施。

[0113] 本发明实施方式旨在提供一种工具,其可以用于单个对象或一个对象来分析其大脑活动,以识别与行为有关的神经生理学图案并构造大脑网络活动(BNA)图案。通过将BNA图案与一个或多个先前注释的BNA图案相比较,可以可选且优选地将BNA图案分类。BNA图案可以有助于用于与BNA图案相关的病理治疗的诊断以及治疗。

[0114] 图1是根据本发明各示例性实施方式的适于分析神经生理学数据的方法的流程图。应当理解,除非另有限定,以下描述的操作可以以多种执行组合或顺序来同时执行或者顺序执行。具体地,流程图的顺序不应理解为限制。例如,在以下的说明书或流程图中以特殊顺序出现的两个以上的操作可以以不同顺序(例如,相反顺序)或者顺序或同时执行。另外,以下描述的若干操作是可选的并且可以不执行。

[0115] 操作的至少一部分可以由被配置为用于接收数据并执行下述操作的数据处理系统(例如,专用电路或通用计算机)来实施。

[0116] 实施本实施方式方法的计算机程序通常可以分配给分发介质上的用户,分发介质诸如但不限于软盘、CD-ROM、韩村驱动、和便携式硬盘驱动。可以从分发介质将计算机程序拷贝到硬盘或类似的中间存储介质。可以通过将计算机指令从其分发介质或者其中间存储介质加载到计算机的执行内存、将计算机配置为根据本发明的方法行为来运行计算机程序。所有这些操作对于计算机系统领域的普通技术人员来说是公知的。

[0117] 本实施方式的方法可以以多种形式来体现。例如,其可以体现在诸如用于执行方法操作的计算机的有形介质中。其可以体现在包括用于执行方法操作的计算机可读指令的计算机可读介质中。其还可以体现在具有数字化计算机能力的电子装置中,该数字化计算机能力被安排为在有形介质上运行计算机程序或在计算机可读介质上执行指令。

[0118] 待分析的神经生理学数据可以直接从调研对象的大脑获取。所获取的数据在其本身显示大脑组织的电、磁、化学、或结构特征的意义上是“直接的”。神经生理学数据可以是直接从单个对象的大脑获取的数据或者直接从相应的多个对象(例如,研究组)的多个电脑获取的数据,但不一定是同时地。

[0119] 对于与单个大脑对应的数据的每个部分,通过单独执行下述操作可以完成对来自多个大脑的数据分析。然而,对于一个以上的大脑,可以集中执行一些操作。因此,除非另有明确说明,单数形式的对“对象”或“大脑”的引用并不必然意味着对单个对象的数据分析。单数形式的对“对象”或“大脑”的引用还包括对应于多个对象中的一个的数据部分的分析,该分析也可以应用于其他部分。

[0120] 在获取之后可以理解对数据进行分析(“在线分析”),或者可以将其记录、存储并在之后分析(“离线分析”)。

[0121] 适于本发明的神经生理学数据类型的代表性实例包括但不限于:脑电图(EEG)数据、脑磁图(MEG)数据、计算机辅助断层扫描(CAT)数据、正电子发射断层扫描(PET)数据、磁共振成像(MRI)数据、功能MRI(fMRI)数据、超声数据、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)数据、脑机结构(BCI)数据、以及来自神经级的神经假体的数据。可选地,该数据包括两种或多种不同类型数据的组合。

[0122] 在本发明的各示例性实施方式中,神经生理学数据与使用分别放置在对象头皮上的不同位置的多个测量装置收集的信号相关。在这些实施方式中,数据类型优选地为EEG或MEG数据。测量装置可以包括电极、超导量子干涉仪(SQUID)等。在每个这样的位置获得的数据部分还被称为“通道”。在一些实施方式中,神经生理学数据与使用放置在大脑组织本身中的多个测量装置收集的信号相关。在这些实施方式中,数据类型优选地是侵入性EEG数据,还被称为脑电图(EECoG)数据。

[0123] 可选地且优选地,至少在对象已经执行了任务和/或动作之前和之后收集神经生理学数据。在本发明的一些实施方式中,至少在对象已经构思了任何和/或动作但是还没有实际执行任务之前和之后收集神经生理学数据。在对象正遭受可能阻止任务和/或动作的实际执行的一些类型的物理和/或认知功能障碍时,这些实施方式是有用的,例如,可以看出对诸如中风的各种脑损伤的反应。然而,如果需要,这些实施方式可以应用于任何对象。

[0124] 与任何和/或动作(实际执行了或构思了)相关的神经生理学数据可以用作事件相关措施,诸如事件相关电位(ERP)或事件相关场(ERF)。该任务和/或动作(实际执行了或构思了)优选地响应于刺激物或刺激,并且数据的获取与建立反应的时间线并提取响应于该时间线的数据特征的刺激同步。通常但并不一定,进行数据收集,使得在执行或构思任务和/或动作之前、期间和之后连续收集神经生理学数据。

[0125] 考虑了各种类型的任务,有低水平和高水平的认知能力任务和/或动作。任务/动作可以是单个的、连续的、或正在进行的。正在进行的低水平认知任务/动作的实例包括但不限于观看电影;单个低水平认知任务/工作的实例包括但不限于向对象提供可听信号(例如,简单的声音);并且连续的低水平认知任务/动作的实例包括但不限于重复播放可听信号。应当理解的是,对于重复性任务,对象可能最终被制约并将给予较少关注(称为习惯化过程),但是将仍然有来自大脑的反应。高水平的认知任务/动作的实例包括但不限于所谓的“Go/NoGo任务”,其中,如果听到了高声调声音,则要求对象按下按钮,其中,如果听到了低声调声音,则对象不按按钮。该任务在现有技术中是已知的,并且用于多种认知能力研究。

[0126] 刺激和刺激反应的许多协议在现有技术中是已知的,其全部都被本发明的一些实施方式所考虑。刺激反应神经生理学测试包括但不限于:Stroop任务、Wisconsin卡分类任

务等,仅基于刺激的测试包括但不限于:失匹配负波、脑干诱发反应测听(BERA)等。还考虑了仅基于反应的测试,诸如但不限于扫视分析、运动相关电位(MRP)、N-back记忆任务以及其他工作记忆任务、“连环七”测试(从100以7跳跃往回计数)、Posner注意任务等。

[0127] 应当理解,并不旨在将本发明的范围仅限于与刺激、任务、和/或动作相关的神经生理学数据。本发明实施方式还可以应用于描述自发大脑活动的神经生理学数据。还考虑了在特殊活动期间获取神经生理学数据的实施方式,但是该获取并不与刺激同步。

[0128] 现在参照图1,方法从10开始,并且可选且优选地继续到接收神经生理学数据的11。可以从对象直接记录数据,或者可以从诸如上面存储有数据的计算机可读内存介质的外部源接收数据。

[0129] 该方法进行到确定数据的特征之间的关系以识别活动相关特征的12。这可以使用现有技术中的任何已知程序来完成。例如,可以采用国际公开第W02007/138579号、第W02009/069134号、第W02009/069135号、和第W02009/069136号中描述的程序,其内容结合于此作为参考。广义上讲,活动相关特征的提取包括数据的多微分析,其中,分析数据来提取数据的空间和非空间特征。

[0130] 空间特征优选地描述从其获取相应数据的位置。例如,空间特征可以包括对象头皮上的测量装置(例如,电极,SQUID)的位置。

[0131] 还考虑了其中空间特征估计大脑组织中生成神经生理学数据的位置的实施方式。在这些实施方式中,采用了源定位程序,例如,其可以包括低分辨率电磁断层扫描(LORETA)。适于本实施的源定位程序在结合作为参考的上述国际公开中有描述。适于本实施方式的其他源定位程序在Greenblatt et al.,2005,“Local Linear Estimators for the Bioelectromagnetic Inverse Problem,”IEEE Trans.Signal Processing,53(9):5430;Sekihara et al.“Adaptive Spatial Filters for Electromagnetic Brain Imaging(Series in Biomedical Engineering),”Springer,2008;以及Sekihara et al.,2005,“Localization bias and spatial resolution of adaptive and non adaptive spatial filters for MEG source reconstruction,”NeuroImage 25:1056中找到,其内容结合于此作为参考。

[0132] 另外,还考虑了其中空间特征估计细胞表面上的位置的实施方式。在这些实施方式中,处理在对象头皮上的位置收集的数据,以将头皮电位分布映射到细胞表面上。用于这种映射的技术是已知的,并在文献中称为皮质电位映射(CPI)或皮质源密度(CSD)。在以下文献中可以找到适于本实施方式的映射技术:

[0133] Kayser et al.,2006,“Principal Components Analysis of Laplacian Waveforms as a Generic Method for Identifying ERP Generator Patterns: I.Evaluation with Auditory Oddball Tasks,”Clinical Neurophysiology117(2):348; Zhang et al.,2006,“A Cortical Potential Imaging Study from Simultaneous Extra-and Intra-cranial Electrical Recordings by Means of the Finite Element Method,”Neuroimage,31(4):1513;Perrin et al.,1987,“Scalp Current Density Mapping:Value and Estimation from Potential Data,”IEEE transactions on biomedical engineering,BME-34(4):283;Ferree et al.,2000,“Theory and Calculation of the Scalp Surface Laplacian,”www.csi.uoregon.edu/members/

ferree/tutorials/SurfaceLaplacian;以及Babiloni et al.,1977,“High resolution EEG:a new model-dependent spatial deblurring method using a realistically-shaped MR-constructed subject's head model,”Electroencephalography and clinical Neurophysiology 102:69。

[0134] 在任意上述实施方式中,如果需要,可以使用离散或连续空间坐标系统来表示空间特征。当坐标系统是离散的时,其通常对应于测量装置的位置(例如,在头皮、细胞表面、大脑皮层或大脑中较深的位置)。当坐标系统是连续的时,优选地描述头皮或细胞表面的近似形状或者其一些采样型态。采样表面可以用点云(三维空间中的一组点)来表示,并且足以描述表面的拓扑。对于连续坐标系统,通过测量装置位置之间的分段插值可以获得空间特征。分段插值优选地在表面上使用平滑分析功能或一组平滑分析功能。

[0135] 在本发明的一些实施方式中,针对每个空间特征单独获得非空间特征。例如,可以针对每个通道单独获得非空间特征。当空间特征是连续的时,优选地在连续体上为一组离散点获得非空间特征。通常,该一组离散点至少包括用于分段插值的点,但是还可以包括表面的采样型态上的其他点。

[0136] 非空间特征优选地包括时间特征,其通过根据获取时间将数据分段而获得。分段产生了多个数据段,其每个都对应于获取了对应的数据段的时期。时期的长度取决于表示神经生理学数据的类型的时间分辨率。例如,对于EEG或MEG数据,典型的时期长度大约为1000ms。

[0137] 通过数据分解技术可以获得其他非空间特征。在本发明的各示例性实施方式中,对于每个空间特征的每个数据段分别执行分解。因此,对于特殊数据通道,例如,顺序地为该特殊通道的每个数据段应用分解(例如,首先应用于对应于第一时期的段,然后应用于对应于第二十七的段等)。同样对其他通道执行这种顺序分解。

[0138] 通过识别数据中的峰的图案,或者更优选地,通过诸如但不限于小波分析的波形分析,可以分解神经生理学数据。在本发明的一些实施方式中,通过定义峰的时空邻域来完成峰的识别。邻域可以被定义为峰所处的空间区域(二维或三维)和/或期间出现了峰的时间间隔。优选地,定义空间区域和时间间隔,以使每个峰的时空邻域相关。定义这种邻域的优点在于,其提供了关于时间和/或空间上的数据的扩散结构的信息。基于峰的属性,可以确定邻域的大小(在各维度方面)。例如,在一些实施方式中,邻域的大小等于峰的半峰全宽(FWHM)。本发明的范围并不排除邻域的其他定义。

[0139] 波形分析优选地伴随有滤波(例如,带通滤波),使得将波分解成共同组成了波形的多个重叠的信号峰组。滤波器本身可以是可选地重叠的。

[0140] 当神经生理学数据包括EEG数据时,在滤波期间可以采用以下频带中的一个或多个: δ 段(通常大约1Hz至大约4Hz), θ 段(通常大约3Hz至8Hz), α 段(通常从大约7至13Hz),低 β 段(通常大约12Hz至大约18Hz), β 段(通常大约17Hz至大约23Hz),以及高 β 段(通常大约22Hz至大约30Hz)。还考虑了包括但不限于 γ 段(通常大约30Hz至大约80Hz)的较高频带。

[0141] 在波形分析后,优选地提取诸如但不限于时间(延迟)、频率、以及可选地幅度的波形特征。优选地获得这些波形特征作为离散值,从而形成分量是个体波形特征的向量。离散值的使用是有利的,这是因为,其减小了用于进一步分析的数据量。还考虑了诸如但不限于统计标准化(例如,通过标准分数,或者通过采用任何统计矩)的其他削减技术。标准化可以

用于减少噪声,并且在将该方法应用于从一个以上的对象获取的数据时和/或在测量装置和大脑之间的界面在不同对象中或者单个对象的不同位置中变化时,其也是有用的。例如,在EEG电极中没有非均匀阻抗匹配时,统计标准化也可以是有用的。

[0142] 特征的提取产生了多个向量,其每个都包括从分段和分解获得的空间特征(例如,各电极或其他测量装置的位置)、以及一个或多个非空间特征作为向量分量。这些向量中的每一个都是数据特征,并且其特征遵循一些关系(例如,因果关系,其中,这两个向量符合从与一个向量相关的位置到与另一向量相关的位置的信息流动)的任何一对向量构成两个活动相关特征。

[0143] 所提取的向量因此定义了多维空间。例如,当分量包括位置、时间、和频率时,向量定义了三维空间,并且当分量包括位置、时间、频率、和幅度时,向量定义了四维空间。本发明的范围不排除更高维数。

[0144] 当对于一个对象的神经生理学数据应用分析时,数据的每个特征都表示为由向量定义的多维空间中的点,并且每组活动相关特征都表示为一组点,使得该组的任何点都在沿从该组中的一个或多个其他点的时间轴(以下也称为“延迟差”)的具体距离内。

[0145] 当对从对象的组或子组获取的神经生理学数据应用分析时,优选地将数据的特征表示为上述多维空间中的离散点的集群。还可以在对单个对象的神经生理学数据应用分析时定义点的集群。在这些实施方式中,对于提供给对象的单个刺激分别提取波形特征的向量,从而定义多维空间中的点的集群,其中,集群中的每个点都对应于对在不同时间应用的刺激的反应。单独刺激可选且优选地形成相同或类似刺激、或者虽然不必相同但是具有相同类型的一组刺激(例如,一组不必然相同的视觉刺激)的一组重复呈现。本发明的范围不排除不同时间的不同刺激的使用。

[0146] 还考虑了上述表示的组合,其中,从多个对象收集数据,并且对于一个或多个对象,分别为时间上隔开的刺激(即,在隔开的时间应用的刺激)提取波形特征的向量。在这些实施方式中,集群含有与不同对象对应的点以及与对隔开的刺激的反应对应的点。例如,考虑其中从10个对象收集数据的情况,其中,在数据获取期间,每个对象都被呈现出了5个刺激。在该情况下,数据集包括 $5 \times 10 = 50$ 个数据段,每个都对应于一个对象对一个刺激的反应。因此,在多维空间内可以包括高达 5×10 个点的集群中,每个点都表示从一个数据段提取的特征向量。

[0147] 不管表示多个对象的特征和/或对提供给单个对象的刺激的多个反应的特征,集群沿空间的给定轴的宽度都描述了对应的数据特征(时间,频率等)的活动窗口的大小。对于代表性实例,考虑集群沿时间轴的宽度。该方法可选并优选地使用这种宽度,以描述其中事件跨越多个对象发生的延迟范围。类似地,集群沿频率轴的宽度可以用于描述指示跨越多个对象发生的事件的发生的频带;集群沿位置轴(例如,用于对应2D位置图的数据的两个位置轴,以及用于对应于3D位置图的数据的三个位置轴)的宽度可以用于定义在此发生了跨越多个对象的事件的一组相邻电极,并且集群沿幅度轴的宽度可以用于定义指示跨多个对象的事件的发生的幅度范围。

[0148] 对于对象组或子组,可以如下定义活动相关特征。沿时间轴的单个集群优选地被标识为表示在时间窗(如上所述,由集群宽度定义)中发生的单一事件。可选并优选地使该窗口变窄,以包括一些离群点,从而重新定义将各数据特征特征化的延迟范围。对于沿时间

轴的连续集群,其中,序列中的每个集群都具有特殊约束内的宽度(沿时间轴),优选地实施图案提取程序,用于识别遵循其间的连接关系的这些集群。广义上讲,这种程序可以搜索集群中的集群对,在集群对中,在集群之间的足够数量的点之间具有连接关系。

[0149] 图案提取程序可以包括任何类型的分群程序(clustering procedure),包括但不限于基于密度的分群程序、基于最近邻居的分群程序等。适于本实施方式的基于密度的分群程序在Cao et al.,2006,“Density-based clustering over an evolving data stream with noise,”Proceedings of the Sixth SIAM International Conference on Data Mining,Bethesda,Maryland,p.328-29中有所描述。适于本实施方式的最近邻居分群程序在[R.O.Duda,P.E.Hart and D.G.Stork,“Pattern Classification”(2nd Edition),A Wiley-Interscience Publication,2000]中有所描述。当采用最近邻居分群程序时,识别并且之后集合集群,以基于集群中的时空距离形成元集群。因此,元集群是所识别的集群的集群。在这些实施方式中,元集群是数据的特征,并且在元集群中识别活动相关特征。

[0150] 图3A是根据本发明一些实施方式的描述用于识别一组对象的活动相关特征的程序的流程图。程序在40开始,并进行到在其中识别隔离的集群的41。本实施方式考虑了子空间分群和全空间分群,在子空间分群中,在多维空间的特殊突起上识别集群,在全空间分群中,在整个多维空间上识别集群。从计算时间的角度看,子空间集群是优选的,并且从功能概括性的角度看,全空间分群是优选的。

[0151] 子空间分群的一个代表性实例包括对于每个预定频带和每个预定空间位置,分别沿时间轴识别集群。识别可选且优选地以活动具有固定和优选窗口宽度的时间窗为特征。对于 δ 段,EEG数据的通常窗口宽度大约为200ms。优选地对集群中的最小数量点应用约束,以不从分析排除小集群。通常,排除具有小于X个点的集群,其中,X等于组中的对象的大约80%。在程序期间可以更新最小数量的点。一旦定义了集群的初始集合,优选地减小时间窗的宽度。

[0152] 子空间分群的另一代表性实例包括,对于每个预定频带,优选地分别识别空间时间子空间上的集群。在该实施方式中,如上面进一步纤细介绍的,使用连续空间坐标系统(例如,通过测量装置的位置之间的分段插值)来表示所提取的空间特征。因此,每个集群都与时间窗以及空间区域相关,其中,空间区域的中心可能会也可能不会在测量装置的位置。在一些实施方式中,至少一个集群与其中中心在与测量装置的位置不同的位置的空间区域相关。空间时间子集通常是三维的,有一个时间维度和两个空间维度,其中,在可以对应于例如头皮表面的形状、细胞表面等的表面上,每个集群都与时间窗和二维空间区域相关。还考虑了思维空间时间空间,其中,每个集群都与至少部分地对应于内部大脑的体积上的时间窗和三维空间区域相关。

[0153] 子空间分群的另一代表性实例包括识别频率空间时间子空间上的集群。在该实施方式中,不同于对于每个预定频带单独搜索集群,该方还允许在没有预定的频率下识别集群。因此,认为频率是子空间中的连续坐标。如同在空间时间子空间的实施方式中,使用连续空间坐标系统来表示所提取的空间特征。因此,每个集群都与时间窗、空间区域、和频带相关。如上面进一步详细介绍的,空间区域可以是二维或三维的。在一些实施方式中,至少一个集群是与其中心在与测量装置的位置不同的位置的空间区域相关的,并且至少一个集群与包括 δ 、 θ 、 α 、低 β 、 β 、高 β 、和 γ 带的两个或多个频率的频带相关。例如,集群可以与 δ 带的

一部分和 θ 带的一部分、或者 θ 带的一部分和 α 带的一部分、或者 α 带的一部分和低 β 带的一部分上的频带相关。

[0154] 程序可选且优选地进行到42,在42,选择集群对。程序可选且优选地进行到43,在43,针对在所选择的对中表示的每个对象,可选地计算对应的事件之间的延迟差(包括零差)。程序进行到44,在44,对所计算的延迟差应用约束,使得拒绝在预定阈值范围(例如,0ms至30ms)外的延迟差,同时接受在预定阈值范围内的延迟差。程序进行到决定45,在此,程序确定所接受的差的数量是否足够大(即,在某数值以上例如,在组中的对象的80%以上)。如果所接受的差的数量不足够大,则程序进行到46,在此,程序接受集群对,并将其识别为活动相关特征对。如果接受的差的数量足够大,则程序进行到47,在47,程序拒绝对。从46或47,本实施方式的程序循回到42。

[0155] 在图3B中示出了用于确定数据特征和活动相关特征的识别之间的关系的说明性实例。就到包括时间和位置的二维空间上的映射而言提供了该说明。本实例用于其中空间特征是离散的实施方式,其中,对于每个预定频带和每个预定空间位置,分别沿时间轴识别集群。本领域普通技术人员将知道如何将该描述用于其他量纲,例如,频率、幅度等。图3B示出了其中从标号为1至6的6个对象(或者从单个对象,在不同时间呈现了6个刺激)收集数据的场景。为了清楚地表述起见,不同的数据段数据(例如,从不同对象收集的数据,或者从同一对象但是不同时间的刺激收集的数据)沿表示为“数据段号”的垂直轴隔开。对于每个段,开环表示在表示为“A”的一个特殊位置记录的事件(通过测量装置,例如,EEG电极),并且固体磁盘表示在表示为“B”的另一特殊位置记录的事件。

[0156] 时间轴表示例如从对象被呈现了刺激的时间开始测量的相应事件的延迟。事件的延迟这里用 $t^{(i)}_A$ 和 $t^{(i)}_B$ 表示,其中, i 表示段指数($i=1, \dots, 6$)并且A和B表示位置。为了清楚地表述期间,图3B中没有示出延迟,但是本领域普通技术人员有了这里描述的细节,将知道如何将延迟添加到附图中。

[0157] 对于每个位置A和B,定义了时间窗。表示为 Δt_A 和 Δt_B 的这些时间窗对应于集群沿时间轴的宽度,并且根据需要,它们可以彼此相同或不同。还在两个单一事件之间定义了延迟差窗口 Δt_{AB} 。该窗口对应于沿集群之间(例如,在其中心之间)的时间轴的分割。窗口 Δt_{AB} 被示出为具有虚线段和实线段的间隔。虚线段的长度表示窗口的下限,并且间隔的总长度表示窗口的上限。 Δt_A 、 Δt_B 、和 Δt_{AB} 是用于确定是否接受在A和B记录的事件对作为活动相关特征的标准。

[0158] 时间窗 Δt_A 和 Δt_B 优选地用于识别组中的单一事件。如图所示,对于每个段号1、2、4、和5,事件都落入相应时间窗(数学上,这可以写成如下: $t^{(i)}_A \in \Delta t_A, t^{(i)}_B \in \Delta t_A, i=1, 2, 4, 5$)。另一方面,对于段号3,在A记录的事件在 Δt_A 外部($t^{(3)}_A \notin \Delta t_A$),而在B记录的事件落入 Δt_B ($t^{(3)}_B \in \Delta t_B$),对于段号6,在A记录的事件落入 Δt_A ($t^{(6)}_A \in \Delta t_A$),而在B记录的事件在 Δt_B 外部($t^{(6)}_B \notin \Delta t_B$)。因此,对于位置A,当单一事件定义为从段号1、2、4、5、和6获得的数据点,并且对于位置B,将单一事件表示为从段号1至5获得的数据点。

[0159] 延迟差窗口 Δt_{AB} 优选地用于识别活动相关特征。在本发明的各示例性实施方式中,将每个段的延迟差 $\Delta t^{(i)}_{AB}$ ($i=1, 2, \dots, 5$)与延迟差窗口 Δt_{AB} 比较。在本发明的各示例性实施方式中,如果(i)对中的每个特征都属于单一事件,且(ii)对应的延迟差落入 Δt_{AB} ,则接受特征对作为活动相关对。在图3B的说明中,由于这些段中的每个都满足了两个标准

$(\Delta t^{(i)}_{AB} \in \Delta t_{AB}, t^{(i)}_A \in \Delta t_A, t^{(i)}_B \in \Delta t_B, i=4,5)$, 因此从段号4和5记录的每个对都被接受作为活动相关特征对。由于 $(\Delta t^{(1)}_{AB}, \Delta t^{(2)}_{AB}, \text{和} \Delta t^{(3)}_{AB})$ 中的每个都在 Δt_{AB} 外部 $(\Delta t^{(i)}_{AB} \in \Delta t_{AB}, i=1,2,3)$, 因此从段号1-3记录的对没有通过延迟差标准。因此, 这些对被拒绝。值得注意的是, 在本实施方式中, 即使从段号6获得的对通过了延迟差标准, 该对也被拒绝, 这是因为其没有通过时间窗标准 $(\Delta t^{(6)}_{AB} \in \Delta t_{AB})$ 。

[0160] 在本发明的各实施方式中, 该程序还接受与在两个或以上的不同位置发生的数据的同步事件对应的对。虽然这种事件相对于彼此没有因果关系(因为在位置之间没有信息流), 但还是通过该方法来标记对应的特征。不受限于任何特殊理论, 虽然该方法并未指出, 但本发明人考虑了与另一事件有因果关系的数据的同步事件。例如, 同一物理刺激可以在大脑中的两个或多个位置生成同步事件。

[0161] 在46接受的活动相关特征的识别对可以被视为基本图案, 其可以用作用于构造特征空间中的复杂图案的基本构建块。在本发明的各示例性实施方式中, 方法进行到48, 在48中, 将两个或多个活动相关特征对结合(例如, 连结, concatenate), 以形成两个以上特征的图案。如由向量表现的, 连结标准在对的特征之间可以类似。例如, 在一些实施方式中, 如果两队活动相关特征具有共同特征, 则它们是连结的。象征性地, 这可以公式表示如下: “A-B”对和“B-C”对具有共同特征“B”, 并且连结形成复杂图案A-B-C。

[0162] 优选地, 连结的特征集合经历阈值程序, 例如, 当组中的X%或以上的对象包括在连结集合中时, 接受该集合, 并且当组中的小于X%的对象包括在连结集合中时, 拒绝该集合。阈值X的典型值为大约80。

[0163] 因此, 三个以上特征的每个图案对应于集群的集合, 该集合被定义为使得集合中的任何集群都在从集合中的一个或多个其他集群的具体延迟差中。一旦分析了所有集群对, 程序进行到终止符49, 在49, 程序结束。

[0164] 再次参照图1, 在13, 构造大脑网络活动(BNA)图案。

[0165] 参照图2可以更好地理解BNA图案的概念, 图2是根据本发明一些实施方式的可以从神经生理学数据提取的BNA图案20的代表性实例。BNA图案20具有多个节点22, 每个都表示一个活动相关特征。例如, 节点可以表示在特殊位置并且在特殊时间窗或延迟范围的特殊频带(可选地两个或多个特殊频带), 可选地具有特殊幅度范围。

[0166] 一些节点22被棱边24连接, 每个棱边24都表示在各棱边的末端的节点之间的因果关系。因此, BNA图案被表示为具有节点和棱边的图形。在本发明的各示例性实施方式中, BNA图案包括多个离散节点, 其中, 关于数据特征的信息仅用节点表示, 并且关于特征中的关系的信息仅用棱边表示。

[0167] 图2示出了头皮的样板26中的BNA图案20, 允许将节点的位置与各大脑叶(额区28, 中央30, 顶叶32, 枕叶34, 和颞36)相关。BNA图案中的节点可以通过其各种特征来标注。如果需要, 还可以采用颜色编码或形状编码可视化技术。例如, 可以使用一个颜色或相撞来显示与特殊频带对应的节点, 并且可以使用另一颜色或形状来显示与另一频带对应的节点。在图2的代表性实例中, 给出了两个颜色。红色节点对应于 δ 波, 并且绿色节点对应于 θ 波。

[0168] BNA图案20可以描述单个对象或对象的组或子组的大脑活动。描述单个对象的大脑活动的BNA图案在这里被称为特定对象BNA图案, 并且描述对象的组或子组的大脑活动的BNA图案在这里被称为组BNA图案。

[0169] 当BNA图案20为特定对象BNA图案时,仅适用从相应对象的数据提取的向量来构造BNA图案。因此,每个节点都与多维空间中的点对应,并因此表示大脑中的活动事件。当BNA图案20为组BNA图案时,一些节点可以对应于多维空间中的点的集群,并且因此表示多见于对象的组或子组中的活动事件。由于组BNA图案的统计性质,组BNA图案中的节点的数量(这里被称为“秩(order)”)和/或棱边的数量(这里被称为“大小”)通常但并非一定大于特定对象BNA图案的秩和/或大小。

[0170] 作为用于构造组BNA图案的简单实例,考虑图3B中示出的简化场景,其中,“段”对应于对象的组或子组中的不同对象。在本实例中,组数据包括与位置A和B相关的两个单一事件。这些事件中的每个都形成多维空间中的集群。在本发明的各示例性实施方式中,在这里被称为集群A和B的集群中的每个都用组BNA中的节点表示。因为这两个集群A和B是通过这种关系的标准的这些集群中的一些单个点,因此集群A和B被识别为活动相关特征(在本实例中,对象号4和5的对)。因此,在本发明的各示例性实施方式中,对应于集群A和B的节点通过棱边连接。所得到的组BNA图案的简化说明在图3C中示出。

[0171] 可选且优选地,通过将从相应对象收集的数据特征和特征中的关系与基准数据(在本发明的一些实施方式中,包括组数据)的特征和特征中的关系相比较来构造特定对象BNA图案。在这些实施方式中,将与对象的数据相关的点和点中的关系和与组的数据相关的集群和集群中的关系相比较。例如,考虑图3B中示出的简化场景,其中,“段”对应于对象的组或子组中的不同对象。集群A不包括来自对象号3的贡献,集群B不包括来自对象号6的贡献,因为对于这些对象,各点没有通过时间窗标准。因此,在本发明的各示例性实施方式中,当构造特定对象BNA图案用于对象号3时,其不包括对应于位置A的节点,并且当构造特定对象BNA图案用于对象号6时,其不包括对应于位置B的节点。另一方面,位置A和B都表示为被构造用于任何对象号1、2、4、和5的特定对象BNA图案中的节点。

[0172] 对于其相应点被接受作为活动相关特征的对的那些对象(在本实例中,对象号4和5),对应节点优选地通过棱边连接。在图3D中示出了每种情况的特定对象BNA图案的简单说明。

[0173] 值得注意的是,对于只有两个节点的该简单实例,图3D的特定对象BNA与图3C的组BNA类似。对于更大数量的节点,如上所述,组BNA图案的秩和/或大小通常大于特定对象BNA图案的秩和/或大小。如下面详细介绍的,特定对象和组BNA图案之间的其他差,可以通过由棱边表示的活动相关特征之间的关系度来表现。

[0174] 对于其相应点被拒绝的对象(在本实例中,对象号1和2),对应的节点优选地不通过棱边连接。图3E中示出了这种情况的特定对象BNA图案的简单说明。

[0175] 然而,应当理解,尽管就特殊对象的数据与对象组的数据之间的关系而言描述了用于构造特定对象BNA图案的上述技术,但情况并非一定如此,因为在一些实施方式中,可以仅从单个对象的数据构造特定对象BNA图案。在这些实施方式中,分别为时间上隔开的模拟提取波形特征的向量,以定义点的集群,其中,如上面进一步详细介绍的,集群中的每个点都对应于在不同时间施加的刺激的反应。在这些实施方式中,用于构造特定对象BNA图案的程序优选地与上述用于构造组BNA图案的程序相同。然而,由于从单个对象收集所有数据,因此BNA图案是特定对象的。

[0176] 因此,本实施方式考虑了两种特定对象BNA图案:第一种,描述了特殊对象与对象

的主或子组的关联,其是特定对象的组BNA图案的表现;以及第二种,描述了特定对象的数据,而没有将对象与对象的组或子组相关联。前一种BNA图案在本文被称为关联的特定对象BNA图案,并且后一种BNA图案在本文被称为无关联的特定对象BNA图案。

[0177] 对于无关联的特定对象BNA图案,可选并优选地在对数据取平均并且将其变成数据的一个向量之前,优选地对单个刺激的重复演示的集,即,单个试验的集,执行该分析。对于组BNA图案,另一方面,可选并优选地对组的每个对象的数据取平均,然后变成数据的向量。

[0178] 值得注意的是,虽然无关联的特定对象BNA图案对于特殊对象一般是唯一的(在构造特定对象BNA图案时),但是因为对象可以具有到不同组的不同关联,因此同一对象可以通过一个以上的关联的特定对象BNA图案来表示特征。例如,考虑健康对象组和均遭受相同大脑障碍的非健康对象组。进一步考虑可能属于也可能不属于这些组中的一个的对象Y。本实施方式考虑了对于对象Y的若干特定对象BNA图案。第一BNA图案为无关联的特定对象BNA图案,如上所述,因为该图案从仅从对象Y收集的数据沟槽,因此其对于该对象通常是唯一的。第二BNA图案是关联的特定对象BNA图案,其就对象Y的数据与健康组的数据之间的关系而言被构造。第三BNA图案是关联的特定对象BNA图案,其就对象Y的数据和非健康组的数据之间的关系而言被构造。这些BNA图案中的每个对于评估对象Y的状况是有用的。例如,由于第一BNA图案允许将BNA图案与先前构造的无关联的特定对象BNA图案相比较,因此第一BNA图案对于监控对象的大脑功能随时间的变化是有用的(例如,监控大脑可塑性等)。第二BNA图案和第三BNA图案对于确定对象Y和相应组之间的关联程度从而确定对象大脑障碍的可能性是有用的。

[0179] 还考虑了其中预先从同一对象获取用于构造与历史数据对应的特定对象BNA图案的基准数据的实施方式。除了BNA图案与同一对象而不是对象组的历史相关,这些实施方式与以上关于关联的特定对象BNA图案描述的实施方式类似。

[0180] 另外还考虑了其中在某个稍后的时间从同一对象获取与数据对应的基准数据的实施方式。这些实施方式允许调查在较早的时间获取的数据是否演变成在较晚的时间获取的数据。一个特殊和非限制的实例是同一对象的若干治疗疗程(例如,N个疗程)的情况。在第一若干治疗疗程(例如,从疗程 1 至疗程 $k_1 < N$)中获取的数据可以用作构造与中间疗程(例如,从疗程 $k_2 > k_1$ 至疗程 $k_3 > k_2$)对应的第一关联的特定对象BNA图案的基准数据,并且在最后的若干治疗疗程(例如,从疗程 k_4 至疗程 N)获取的数据可以用作构造与上述中间疗程对应的第二关联的特定对象BNA图案的基准数据,其中, $1 < k_1 < k_2 < k_3 < k_4$ 。同一对象的这两个关联的特定对象BNA图案可以用于确定从较早的治疗阶段到较晚的治疗阶段的数据演变。

[0181] 方法进行到14,在14中,为BNA图案中的每对节点(湖州哦和,相当于为BNA图案中的每个棱边)分配连接性权重,从而提供加权的BNA图案。连接性权重在图2、图3C、和图3D中通过连接两个节点的棱边厚度来表示。例如,较厚的棱边可以对应于较高的权重,并且较薄的棱边可以对应于较低的权重。

[0182] 在本发明的各示例性实施方式中,连接性权重包括基于以下集群属性中的至少一个计算的权重指数WI: (i) 参与相应集群对的对象数量,其中,将较大的权重分配给较大的对象数量; (ii) 对的每个集群中的对象数量之间的差(称为对的“分化水平”),其中,将较大

的权重分配给较低的分化水平；(iii) 与对应集群中的每个相关的时间窗的宽度（见，例如，图3A中的 Δt_A 和 Δt_B ），其中，将较大的权重分配给较窄的窗口；(iv) 两个集群之间的延迟差（见图3A中的 Δt_{AB} ），其中，将较大的权重分配给较窄的窗口；(v) 与对应的集群相关的信号幅度；(vi) 与对应的集群相关的信号频率；以及(vii) 定义集群的空间窗口的宽度（在坐标系统为连续的实施方式中）。对于除属性(i)和(ii)的任意集群属性，优选地使用属性的统计观察值，例如，但不限于，集群的平均数、中位数、上确界、下确界、和方差。

[0183] 对于组BNA图案或无关联的特定对象BNA图案，连接性权重优选地等于基于集群属性计算的权重指数WI。

[0184] 对于关联的特定对象BNA图案，优选地基于权重指数WI以及用SI表示的一个或多个特定对象或特定对量来分配节点对的连接性权重。以下提供了这种数量的代表性实例。

[0185] 在本发明的各示例性实施方式中，将通过将WI和SI结合而计算的连接性权重分配给关联的特定对象BNA图案的一对节点。例如，关联的特定对象BNA图案中的对的连接性权重可以通过 $WI \cdot SI$ 给出。当为节点的给定对计算一个以上的量时（即N个量），可以将一个以上的连接性权重份分配给该对，例如， $WI \cdot SI_1, WI \cdot SI_2, \dots, WI \cdot SI_N$ ，其中， $SI_1, SI_2, \dots, SI_N$ 是N个计算的量。可选地或者另外地，给定对的所有连接性权重可以例如通过取平均、相乘等组合。

[0186] 量SI可以是例如表示特定对象对和对应集群之间的关系的统计分数数。统计分数可以是任何类型，包括但不限于离均差、绝对离差、标准分等。从其计算统计分数的关系可以与用于计算权重指数WI的一个或多个属性有关，该属性包括但不限于延迟、延迟差、幅度、频率等。

[0187] 与延迟或延迟差有关的统计分数这里被称为同步分数并被表示为SIs。因此，根据本发明一些实施方式的同步分数可以通过计算以下的统计分数来获得：(i) 相对于对应集群的组平均延迟，为对象获得的点的延迟（例如，在上述实例中， $t^{(i)}_A$ 和 $t^{(i)}_B$ ），和/或(ii) 相对于两个对应集群之间的组平均延迟差，为对象获得的两个点之间的延迟差（例如， $\Delta t^{(i)}_{AB}$ ）。

[0188] 与幅度有关的统计分数这里被称为幅度分数并被表示为SIa。因此，通过相对于对应集群的组平均幅度，计算为对象获得的幅度的统计分数，来获得根据本发明一些实施方式的幅度分数。

[0189] 与频率有关的统计分数这里被称为频率分数并被表示为SI_f。因此，通过相对于对应集群的组平均频率，计算为对象获得的频率的统计分数，来获得根据本发明一些实施方式的频率分数。

[0190] 与位置有关的统计分数这里被称为位置分数并被表示为SI_l。如上面进一步详细介绍的，在采用连续坐标系统的实施方式中，这些实施方式特别有用。因此，通过相对于对应集群的组平均位置，计算为对象获得的位置的统计分数，来获得根据本发明一些实施方式的位置分数。

[0191] 本发明的范围不排除与其他属性有关的统计分数的计算。

[0192] 以下描述了根据本发明一些实施方式的用于计算量SI的技术。

[0193] 如果存在，当SI是统计分数SIs时，该计算可选并优选地基于通过电极对与时空约束集匹配的离散时间点 ($Time_{subj}$)。在这些实施方式中，对于每个区，将这些点的时间与组

图案中参与的离散点的时间的平均和标准偏差相比较,以提供区域的同步分数 SI_{Sr} 。例如,通过将该对中的两个区域的区域同步分数取平均,可以计算同步分数 SI_s 。通过,该过程可以写为

[0194]

$$SI_{Sr} = 0.5 + \frac{std(Time_{pat})}{2 * (abs(Time_{pat} - Time_{subj}) + std(Time_{pat}))}; SI_s = \frac{1}{r} \sum SI_{Sr}$$

[0195] 可选且优选地,以类似的方式计算幅度分数 SI_a 。开始,对于每个区域,将单个对象的离散点的幅度(Amp_{subj})与参与组图案的离散点的幅度的平均和标准偏差(Amp_{pat})相比较,以提供区域幅度分数 SI_{a_r} 。然后,例如通过将中对中的两个区域的区域幅度分数取平均来计算幅度分数:

[0196]

$$SI_{a_r} = 0.5 + \frac{std(Amp_{pat})}{2 * (abs(Amp_{pat} - Amp_{subj}) + std(Amp_{pat}))}; SI_a = \frac{1}{r} \sum SI_{a_r}$$

[0197] 可以如下计算一个或多个BNA图案相似性 S 作为BNA图案的节点上的加权平均:

[0198]
$$S_s = \frac{\sum_i (w_i * SI_{s_i})}{\sum_i w_i}$$

[0199]
$$S_a = \frac{\sum_i (w_i * SI_{a_i})}{\sum_i w_i}$$

[0200]
$$S_f = \frac{\sum_i (w_i * SI_{f_i})}{\sum_i w_i}$$

[0201]
$$SI = \frac{\sum_i (w_i * SI_{li})}{\sum_i w_i}$$

[0202] 形式上,可以如下计算额外的相似性 Sc :

[0203]
$$Ic = \frac{\sum_i (w_i * SI_{c_i})}{\sum_i w_i},$$

[0204] 其中,如果对 i 存在于对象的数据中,则 SI_{c_i} 是等于1的二进制数,否则,等于0。

[0205] 在本发明的一些实施方式中,量 SI 包括记录的活动之间的相关值。在一些实施方式中,相关值描述了为在与该对相关两个位置的具体对象记录的活动之间的相关性,并在其一些实施方式中,相关值描述了为在与该对相关的任何位置的具体对象记录的活动以及在同一位置记录的组活动之间的相关性。在一些实施方式中,相关值描述了活动之间的因果关系。

[0206] 用于计算相关值(诸如因果关系)的程序在现有技术中是已知的。在本发明的一些

实施方式中,采用了Granger理论[Granger C W J,1969,“Investigating Causal Relations By Econometric Models And Cross-Spectral Methods,”Econometrica,37(3):242]。适于本实施方式的其他技术可以在以下文献中找到:Durka et al.,2001,“Time-frequency microstructure of event-related electroencephalogram desynchronisation and synchronization,”Medical&Biological Engineering&Computing,39:315;Smith Bassett et al.,2006,“Small-World Brain Networks”Neuroscientist,12:512;He et al.,2007,“Small-World Anatomical Networks in the Human Brain Revealed by Cortical Thickness from MRI,”Cerebral Cortex 17:2407;以及De Vico Fallani et al.,“Extracting Information from Cortial Connectivity Patterns Estimated from High Resolution EEG Recordings:A Theoretical Graph Approach,”Brain Topogr 19:125;其全部内容结合于此作为参考。

[0207] 可以计算在BNA图案上分配的连接性权重作为连续变量(例如,使用具有连续范围的函数)或离散变量(例如,使用具有离散范围的函数或使用查找表)。在任何情况下,连接性权重都可以具有两种以上的可能值。因此,根据本发明的各示例性实施方式,加权BNA图案具有至少三个、或者至少四个、或者至少五个、或者至少六个棱边,其每个都分配有不同的连接性权重。

[0208] 一旦构造了BNA图案,则其可以被传输到诸如计算机监控器或打印机的显示装置。可选地或者另外地,可以将BNA图案传输到计算机可读介质。

[0209] 方法在15中结束。

[0210] 图4是根据本发明各示例性实施方式的描述适于分析特定对象BNA图案的方法的流程图。方法在50开始并进行到51,在51,例如通过遵循以上参照图1、图2、和图3描述的操作,获得对象的BNA图案,更优选地,加权BNA图案。在51获得的BNA图案以下称为BNA图案20。如果需要,BNA图案20可以显示在诸如计算机监控器的显示装置上,打印和/或存储在计算机可读介质中。

[0211] 在本发明的各示例性实施方式中,BNA图案20是基于对象的数据与由先前注释的BNA图案表示的组数据之间的关系构造的关联的特定对象BNA图案。先前注释的BNA图案可以可选且优选地为先前注释的BNA图案的数据库中的条目,在该情况下,该方法优选地为数据库的每个BNA图案获得关联的特定对象BNA图案。

[0212] 术语“注释的BNA图案”是指与注释信息相关的BNA图案。注释信息可以独立于BNA图案存储(例如,在计算机可读介质的单独文件中)。注释信息优选地为全局注释,其中,整个BNA图案被标识为对应于具体大脑相关的障碍或状况。因此,例如,注释信息可以与具体障碍或状况的存在、不存在、或程度有关。还考虑了该实施方式,其中,注释信息与应用于对象的治疗有关的具体大脑相关的障碍或状况有关。例如,BNA图案可以对应于治疗的大脑相关障碍被注释。这种BNA图案还可以用治疗的特征来注释,包括剂量、期间、和治疗后经过的时间。BNA图案可以可选且优选地注释为对应于未治疗的大脑相关障碍。

[0213] 如这里所使用的,术语“治疗”包括去除、大体上抑制、减缓、或反转状况的发展、大体上改善状况的临床或审美症状、或者大体上防止状况的临床或审美症状的出现。治疗可以包括任何类型的干预,侵入性的和非侵入性的,包括但不限于药理学的、外科的、放射性的、康复性的等。

[0214] 可选地或另外地,BNA图案可以标识为对应于具体组的个体(例如,具体性别、种族血缘、年龄组等),其中,注释信息与该组个体的特征有关。在本发明的一些实施方式中,注释信息包括本地注释,其中,BNA图案上的若干位置处的节点标识为具体障碍、状况、和/或组的表示。

[0215] 方法进行到52,在52,将BNA图案20与先前注释的BNA图案相比较。在其中为同一对象获得了若干特定对象BNA图案的实施方式中,每个特定对象BNA图案都优选地与对应的注释BNA图案相比较。该方法可选并且优选地选择彼此最佳匹配的一对BNA图案。可选地,该方法可以为比较的每对BNA图案分配分数。例如,如上面进一步详细介绍的,这种分数可以是一个或多个BNA图案相似性S。因子,在本发明的各示例性实施方式中,52包括计算至少一个BNA图案相似性S,描述BNA图案20和先前注释的BNA图案之间的相似性。

[0216] 在本发明的各示例性实施方式中,将BNA图案20与至少一个注释为异常的BNA图案以及至少一个注释为正常的BNA图案相比较。注释为异常的BNA图案是与关于大脑相关的障碍或状况的存在、不存在、或程度的注释信息相关的BNA图案。注释为正常的BNA图案是从标识为具有正常大脑功能的对象(或者更优选地,一组对象)提取的BNA图案。与注释为异常的BNA图案和注释为正常的BNA图案的比较对于根据相应大脑相关的障碍或状况将BNA图案20分类是有用的。这种分类可选且优选地通过可能性值来提供,该可能性值使用特定对象BNA图案和组BNA图案之间的相似性来表示。

[0217] 根据本发明实施方式,特定对象BNA图案可以分类成的大脑相关的障碍或状况的代表性实例包括但不限于:注意缺陷多动障碍(ADHD)、阻塞、创伤性脑损伤、创伤后压力障碍(PTSD)、疼痛、癫痫、帕金森病、多发性硬化症、焦躁症、滥用、阿尔茨海默病/痴呆、焦虑症、恐慌症、恐怖障碍、情感型双极性疾患、棱边性人格障碍、行为控制问题、躯体变形障碍、认知问题(例如,轻度认知损害)、抑郁症、解离症、饮食障碍、厌食症、疲劳、打嗝、脉冲控制问题、过敏、情绪问题、活动问题、强迫性障碍、人格障碍、精神分裂和其他精神障碍、季节性情感障碍、性功能障碍、睡眠障碍、结巴、药物滥用、图列特氏综合症、拔毛症、或暴力/自残行为。

[0218] 先前注释的BNA图案可以可选且优选地为基线注释的BNA图案,其表示了被标识为具有正常脑功能或具有相同脑障碍的一组对象的特征。在秩(也就是BNA图案中的节点数量)和/或大小(也即是BNA图案中棱边的数量)方面,这种基线注释的BNA图案可选地大于BNA图案20。基线BNA图案的代表性实例和用于构造并注释这种基线BNA图案的技术在以下的实例部分中有所描述。

[0219] 根据本发明的一些实施方式,BNA图案之间的比较优选地是数量上的。在这些实施方式中,BNA图案之间的比较包括计算BNA图案相似性。可选且优选地基于BNA图案的连接性权重的值来计算BNA图案相似性。例如,可以通过将特定对象BNA图案上的连接性权重取平均来获得BNA图案相似性。当为BNA图案20中的每个节点分配了一种以上的连接性权重时,优选地为每种连接性权重单独执行BNA图案的取平均。可选且优选地,可以将一个或多个平均值组合(例如,加和、相乘、取平均等),以提供组合的BNA图案相似性。可选地,可以将平均值的代表(例如,最大的)定义为BNA图案相似性。

[0220] BNA图案相似性可以用作分类分数,该分类分数从数量上描述了对对象到对应组的隶属度。当为使用不同组数据的同一对象构造一个以上的特定对象BNA图案时,该实施方式

特别有用,其中,该分类分数可以用于评估对象到组中的每个的隶属度。

[0221] 相似性可以表示为连续或离散变量。在本发明的各示例性实施方式中,相似性是非二进制数。换句话说,该方法计算两个BNA图案相似或不相似的程度,而不是确定这两个BNA图案是否相似。例如,相似性可以表示为百分比、0和1之间的非整数(例如,0对应于完全不同,1对应于BNA图案与其自身之间的比较)等。

[0222] 对于特定对象BNA图案20和注释为异常的BNA图案之间的比较、以及特定对象BNA图案20和注释为正常的BNA图案之间的比较,都可以执行用于计算相似性的上述过程。

[0223] 在53,响应于BNA图案20和注释的BNA图案之间的比较,该方法提取与对象的状况有关的信息。信息一旦被提取,则如果需要,其被传输到计算机可读介质或显示装置或打印装置。本发明人考虑了多种信息。以下进一步详细介绍了这种类型的代表性实例。

[0224] 该方法在54结束。

[0225] 在本发明的各示例性实施方式中,所提取的信息与对象的异常脑功能的可能性有关。另外,BNA图案比较可以可选且优选地用于提取预后性信息。例如,BNA图案20可以与基线注释的BNA图案相比较,基线注释的BNA图案表示了具有相似康复历史的均遭受同一异常脑功能的一组对象的特征,其中,从在康复过程开始时获取的神经生理学数据来构造基线注释的BNA图案。BNA图案20和基线注释的BNA图案之间的相似性程度可以用作特殊异常脑功能和特殊康复过程的预后性指示。

[0226] 可选且优选地,通过至少部分地基于BNA图案20和注释的BNA图案之间的相似性来确定脑障碍指数,来提取异常脑功能的可能性。例如,当计算BNA图案20和注释为对应于ADHD的BNA图案之间的相似性时,该相似性可以用于计算ADHD指数。脑障碍指数可以是相似性本身,或者其可以基于相似性来计算。在本发明的各示例性实施方式中,基于BNA图案20和注释为异常的BNA图案之间的相似性以及BNA图案20和注释为正常的BNA图案之间的相似性来计算脑障碍指数。例如,通过 $S_{abnormal}$ 来表示前一中相似性,并且用 S_{normal} 来表示后一种相似性,其中, $S_{abnormal}$ 和 S_{normal} 都在0和1之间,并且可以这样计算脑障碍指数 $I_{disorder}$:

[0227]
$$I_{disorder} = (S_{abnormal} + (1 - S_{normal})) / 2$$

[0228] 本发明范围不排除上述公式的变化。

[0229] 在图5A至图5F中说明了ADHD的情况下用于确定脑障碍指数的过程的代表性实例,示出了从EEG数据构造的BNA图案。在图5A至图5F中,红色节点对应于 δ 频带下的ERP、绿色节点对应于 θ 频带下的ERP、黄色节点以及对应于 α 频带下的ERP。BNA图案还包括对应于已经记录了一个以上频带下的ERP的位置的节点。这些节点用混合颜色示出。例如,绿-红节点对应于 δ 和 θ 频带下的ERP,并且黄-绿节点对应于 α 和 θ 频带下的ERP。

[0230] 图5A示出了被注释为正常的基线BNA图案,并且图5D示出了对应于ADHD被注释的基线BNA图案。这两个BNA图案中的每一个都分别从标识为正常并具有ADHA的一组成人对象中构造。如图5A所示,在右大脑半球的多个额后位置处,正常脑功能的基线BNA图案具有表示主要在 δ 频带(红色节点)下的ERP的节点。 δ 节点的特征时间窗的宽度大约为50ms。 δ 节点的特征延迟平均为大约90ms至110ms和大约270ms至330ms。如图5D所示,在多个前中心位置处,ADHD的基线BNA图案具有表示主要在 θ 和 α 频带(绿色和黄色节点)下的ERP的节点。ADHD的BNA图案还可以包括在中央顶叶位置的节点。 θ 和 α 节点的特征时间窗 Δt_A 为大约100ms至大约200ms。

[0231] 图5B和图5E分别示出了基于与正常和ADHD基线组BNA图案的比较而构造的关联的特定对象BNA图案。如上所述计算的相似性值为 $S_{\text{normal}}=0.76$ (图5B) 和 $S_{\text{ADHD}}=0.47$ (图5E)。因此,相比于ADHD基线BNA图案,该对象的BNA图案与正常基线BNA图案更相似。该对象的ADHD指数可以设置为0.47,或者,更优选地 $(0.47+(1-0.76))/2=0.355$ 。

[0232] 图5C和图5F分别示出了特定对象BNA图案(从另一单个对象构造)与正常和ADHD基线BNA图案之间的比较结果。如上所述计算的相似性值为 $S_{\text{normal}}=0.32$ (图5C) 和 $S_{\text{ADHD}}=0.68$ (图5F)。因此,相比于正常基线BNA图案,该对象的BNA图案与ADHD基线BNA图案更相似,并且该对象的ADHD指数可以设置为0.68,或者,更优选地 $(0.68+(1-0.32))/2=0.68$ 。

[0233] 脑障碍指数可以在比例尺上图形地呈现给用户。图38中示出了ADHD情况下的这种图形标识的代表性实例。

[0234] 虽然以上已经特别强调了ADHD来描述本发明实施方式,应当理解,对该障碍的较详细的引用并不应理解为以任何方式限制本发明的范围。因此,BNA图案比较技术可以用于评估许多大脑相关障碍的可能性,包括任何上述大脑相关障碍。在以下的实例部分(见ADHD的实例1和轻度认知损害和阿尔茨海默氏症的实例5)中提供了关于大脑相关障碍的可能性评估的其他实例。

[0235] 基线注释的BNA图案还可以与关于一组对象的具体大脑相关障碍或状况的注释信息相关,该注释信息关于对组中的对象应用的治疗。这种基线BNA图案可以用治疗的特征来注释,包括剂量、期间、以及治疗后经过的时间。BNA图案20与这种类型的基线BNA图案的比较可以提供关于对象对治疗的反应和/或对该特定对象的治疗效果的信息。这种信息可以可选并优选地用于提取与具体治疗连接的预后性信息。与这种基线BNA图案互补的BNA图案是注释为对应于未治疗的脑相关障碍的BNA图案。

[0236] 可选且优选地,该方法将BNA图案20与至少一个注释为与治疗的脑相关障碍的基线BNA图案、以及至少一个注释为对应于未治疗的脑相关障碍的基线BNA图案相比较。图6A至图6F、7A至图7D、和8A至图8E中示出了使用这两种基线BNA图案来评估对象对治疗的反应的过程的代表性实例。

[0237] 图6A至图6D中示出的BNA图案是用从特殊ADHD对象记录的EEG数据构造的关联的特定对象BNA图案。图6A至图6D中黑点示出了EEG电极的位置。这些BNA图案中的颜色代码与上述定义的相同。图6A和图6B中示出的特定对象BNA图案描述了ADHD对象与未治疗的ADHD对象的关联,并且图6C和图6D中示出的BNA图案描述了ADHD对象与用盐酸哌酸甲酯(MPH)治疗的一组ADHD对象的关联。图6A和6C中示出的特定对象BNA图案基于从任何治疗之前的ADHD对象记录的EEG数据,并且图6B和6D中示出的特定对象BNA图案基于从用MPH处理之后的ADHD对象记录的EEG数据。

[0238] 图6E和6F中分别示出了从一组未治疗的ADHD对象构造的基线注释BNA图案、以及从同一组的对象构造但是遵循MPH治疗的基线注释BNA图案。

[0239] 为图6A至图6D中示出的每个特定对象BNA图案计算BNA图案相似性。计算的与图6A的BNA图案对应的相似性为0.73,计算的与图6B的BNA图案对应的相似性为0.19,计算的与图6C的BNA图案对应的相似性为0.56,并且计算的与图6D的BNA图案对应的相似性为0.6。本发明人认识到,这些相似性值指示对象对治疗有反应。在治疗之前,对象的BNA模与一组未治疗的ADHD对象的基线BNA图案具有相对高的相似性(0.73),并且与一组治疗的ADHD对象

的基线BNA图案具有相对低的相似性(0.56),意味着该对象可以用该一组未治疗的ADHD对象来分类。进行了MPH的单剂量治疗之后,与未治疗的ADHD组的基线BNA图案的相似性值合乎科学地从0.73减小到0.19,而治疗的ADHD组的基线BNA图案的相似性值从0.56增大到0.6,意味着在单剂量治疗之后,对象的大脑活动不再具有未治疗ADHD活动的特定,而是具有治疗的ADHD活动的特性。

[0240] 图39中总结了对ADHD对象的MPH研究的一些结果。对于每个对象,构造了两个关联的特定对象BNA图案。第一BNA图案描述了对象与一组未治疗的ADHD对象的关联,并且第二BNA图案描述了对象与一组健康对象(控制)的关联。左栏示出了用MPH治疗之前的对象的平均分,中间栏示出了用MPH治疗之后的对象的平均分,并且最后栏示出了控制组的分数。

[0241] 图40中示出了组BNA图案随时间的演进的代表性实例。在图40中示出了三列BNA图案,对应于未处理的ADHD对象组(左列)、用MPH治疗后的ADHD对象(中间列)、和控制(右列)。演化以50ms的间隔示出。通过该列中的其他图案的叠加来形成每列的最顶端的BNA图案。

[0242] 在以下的实例部分中提供了关于从ADHD对象获取的神经生理学数据的分析的进一步细节(见实例1)。

[0243] 本实施方式的BNA图案技术还可以用于确定对象的建议剂量。具体地,可以改变剂量,直到获得了与治疗对象的基线BNA图案的足够高或最大的相似性。一旦实现了这种相似性,则该方法可以确定实现了这种相似性的剂量是该对象的建议剂量。

[0244] 图7A至图7D中示出的BNA图案用从不同ADHD对象记录的EEG数据构造,该不同ADHD对象也根据以上相对于图6A至图6D的响应对象描述的同协议用MPH治疗。图7A至图7D中的黑点示出了EEG电极的位置,并且这些BNA图案中的颜色代码与以上定义的相同。因此,图7A和图7B中示出的特定对象BNA描述了ADHD对象与一组未治疗的ADHD对象的关联,并且图7C和图7D中示出的BNA图案描述了ADHD对象与用盐酸哌酸甲酯(MPH)治疗的一组ADHD对象的关联。图7A和7C中示出的特定对象BNA图案基于从人任何治疗之前的ADHD对象记录的EEG数据,并且图7B和7D中示出的特定对象BNA图案基于从用MPH治疗之后的ADHD对象记录的EEG数据。

[0245] 值的注意的是,图7A和7D的BNA图案不包括任何节点和棱边。然而,这不意味着该对象不具有脑活动。无效的关联的特定对象BNA图案意味着相应对象的数据特征都不是对象试图与其关联的组中的集群的成员。

[0246] 对于图7A至图7D中示出的特定对象BNA图案的每一个,计算BNA图案相似性。所计算与图7A的BNA图案对应的相似性为0,所计算的与图7B的BNA图案对应的相似性为0,所计算的与图7C的BNA图案对应的相似性为0.76,并且所计算的与图7D的BNA图案对应的相似性为0。本发明人认识到,这些相似性值指示对象对治疗没有反应。

[0247] 图8A至图8D示出了用从两个健康志愿者对象记录的EEG数据构造的特定对象BNA图案。图8A至图8D中的黑点示出了EEG电极的位置,并且这些BNA图案中的颜色代码与以上定义的相同。图8A至图8D中示出的特定对象BNA图案描述了在执行与注意任务相关的Oddball任务的同时且在用安慰剂治疗之后,对象与一组健康对象的关联。该组的基线注释的BNA图案在图8E中示出。

[0248] 图8A和图8C是在从用安慰剂治疗后的第一对象(图8A)和第二对象(图8C)收集的EEG数据构造的特定对象BNA图案,并且图8B和8D是用从用东莨菪碱药物治疗后的第一对象

(图8B) 和第二对象 (图8D) 收集的EEG数据构造的特定对象BNA图案。东莨菪碱是对兴奋型的M2-胆碱能受体具有抑制作用的抗胆碱能药物。其对大脑皮层具有抑制作用,通常会引起轻微的麻醉效果。

[0249] 为图8A至图8D中示出的特定对象BNA图案中的每个计算BNA图案相似性。所计算的相似性分别是0.937、0.079、1.0、和0.94。本发明人认识到,这些相似性值指示第一对象 (图8A和8B) 对东莨菪碱的反应较高,而第二对象 (图8C和8D) 较低。在临床观察中也确认了这些结论,其中,在用东莨菪碱治疗之后,对于第一对象观察到了行为端点的70%的减少,但是对于第二对象没有观察到行为端点的变化。

[0250] 在以下的实例部分中提供了对从施用东莨菪碱的对象获取的神经生理学数据的分析的进一步细节 (见实例4)。

[0251] 上述实例表明,本实施方式的BNA图案比较技术可以用于对治疗反应的量化评估。尽管已经特别强调了用MPH和东莨菪碱的治疗来描述了上述实施方式,但应当理解,对这些实施方式的较详细的引用不应理解为以任何方式限制本发明的范围。因此,BNA图案比较技术可以用于评估多种治疗的反应和疗效。

[0252] 在本发明的各示例性实施方式中,经历了关于对象的疼痛程度的提取信息。优选地,该信息包括客观的疼痛程度。根据本发明一些实施方式的疼痛程度评估在为遭受慢性疼痛的对象的治療或康复的情况下特别有用。图9A和9B中说明了使用BNA图案来测量疼痛的代表性实例,示出了从疼痛研究期间的EEG数据构造的BNA图案,这在以下的实例部分中有进一步的详细介绍 (见实例3)。图9A是从宣称疼痛相对高的对象构造的特定对象BNA图案,并且图9B是由声称疼痛相对低的对象构造的特定对象BNA图案。如图所示,疼痛程度的差异在BNA图案中表示,其中,对于经历低疼痛的对象,其BNA图案的大小小于经历高疼痛的对象。因此,可以使用BNA图案的大小作为疼痛程度的指示。

[0253] 在本发明的一些实施方式中,将BNA图案20与在不同时间为同一对象构造的BNA图案相比较。这些实施方式对于许多应用是有用的。

[0254] 例如,在一些实施方式中,该比较用于确定大脑中神经可塑性的存在、不存在、和/或水平。

[0255] 大脑可塑性涉及大脑适应 (功能上和/或结构上) 变化的状况的能力,有时在损伤或中风后,但是更常见的是在获取新技术时。大脑可塑性在许多基础任务中已经得到论证,证据指向重复性性能期间的皮质的物理变化。已知从具体任务的重复性性能产生的神经相互作用的可塑性导致了改善的性能。

[0256] 对于遭受中风的对象,神经可塑性的确定特别有用,其中,大脑的一部分被损坏并且其他部分开始起作用或改变其作用。中风后的对象的两个BNA之间的比较可以用于识别大脑活动中的变化,因此还可以评估大脑中的神经可塑性。在本发明的一些实施方式中,在对象康复期间,从对象构造晚期BNA图案。晚期BNA图案可选地来自在多个康复疗程期间 (优选地,在康复的足够后期) 获取的数据。这种BNA图案可以视为通过大脑实现的神经网络路径,以克服肢体运动功能障碍。然后可以将单个疗程期间构造的特定对象BNA图案与晚期BNA图案相比较,从而建立对象的学习曲线。

[0257] 对于遭受慢性疼痛的对象,神经可塑性的确定特别有用。本发明人认识到,在大脑中感知和建立了慢性疼痛的存在,并且其通常伴随有大脑中的化学变化。例如,存在N-乙酰

天门冬氨酸的减少和其他大脑代谢物的变化。该化学变化引起了抑郁、焦虑、和/或认知记忆功能的减退。对象的两个BNA之间的比较可以用于识别大脑活动的变化,从而还可以评估这些化学变化。例如,这种评估可以与疼痛刺激结合使用,以确定该对象是慢性疼痛患者或对疼痛刺激具有正常反应。

[0258] 在一些实施方式中,将从在治疗之后获取的神经生理学数据构造的BNA图案与从在治疗之前获取的神经生理学数据构造的BNA图案相比较。这种比较可以用于评估对治疗的反应,并且可选地,评估疗效。除了比较是在同一对象的BNA图案之间而不是在对象的BNA图案和组的基线BNA图案之间,通常,这可以如以上参照图6A至图6D、7A至图7D、和8A至图8D的描述来完成。

[0259] 在一些实施方式中,将在对象执行特殊任务的同时从获取的神经生理学数据构造的BNA图案与从对象不执行特殊任务和/或对象执行另一特殊任务的同时获得的神经生理学数据构造的BNA图案相比较。现在将参照图10A至图10H来描述这些实施方式的代表性实例。

[0260] 图10A至图10H示出了用在工作记忆测试期间从两组对象记录的EEG数据构造的组BNA图案。图10A至图10H中的黑点示出了EEG电极的位置,并且这些BNA图案中的颜色代码与以上定义的相同。在测试期间,组的每个对象都被要求记忆人脸图片(称为“暗示”)。两秒之后,再次将人脸图片(称为“探子”)呈现给对象,并要求对象确定探子与暗示是否匹配。

[0261] 图10A至图10D中示出了第一组的BNA图案。图10A和图10B是在用安慰剂治疗(以下称为安慰剂A)之后构造的一组BNA图案,并且图10C和图10D是在用东莨菪碱治疗后构造的一组BNA图案。第二组的BNA图案在图10E-H中示出,其中,图10E和图10F是在用安慰剂(以下称为安慰剂B)治疗后构造的一组BNA图案,并且图10G和图10H是在用氯胺酮治疗后构造的BNA图案。

[0262] 以上说明了东莨菪碱的效果。氯胺酮被广泛地认可为一般的非巴比妥类麻醉剂,其能够迅速起作用来产生麻醉状态。更具体地,氯胺酮是传统上用于诱导解离麻醉的压克力环烷基胺。已经使用氯胺酮来在健康儿童的择期手术之前诱导麻醉,还在不能耐受全身麻醉的较老对象中诱导麻醉。

[0263] 图10A、图10C、图10E、和图10G的BNA图案从在呈现暗示期间获取的数据被构造,并且本发明人认为其含有关于大脑中的记忆过程的信息(在文献中也称为“编码”)。图10B、图10F、和图10H的BNA图案从呈现试探的期间获取的数据被构造,并且本发明人认为其含有关于大脑中的检索过程的信息。值得注意的是,图10A-H的BNA图案描述了分化活动网络。因此,例如,图10A的BNA图案描述了在安慰剂A和东莨菪碱之间最分化的暗示期间的大脑活动,并且图10B的BNA图案描述了在安慰剂B和氯胺酮之间最分化的暗示期间的大脑活动。

[0264] 如图10A和图10B和10E和图10F所示,在用安慰剂治疗之后,检索期间的BNA图案比记忆期间的BNA图案在秩和大小方面都大得多。在用东莨菪碱和氯胺酮治疗之后,情况不同。东莨菪碱(图10C和图10D)诱发了:(i)额叶和顶叶区域之间的低连通;以及(ii)丰富的补偿中央和额叶活化。氯胺酮(图10G至图10H)诱发了增大的中央和额叶活化,并且减少了右侧化。在BNA图案的额叶-顶叶部分中没有观察到显著变化。

[0265] 在以下的实例部分中提供了对从施用东莨菪碱的对象获取的神经生理学数据的分析的进一步细节(见实例4)。

[0266] 本实施方式的BNA图案比较技术还可以用于诱发大脑功能的改善。在本发明的一些实施方式中,在较高水平的认知测试期间,一般是实时的,为对象构造关联的特定对象BNA图案。可以将构造的BNA图案或者其一些表示呈现给对象,并将其用作反馈。例如,认知动作的结果是,当对象的BNA图案变得与健康组的特征BNA图案更相似时,对象可以使用这种结果对对象的存在作为正反馈。相反,认识动作的结果是,当对象的BNA图案变得与脑障碍组的特征BNA图案更相似时,对象可以使用这种结果对对象的存在作为负反馈。可选且优选地,BNA图案的实施分析结合神经反馈,可以用于使用外部刺激电极实现改善的皮层刺激。

[0267] 本实施方式的BNA图案比较技术还可以用于评估对光疗的反应,以及可选地,光疗的疗效。光疗是指将光能量应用于生物组织,目的是刺激某些生物功能,诸如神经组织愈合和再生过程。可选地,如可以在癌组织的情况下使用的,光疗的更高功率水平可以抑制组织的神经生物功能或者破坏组织。

[0268] 通常,光疗是通过在组织的皮肤或表面处或其下面将光能量照射到对象的组织来完成的。以可见光范围或不可见红外线(IR)范围中的波长进行照射。光疗还可以以连续或脉冲方式,通过应用相干和不相干光能量、激光和非激光光能量、窄和宽带光能量来完成。通常,以通常用毫瓦测量的低功率密度来应用照射能量。在治疗中应用的相对低照射能量称为低级光治疗(LLLT)。已经在CNS的神经系统疾病中建议了LLLT,用于防治和/或修复损伤、症状缓解、减缓疾病恶化、以及校正遗传学异常。特别地,可以在脑血管意外(中风)后使用光疗。

[0269] 本实施方式可以用于评估对光疗、特别是神经系统疾病的LLLT的反应,以及可选地,其疗效。可以通过从在光疗之前、之后、以及可选地期间获取的神经生理学数据构造BNA图案、并将这些BNA图案本身进行比较和/或与上面进一步详细介绍的BNA图案相比较来完成这种评估。

[0270] 本实施方式的BNA图案比较技术还可以用于评估对高压疗法的反应,以及可选地,高压疗法的疗效。高压疗法被指示用于许多医疗状况、治疗目的、以及训练方案。高压疗法可以有助于许多氧依赖症以及运动损伤的治疗。通过高压疗法可以有效治疗的一些疾病包括:脑水肿、颅脑和脊髓损伤、慢性中风、脑卒中后、早期器质性脑综合症、脑干综合症、脑缺血、脑血液循环障碍、和头痛障碍。通常,通过在将高压室保持在环境气压以上的同时,经由闭合电路罩、通风机、或其他装置向用户施用氧气来提供高压室中的治疗。从室外部的供应源向用户提供氧气。对象通过室外的闭合系统胡启,使得室中的环境空气保持小于23.5%的氧气或者不富含氧气。室中的环境还通过室外的源来维持,并且通常通过恒温器来控制。

[0271] 通过从在高压疗法之前、之后、以及优选的期间获取的神经生理学数据构造BNA图案并将这些BNA图案自身进行比较和/或与如上面进一步详细介绍的基线BNA图案相比较,可以完成对高压疗法的反应和/或疗效的评估。

[0272] 可以通过本实施方式的BNA图案比较技术评估的治疗的其他实例包括但不限于:超声波治疗、康复治疗、和神经反馈等、EMG生物反馈、EEG神经反馈、经颅磁刺激(TMS)、以及直接电极模拟(DES)。

[0273] 除了上述的MPH、东莨菪碱、和氯胺酮,BNA图案比较技术还可以用于评估对许多其他类型的药物治疗的反应,以及可选地,其疗效。

[0274] 例如,当对象遭受诸如阿尔茨海默氏症病的神经退行性疾病时,该治疗可以包括使用从以下构成的组选择的药理活性剂:多奈哌齐、毒扁豆碱、他克林、其药学上可接受的酸加成盐、以及任何上述物的组合;当对象遭受诸如亨廷顿氏病的神经退行性疾病时,该治疗可以包括使用从以下构成的组选择的药理活性剂:氟西汀、卡马西平、及其药学上可接受的酸加成盐和组合;当对象遭受诸如帕金森氏病的神经退行性疾病时,该治疗可以包括使用从以下组成的组选择的药理活性剂:金刚烷胺、阿朴吗啡、溴隐亭、左旋多巴、培高利特、罗匹尼罗、司来吉兰、苯海索、阿托品、东莨菪碱、其药学上可接受的酸加成盐、以及任何上述物的组合;以及当对象遭受诸如肌萎缩性侧索硬化(ALS)的神经退行性疾病时,该治疗可以包括使用从以下组成的组选择的药理活性剂:巴氯芬、地西泮、替扎尼定、丹曲林、其药学上可接受的酸加成盐、以及任何上述物的组合。

[0275] 通常,药物治疗可以包括药理活性剂的使用,例如,中枢作用的药物、是特殊CNS活性剂、以及其他神经系统剂,包括但不限于:拟交感神经胺;神经保护和神经再生剂,包括神经营养因子;神经活性氨基酸和肽;神经递质;毒蕈碱型受体激动剂和拮抗剂;抗胆碱酯酶;神经肌肉阻断剂;神经节刺激药物;治疗诸如阿尔茨海默氏症病、亨廷顿氏病、帕金森氏病、和肌萎缩性侧索硬化(ALS)的神经退行性疾病的药剂;抗癫痫药剂;CNS和呼吸兴奋剂;以及选择性地修改CNS功能的药物,包括:麻醉剂,镇痛剂,止吐剂,降压药,脑血管扩张剂,催眠剂和镇静剂,抗焦虑药和镇静剂,精神安定剂,抗菌药物, α 肾上腺素能受体拮抗剂,以及食欲抑制剂。本领域普通技术人员将明白,一些药剂被上述组中的两个和多个所包括。

[0276] 这些药理活性剂的实例包括但不限于:拟交感神经胺(例如,包括沙丁胺醇,安非他明,苄非他明,可尔特罗,拉酮,多巴胺,盐酸多巴胺,多巴酚丁胺,麻黄素,肾上腺素,肾上腺素重酒石酸,丁肾素,盐酸丁肾素,非诺多泮,芬氟拉明,非诺多泮,非诺多泮甲磺酸,羟化苯丙胺,氢溴酸羟苯异丙胺,异丁巴胺,异他林,异丙肾上腺素,异丙肾上腺素盐酸盐,美芬丁胺,硫酸美芬丁胺,间羟异丙肾上腺素,间羟胺,重酒石酸间羟胺,甲氧明,美沙明盐酸盐,米多君,降肾上腺素,重酒石酸去甲肾上腺素,苯二甲吗啉,苯甲吗啉,苯丁胺,苯肾上腺素,苯福林盐酸盐,乙胺,苯丙醇胺,普瑞特罗,六氢脱氧麻黄碱,羟苄羟麻黄碱,间羟叔丁肾上腺素,硫酸叔丁喘宁,以及酪胺);神经保护和神经再生剂(例如,兴奋性氨基酸受体拮抗剂和神经营养因子,例如,脑源性神经营养因子,睫状神经营养因子,以及神经生长因子,神经营养激素(NT)3(NT3),NT4和NT5);神经活性的氨基酸和肽(例如, γ -氨基丁酸(GABA)、甘氨酸, β 丙氨酸,牛磺酸,谷氨酸,并且神经活性肽包括缓激肽,胰激肽,des-Arg.sup.9-缓激肽,des-Arg.sup.10-胰激肽,des-Arg.sup.9-[Leu.sup.8]-缓激肽,[D-Phe.sup.7]-缓激肽,HOE 140,神经肽Y,脑啡肽和相关的阿片肽,诸如Met.sup.5-脑啡肽,Leu.sup.5-脑啡肽, α -, β -,和 γ -内啡肽, α -和 β -新内啡肽,以及强啡肽;神经递质(例如,GABA(γ -氨基丁酸),甘氨酸,谷氨酸,乙酰胆碱,多巴胺,肾上腺素,5-羟色胺,物质P,五羟色胺,脑啡肽以及上述的相关阿片肽,以及儿茶酚胺;毒蕈碱型受体激动剂和拮抗剂(例如,胆碱酯,诸如乙酰胆碱,乙酰甲胆碱,氨甲酰胆碱,胆碱(氨基甲酰甲基胆碱),胆碱氯化物;拟胆碱的天然生物碱及其合成类似物,包括槟榔碱,毛果芸香碱,毒蕈碱,McN-A-343,和氧化震颤素。毒蕈碱受体拮抗剂通常是颠茄生物碱或者其半合成或合成的类似物,诸如东莨菪碱,阿托品,后马托品,后马托品溴甲烷,异丙托溴铵,乙胺太林,甲基东莨菪碱和噻托溴铵;抗胆碱酯酶(例如,阿伯农,安贝氯铵,癸二胺苯酯,地美溴铵,碘磷灵,氯化腾喜龙,氯化滕西隆,新斯的明,溴

化新斯的明,新斯的明硫酸二甲酯,毒扁豆碱,水杨酸毒扁豆碱,吡啶斯的明,以及溴吡斯);神经肌肉阻断剂和神经节阻断药(例如,Dicholine酯(例如,琥珀酰胆碱),苄基异喹啉(d-筒箭毒碱,阿曲库铵,多库铵,多库铵)和多库铵,罗库溴铵,维库溴铵),六甲铵,咪噻吩,和梅坎米胺;治疗神经退行性疾病的药剂(例如,用于治疗阿尔茨海默氏症病的活性及,诸如,多奈哌齐,盐酸多奈哌齐,毒扁豆碱,水杨酸毒扁豆碱,他克林和盐酸他克林,用于治疗亨廷顿氏病的活性剂,诸如但不限于,氟西汀和卡马西平,抗帕金森病药物,诸如但不限于,金刚烷胺,阿朴吗啡,溴隐亭,左旋多巴(特别是左旋多巴/卡比多巴组合),培高利特,罗匹尼罗,司来吉兰,苯海索,苯海索盐酸盐,以及抗胆碱能药物;以及用于治疗ALS的药剂,诸如但不限于,解痉药(抗痉挛)剂,例如,巴氯芬,地西泮,替扎尼定,丹曲林);抗癫痫药剂(例如,抗惊厥(抗惊厥)药物,诸如,乙酰唑胺,卡马西平,氯硝西泮,氯氮,乙琥胺,乙苯妥英,非氨酯,加巴喷丁,拉莫三嗪,美芬妥英,普罗米那,苯妥英,苯巴比妥,扑痫酮,三甲双酮,氨己烯酸,以及用于大量适应症(包括焦虑,失眠,恶心)的苯二氮卓类药物);以及CNS和呼吸兴奋剂(例如,诸如咖啡因和茶碱的黄嘌呤;安非他明,诸如安非他明,苄非他明盐酸盐,右旋,右旋硫酸,左旋苯丙胺,盐酸左旋苯丙胺,甲基苯丙胺,以及盐酸甲基苯丙胺;以及杂项兴奋剂,诸如哌醋甲酯,盐酸哌酸甲酯,莫达非尼,匹莫林,西布曲明,以及盐酸西布曲明)。

[0277] 还考虑了选择性的修改CNS功能的药物。这些包括但不限于:诸如氯胺酮的麻醉剂药剂;麻醉性的镇痛药,诸如阿芬太尼,丁丙诺啡,布托啡诺,可待因,二氢可待因,芬太尼,氢可酮,氢吗啡酮,左啡诺,哌替啶,美沙酮,吗啡,纳布啡,羟考酮,羟吗啡酮,喷他佐辛,右丙氧芬,舒芬太尼,曲马多;非阿片类镇痛药,诸如阿扎丙宗,依托度酸,苯海拉明,吡哌美辛,氯脂醒,甲芬那酸,奥沙普秦,保泰松,吡罗昔康,托美丁;止吐药,诸如例如氯丙嗪,西沙必利,多潘立酮,格拉司琼,甲氧氯普胺,昂丹司琼,奋乃静,丙氯拉嗪,异丙嗪,硫乙拉嗪,三氟丙嗪;抗高血压药,诸如阿可乐宁,可乐定,胍法辛,胍那苄;脑血管扩张药,诸如长春胺,萘呋胺草酸盐,罂粟碱,烟酸;催眠药剂和镇静药,诸如氯美噻唑,炔己蚁胺,依托咪酯,格鲁米特,甲丙氨酯,甲乙哌酮,唑吡坦,巴比妥类(例如,异戊巴比妥,烯丙异丙巴比妥,仲丁比妥,布他比妥,甲苯比妥,美索比妥,戊巴比妥,苯巴比妥,司可巴比妥,戊硫代巴比妥);抗焦虑药和安神药(如苯二氮)(例如,阿普唑仑,溴替唑仑,甲氨二氮,氯巴占,氯硝西泮,氯拉酸,地莫西泮,地西泮,艾司唑仑,氟马西尼,氟西泮,哈拉西泮,劳拉西泮,咪达唑仑,硝西泮,去甲西泮,奥沙西泮,普拉西泮,夸西泮,替马西泮,三唑仑),丁螺环酮,氟哌利多;安定药剂,包括抗抑郁药物,抗躁狂药物,安定药药剂,其中,抗抑郁药物包括(a)三环抗抑郁药,诸如阿莫沙平,阿密替林,氯米帕明,地昔帕明,多塞平,丙米嗪,马普替林,去甲替林,普罗替林,曲米帕明,(b) 5-羟色胺再吸收抑制剂西酞普兰,氟西汀,氟伏沙明,帕罗西汀,舍曲林,文拉法辛,(c) 单胺氧化酶抑制剂,例如苯乙肼,反苯环丙胺,(-)-丙炔苯丙胺,以及(d) 其他,诸如安非他酮,奈法唑酮,曲唑酮文拉法辛的“非典型”抗抑郁药,以及抗狂躁和抗精神病药剂,包括:(a) 吩噻嗪,诸如醋奋乃静,醋奋乃静顺丁烯二酯,氯丙嗪,氯丙嗪盐酸盐,氟奋乃静,氟奋乃静盐酸盐,氟奋乃静庚酸盐,氟奋乃静癸酸,美索达嗪,美索达嗪氯地平,奋乃静,硫利达嗪,硫利达嗪盐酸盐,三氟拉嗪,盐酸三氟拉嗪,(b) 噻吨,诸如氯普噻吨,替沃噻吨,替沃噻吨盐酸盐,以及(c) 其他的杂环药物,诸如,卡马西平,氯氮平,氟哌利多,氟哌啶醇,氟哌啶醇癸酸,洛沙平琥珀酸,吗茆酮,吗茆酮盐酸盐,奥氮平,匹莫齐特,喹硫平,利培酮,舍吡啶;抗胆碱药,诸如阿托品,东莨菪碱,胃长宁;抗菌药物,诸如(a) 四环类抗生

素和相关化合物(金霉素,土霉素,地美环素,美他环素,多西环素,罗利环素), (b) 大环内酯类抗生素,例如红霉素,克拉霉素,阿奇霉素, (c) 链霉素杀阳菌素抗生素,例如奎奴普丁和达福普汀, (d) β 内酰胺抗生素,包括青霉素(例如,青霉素G,青霉素VK),反葡萄球菌的青霉素(例如,氯唑西林,双氯西林,萘夫西林,苯唑西林),扩展频谱青霉素(例如,氨基青霉素,例如氨苄西林和阿莫西林氨;以及抗假单胞菌青霉素,例如羧苄青霉素),以及头孢菌素(例如,头孢羟氨苄,头孢吡肟,头孢氨苄,头孢唑林,头孢西丁,头孢替坦,头孢呋辛,头孢噻肟,头孢他啶,头孢曲松钠),以及碳青霉烯类,诸如亚胺培南,美罗培南,氨曲南, (e) 氨基糖苷类抗生素,例如链霉素,庆大霉素,妥布霉素,阿米卡星,新霉素, (f) 糖肽类抗生素,例如万古霉素,替考拉宁; (g) 氨基磺胺抗生素,例如磺胺醋酰,磺胺苯酰,磺胺嘧啶,磺胺多辛,磺胺甲噁啶,磺胺二甲噁啶,磺胺甲二唑,磺胺甲噁唑, (h) 喹诺酮抗生素,例如环丙沙星,萘啶酸,氧氟沙星; (i) 抗分支杆菌的,如异烟肼,利福平,利福布汀,乙胺丁醇,吡嗪酰胺,乙硫异烟胺,氨基的水杨酸的,环丝氨酸, (j) 系统的抗真菌剂,例如伊曲康唑,酮康唑,氟康唑,二性霉素B, (k) 抗病毒药,例如阿昔洛韦,泛昔洛韦,更昔洛韦,碘苷,索立夫定,曲氟尿苷,万乃洛韦,阿糖腺苷,去羟肌苷,司他夫定,扎西他滨,齐多夫定,金刚烷胺,干扰素(IFN) α , 利巴韦林和金刚乙胺,以及 (l) 各种的抗菌药物,诸如氯霉素,壮观霉素,多粘菌素B(黏菌素),杆菌肽; α 拟肾上腺素药受体拮抗剂,例如多沙唑啉,吲哚拉明,酚苄明,酚妥拉明,哌唑嗪,妥拉唑林,特拉唑嗪,曲马唑嗪,育亨宾;以及食欲抑制药,诸如苯丙胺,右旋苯丙胺,右旋苯丙胺硫酸盐,安非拉酮盐酸盐,马吲哚,脱氧麻黄碱盐酸盐,芬特明,芬特明盐酸盐。

[0278] 根据本发明一些实施方式的方面,提供了一种用于分析神经生理学数据的系统。该系统包括数据处理器,例如,专用电路或通用计算机,配置为接收神经生理学数据,并执行这里描述的至少一些操作。

[0279] 在这里使用的术语“大约”是指 $\pm 10\%$ 。

[0280] 这里使用的词“示例性”意思是“用作例子、实例、或例证”。描述为“示例性”的任何实施方式都不必理解为比其他实施方式有利或优选和/或排除合并其他实施方式的特征。

[0281] 这里使用的词“可选地”意思是“在一些实施方式中提供并且在其他实施方式中不提供”。除非这种特征冲突,本发明的任何特殊实施方式都可以包括多个“可选的”特征。

[0282] 术语“包括”、“包含”、“含有”、“具有”及其结合的意思是“包括但不限于”。

[0283] 术语“由...组成”的意思是“包括并且限于”。

[0284] 术语“主要由...组成”的意思是,组成、方法、和结构可以包括另外的要素、步骤、和/或部分,但只有该另外的要素、步骤、和/或方法不实质上改变所要求的组成、方法、或结构的基本和新颖性特征。

[0285] 如这里使用的,除非文章中另有清楚指示,单数形式的“一个”、“该”包括复数参考。例如,术语“化合物”或“至少一个化合物”可以包括多个化合物,包括其混合物。

[0286] 通篇在该申请中,本发明的各实施方式可以以范围格式来呈现。应当理解,范围格式的说明书仅仅是为了方便和简洁,并不应理解为对本发明的范围的不灵活的限制。因此,应当认为对于范围的描述已经具体公开了所有可能的子范围以及该范围中的单个数值。例如,诸如从1至6的范围的描述应用理解为寂静具体公开了从1至3,从1至4,从1至5,从2至4,从2至6,从3至6等的子范围以及该范围中的单个数值,例如,1、2、3、4、5、和6。这是适用的,与范围宽度无关。

[0287] 每当在文中指示数值范围时,其意思是包括该指示的范围中的任何引用数值(小数或整数)。短语第一指示数和第二指示数“...之间的范围”以及“从”第一指示数“到”第二指示数的“范围”在这里是互换地使用的,意味着包括第一和第二指示数以及其间的所有小数和整数。

[0288] 应当理解,为了清楚而在单独实施方式中描述的本发明的特定特征还可以在单个实施方式的组合中提供。相反,为了清楚而在单个实施方式的上下文中描述的本发明的各特征,也可以单独地或者以任何适当的子组合或者像本发明其他所述的实施方式那样适当的提供。在各实施方式的上下文中描述的特定特征不应认为是这些实施方式的必要特征,除非该实施方式没有这些元件无效。

[0289] 在以上描述并在后面的权利要求部分中要求的本发明的各实施方式 and 方面在以下的实例中可以找到试验支持。

[0290] 实例

[0291] 现在参照以下的实施方式,其与上述说明书一起以非限制方式说明本发明的实施方式。

[0292] 实例1

[0293] ADHD对象的BNA图案

[0294] ADHD是特征为不专注、多动症、和冲动的常见发展缺陷。在经诊断患有ADHD的孩子中,症状常常继续存在到成年期里。虽然临床表现形式可能会随着成熟、冲动而改变,但是对情景需求的反应的表现行为的不足,仍然是成年人的障碍的主导行为特征。本发明人的发明人认识到,在ADHD对象中,缺乏抑制控制,这暗示反应抑制还调停潜在ADHD症状的其他功能性短缺。用于评估反应抑制的最广泛使用的范例是Go/No-go test (Liddle et al., 2001; Bokura, 2001; Garavan et al., 这是需要对象对基线和异常值刺激进行快速反应的范例。

[0295] 已经使用了本实施方式的技术来分析一组ADHD对象和一组匹配的控制对象对听觉Go/No-go task的ERP反应。

[0296] 方法

[0297] 对象

[0298] 两种性别的经诊断患有合并亚型ADHD的十三名成年人以及与十三个年龄和性别匹配的控制者参加了研究。全部都用右手,并且据报道,有正常听觉和正常的或校正-正常的视觉。从以色列的Raombam Health Care Campus的Neuro-Cognitive Unit招收了ADHD对象。九个从幼年起诊断出患有ADHD。控制者是来自Technion-Israel Institute of Technology的学生志愿者。所有对象都经历全面的神经病学的和神经心理的评估。根据Conners Adult ADHD Rating Scales (Murphy and Adler, 2004) 的译本, ADHD对象符合DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 第4版; Association, 2000) 标准和ADHD症状。在Raven的渐进矩阵分数方面, ADHD组与正常组并无不同。排除了有共同病态障碍 (诸如抑郁、焦虑症、物质滥用、和无学习能力) 的对象。十三个ADHD对象中的六个被报道用常规哌酸甲酯疗法。在最少24小时的药物治疗失败后对所有对象进行评估。在参加研究之前, 协议被涉及受试人试验的Rambam公共机构的审查委员会 (Helsinki Committee, 赫尔辛基委员会) 批准, 并且所有的参与者签署一个知情同意书。

[0299] 从波士顿的马萨诸塞州综合医院 (MGH) 招收另外15个对象的ADHD组。这些对象根据DSM-IV TR标准都经诊断患有ADHD,DSM-IV TR标准建立于与专家工作人员精神病学专家的临床访谈。对于该另外的组,还执行临床总体印象量表 (CGI-S)、儿童注意缺陷多动障碍调查员症状评定量表 (AISRS) 和ADHD评定量表 (ADHD-RS) (Guy1976, Spencer 2004)。

[0300] 除非另有说明,应当将对ADHD组的引用理解为对从Rambam Health Care Campus招收的ADHD对象的引用,并且将对另外的ADHD组的引用理解为对从马萨诸塞州综合医院招收的ADHD对象的引用。

[0301] 刺激

[0302] 刺激由1000和2000Hz 40毫秒的持续时间纯音组成,以矩形包络在60dB以双耳声的方式呈现。Go试验 (2000Hz 音调) 存在于80%的试验中,并且要求对象响应于该音调尽可能快地按下按钮。No-go试验 (1000Hz) 存在于剩下的20%的试验中,并且要求对象克制不要响应。刺激是伪随机地出现的,并且刺激之间的时间间隔在1000和2000ms之间随机变化。在10个试验实践块之后,对象被呈现了五个记录块,各自包括200次试验。要求对象使用右手的食指按下按钮作为响应。

[0303] 实验程序

[0304] 使用9mm的银磁盘电极来记录ERP,银磁盘电极填充有传导凝胶,并通过在位置Fp2,F7,F3,Fz,F4,F8,T3,C3,Cz,C4,T4,T5,P3,Pz,P4,T6,O1,O2以及左右乳突骨 (A1和A2) 的共21个点的火棉胶附着到头皮。通过将所有EEG电极引用到下巴的中心并且将左臂上的电极接地来记录活动 (Geograph IV Biologic Systems Corp., IL, USA)。在左眼下面的称为Fz的电极用于记录眼球运动 (EOG)。每个电极的阻抗维持低于5k Ω 。来自EEG ($\times 100,000$) 和EOG ($\times 20,000$) 的电位被放大,以256样本/秒的速度用12位的A/D转换器数字化,被滤波 (0.1-100Hz, 6dB/八度斜度) 并存储用于离线分析。

[0305] 执行该任务的对象依靠在隔音室中的可调扶椅中,收听通过耳机呈现的听觉刺激,并用其右手的按钮盒进行响应。要求对象避免眼球运动并尽可能地眨眼,并且在任务执行期间保持他们前面的定点的凝视。

[0306] 数据处理-概述

[0307] 图11是说明根据本发明一些实施方式的在本实例中采用的方法的方案。在图11中,蓝色箭头标记用于组网络识别的计算操作,并且红色箭头标记用于单个对象评估的计算操作。

[0308] 对于组网络识别和单个对象评估,最初都对个体执行预处理和伪迹排除、带通、离散化和正态化。

[0309] 对于第一ADHD组、另外的ADHD组、和控制组中的每个,组合真格组的活动峰值,将其投射到三维特征空间 (时间,频率,位置) 上,并进行处理,以提取大脑图案的数据酷并构造组BNA图案。所构造的BNA图案有区别地表示各组的特征,因此便于组网络识别。

[0310] 还通过单独处理每个个体对象来构造个体对象的BNA图案。处理每个这种个体对象的活动峰值,已形成特定对象BNA图案,然后将其与组BNA图案相比较。这允许每个个体对象到每个组的分级分类。BNA图案比较进一步允许对象评估和与行为措施的关联。

[0311] 现在将详细描述如上所述的数据处理。

[0312] ERP波形分析

[0313] 在音调起效前300ms开始直到音调起效后1000ms的时期,通过分割离线处理连续的个体记录(图11,预处理)。在基于盲源分离的眼球运动校正之后,使用独立的成分分析根据刺激类型(Go和No-Go)对这些记录选择性地取平均(例如,见Makeig et al.,1996)。在平均中,只包括与正确的反应相关且没有过多($<100\mu\text{V}$)的点活动的No-go时期。在平均之后,数据被带通滤波(带0.5Hz至30Hz带通滤波器的IIR矩形滤波器)。在该研究中不包括Go时期。

[0314] 为了将EEG活动分离成基本的公知大脑过程,然后将每个电极渗入到重叠的频带中(Klimesch,1999;Basar et al.,2001)。如下定义频带: δ 段(1Hz至4Hz), θ 段(3Hz至8Hz), α 段(7Hz至13Hz),低 β 段(12Hz至18Hz), β 段(17Hz至23Hz),以及高 β 段(22Hz至30Hz)。在下一分析阶段使用所有的重叠频带,因此不会发生信息丢失。图11示出了响应于ADHD对象的No-go刺激的单个电极平均活动的带通阶段的实例。

[0315] 数据换算:离散化和正态化

[0316] 在波形分析之后,将活动换算成描述了每个频带的所有波形的本地极值的一组离散点。由于波形峰值附近的波形的近对称性,每个本地波形都这样换算成一对数,表示负和正峰值的延迟时间和波幅(图11,离散化)。

[0317] 在离散化之后,表示每个频带的每个节点的活动的对象内峰值被Z-分数正态化,以便以下方式使对象和频率标准化(图11,正态化):对于每个电极且在每个频带内,仅基于最大点和最小点来计算Z-分数。对于每个对象,每个频带中的所有电极的所有Z-分数然后被组合在一起。选择通过了预定阈值(Z-分数阈值)的本地正和负峰值的Z-分数,并且使用其对应的延迟时间和波幅作为输入用于网络分析。除了补偿阻抗差之外,正态化还有助于消音。

[0318] 采用了多个Z-分数阈值:取Z-分数点的前40%用于 δ 频带,取Z-分数点的前18.2%用于 θ 频带,取Z-分数点的前10%用于 α 频带,取Z-分数点的前6.7%用于低 β 频带,取Z-分数点的前5%用于 β 频带,并且取Z-分数点的前3.8%用于高 β 频带。

[0319] 网络分析

[0320] 在数据换算之后,将每个试验组中的所有对象的整个测试相关的活动看作三维空间(时间(峰值延迟)、频率、和电极(位置))中的一组离散点。图11为来自控制组的3个对象示出了这个概念,各自都用不同的颜色表示(网络分析,右窗口)。通过了Z-分数阈值的点在全有或全无的基础上投射到特征空间。在本实例中,保持每个点的具体幅度水平用于稍后的阶段,但是不被包括作为单独的维度。然而,至少在本发明的一些实施方式中,还考虑了使用4维空间,其中,另外的维度是幅度。

[0321] 在该3D空间中,对象子组中的单个普遍的活动事件(任何频带中的负峰值或正峰值)表现为紧密地分布的离散点的集群。使用给定维度中的这种集群的宽度来定义该维度变量的活动窗口大小。例如,时间维度中的集群的宽度用于描述延迟范围,在该延迟范围内,事件可能在对象中发生。因此,在定义的频带内且在定义的延迟范围内,在一小组的相邻电极中,每个集群都表示对对象子组共同的活动。将这种集群的时间序列看作网络活动的时空图案。本实例的网络分析的目标是提取在对象中一致的这些活动图案以及试图揭示表示了每个对象组的特征的独特图案以及普遍的结点连接。

[0322] 在时间维度中,单个集群表示在时间窗中发生的整体事件。该窗口被窄化,以排除

明显的异常值并限制延迟的允许范围。对于序列中的每个事件,一系列这样的整体事件描述了具有固定时间窗的不断变化的时空图案。为了保持对象的事件之间的时间关系,使用以下过程对每个试验组实施图案提取,以下过程使用了基于密度的集群方法(图11,网络分析)。

[0323] 最初,对于每个频带,使用具有预定和固定窗口大小的运行窗口,定位时域中的单一活动(正峰值和负峰值)的集群。使用可调对象阈值参数的阈值化被用于丢弃未携带最小数量的对象的集群。在本实例中,集群中的对象的最小数量最初设置为11,并且在此后也适用。对于剩余的集群,将初始预定窗口变窄到满足对象阈值的最小宽度。然后,对于在每个可能的集群对中出现的所有对象,计算两个整体事件的出现之间的延迟差(包括零差)。然后检查这些差的范围:如果发现在预定窗口中含有对象阈值允许的足够数量的差(在本实例中,10个以上的差),则接受该事件对作为满足变异性约束的所有对象共同的“对图案”。

[0324] 对图案包括二维位置的两个同步事件或者相同或不同位置的两个连续事件。这种对图案形成基本的时空单位。

[0325] 然后,链接具有共同单一活动的单位时空图案,以形成两个以上的单一活动的复杂图案。通过参与两个附加图案的两组对象的横截面确定共享新图案的对象组。所得到的不满足对象阈值的三个单位图案被丢弃。以类似的方式构造具有三个以上的单位的图案。最终,去除多余的图案,使得对于每个试验组,都揭示了单个多位置图案的最小集合。每个剩余的图案都定义了同步网络,该同步网络含有在阶段性的附加处理后还存在的最大节点数。

[0326] 图11(见网络分析)论证了网络分析对离散数据点集合的影响。已经将原始3D空间中的离散数据点的整个集合缩减成参与所提取的图案的集合的点的较小子集(为了论证的目的,在该情况下,仅为3个对象)。值得注意的是,虽然在网络分析之前看起来有多个潜在集群,但是只有少量仍然存在。图11中的两个黄色箭头标记由所有三个对象共享的两个这种集群。值得注意的是,对于集群中的所有对象而言,两个集群之间的时间关系(x轴距离)是类似的。在以下的图12中示出,这些集群还参与控制图案,由控制组中的所有13个对象共享。

[0327] 除了揭示表示给定组的特征的网络活动,本实例的网络分析的另一目标是识别区分组的网络活动。因此,对于每个提取的图案,为两个组都找到其中出现了图案的对象的数量。这两个数量之间的差在以下称为图案的分化水平。为了识别区分图案,采用了阈值化过程。具体地,只有通过了分化水平阈值12的图案被接受作为区分图案,而所有其他图案都被拒绝。区分图案被分配了组-对象值,被定义为为其识别了区分图案的各组中的对象数量。

[0328] 分类

[0329] 如下所述,使用k折交叉验证算法来执行未分类对象的分类。由于该研究中的所有对象都是被预分类的,因此每个对象又都从其组被去除,并被看作是新的、未分类的对象。然后对两个组重新执行上述BNA图案分析,并且如上所述识别区分图案。因此,所识别的区分图案不包括单个对象。

[0330] 对于两个组中的所提取的区分图案中的每个,基于对的几个属性,将权重指数(WI)给予所有参与的基本时空单位(对-图案)。通过参与对的对象数量、对-图案的分化水平、以及压缩的时间窗的宽度来确定WI(窗口越窄,权重越大)。

[0331] 通过计算个体对象的电极活动和每个区分图案的活动要求之间的相似性,将个体对象分类到两组中的一个。该相似性称为相似性指数(SI)。在三个不同方面对每个参与的对-图案进行比较:连接性、同步化、和幅度,从而分别计算三个相似性指数:SI_c、SI_s、和SI_a。

[0332] 如果对-图案适用于所有被测对象(即,对象的电极活动满足对-图案的约束集),则该对-图案的SI_c为1,否则,为0。为了评估SI_c为1的所有对-图案的SI_s,对于两个区域中的每个,都将个体对象的离散活动点的时间与组对-图案的活动时间的平均值和SD相比较。通过比较活动点的幅度,以类似的方式来评价对的SI_a。通过将组的所有图案中的所有对的乘积WI • SI取平均来计算个体对象到每个组的总体分类分数。对于每个相似性指数单独计算该分类分数,使得计算了三个分类分数:连接性分数、同步性分数、和幅度分数数。个体对象被分类到对象为其实现了较高的分类分数的组。对于这三个分数中的每个来进行该分类(表1)。

[0333] 最后,将被测对象的SI分数与ADHD组和控制组之间的差作为他/她的ADHD指数的估计值。定义了三个这种ADHD指数,每个相似性分数一个。使用这三个量化的ADHD指数来确定本实施方式的方法的能力,以基于测试对象的大脑活动,通过使行为措施与独立的衍生行为分数相关,来预测测试对象的行为措施(图16)。

[0334] 异常值去除

[0335] 在本实例中采用的另外计算操作包括自动识别组中的异常值。使用该操作的优点在于,其有助于进一步窄化时间窗,因此允许图案扩展到大脑中的更多位置。使用以下的过程来自动识别控制组和ADHD组中的异常值。对于每个对象,计算上述三个ADHD指数。然后,在每个组内分别计算每个ADHD指数的平均值和标准差(SD)。将其中所有三个ADHD指数都在平均值±2SD范围外的对象识别为异常值。在异常值去除(每组一个)之后,对细化的(核心)组重复网络分析。基于从核心组揭示的图案,重复所有对象(包括异常值)的分类。以下的图14-16示出的结果涉及核心组。

[0336] 对于对象的额外组,过程类似。简要地,在多个区域、频率、和时标收集64-电极EEG数据。预处理的EEG数据被带通滤波成重叠的生理学频带,被戳记并平均成ERP。对于每个段,将数据减少成一组离散点,以表示本地极值。对于每个状况,该算法搜索对象的同步峰值延迟。然后,识别峰值对-图案,使得峰值间的间隔在对象中也同步。还识别3个或以上峰值的更复杂的图案,直到出现了状态唯一的多占时空图案或多个图案。然后使用最显著的图案作为相对极。对于每个状况,对象然后被分配了相似性指数,该相似性指数量化了个体BNA图案与每个极相关的程度。

[0337] 结果

[0338] 控制组活动的网络分析

[0339] 通过本实施方式的BNA图案分析,自动揭示了区分控制组No-go活动和ADHD组No-go活动的电极活动图案。这些区分图案以下称为控制图案。

[0340] 图12中给出了控制图案的实例。该控制图案涉及主要右半球前额-中央-顶叶电极的集合(在图12的中心的头皮上的分布),具有δ频率主导。大脑图像呈现了参与图案的电极头皮上的位置。对于每个电极(为了清楚表述起见,在图12中省略了一个),给出了复合面板,其描述了控制组(左)和ADHD组(右)中的对象的个体活动(前两个面板)和活动的时间运

行总平均(后两个面板)。

[0341] 在复合面板的上部中心,显示了电极活动的频带。对于每个组,上彩色面板具有13行,一个对象一行。在每行中,对于所记录的时期的持续时间,对象的非正规化平均活动由颜色代码表示,蓝色是极度负并且红色是极度正。上面板中的垂直行表示图案中的电极活动的最小(左)和最大(右)延迟限制。界定正活动的时间段用红色表示,并且界定负活动的时间段用蓝色表示。点表示通过该对象的图案的时间段中的Z-分数幅度阈值的活动的正(红色)或负(蓝色)峰值。

[0342] 所有参与的对象的时间段边界内的峰值活动延迟(ms)的均值和标准差存在于上面板下面的括号中,电极Fz的面板中的白色箭头标记被自动选择作为异常值的单个控制对象的活动峰值(见文本)。电极C3的面板中的蓝色箭头和红色箭头分别标记总平均活动中的N100成分和P300成分。

[0343] 如果对象峰值出现在参与图案的所有电极的所有时间窗中,则宣布该对象满足整个图案。在所有控制图案是都发现了图12中给出的图案($N=13$)。因此,该图案的组对象值为13。只有一个ADHD对象满足该图案的一套完整要求,导致图案分化水平为 $13-1=12$ 。

[0344] 对于每个时间/对象矩形,计算离散但非正规化的活动幅度的总平均值(彩色面板下面的窄矩形)。所得到的轨迹因此近似了在该位置的对应频率的组的平均ERP。该轨迹表明大多数参与的电极的主要单元活动为其后为突出的P300成分(用同一轨道中的红色箭头标记的峰值)的大的N100成分(用电极C3的总平均面板中的蓝色箭头标记的峰值)。

[0345] 提取并分析网络的所有连接的对-图案中的两个事件的单个对象延迟,以识别是从单个源蔓延的活动的多点头皮表示的网络。在最显著的控制图案网络中涉及193个这种对,平均延迟差(ΔLs)在0.3-240ms的范围内。平均值之间的非参数配对测试(Wilcoxon符号阶测试)发现了193个 ΔLs 的75.3%与零显著不同($p<0.05$)。这些包括带大约200ms的 ΔLs 的89对,其再次可以被理解为表示与N100和P300成分有关的一个所进行的深刻产生事件的大范围头皮表现形式。然而,即使在仅考虑具有时间上相邻的事件的104个对-图案时,发现59%的平均延迟差与零显著不同。ADHD最显著网络的类似检查和测试(这一个具有293个对)也发现182个 $\Delta Ls<\pm 65$ 的59%与零显著不同。

[0346] 在来自ADHD组中的各电极总平均值中,N100和P300成分明显较弱。这是由相比于控制对象在ADHD对象中减小的个体ERP幅度和高延迟变异性导致的。该高变异性的后果是,尽管有多个ADHD对象具有高峰值幅度的事实,但是它们的延迟并未落入控制图案的时间约束中。除了图12中示出的图案,在 δ 频带中还表示了其他提取的图案中的大部分活动(75%的区域)。

[0347] 图12中的白色箭头标记了被自动识别为异常值的控制对象的峰值活动点。该对象的后活动(电极P3、Pz、和P4)的特征用相比于其余的控制组的较小的幅度来表示。另外,在参与图案的所有电极中,异常值的峰值活动的延迟比剩余组的延迟短。然而,在这方面,如下面进一步描述的,这并不证明将ADHD组特征化的整个网络活动。

[0348] ADHD组活动的网络分析

[0349] 可选地且优选地,通过BNA图案分析,还自动揭示了最好地将ADHD组No-go活动和控制组的进行区分的电极活动的图案。这些区分图案在这里被称为ADHD图案。

[0350] 在图13中示出了ADHD图案的实例。在图13中给出的格式与图12相同。在电极C3的

面板中的白色箭头标记被自动选择作为异常值的单个ADHD对象的活动峰值。

[0351] 如果活动峰值出现在参与图案的所有电极的所有时间窗中,则给定对象被宣布满足整个图案。在所有ADHD对象(N=13)中以及仅在一个控制对象中,发现了图13中给出的带 θ 和 α 频带主导的图案。因此,该图案的组对象值为13且图案分化水平为 $13-1=12$ 。

[0352] 参与图案的具体频率中的ADHD对象的总平均活动在参与该图案的所有电极中揭示了150ms-170ms之间的大的负成分,相比于控制活动较大,可能表明ADHD组中的增强的N200成分。这里,同样,多个参与电极中的峰值活动延迟有大搞30ms的显著不同。

[0353] 图13中的白色箭头标记自动被识别为异常值的ADHD对象的峰值活动点。不同于控制组异常值,该异常值仅是满足控制图案的所有约束的ADHD对象(图12)。在所有进一步的分析中,两个异常值对象(一个控制对象和一个ADHD对象)从这里被移除。异常值的自动去除能够检测更好地描述了核心组中的BNA图案的细化图案。

[0354] 图12和13中给出的图案是在所有参与位置自动揭示的单一事件的实例。在本实例中,如下面将详细描述,还分析共享区分图案的不同组之间的连接性。

[0355] 在图14A和14B中,分别给出了在异常值去除之后控制组和ADHD组的两个区分BNA图案。节点标记了参与图案的单一事件。节点的位置表示其中发生了事件的电极,并且节点的颜色表示活动的频带(红颜色代码记 δ 段,绿颜色代码记 θ 段,并且黄颜色代码记 α 段)。通过连接两个区域的线来表示包括各图案的区域对之间的连接性。两个区域之间的连接线的宽度表示分配给各连接的WI。因此,粗的线指向通过该线连接的两个区域之间的强连接性。

[0356] 值得注意的是,活动的电极位置和频率的子集包括与异常值去除之前的图案相像的图案(分别将图14A-B与图12和13的中央面板相比较)。然而,去除分别在ADHD和控制组的活性网络中添加了3和5个节点。从细化的核心组中发现了从更同质BNA图案产生的节点的添加。组图案的网络连接性揭示了控制组的右半球中的强额后网络(图14A)以及ADHD组中的有些微弱且较不丰富的网络(图14B)。

[0357] 分类和与行为的相关性

[0358] 在图15A至图15F的实例中,示出了基于为ADHD和控制组发现的区分图案的集合,将新的对象分类为ADHD或控制。图15A示出了控制组中的最具特色的图案和网络连接性,排除了待被分类的控制对象(图15C和图15D给出了其网络活动)。图15B示出了ADHD组的最具特色的图案,排除了被测ADHD对象(图15E和图15F给出了其网络活动)。图15C-D分别示出了对控制组图案和ADHD组图案的被测控制对象的网络连接性。图15E和图15F分别示出了控制组图案和ADHD组图案的被测ADHD对象的网络连接性。图15A和图15B中的线宽度格式与图14A和图14B中相同。正如通过计算图案中的每个对的对-图案相似性测量所确定的(为每个电极对计算的Sc,该电极对的WI在组图案的次数),图15C至图15F的两个节点之间的连接线的宽度表示对象的连接性与两个母组的相似性。粗的线表示与组图案高度相似的连接性。出现在组图案中但是没有出现在被测对象的图案中的线表示对应的对不存在与单个对象的活动中。节点颜色与图14A和图14B中相同。

[0359] 值得注意的是,在图15A和图15B中,被排除的对象并不是在该阶段之前被去除的两个异常值。

[0360] 如图15C和15F所示,被测控制对象的活动的控制图案(图15C)和被测ADHD对象的活动的ADHD图案(图15F)有强有力的表现。如图15D和15E所示,然而,在两个被测对象中,电

极活动并不引起相对组图案的强烈表达。基于与为该组提取的每个图案的相似性水平,将单个对象分类到组。

[0361] 以下的表1概述了分类结果。连接性和基于同步的分类产生了84%的灵敏度(13个ADHD对象中的11个被归为此类)和92%的特异性(13个控制对象中的12个被分类为非-ADHD),而基于幅度的分类给出了84%的灵敏度和76%的特异性。

[0362] 表1

[0363]

测量	组平均值之间的差异显著性 (p)	特异性	灵敏度
连接性	0.005	92%	4%
同步性	0.004	92%	84%
幅度	0.009	76%	84%

[0364] 以下的表2概述了根据本发明一些实施方式,为13个控制和ADHD对象中的每个计算的康纳斯成年ADHD评定量表 (CAARS) 和基于ADHD图案的BNA图案指数。

[0365] 表2

[0366]

	CAARS 注意力涣 散症状量 表	CAARS 过动 /冲动功能量 表	CAARS ADHD 症 状总量表	基于 BNA 图案 的 ADHD 指数
控制	63	46	54	29.56
	48	41	44	-5.72
	72	56	68	2.21
	38	39	37	-42.50
	38	35	31	-33.36
	71	51	68	3.74
	53	52	53	-14.54
	45	64	55	-35.02
	53	46	51	-29.71
	78	44	63	-5.31
	51	48	49	-6.26
	56	55	57	-25.79
	59	44	52	-21.34
平均值	55.77	47.77	52.46	-14.16
STD	12.58	7.81	10.84	19.89
A DHD	88	74	88	24.21
	61	61	64	8.42
	79	86	89	25.35

[0367]

	90	82	90	38.21
	78	72	80	11.31
	87	81	90	46.72
	90	72	90	36.59
	51	54	54	-34.26
	90	76	90	8.26
	90	88	90	-47.45
	60	73	69	5.98
	74	75	80	33.24
	80	73	81	9.77
平均值	78.31	74.38	81.15	12.80
STD	13.29	9.29	11.84	27.40

[0368] 图16给出了表2的结果,其基于本实施方式的ADHD指数示出了CAARS子量表和BNA图案之间的相关性(在图16中表示为“BNA图案分数”)。图16的顶部、中部、和底部面板分别对应于注意力涣散症状、过动/冲动、以及总指数的CAARS子量表之间的显示相关性。图16中的绿色点标记ADHD对象,并且蓝色点标记控制对象。如上所述自动识别异常值。在每个面板的顶部给出了相关性系数(r)和显著性水平(p)。

[0369] 显著相关性出现在本发明的ADHD指数和所有三个CAARS分数之间。当包括了所有对象时,相关性的范围从大约0.51至大约0.65,当排除了自动检测的异常值时,从大约0.77至大约0.87。这些结果表明,当考虑了宽范围的病症时,即,当包括了控制和ADHD对象时,本实施方式的BNA图案比较技术对不同水平的ADHD是敏感的。

[0370] 注意到,本实施方式的技术的敏感性并不是将其中BNA图案没有显示出与CAARS的关系的两个不连续组(控制和ADHD)组合的制品。这在图16中示出,其中,BNA-CAARS关系在CAARS分数的范围内是明显的。

[0371] 通过如下基于中位数分割来将每个CAARS量表上的对象分成“高”和“低”来分析结果:低注意力涣散(分数 ≤ 80),高注意力涣散(分数 ≥ 81),低过动/冲动(分数 ≤ 74),高过动/冲动(分数 ≥ 75),低CAARS总数(分数 ≤ 88)和高CAARS总数(分数 ≥ 89)。之后,使用BNA图案为高/低组计算描述性统计量。表3概述了描述性统计量。

[0372] 表3

[0373]

CAARS 量表	水平	基于 ADHD 指数的 BNA 图案					
		平均值	SD	最小值	中位数	最大值	N
精神涣散症状	低	8.5	21.4	-34.3	9.8	33.2	7
	高	17.8	34.6	-47.5	30.4	46.7	6
过动/冲动功能	低	8.9	21.9	-34.3	9.8	36.6	7
	高	17.4	34.3	-47.5	29.3	46.7	6
CAARS ADHD 症状总数	低	8.4	21.2	-34.3	9.8	33.2	7
	高	17.9	34.7	-47.5	31.0	46.7	6

[0374] 如在该统计观察中示出的,“高”CAARS组中的平均BNA图案大约为“低”组中的两倍,而对于中位数,该比率大约为3。

[0375] 以下的表4概述了根据本发明一些实施方式的为另外的ADHD组的15个对象中除对

象号13外的每个对象计算的临床评估分数 (GGI-s、AISRS、和ADHD-RS) 和基于BNA图案的 ADHD,

[0376] 表4

	CGI-S	自 RS 总数	AISRS 总数	BNA 图案 分数
[0377] ADHD	5	51	46	-42.2
	4	50	31	-1.7
	5	48	38	27.4
	5	48	35	4.4
	4	35	20	16.7
	5	66	46	6.5
	4	57	23	27.0
	6	54	48	86.2
	5	59	33	62.3
	4	41	24	-49.3
	4	39	19	-8.1
	5	50	42	23.1
				-4.8
	5	67	33	-17.6
	5	43	40	70.5
	平均值	4.7	50.6	34.1
	STD	0.6	9.5	9.8

[0378] 还如下基于中位数分割将CGI-S和AISRS分数中的每个上的对象分成“高”和“低”来分析该结果:低CGI-S (分数=4)、高CGI-S (分数=5或6)、低AISRS (分数 ≤ 34)、高AISRS (分数 ≥ 35)。以下的表5概述了使用BNA图案为高/低组计算的描述性统计。

[0379] 表5

临床评估 分数	水平	基于 ADHD 指数的 BNA 图案					
		平均数	SD	最小值	中位数	最大值	N
[0380] CGI-S	低	-3.1	29.4	-49.3	-1.7	27.0	5
	高	24.5	42.3	-42.2	23.1	86.2	9
AISRS	低	4.2	35.5	-49.3	-1.7	62.3	7
	高	25.1	43.0	-42.2	23.1	86.2	7

[0381] 如该统计观察所示,本发明的基于ADHD指数的BNA图案的平均值在“低”和“高”组之间被分开。

[0382] 结论

[0383] 在该实例中描述的研究表明了本实施方式的BAN图案技术在区别ADHD和非ADHD对象之外,还具有区别ADHD的变化水平的能力。可选地且优选地,通过表达为特定对象BNA图案和组BNA图案之间的相似性的似然值,来提供这种区别。该似然值可以被传输到计算机可读介质或者被图形化地或以其他方式显示。

[0384] 如在该研究中表明的,即使对于相对同质的ADHD人群,诸如在该研究中测试的人群,本实施方式也能成功地提供这种区别。因此结论是,本实施方式的BNA图案技术可以用

作用于评估ADHD严重性的客观诊断工具。

[0385] 实例2

[0386] 使用BNA图案比较用于监控神经-可塑性

[0387] 采用本实施方式的实施方式来监控自然的和治疗引起的恢复(脑可塑性)中涉及的生理学过程。该技术对于监控通过复原病灶周围运动区或通过发现休眠状态的神经通路来恢复他的/她的运动能力的个体卒中对象是有用的。这种监控可以是非侵入的,并且可以在每天护理的基础上使用。

[0388] 方法

[0389] 目前的研究包括作为一个控制组的30个轻偏瘫对象和18个健康对象。对于每个对象,在两周的时期内进行10个治疗疗程。对于每个对象,使用带BioSemi Acitve-Two系统的64个头皮电极来收集EEG数据,并且使用两个手臂的Extensor、Flexors&Biceps来采集EMG数据。由于并不是所有对象都完成10个治疗疗程,因此在该实例中仅给出了9个治疗疗程。

[0390] 在每个治疗疗程期间,实施以下协议:

[0391] (i) 预处理评估:受损的手的腕关节背伸重复的30次手激活期间的EEG和EMG记录。

[0392] (ii) 治疗:物理疗法-镜面治疗:

[0393] (a) 60次重复-非患侧手,同时在镜子中观察运动;以及

[0394] (b) 30次重复-双手,同时在镜子中观察非患侧手

[0395] (iii) 后处理评估:受损的手的腕关节背伸重复的30次手激活期间的EEG和EMG记录。

[0396] 该控制包括在每只手的腕关节背伸重复的30次手激活期间的EEG和EMG记录。

[0397] 功能疗效终结点包括通过Fugl-Meyer (FM) 测试的手/手臂功能。

[0398] 为控制组构造组BNA图案,并且为每个对象构造特定对象BNA图案(每个治疗的每个对象一个BNA图案)。另外,基于在最后三天的治疗期间收集的EEG数据,为每个对象构造后期BNA图案。使用在以上的实例1中描述的技术来构造所有BNA图案。

[0399] 结果

[0400] 图17A至图17B示出了特征为健康控制手激活的基线BNA图案(图17A)和fMRI(图17B)。在活动后5至6秒获取fMRI,并且基于在1500ms(从运动发病的听觉暗示开始前500ms,直到听觉暗示后的1000ms)内获取的数据来构造BNA图案。BNA图案的颜色代码为:对应于 δ 波的红色节点,对应于 θ 波的绿色节点,对应于 α 波的黄色节点,以及对应于低 β 波的青色节点。

[0401] 以下是具有受损的右臂/手的一个代表性用右手的女性半瘫对象(年龄48)的案例结果。

[0402] 图18是9个治疗疗程后半瘫对象的传统CT扫描。CT扫描示出了大脑左侧的受损区域(见图18中的白色区域)。

[0403] 图19示出了对象的BNA图案分析。在图19中示出了为9天中的每天都早的特定对象BNA图案,以及图17A的特定对象BNA图案和基线BNA图案之间的相似性。还示出了Fugl-Meyer效能分数(第一天的FM=27且第9天的FM=46)的端点(菱形)之间的直线(虚线)。从最大分数(FM_{max}=66)中得到的这些FM分数的比例分别是41%和70%。

[0404] 基于来自第7、8、和9天的平均数据,对于该对象构造了后期BNA图案。该后期BNA图

案在图20中示出(彩色节点如上所述)。

[0405] 图21示出了对象的BNA图案分析,除了特殊天的特定对象BNA图案与后期BNA图案而不是组BNA图案相比较。在图21中示出了第3至第8天的BNA图案。FM疗效重点的格式和值与图19中的相同。

[0406] 结论

[0407] 该实例中描述的研究表明了本实施方式的BNA图案技术监控神经可塑性的能力。可选地且优选地,这种监控通过将特定对象BNA图案与组BNA图案和/或同一对象的后期BNA图案相比较来执行。这种比较可以通过计算各BNA图案之间的相似性值来量化,在该情况下,神经可塑性的监控可以表达为相似性值的时间顺序系列,其描述了实现的神经可塑性的“量”作为时间的函数。该时间顺序系列可以传输到计算机可读介质,并被图形化地或者以其他方式显示。

[0408] 实例3

[0409] 使用oBNA样比较来监控剧痛

[0410] 采用本实施方式的实施方式来提取表示了高临界状态和低临界状态的图案,并且使大脑图案与疼痛强度相关。

[0411] 半研究包括14个健康的用右手对象。每个对象,都在不同的疗程经历在两个温度强度施加到左前臂的热刺激:35°C(基线温度)和52°C(高温)。在每次刺激之后,收集视觉模拟评分(VAS)的主观数值疼痛分数。

[0412] 收集来自31个电极的ERP记录。图22中示出了头皮上排列的电极。图11中的符号是根据EEG记录中通常使用的惯例。表示颞叶,P表示顶叶,O表示枕叶,C表示中部叶,Z表示中线。

[0413] 根据上面的实例1中描述的本实施方式的教导,构造两个组BNA图案(一个BNA图案用于基线温度,一个BNA图案用于高温)以及几个特定对象BNA图案(每个疗程的每个对象一个BNA图案)。

[0414] 如上面的实例1所述计算特定对象BNA图案和组BNA图案之间的相似性。对于每个对象,定义客观的疼痛指数作为高温的特定对象BNA图案和组BNA图案之间的相似性。

[0415] 结果

[0416] 图23A和图23B分别示出了基线温度和高温的组BNA图案。节点和线格式的颜色代码如上面图14A和图14B(实例1)中所述。如图所示,就BNA图案的顺序和大小而言,高温状态的组BNA图案显著高于基线温度状态的组BNA图案。上述的图9A和图9B中提供了两个特定对象BNA图案的代表性实例。

[0417] 图24A和图24B分别示出了高温和基线温度的单个电极(位于PZ位置,见图22)活动的代表性实例。在图24A和图24B中示出了电极的个体活动(顶部)和活动的运行总平均(底部)。图24A和图24B中的每个的上面板都具有18行,每个对象一行。在每行中,通过颜色量表来表示记录时期期间的对象的非正规化平均活动,蓝色是极度负,并且红色是极度正。上面板中的垂直线表示电极活动的最小延迟限制(左)和最大延迟限制(右)(注意,第二条蓝线和第一条红线重叠)。界定正活动的时间段标记为红色,并且界定负活动的时间段标记为蓝色。点表示通过该对象的图案的时间段内的Z-分数幅度阈值的活动的正(红色)或负(蓝色)峰值。

[0418] 图25示出了客观疼痛指数和视觉模拟量表上的主观疼痛分数之间的关联性。用“A”和“B”表示的点分别对应于图9A和图9B中示出的特定对象BNA图案。Pearson相关性系数为 $r=0.9, p<0.001$ 。

[0419] 定义客观疼痛指数的另一方法是经由单个单数,例如,特殊电极的幅度。

[0420] 图26示出了CZ电极的幅度和视觉模拟量表上的主观疼痛分数之间的相关性。该情况下的Pearson相关性系数为 $r=0.45, p>0.5$ 。因此,相比于单个参数分析,使用本实施方式的BNA图案比较技术,客观疼痛指数和感知疼痛水平之间的相关性更高。

[0421] 该实例表明,本实施方式的BNA图案比较技术可以用于以高敏感度和特异性来识别基线和高热诱导疼痛之间的显著区分大脑图案。该实例还表明,本实施方式的BNA图案比较技术可以用于计算客观疼痛指数。

[0422] 结论

[0423] 该实例中描述的研究表明了本实施方式的BNA图案技术监控疼痛的能力。可选地且优选地,这种监控被提供作为使用特定对象BNA图案和组BNA图案之间的相似性值表达的客观疼痛指数。该客观疼痛指数可以被传输到计算机可读介质或者被图形化地或者以其他方式显示。

[0424] 实例4

[0425] 使用BNA图案来分析药理上诱发的记忆缺陷

[0426] 东莨菪碱在动物和人中有健忘性质。众所周知,将其施用于健康人能引起与在阿尔茨海默氏症中观察的那些类似的特定症状。东莨菪碱诱发的记忆缺陷被用作在这个条件过程中观察的记忆障碍的实验性药理学模型。在老鼠的被动回避的测试中,东莨菪碱降低了获取、记忆、和回想的能力。这涉及测量在学习之后,动物在进入其受到温和点击的暗的隔室后的沉默。东莨菪碱的施用抑制了该沉默,并且测试化合物与东莨菪碱的效果相对。

[0427] 已经采用了本发明的实施方式来分析从被施用了东莨菪碱的对象获取的EEG数据。

[0428] 方法

[0429] 15个成人对象(12名男性,3名女性,年龄 37.6 ± 5.6)参加研究。所有对象都是健康的志愿者。

[0430] 连续几天,所有对象都以随机顺序被施用了0.4mg的东莨菪碱以及充当安慰剂药物的盐水。

[0431] 所有对象都经历了听觉oddball目标检测和工作记忆测试。

[0432] 在听觉oddball目标检测测试中,要求对象对在一系列标准刺激中发生的偶尔和不定期的听觉目标刺激进行回应。标准刺激为1000Hz音调的形式,并且目标刺激为2000Hz音调的形式。两个连续刺激(标准或目标)之间的间隔为1.5秒。每个刺激都受到一系列刺激,其80%是标准刺激并且10%为目标刺激。另外的10%是背景音(称为“新的刺激”)。

[0433] 在工作记忆测试中,每个对象都被要求记住人脸的图像(称为“暗示”)。两秒之后,对象再次被呈现人脸图像(称为“探子”),并被要求确定探子与暗示是否匹配。

[0434] 在测试期间所有对象都经历EEG记录。使用64Ag-AgCl活性电极(ActiveTwo, Biosemi)来记录ERP,该电极通过根据10-20国际体系的定位附着到头皮,并且填充有传导凝胶(Signa,Parker)。

[0435] 来自EEG通道的电位被放大、以256Hz的比率被数字化、并被存储用于离线分析。

[0436] 如上面的实例1描述的,根据本实施方式的教导,构造了两个组BNA图案(一个BNA图案用于安慰剂组,一个BNA图案用于东莨菪碱组)以及多个特定对象BNA图案。除了数据选择的以下规定,如上面的实例1所述计算特定对象BNA图案和组BNA图案之间的相似性。

[0437] 在该实例中,构造了两种组BNA图案。第一种这里称为DIFF BNA图案,描述了在两组或两个状况之间最有区别的活动。在该类型中,数据特征出现在一个组中的最大数为15个对象中的至少11个对象中,但是使用2个对象的差分阈值(具有一个组中的图案的对象数减去具有另一组中的图案的对象数)来构造BNA图案。换句话说,DIFF BNA图案不包括两组的统统特征。如上面实例1中所述计算用于该类型的BNA图案的SI量。

[0438] 这里称为ALL BNA图案的第一类型描述了单个组或状况的活动,与其他组或状况没有关系。用于该类型的BNA图案的SI量基于固定的时间窗(见图3A中的 Δt_A 和 Δt_B)。该时间窗定义为平均值 $\pm 1.5 \times \text{STD}$,其中STD是组的标准差。

[0439] 结果

[0440] Oddball测试

[0441] 通过本实施方式的BNA图案分析,自动揭示了区分安慰剂组活动东莨菪碱组的电极活动图案。这些区分图案以下被称为安慰剂图案。

[0442] 图27A至图27D中给出了安慰剂图案的实例。在目标刺激的检测期间,在安慰剂组的12个对象中观察这种图案。4个东莨菪碱对象满足该图案的要求的整个集合,导致图案分化水平为8。

[0443] 该图案涉及:D1eta频率的CP6、P2、P4、P6、P8、P04、P08电极。

[0444] 对于安慰剂组(中间列)和东莨菪碱组(右列),图27A示出了该图案的特征BNA图案(左列,上面)以及CP6、P4、和P2电极中的特征活动(分别是第一行、第二行和第三行)。对于通过CP6(图27B)、P4(图27C)、和P2(图27D)电极测量的安慰剂组(黑色曲线)和东莨菪碱组(红色曲线),图27B至图27D示出了ERPs(μV)作为时间(ms)的函数。

[0445] 在图27A的右列中示出的BNA图案的颜色代码为:红色节点对应于 δ 波,绿色节点对应于 θ 波,黄色节点对应于 α 波,并且青色节点对应于低 β 波。两个节点之间的连接线的宽度只是分配给个链接的WI,较粗的线对应于较高的WI值。

[0446] 在图27A的中间列和右列,以彩色面板和图表给出了每个组和每个电极的数据。图表示出了活动的时间运行总平均。彩色面板具有15行,并且组的每个对象一行。在每行中,通过颜色量表来表示记录时期期间的对象的非正规化平均活动,蓝色是极度负并且红色是极度正。彩色面板中的垂直线表示图案的电极活动的最小延迟限制(左)和最大延迟限制(右)。界定正活动的时间段标记为红色,并且界定负活动的时间段标记为蓝色。点表示通过该对象的图案的时间段中的Z-分数幅度阈值的活动的正(红色)或负(蓝色)峰值(在该实例中不存在)。多有参与对象的时间段的边界内的峰值活动延迟(ms)的平均值和标准差存在于彩色面板下的括号中。通过本实施方式的BNA图案分析,还自动揭示在目标刺激检测期间区分东莨菪碱组活动和安慰剂组的电极活动的图案。这些区分图案以下称为东莨菪碱图案。

[0447] 图28A至图28C中给出了东莨菪碱图案的实例。在目标刺激的检测期间,在东莨菪碱组的12个对象中观察这种图案。该图案因此具有组对性值12。1个安慰剂对性满足该图案

的要求的整个集合,导致了图案分化水平为11。该图案涉及:Beat (12-18Hz) 频率的F4、FC2、FC4、FC5、FC6、FT8、C2、C4、C6、TP8电极。

[0448] 对于安慰剂组(中间列)和东莨菪碱(右列)组,图28A示出了该图案的特征BNA图案(左列)以及FC6和FC2电极(分别是第一行和第二行)中的特征活动。图28B-C分别示出了ERP作为通过FC6和FC2测量的安慰剂和东莨菪碱组的时间的函数。呈现和颜色代码的单位、格式与图27A至图27D相同。

[0449] 在新的刺激的检测期间区分安慰剂组活动和东莨菪碱组的电极活动的图案通过本实施方式的BNA图案分析被自动揭示。这些区分图案以下称为安慰剂图案。

[0450] 图29A至图29D中给出了安慰剂图案的实例。在新的刺激的检测期间,在安慰剂组的14个对象中观察这种图案。该图案因此具有组对象值14。0个东莨菪碱对象满足该图案的一套完整要求,导致图案分化水平为14。该图案涉及: δ 频率的AF4,F1,F2,F4,F5,F6,F7,F8,Fz,FC1,FC2,FC3,FC4,FC5,FC6,FCz,FT7,FT8,C1,C2,C3,C4,C5,C6,Cz,T7,T8,CP1,CP2,CP4,CP5,CP6,CPz,TP7,P1,P2,P4,P5电极。

[0451] 对于安慰剂组(左列)和东莨菪碱组(右组),图29A示出了该图案的特征BNA图案,并且图29B示出了F7、F3、和FC3电极中的特征活动(分别是第一、第二、和第三行)。图29C和图29D分别示出了ERP作为通过F7和FC3测量的安慰剂组和东莨菪碱组的时间的函数。呈现和颜色代码的单位、格式与图27A至图27D相同。

[0452] 工作记忆测试

[0453] 在编码过程期间(也就是将暗示呈现给对象时)以及在检索过程期间(也就是将探针呈现给对象时),本实施方式的BNA图案分析成功地揭示了电极活动的区分图案。

[0454] 图10B和30A至图30C给出了检索安慰剂DIFF BNA图案的实例。在检索过程期间,在安慰剂组的14个对象中观察这种图案,并因此用于区分该组。该图案因此具有组对象值14。1个东莨菪碱对象满足该图案的一套完整要求,导致图案分化水平为13。

[0455] 该图案涉及: θ 频率的F7,AF7,Fp1,Fpz,Fp2,AF8,F8,AF3,AFz,AF4,F1,Fz,F2,F6,F8,FCz,FC2,P9,P10,Iz电极,以及 α 频率的Fp1,Fp2,AF4,P07,P08,P8,P10,Oz,O2,Iz电极。图10B示出了该图案的特征BNA图案,并且图30A示出了随着时间推移在五个时间点(探针呈现后的110ms、150ms、170ms、206ms、和292ms)该图案的出现。对于安慰剂组(图30B)和东莨菪碱组(图30C),图30B和图30C示出了P8电极中的特征活动。呈现和颜色代码的单位、格式与图27A至图27D相同。

[0456] 图10D和31A至图31E给出了检索东莨菪碱DIFF BNA图案的实例。在检索过程期间,在东莨菪碱组的15个对象中观察这种图案,并因此用于区分该组。该图案因此具有组对象值15。一个东莨菪碱对象满足该图案的一套完整要求,导致图案分化水平为14。

[0457] 该图案涉及: θ 频率的Fp1,Fpz,AF7,AFz,AF4,AF8,Fz,F1,F2,F3,F4,F5,F7,FCz,FC1,FC2,FC3,FC4,FC5,FC6,FT7,FT8,Cz,C1,C2,C4,C6,CPz,CP2电极。图10D示出了该图案的特征BNA图案,并且图31A示出了随着时间推移在四个时间点(探针呈现后的105ms、145ms、151ms、和252ms)该图案的出现。对于安慰剂组(图31B和31D)和东莨菪碱组(图31C和31E),图31B至图31E示出了CP2(图31B和图31C)和FCZ(图31D和图31E)电极中的特征活动。呈现和颜色代码的单位、格式与图27A至图27D相同。

[0458] 图10A、图32A至图32B、图33A至图33F、和34A至图34B给出了编码安慰剂DIFF BNA

图案的实例。在编码过程期间,在安慰剂组中的13个对象中观察这种图案,并因此用于区分该组。该图案因此具有组对象值13。两个东莨菪碱对象满足该图案的一套完整要求,导致图案分化水平为 $13-2=11$ 。该图案涉及四个电极:IZ(延迟大约为166ms,主要是 θ 波)、P9(延迟大约为170ms至175ms,主要是 α 和 θ 波)、P10(延迟大约为170-175ms,主要是 α 波)、和F6(延迟大约为266ms,主要是 α 和 θ 波)。图10A示出了该图案的特征BNA图案。图32A和图32B示出了安慰剂组(图32A)和东莨菪碱组(图32B)的IZ电极中的特征活动。图33A至图33D示出了安慰剂组(图32A和33C)和东莨菪碱组(图32B和33D)的P9电极中的 θ 波(图33A和图33B)和 α 波(图33C和图33D)的特征活动。图33E和图33F示出了安慰剂组(图33E)和东莨菪碱组(图33F)的P10电极中的特征活动。图34A和图34B示出了安慰剂组(图34A)和东莨菪碱组(图34B)的F6电极中的特征活动。呈现和颜色代码的单位、格式与图27A至图27D相同。

[0459] 图10C以及图35A和图35B给出了编码东莨菪碱DIFF BNA图案的实例。在编码过程期间,在东莨菪碱组的13个对象中观察这种图案,并因此用于区分该组。该图案因此具有组对象值13。三个安慰剂对象满足该图案的一套完整要求,导致图案分化水平为 $13-3=10$ 。该图案涉及: θ 频率的Fp1,Fpz,Fp2,AF7,AF3,AFz,AF4,AF8,F2,F5,F7,Fz,FCz,FC1,FC2,FC3,FC4,Cz,C1,C2,C3,CP1,CP2,CP3,CP4,Pz,P2电极。图10C示出了该图案的特征BNA图案,并且图35A-B示出了安慰剂组(图35A)和东莨菪碱组(图35B)的F4电极中的特征活动。

[0460] 图41至图43中示出了关于所有类型的BNA图案的结果。

[0461] 图41A至图41D示出了当第一组定位为编码安慰剂(也就是说,在编码过程期间从用安慰剂治疗的对象收集数据)并且第二组定义为检索安慰剂(也就是说,在编码过程期间从用安慰剂治疗的对象收集的数据)时获得的结果。图41A给出了编码安慰剂BNA图案的实例,并且图41B给出了检索BNA图案的实例。编码安慰剂BNA图案包括: θ 频率的Fpz,AF3,AFz,AF4,F1,Fz,F2,F4,F6,FC1,FCz,FC2,FC4,C5,C3,C1,Cz,C2,CP1,CPz,CP2,Iz,O2,P08,P8,P9,P10电极, α 频率的P9,P10电极,以及低 β 频率的O1电极。检索安慰剂BNA图案包括: θ 频率的AF3,AFz,AF4,F3,F1,Fz,F2,F4,F6,F8,FC3,FC1,FCz,FC2,FC4,C1,Iz,P9,P10电极,以及 α 频率的Fpz,Fp2,AF4,F4,P9,P10,P07电极。图41C示出了编码安慰剂(左列)和检索安慰剂(右列)BNA图案的评估,图41D是示出概述了这些组的特征BNA分数的条形图。根据Wilcoxon测试的对应p值是 3.05×10^{-5} 。

[0462] 图42A至图42D示出了当第一组定义为编码安慰剂,并且第二组定义为编码东莨菪碱时获得的结果。图42A给出了编码安慰剂BNA图案的实例,图42B给出了编码东莨菪碱BNA图案的实例。编码安慰剂BNA图案: θ 频率的Fpz,AF3,AFz,AF4,F1,Fz,F2,F4,F6,FC1,FCz,FC2,FC4,C5,C3,C1,Cz,C2,CP1,CPz,CP2,Iz,O2,P08,P8,P9,P10电极, α 频率的P9,P10电极,以及低 β 频率的O1电极。编码东莨菪碱BNA图案包括: θ 频率的Fp1,Fpz,Fp2,AF7,AF3,AFz,AF4,F3,F1,Fz,F2,F4,F6,FC3,FC1,FCz,FC2,FC4,C5,C3,C1,Cz,C2,C4,C6,CP3,CP1,CP2,CP4,Pz,P2,P9,Iz电极, α 频率的Fpz和P9电极。图42C给出了编码安慰剂(左列)和编码东莨菪碱(右列)BNA图案的评估,图42D是示出概括了这些组的特征BNA分数的条形图。根据Wilcoxon测试的对应p值是 9.16×10^{-5} 。

[0463] 图43A至图43D示出了当第一组定义为安慰剂组并且第二组定义为检索东莨菪碱时获得的结果。图43A给出了检索安慰剂BNA图案的实例,并且图43B给出了检索东莨菪碱BNA图案的实例。检索安慰剂BNA图案包括: θ 频率的AF3,AFz,AF4,F3,F1,Fz,F2,F4,F6,F8,

FC3,FC1,FCz,FC2,FC4,C1,Iz,P9,P10电极,以及 α 频率的Fpz,Fp2,AF4,F4,P9,P10,P07电极。检索东莨菪碱BNA图案包括: θ 频率的Fpz,AFz,F1,Fz,F2,F4,F8,FC3,FCz,FC2,FC4,FT8,C1,Cz,C2,C4,C6,CPz,CP2,Oz,O2,P08,P9,P10电极,以及 α 频率的Fp1,Fpz,Fp2,P9,P07,O1,Oz,Iz,O2,P04,P08,P8,P10电极。图43C示出了检索安慰剂(左列)和检索东莨菪碱(右列)BNA图案的评估,并且图43D是示出概述了这些组的特征BNA分数的条形图。根据Wilcoxon测试的对应p值是 3.05×10^{-5} 。

[0464] 结论

[0465] 虽然关于药理学分析的以上实例诱发了记忆缺陷,但是本发明的发明人认识到,即使在不是由药物或其他干预诱发时,本实施方式的BNA图案技术还可以用于分析诱发的记忆缺陷。该实例中描述的研究表明了本实施方式的BNA图案技术区别诱发的记忆缺陷的变化水平的能力。可选地且优选地,这种区别通过表达为特定对象BNA图案和组BNA图案之间的相似性的似然值来提供。该似然值可以传输到计算机可读介质或者被图形化地或者以其他方式显示。

[0466] 实例5

[0467] 患有轻度认识障碍和阿尔塞梅茨症的对象BNA图案

[0468] 在老年人群中,阿尔茨海默氏症(AD)是最普遍的进行性变性疾病。通过乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如克林、多奈哌齐、利凡斯的明、和加兰他敏)提供对该病的对症治疗。然而,已经认识到,在非常图案获得的治疗效果是适中的。由于对AD的有效治疗策略是有限的,因此,理想的是发现新的治疗,其使用具有与当先用于临床实践的分子不同的活动图案的分子,并且能够治疗或延迟疾病的进展。

[0469] 与脑组织的病理组织检查相反,诊断人员一直在寻求一种在痴呆病患者的寿命期间明确地识别AD的手段,这是当前可用于提出AD的最终诊断的唯一手段。AD是痴呆病最常见的形式。在早期,抱怨轻微的记忆力减退和意识模糊的患者被定性为患有轻度认识障碍(MCI),这在一些情况下推进到阿尔茨海默氏症的典型症状,导致智力和社交能力的损害。

[0470] 关于遭受其他形式的认知能力下降,特别是广泛定性为MCI的下降的AD患者的问题,增加了围绕AD及其诊断的争论。这种下降是隐伏的,在于其通常仅被诊断为患有记忆力减退或意识模糊的短暂症状,其中,认知能力还没有减小到被指示为关于测试(诸如简易精神状态检查(MMSE))的性能降低的点,因此通常被拒绝并治疗不足。

[0471] MCI的诊断是困难的。术语“轻度认知损害”已经被杜撰为描述可能最终会或不会导致痴呆症的状况。一些研究显示,在认知功能方面,患有MCI的患者比控制患者的减退更快速,但是没有轻度阿尔茨海默氏症患者的减退那么快。

[0472] 虽然MCI被定性为与没有痴呆症的轻度近记忆力减退或者在一定程度上超出了预期年龄或教育背景的其他认知功能的严重受损相关的状况,然而,许多患者发展到AD。虽然数字随着发展成AD的患MCI的个体的数量而变化,但是在文献中频繁看到的数字是,在大约三年的时间,诊断为患有MCI的病人中大约有高达40%将发展到AD。

[0473] 已经采用了本发明实施方式来分析从患有MCI的对象和患有AD的对象获取的EEG数据。

[0474] 方法

[0475] 14个成人对象参与了该研究。7个对象被诊断为患有AD,并且7个对象被诊断为患

有MCI。

[0476] 所有的对象都经历听觉Oddball目标检测测试。根据听觉Oddball范例,完成了认知ERP的记录。

[0477] 在隔音的暗室中,患者躺在检查床上,眼睛张开。通过耳机双耳地呈现音调(60dB SPL,100ms持续时间),高达总共150个刺激。患者被指示识别异常的2000Hz高音调刺激(目标声音),在其标准的1000Hz的第音调刺激(普通声音)中具有20%的发生可能性。认知任务要求注意异常刺激并对它们计数。刺激出现的顺序是随机的,并且在每个刺激之间有至少1140ms的间隙。记录三个测试,有2分钟暂停,后面是重复的指示。一旦已经播放了90个目标刺激,则停止测试,并且要求患者给出他/她的最异常的声音的计数。

[0478] 根据国际10/20标准,从四个头皮衍生物(正面:Fz,中央:Cz,顶叶:Pz,枕叶:Oz)记录电气大脑活动,用附着到右和左耳垂(A1-A2)的两个链接电极作为基准。阻抗少于5K Ω 。EEG活动以40,000的增益被放大(采样率为512Hz),用0.5至150Hz的带通滤波器处理,并在ERP机器的屏幕上被可视化。记录在刺激前100ms开始,以充当基线,并保持在此之后维持900ms。自动拒绝被眼球运动搅乱的EEG序列。

[0479] 根据上面的实例1中描述的本实施方式的教导,构造了两个组BNA图案。一个组BNA图案使用从AD组获取的数据构造,并且另一BNA图案使用从MCI组获取的数据构造。

[0480] 结果

[0481] 本实施方式的BNA图案成功揭示了电极活动的区分图案。

[0482] 图36A至图36C给出了AD图案的实例。在AD组的所有对象中观察这种图案,并因此用于区分该组。该图案因此具有组对象值7.0个MCI对象满足该图案的一套完整要求,导致图案分化水平为7。该图案涉及 δ 、 θ 、和 α 频带中的顶叶和枕叶电极(分别是Pz和Oz)。图36A示出了该图案的特征BNA图案,并且图36B和图36C示出了AD组(图36B)和MCI组(图36C)的Oz电极中的特征活动。呈现和颜色代码的单位和格式与图27A至图27D中的相同。

[0483] 图37A至图37C给出了MCI图案的实例。在MCI组的所有对象中观察这种图案,并因此被用于区分该组。该图案因此具有组对象值7.0个AD对象满足该图案的一套完整要求,导致图案分化水平为7。该图案涉及 δ 、 θ 、和 α 频带中的频带的电极Oz、Pz、Cz和Fz。图37A示出了该图案的特征BNA图案,并且图37B-C示出了AD组(图37B)和MCI组(图37C)的Oz电极中的特征活动。呈现和颜色代码的单位和格式与图27A至图27D中的相同。

[0484] 如图36A和图37B所示,这些组的各BNA图案表明,在AD和MCI的特征图案之间有显著差异。因此,该实例表明,对于特定对象,本实施方式的BNA图案比较技术可以用于评估AD的可能性是高于还是低于MCI。

[0485] 结论

[0486] 本实施方式的BNA图案技术可以区分AD对象和MCI对象以及AD和/或MCI的变化水平。可选地且优选地,这种区分可以通过表达为特定对象BNA图案和组BNA图案之间的相似性的似然值来提供。似然值可以传输到计算机可读介质,或者被图形化地或者以其他方式显示。

[0487] 虽然上述实例关于AD和MCI,但是本发明的发明人认识到,本实施方式的BNA图案比较技术还用于区分多种认知障碍,包括但不限于,轻度认知损害、年龄相关的认知能力、和MCI。

[0488] 参考

- [0489] Association AP.Diagnostic and statistical manual of mental disorders. (4th Text Revision ed.)Washington,DC.2000.
- [0490] Alexander DM,Hermens DF,Keage HA,Clark CR,Williams LM,Kohn MR,et al.Event-related wave activity in the EEG provides new marker of ADHD.Clin Neurophysiol 2008;119:163-179.
- [0491] Alexander DM,Trengove C,Wright JJ,Boord PR,Gordon E.Measurement of phase gradients in the EEG.J Neurosci Methods 2006;156:111-128.
- [0492] Ashtari M,Kumra S,Bhaskar SL,Clarke T,Thaden E,Cervellione KL,et al.Attention-deficit/hyperactivity disorder:a preliminary diffusion tensor imaging study.Biol Psychiatry 2005;57:448-455.
- [0493] Barkley RA.Behavioral inhibition,sustained attention,and executive functions:constructing a unifying theory of ADHD.Psychol Bull 1997;121:65-94.
- [0494] Barry RJ,Clarke AR,Johnstone SJ.A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder:I.Qualitative and quantitative electroencephalography.Clin Neurophysiol 2003;114:171-183.
- [0495] Barry RI,Johnstone SJ,Clarke AR.A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder:II.Event-related potentials.Clin Neurophysiol 2003;114:184-198.
- [0496] Basar E,Basar-Eroglu C,Karakas S,Schurmann M.Gamma,alpha,delta,and theta oscillations govern cognitive processes.Int J Psychophysiol 2001;39: 241-248.
- [0497] Basar-Eroglu C,Basar E,Demiralp T,Schurmann M.P30000-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels.A review.Int J Psychophysiol 1992;13:161-179.
- [0498] Bassett DS,Bullmore E.Small-world brain networks.Neuroscientist 2006; 12:512-23.
- [0499] Bassett DS,Bullmore E,Verchinski BA,Mattay VS,Weinberger DR,Meyer-Lindenberg A.Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia.J Neurosci 2008;28:9239-9248.
- [0500] Bokura H,Yamaguchi S,Kobayashi S.Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task.Clin Neurophysiol 2001;112:2224-2232.
- [0501] Bullmore E,Sporns O.Complex brain networks:graph theoretical analysis of structural and functional systems.Nat Rev Neurosci 2009;10:186-198.
- [0502] Buzsaki G,Draguhn A.Neuronal oscillations in cortical networks.Science 2004;304:1926-1929.
- [0503] Cao F,Ester M,Qian W,Zhou A.Density-based clustering over an evolving data stream with noise.Proceedings of the Sixth SIAM International Conference on Data Mining.Bethesda,Maryland;2006;p.328-39.

- [0504] Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, et al. Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:332-337.
- [0505] Castellanos FX, Sonuga-Barke EJ, Milham MP, Tannock R. Characterizing cognition in ADHD: beyond executive dysfunction. *Trends Cogn Sci* 2006;10:117-123.
- [0506] Clark L, Blackwell AD, Aron AR, Turner DC, Dowson J, Robbins TW, et al. Association between response inhibition and working memory in adult ADHD: a link to right frontal cortex pathology? *Biol Psychiatry* 2007;61:1395-1401.
- [0507] Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:201-215.
- [0508] De Vico Fallani F, Astolfi L, Cincotti F, Mattia D, Tocci A, Salinari S, et al. Brain network analysis from high-resolution EEG recordings by the application of theoretical graph indexes. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2008;16:442-452.
- [0509] Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:1051-1062.
- [0510] Eldawlatly S, Jin R, Oweiss KG. Identifying functional connectivity in large-scale neural ensemble recordings: a multiscale data mining approach. *Neural Comput* 2009;21:450-477.
- [0511] Engel AK, Fries P, Singer W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:704-716.
- [0512] Feldt S, Waddell J, Hetrick VL, Berke JD, Zochowski M. Functional clustering algorithm for the analysis of dynamic network data. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2009;79:056104(19 pp.).
- [0513] Frank MJ, Santamaria A, O'Reilly RC, Willcutt E. Testing computational models of dopamine and noradrenaline dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1583-1599.
- [0514] Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 2005;9:474-480.
- [0515] Garavan H, Ross TJ, Murphy K, Roche RA, Stein EA. Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction. *Neuroimage* 200;17:1820-1829.
- [0516] Geva AB. Bioelectric sources estimation using spatio-temporal matching pursuit. *Appl Sig Proces* 1998;5:195-208.
- [0517] Guy W: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology revised. Bethesda, MD: United States Department of Health, Education, and Welfare (1976).

- [0518] Haig AR,Gordon E,Rogers G,Anderson J.Classification of single-trial ERP sub-types:application of globally optimal vector quantization using simulated annealing.Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1995;94:288-297.
- [0519] Harmony T,Fernandez T,Silva J,Bernal J,Diaz-Comas L,Reyes A,et al.EEG delta activity:an indicator of attention to internal processing during performance of mental tasks.Int J Psychophysiol 1996;24:161-171.
- [0520] Hill DE,Yeo RA,Campbell RA,Hart B,Vigil J,Brooks W.Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children.Neuropsychology 2003;17:496-506.
- [0521] Huang Y,Erdogmus D,Mathan S,Pavel M.A fusion approach for image triage using single trial ERP detection.CNE 20073rd International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering 2007;p.473-476.
- [0522] Hynd GW,Semrud-Clikeman M,Lorys AR,Novey ES,Eliopoulos D,Lyytinen H.Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: morphometric analysis of MRI.J Learn Disabil 1991;24:141-146.
- [0523] Johnstone SJ,Barry RJ,Anderson JW.Topographic distribution and developmental timecourse of auditory event-related potentials in two subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder.Int J Psychophysiol 2001;42:73-94.
- [0524] Johnstone SJ,Barry RJ,Dimoska A.Event-related slow-wave activity in two subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder.Clin Neurophysiol 2003;114:504-514.
- [0525] Johnstone SJ,Dimoska A,Smith JL,Barry R J,Pleffer CB,Chiswick D,et al.The development of stop-signal and Go/Nogo response inhibition in children aged 7-12years:performance and event-related potential indices.Int J Psychophysiol 2007;63:25-38.
- [0526] Jung TP,Makeig S,Westerfield M,Townsend J,Courchesne E,Sejnowski TJ.Analysis and visualization of single-trial event-related potentials.Hum Brain Mapp2001;14:166-185.
- [0527] Karakas S,Erzengin OU,Basar E.The genesis of human event-related responses explained through the theory of oscillatory neural assemblies.Neurosci Lett.20005;285:45-48.
- [0528] Kessler RC,Adler L,Barkley R,Biederman J,Conners CK,Demler O,et al.The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States:results from the National Comorbidity Survey Replication.Am J Psychiatry 2006;163:716-723.
- [0529] Klimesch W.EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance:a review and analysis.Brain Res Brain Res Rev 1999;29:169-195.

- [0530] Krieger S,Timmer J,Lis S,Olbrich HM.Some considerations on estimating event-related brain signals.J Neural Transm Gen Sect 1995;99:103-129.
- [0531] Liddle PF,Kiehl KA,Smith AM.Event-related fMRI study of response inhibition.Hum Brain Mapp 2001;12:100-109.
- [0532] Liu Y,Liang M,Zhou Y,He Y,Hao Y,Song M,et al.Disrupted small-world networks in schizophrenia.Brain.2008;131(Pt 4):945-961.
- [0533] Makeig S,Bell AJ,Jung TP,Sejnowski TJ.Independent component analysis of electroencephalographic data.Advances in Neural Information Processing Systems.1996;8:145-151.
- [0534] Matousek M,Petersen IAutomatic evaluation of EEG background activity by means of age-dependent EEG quotients.Electroencephalogr Clin Neurophysiol1973;35:603-612.
- [0535] Melloni L,Molina C,Pena M,Torres D,Singer W,Rodriguez E.Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception.J Neurosci.200714;27:2858-2865.
- [0536] Michel CM,Murray MM.,Lantz G,Gonzalez S,Spinelli L,Grave de Peralta R.EEG source imaging.Clin Neurophysiol 2004;115:2195-2222.
- [0537] Murias M,Swanson JM,Srinivasan R.Functional connectivity of frontal cortex in healthy and ADHD children reflected in EEG coherence.Cereb Cortex 2007;17:1788-1799.
- [0538] Murphy KR,Adler LA.Assessing attention-deficit/hyperactivity disorder in adults:focus on rating scales.J Clin Psychiatry 2004;65 Suppl 3:12-17.
- [0539] Parra LC,Spence CD,Gerson AD,Sajda P.Recipes for the linear analysis of EEG.Neuroimage 2005;28:326-341.
- [0540] Pascual-Marqui RD,Esslen M,Kochi K,Lehmann D.Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA):a review.Methods Find Exp Clin Pharmacol 2002;24 Suppl C:91-95.
- [0541] Pliszka SR,Liotti M,Woldorff MG.Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder:event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism.Biol Psychiatry2000;48:238-246.
- [0542] Posner MI,Rothbart MK.Research on attention networks as a model for the integration of psychological science.Annu Rev Psychol 2007;58:1-23.
- [0543] Santosh M,Deniz E,Yonghong H,Misha P,Patricia V,James C,et al.Rapid image analysis using neural signals.CHI '08 extended abstracts on human factors in computing systems.Florence,Italy:ACM 2008.
- [0544] Satterfield JH,Schell AM,Backs RW,Hidaka KC.A cross-sectional and longitudinal study of age effects of electrophysiological measures in hyperactive and normal children.Biol Psychiatry 1984;19:973-990.

- [0545] Sekihara K, Nagarajan SS, Poeppel D, Marant A and Miyashita Y. Reconstructing spatio-temporal activities of neural sources using an MEG vector beamformer technique. *IEEE Trans Biomed Engin* 2001;48:760-771.
- [0546] Semrud-Clikeman M, Filipek PA, Biederman J, Steingard R, Kennedy D, Renshaw P, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder: magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:875-881.
- [0547] Smith AB, Taylor E, Brammer M, Toone B, Rubia K. Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naïve children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1044-1051.
- [0548] Smith JL, Johnstone SJ, Barry RJ. Inhibitory processing during the Go/NoGo task: an ERP analysis of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1320-1331.
- [0549] Sonuga-Barke EJ. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:593-604.
- [0550] Spencer T et al. Diagnostic approaches to adult ADHD. *Prim Psychiatry* 2004.11:49-56.
- [0551] Stam CJ, Jones BF, Nolte G, Breakspear M, Scheltens P. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 2007;17:92-99.
- [0552] Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M, Greicius MD. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol* 2008;4:e1000100.
- [0553] Tian L, Jiang T, Wang Y, Zang Y, He Y, Liang M, et al. Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett* 2006;400:39-43.
- [0554] Wang L, Zhu C, He Y, Zang Y, Cao Q, Zhang H, et al. Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* 2009;30:638-649.
- [0555] Wigfield A, Eccles JS, Schiefele U, Roeser R, Davis-Kean P. Development of achievement motivation. In: Damon W and Lerner RM, editors. *Handbook of child psychology: Vol. 3. Social, emotional and personality development*. Hoboken, NJ: Wiley; 2006. p. 993-1002.
- [0556] Wodka EL, Mahone EM, Blankner JG, Larson JC, Fotedar S, Denckla MB, et al. Evidence that response inhibition is a primary deficit in ADHD. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007;29:345-356.
- [0557] Womelsdorf T, Schoffelen JM, Oostenveld R, Singer W, Desimone R, Engel AK,

et al. Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. Science 2007;316:1609-1612.

[0558] Yabe H, Saito F, Fukushima Y. Median method for detecting endogenous event-related brain potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993;87:403-407.

[0559] 虽然已经结合具体实施方式描述了本发明,但清楚的是,许多替换、修改、和变化对于本领域普通技术人员是显而易见的。因此,旨在包括落入所附权利要求的精神和宽范围内的所有这种替换、修改、和变化。

[0560] 在一定程度上,在本说明书中提到的所有公开物、专利、和专利申请的全部内容均结合到说明书中作为参考,就像每个个体公开物、专利、或专利申请都具体并单独地指示为结合于此作为参考。另外,该申请中的任何参考的引用或标识都不应被理解为对这种参考作为现有技术可用于本发明的认可。就使用了段落标题来说,它们不应被理解为必然的限制。

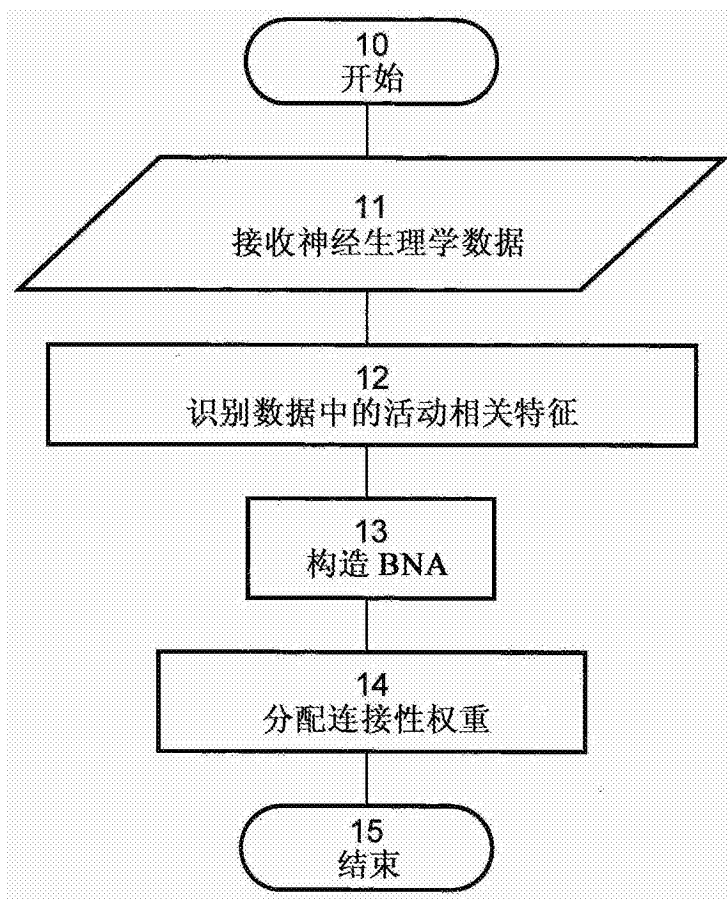


图1

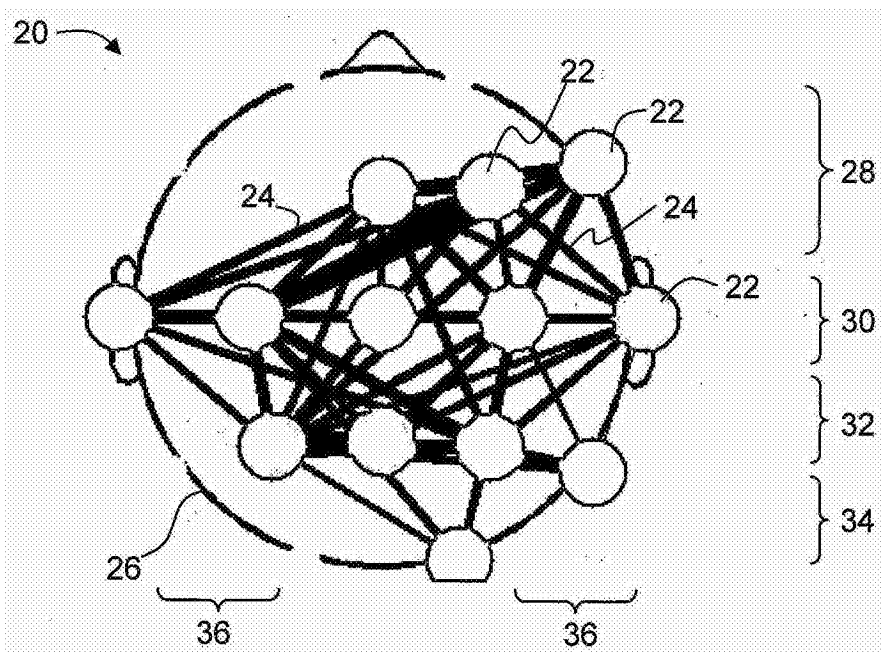


图2

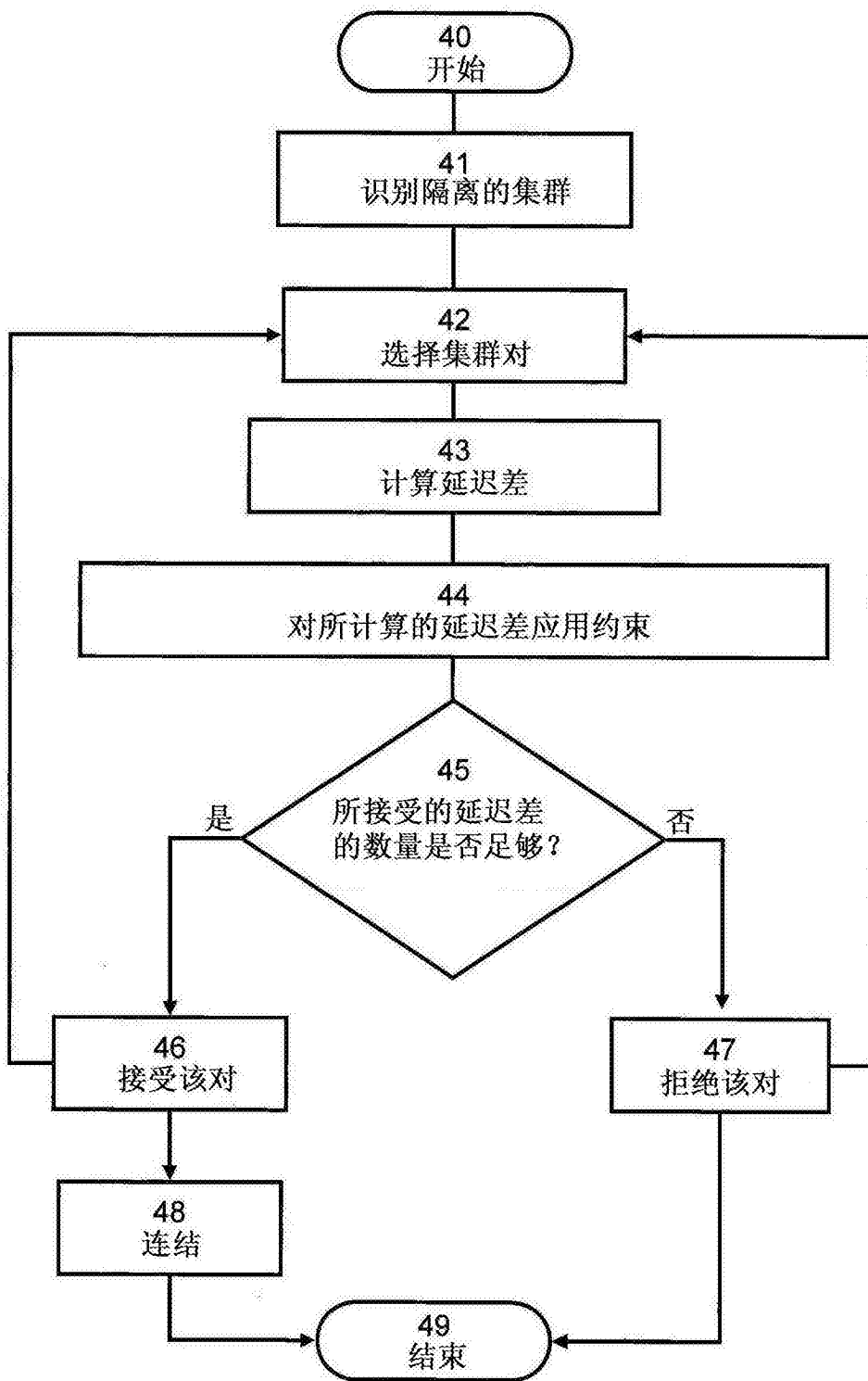


图3A

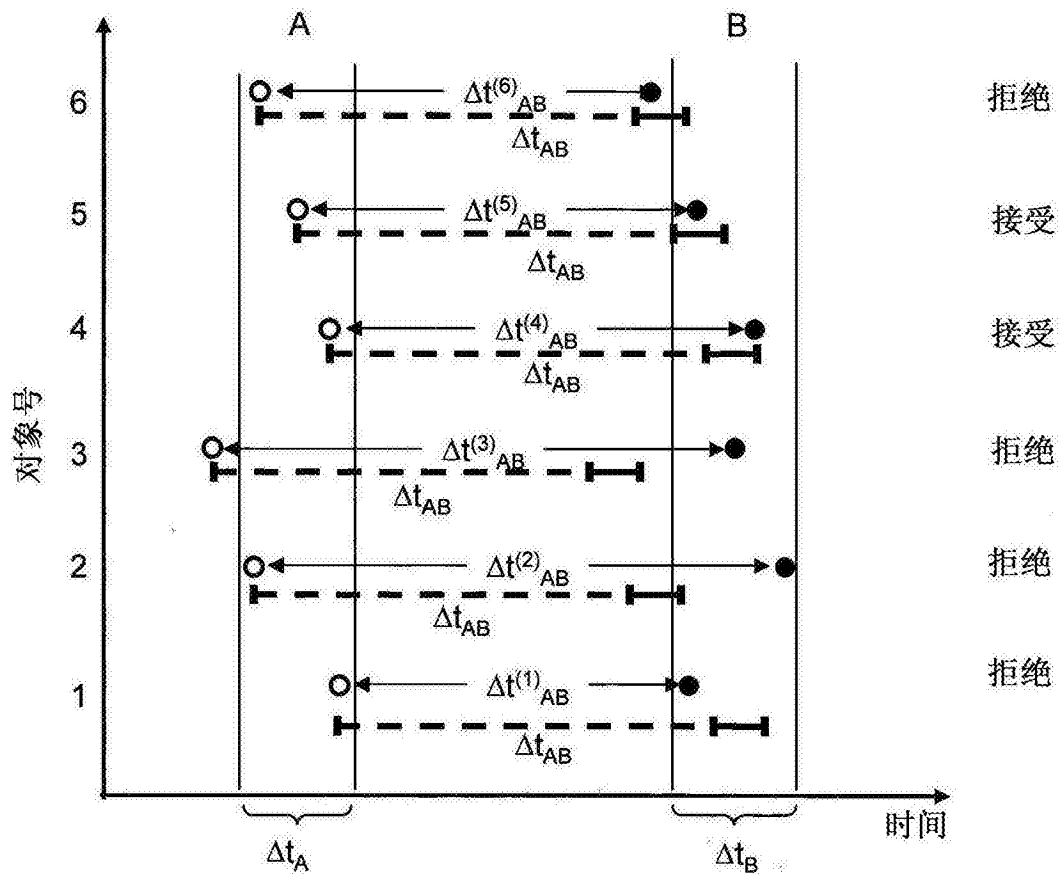


图3B



图3C

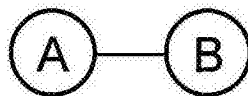


图3D



图3E

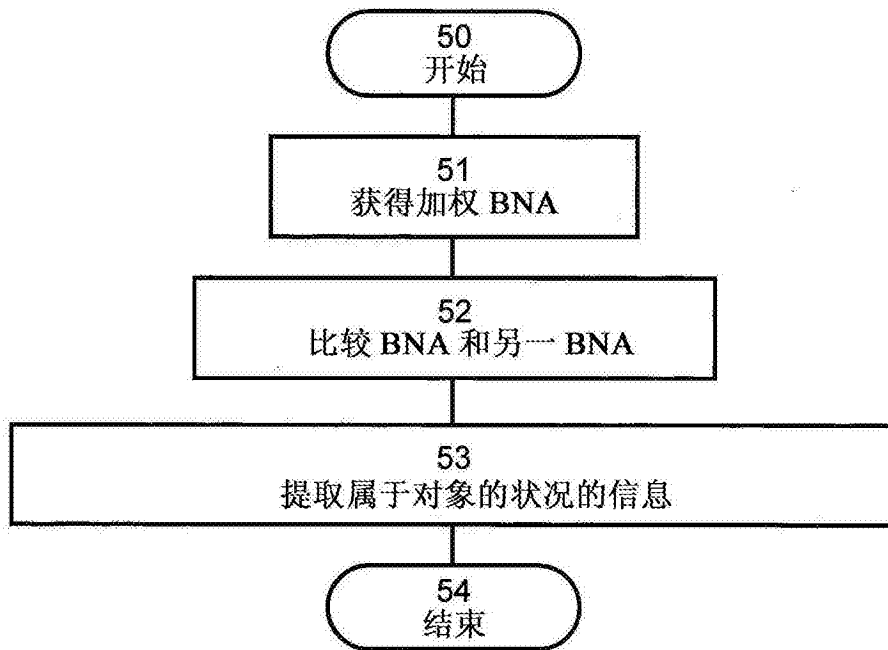


图4

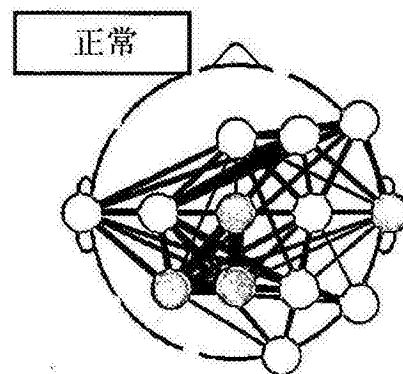


图5A

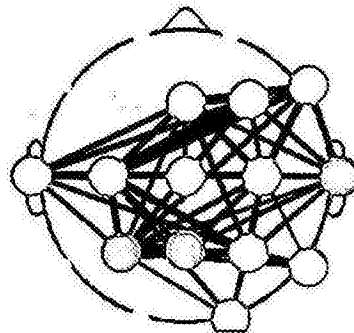


图5B

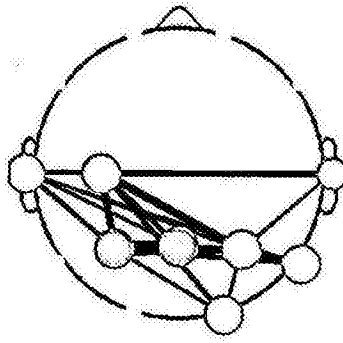


图5C

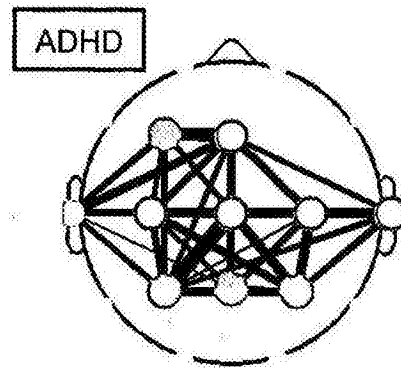


图5D

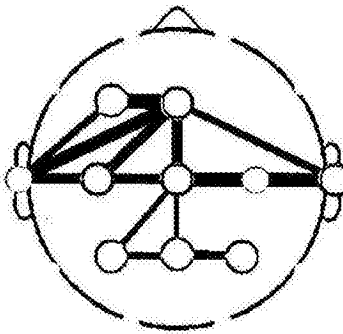


图5E

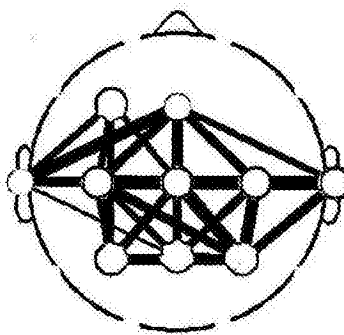


图5F

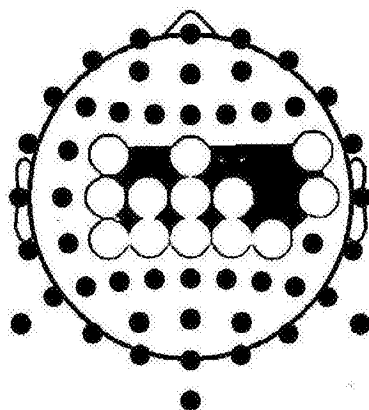


图6A

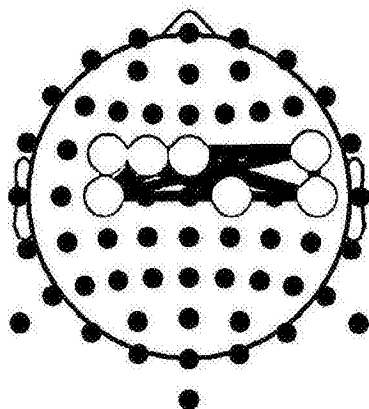


图6B

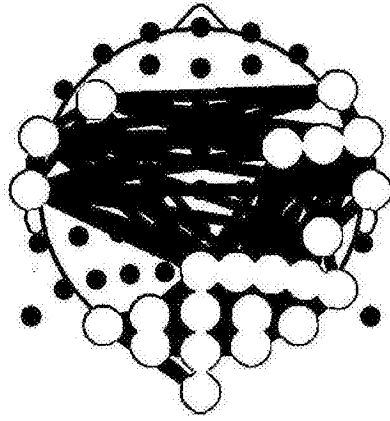


图6C

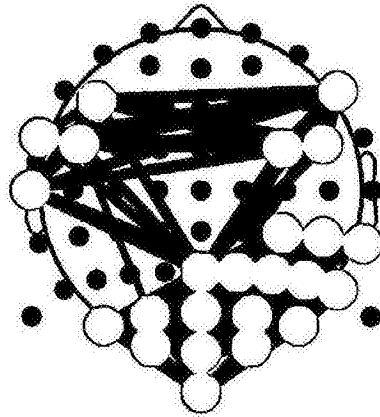


图6D

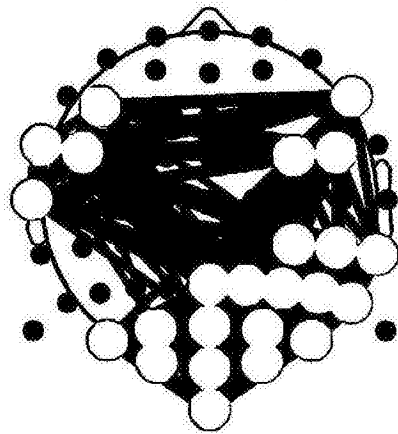


图6E

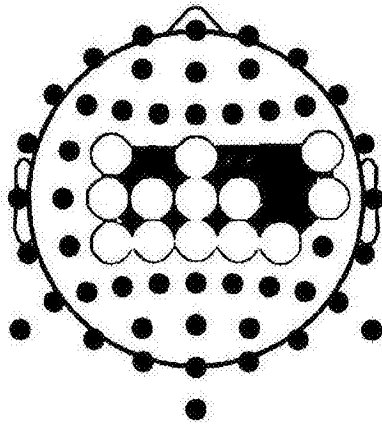


图6F

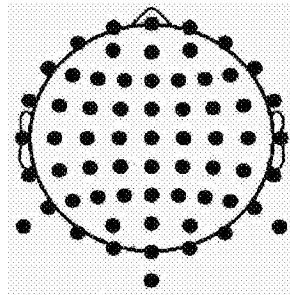


图7A

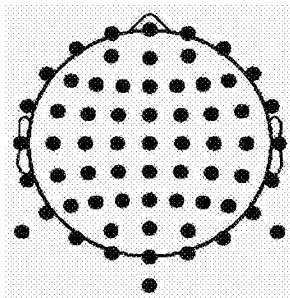


图7B

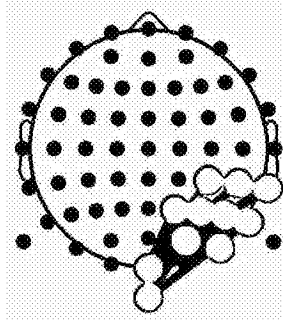


图7C

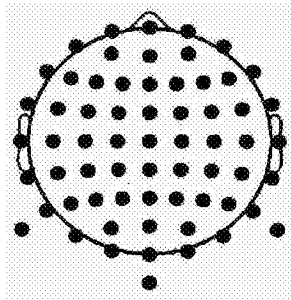


图7D

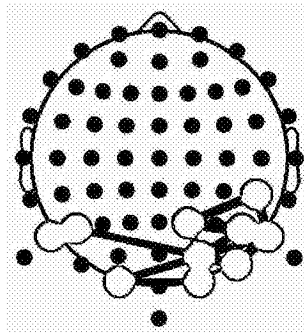


图8A

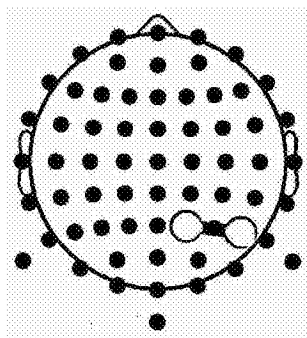


图8B

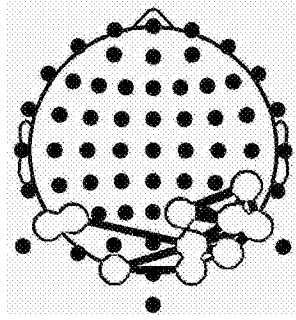


图8C

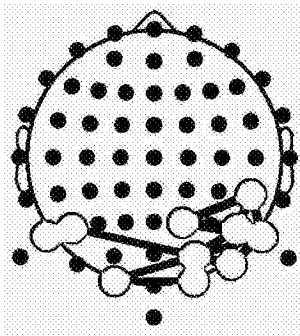


图8D

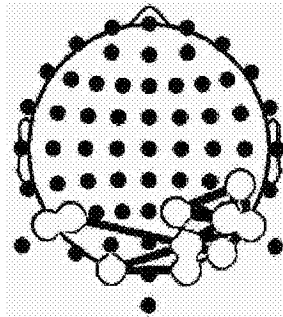


图8E

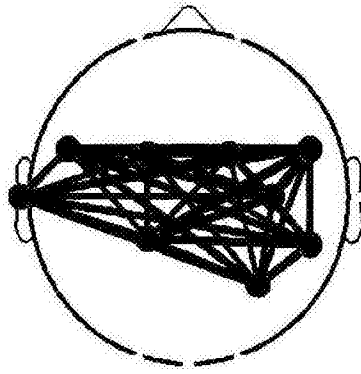


图9A

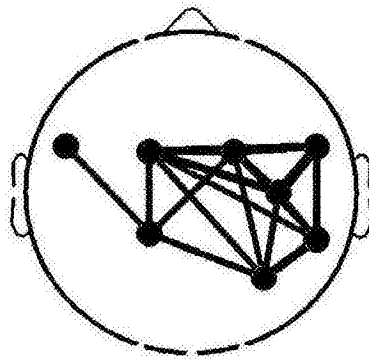


图9B

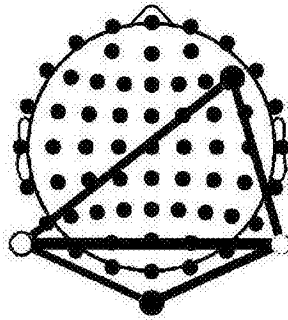


图10A

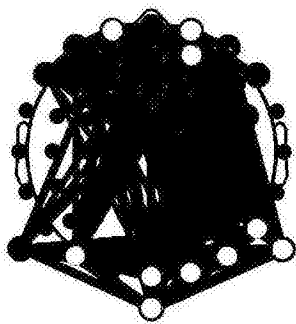


图10B

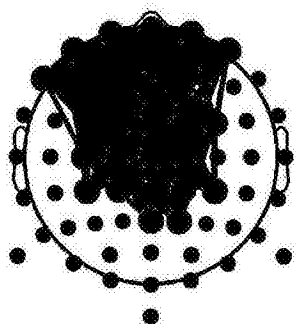


图10C

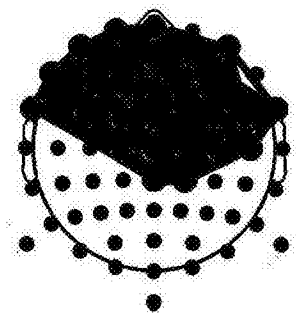


图10D

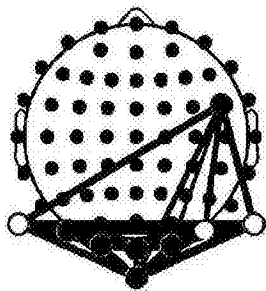


图10E

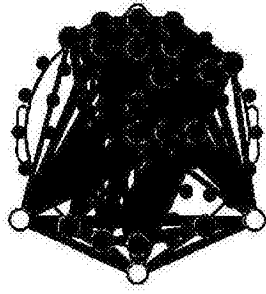


图10F

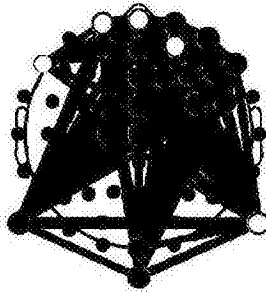


图10G

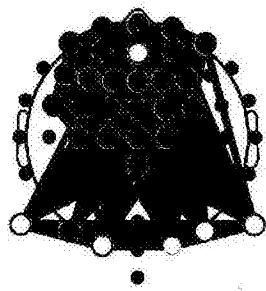


图10H

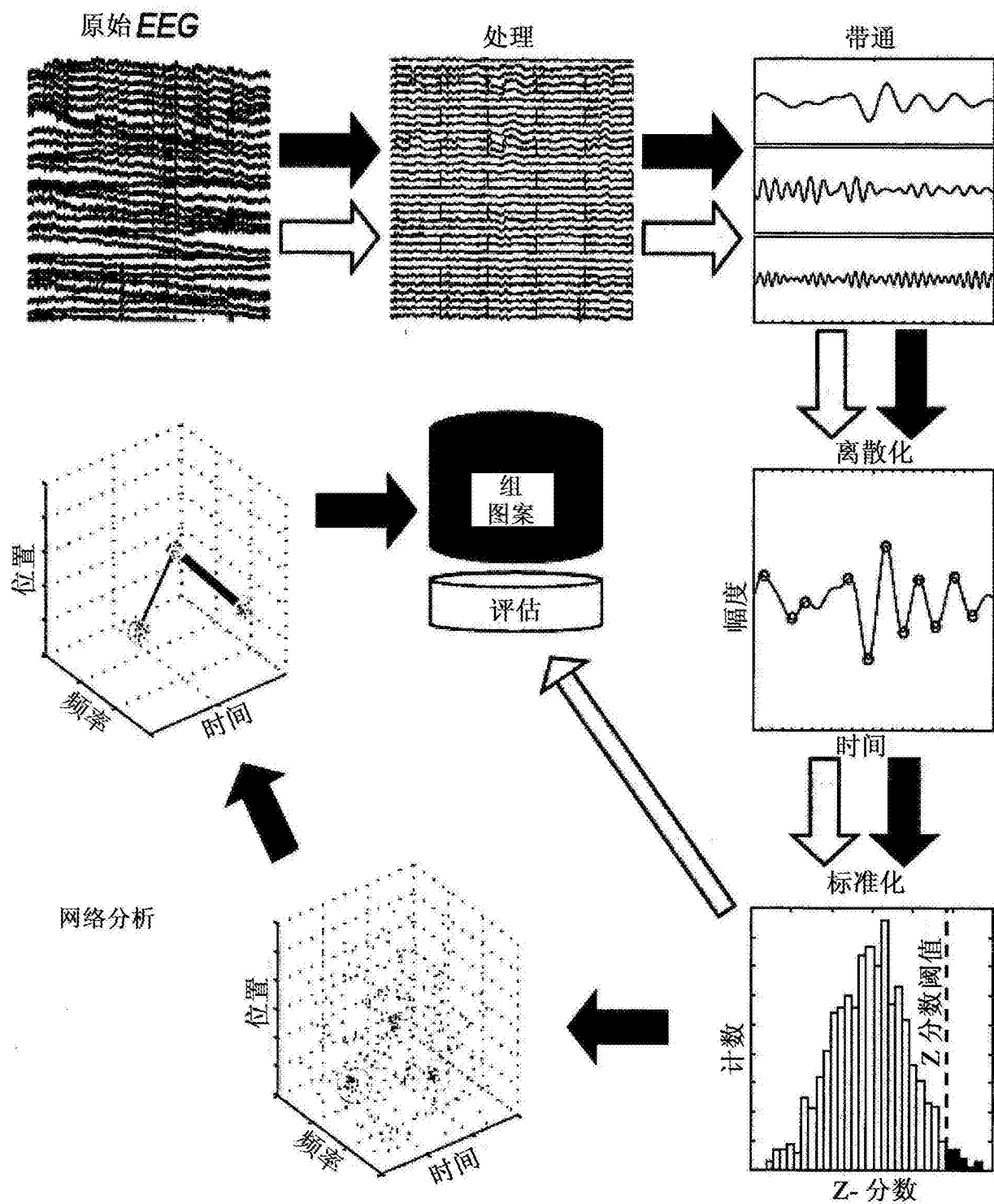


图11

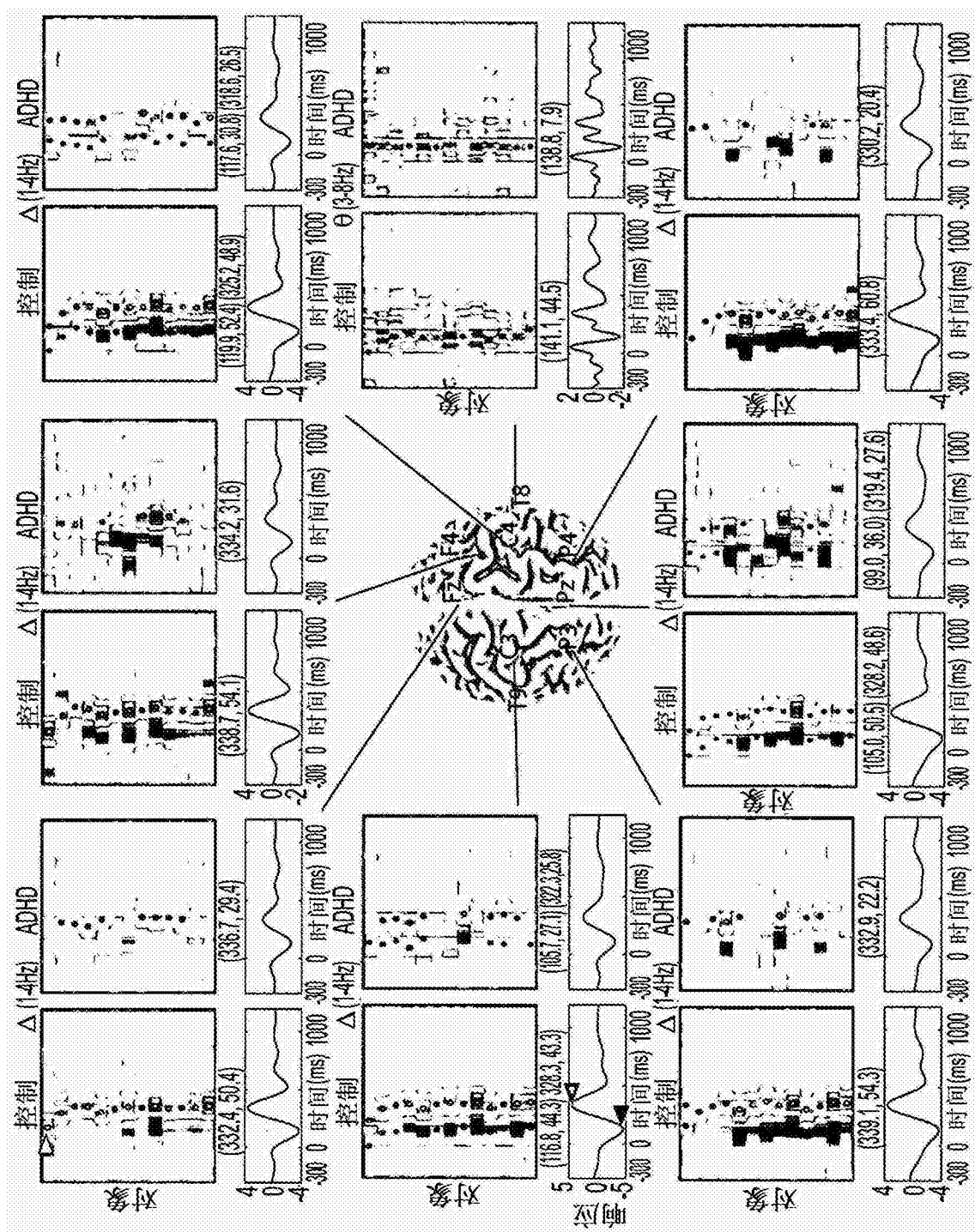


图12

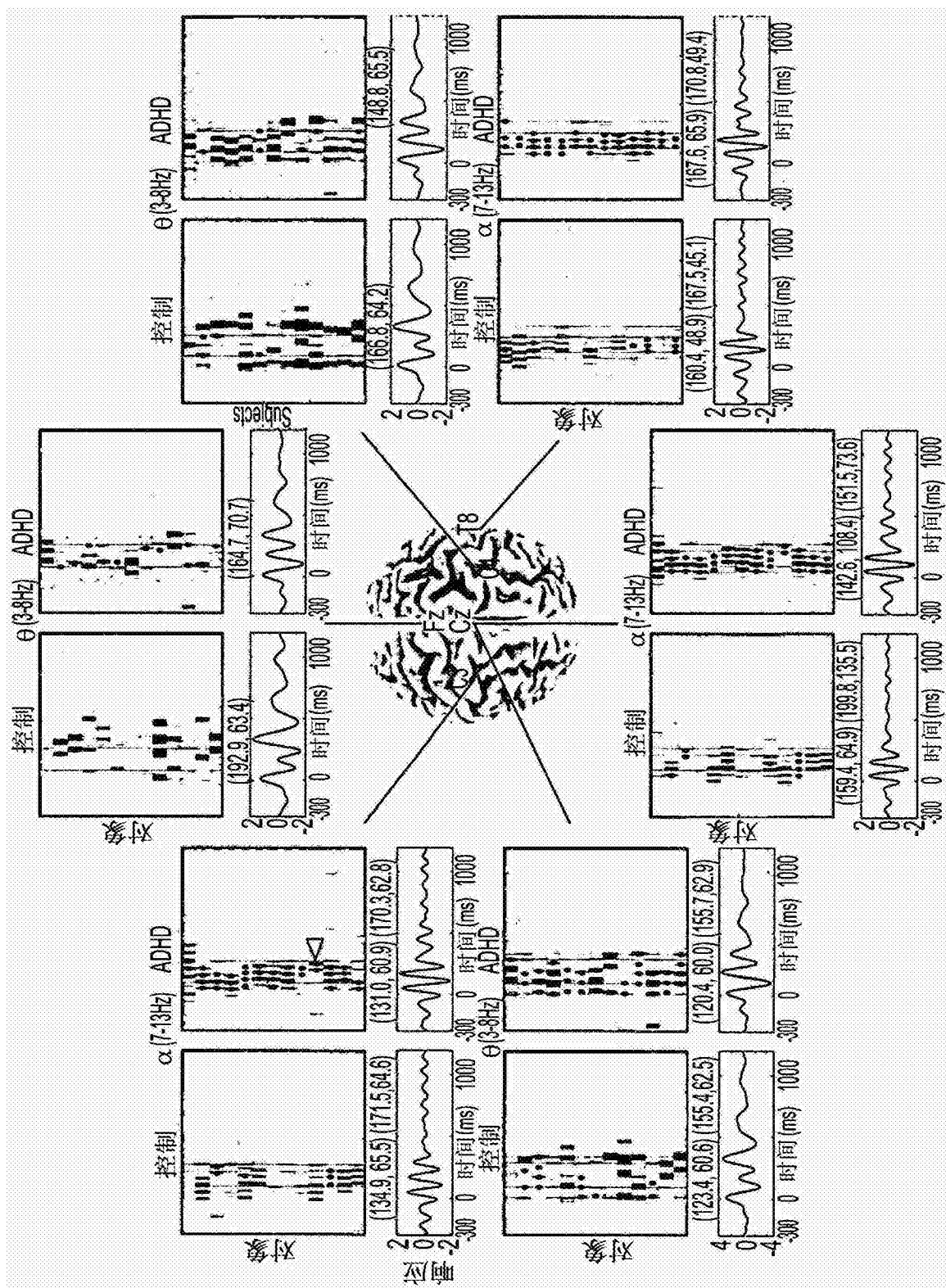


图13

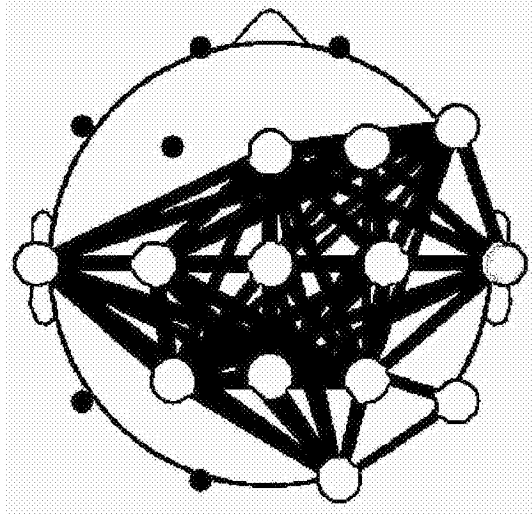


图14A

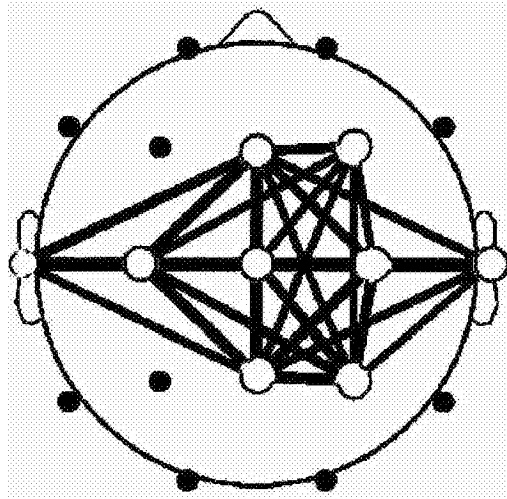
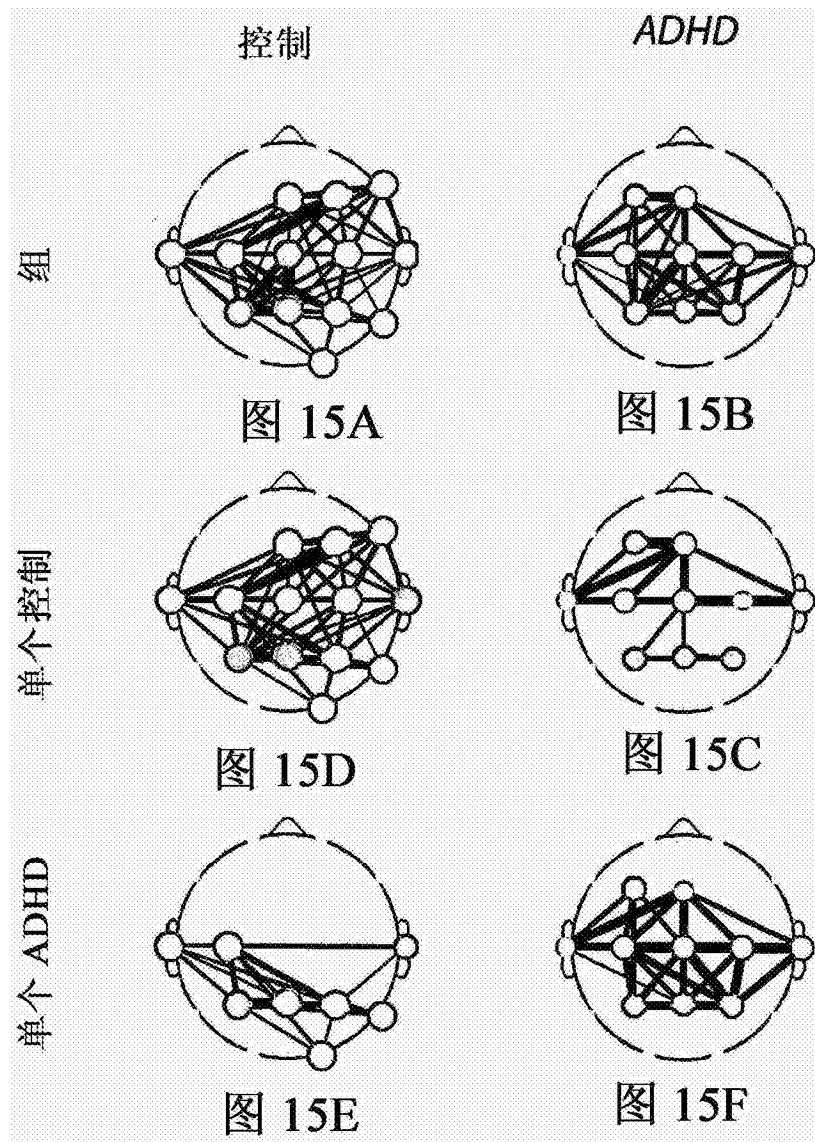


图14B



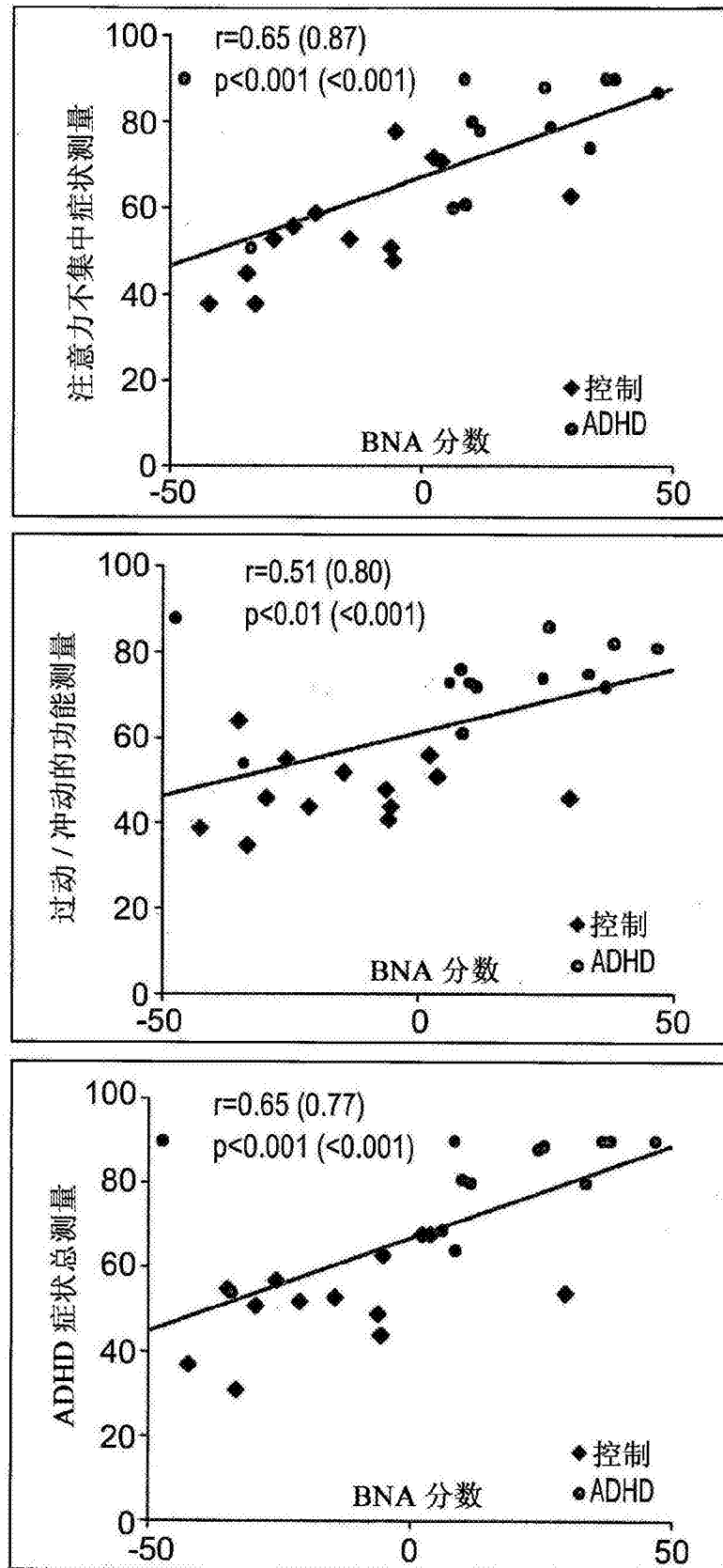


图16

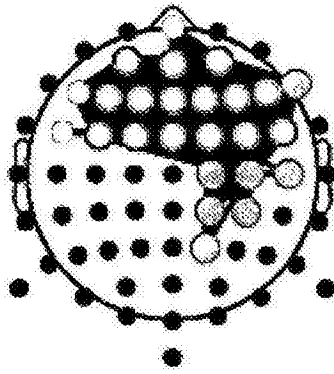


图17A

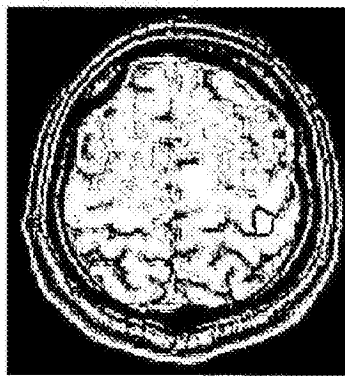


图17B



图18

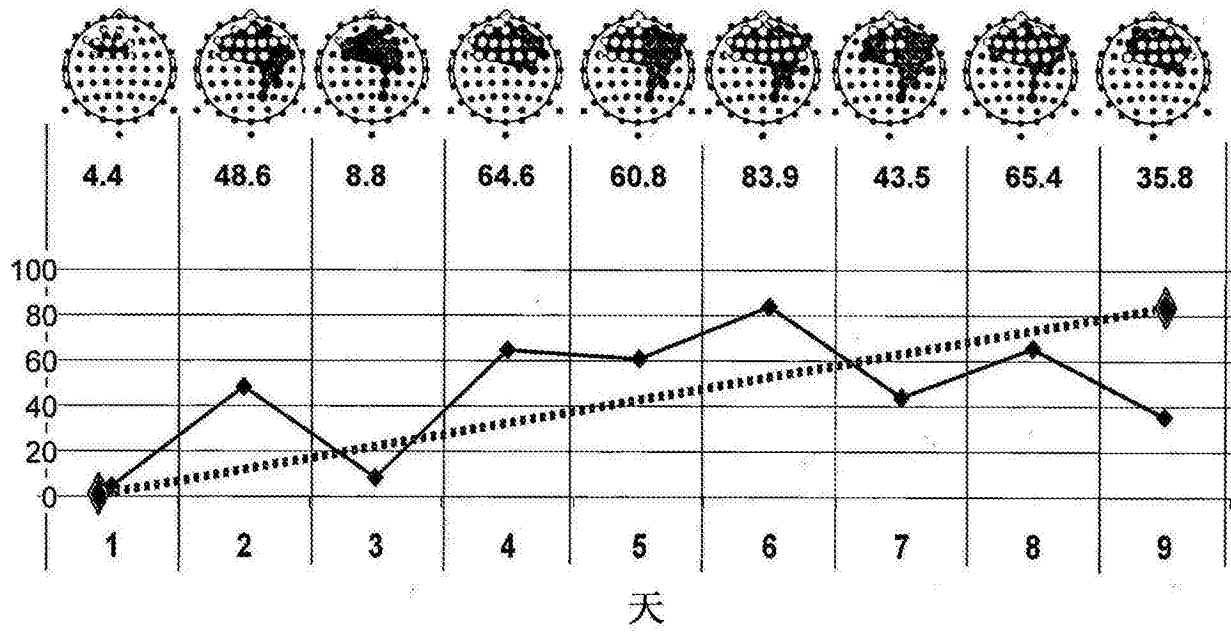


图19

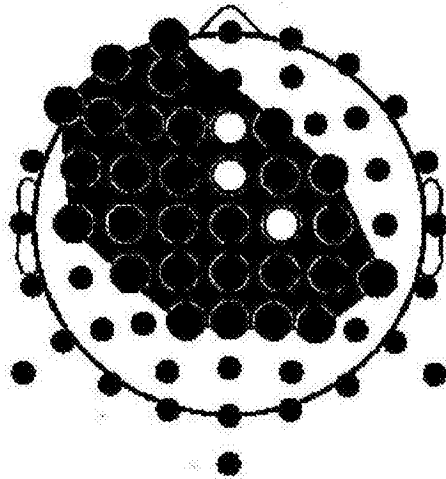


图20

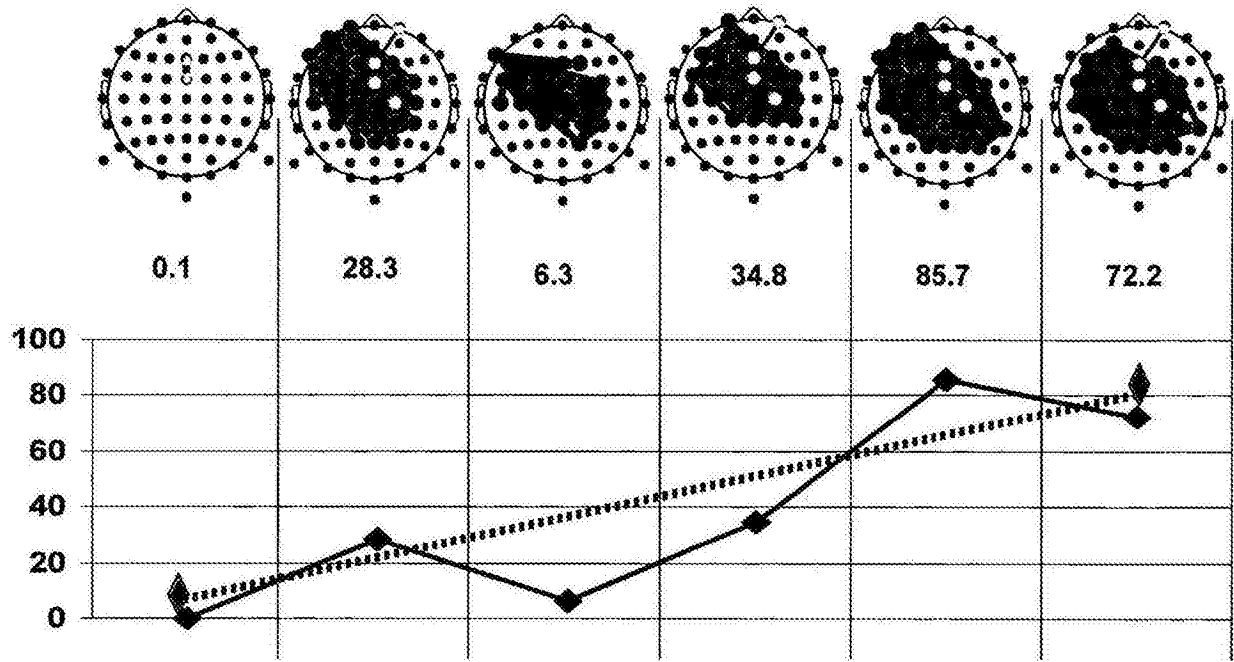


图21

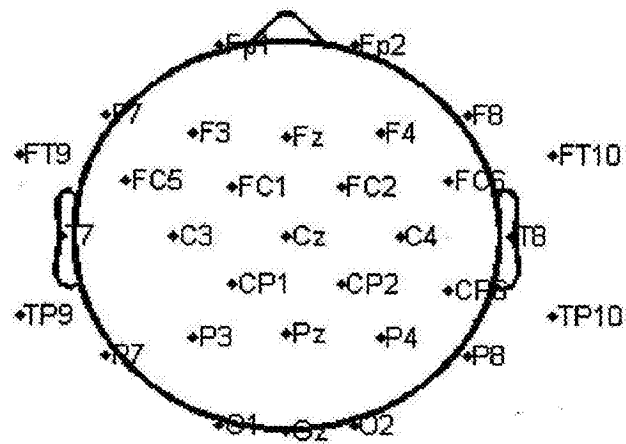


图22

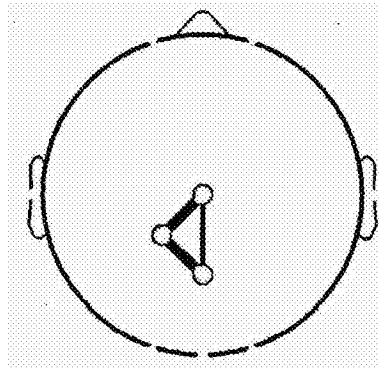


图23A

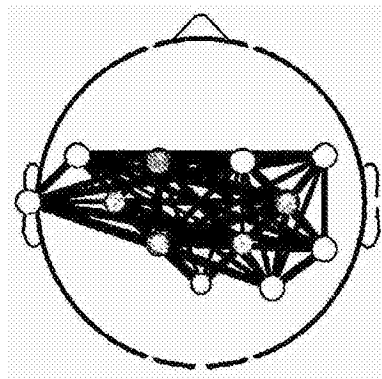


图23B

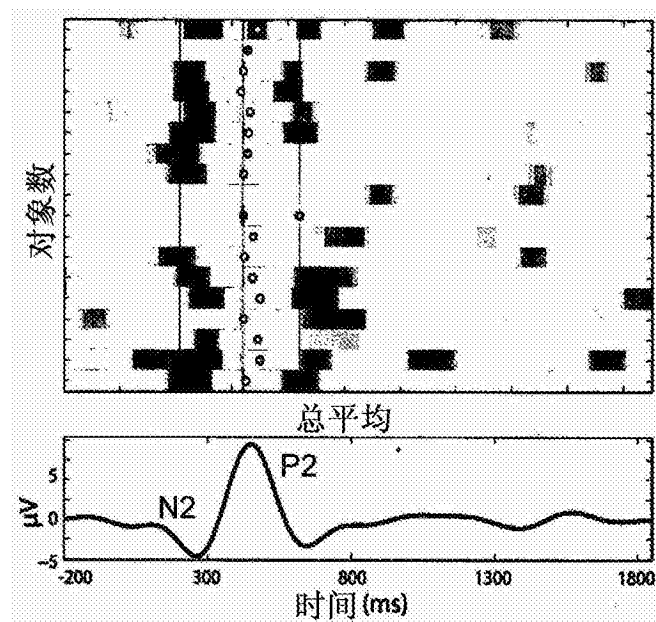


图24A

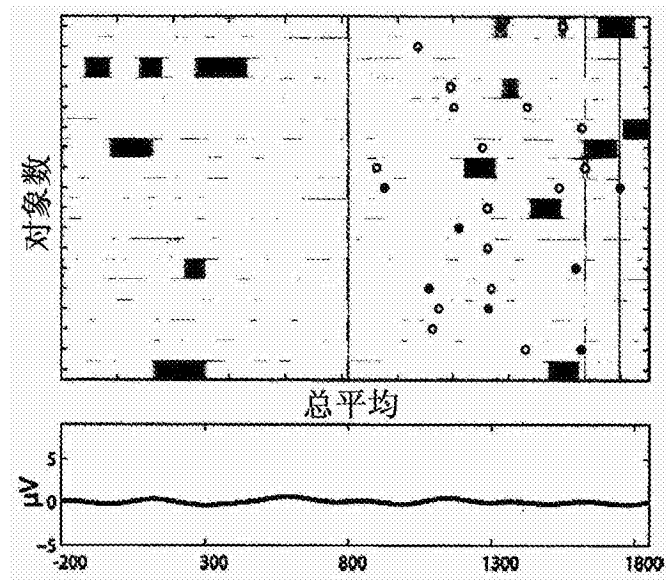


图24B

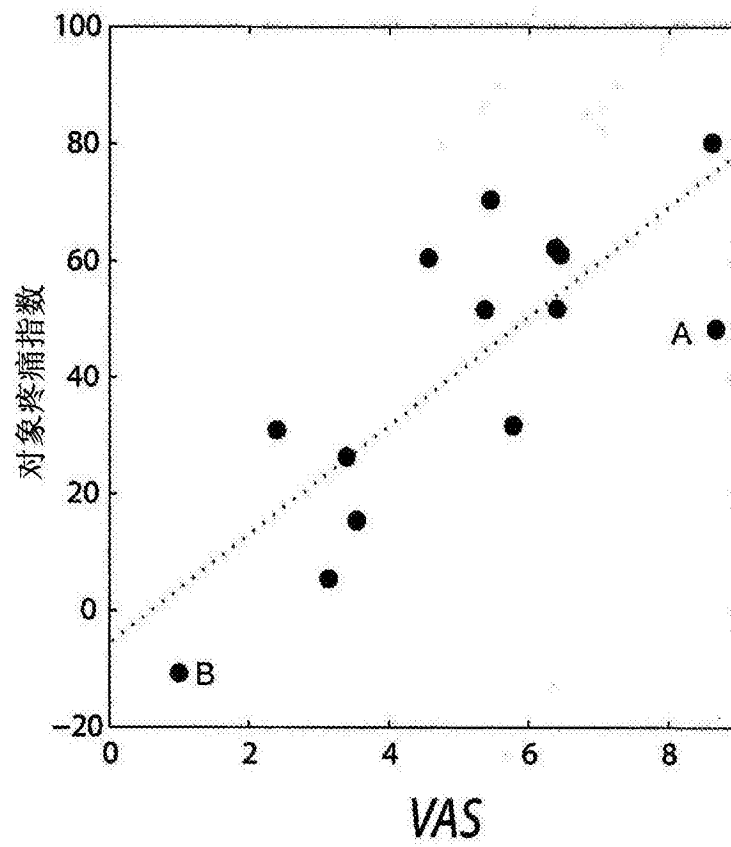


图25

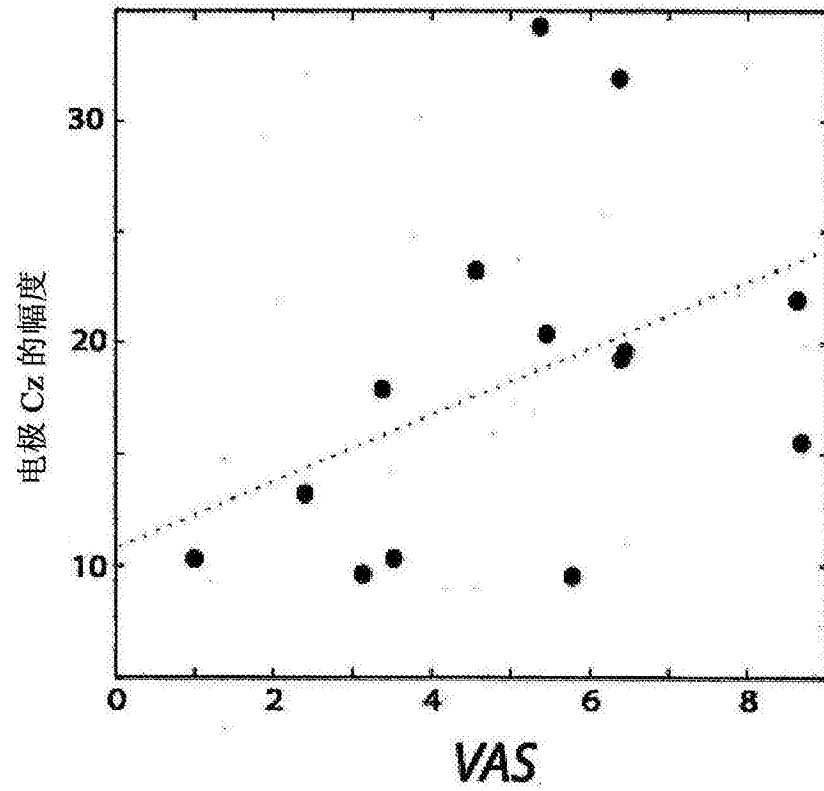


图26

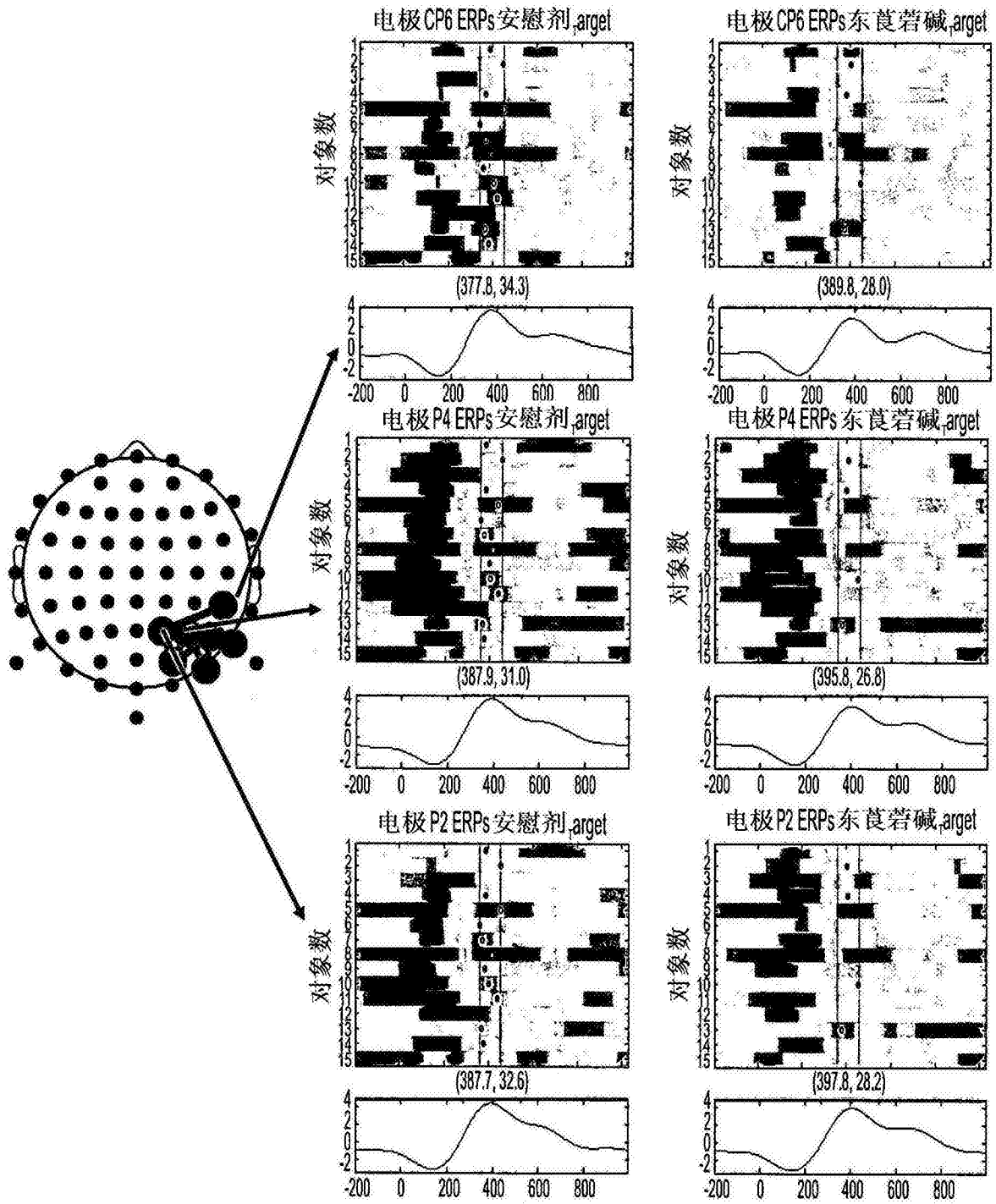


图27A

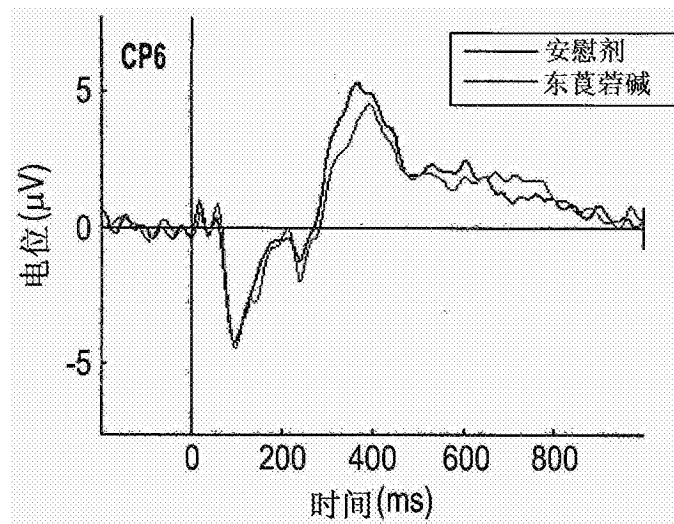


图27B

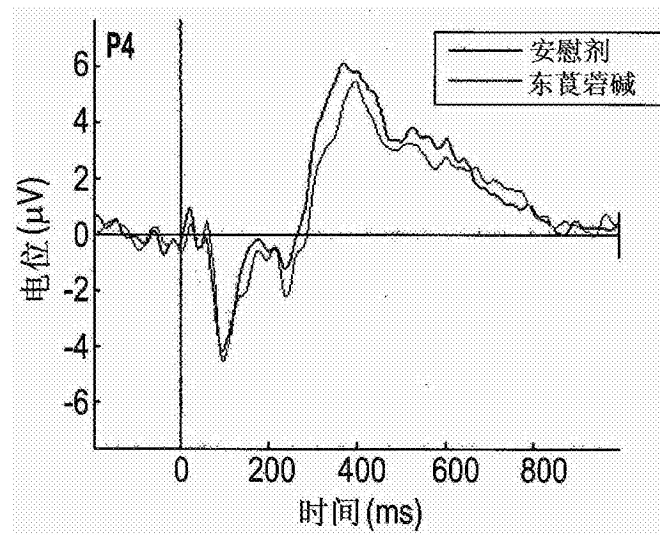


图27C

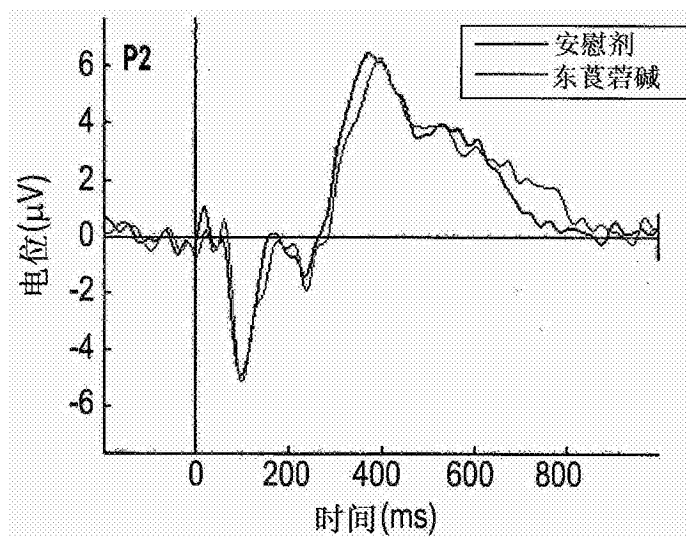


图27D

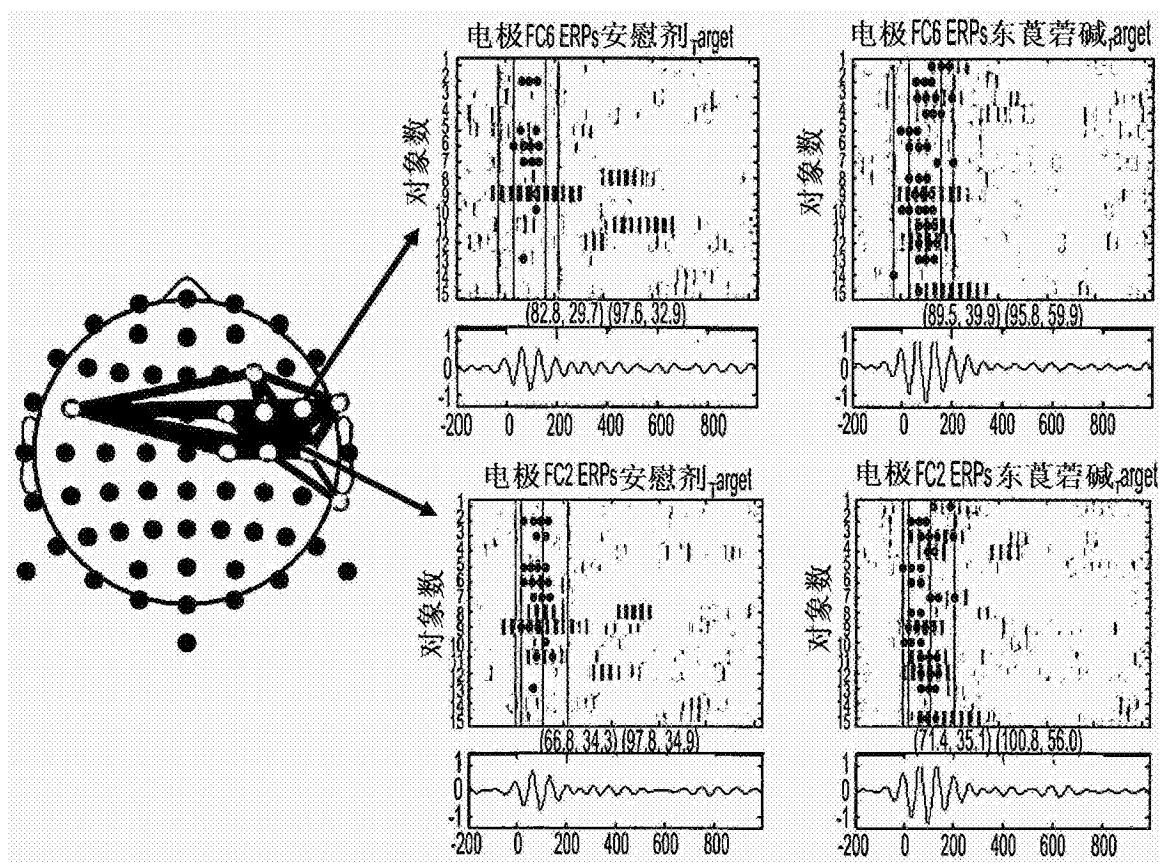
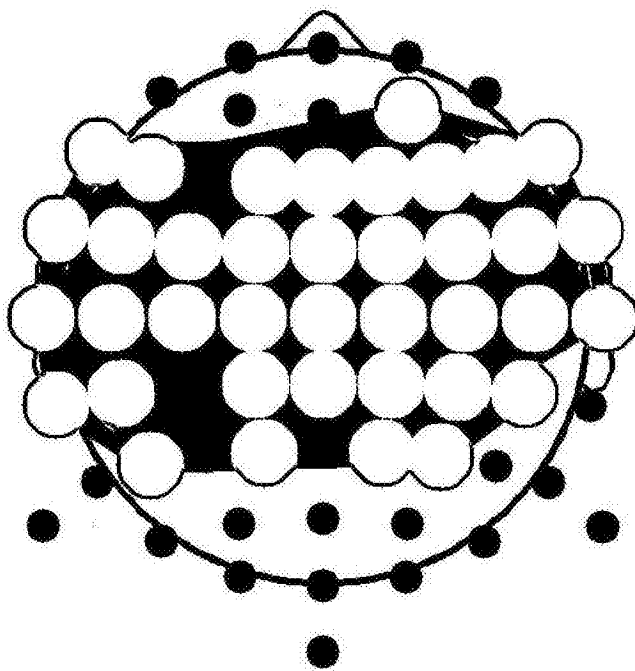
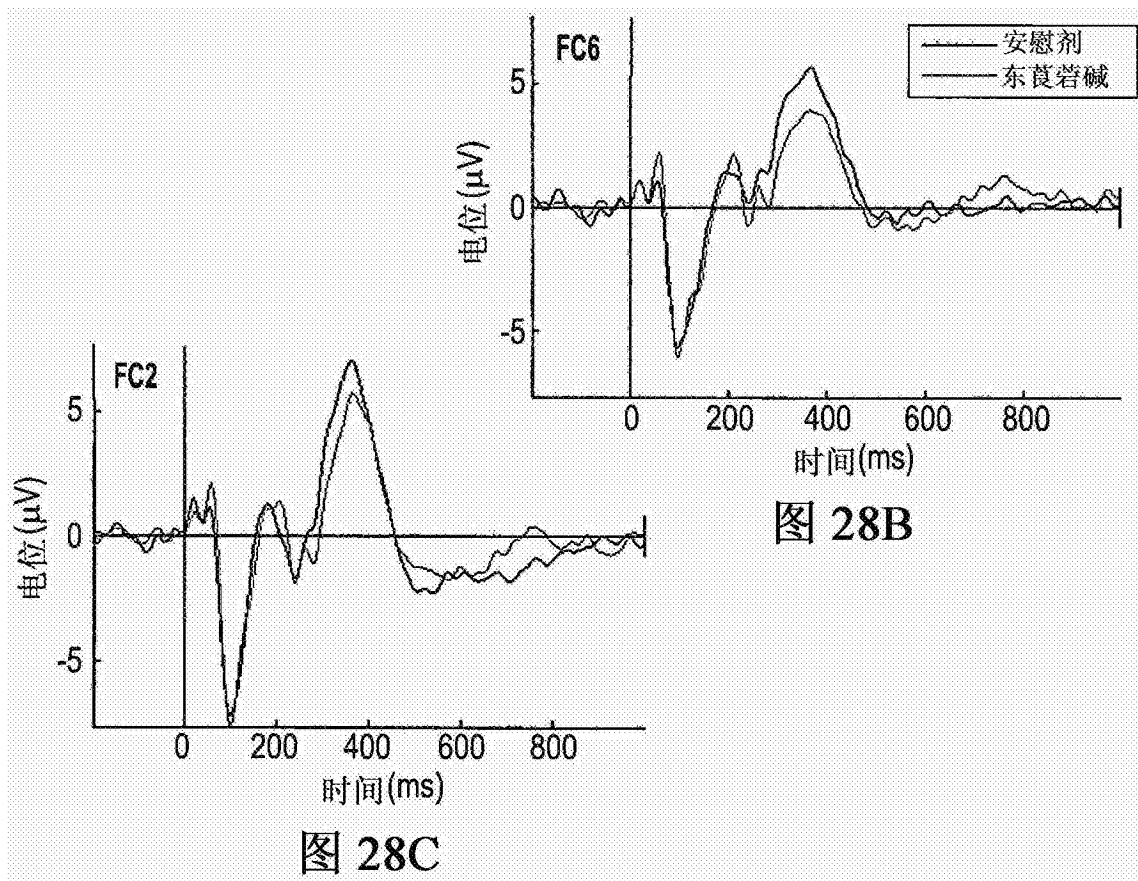


图28A



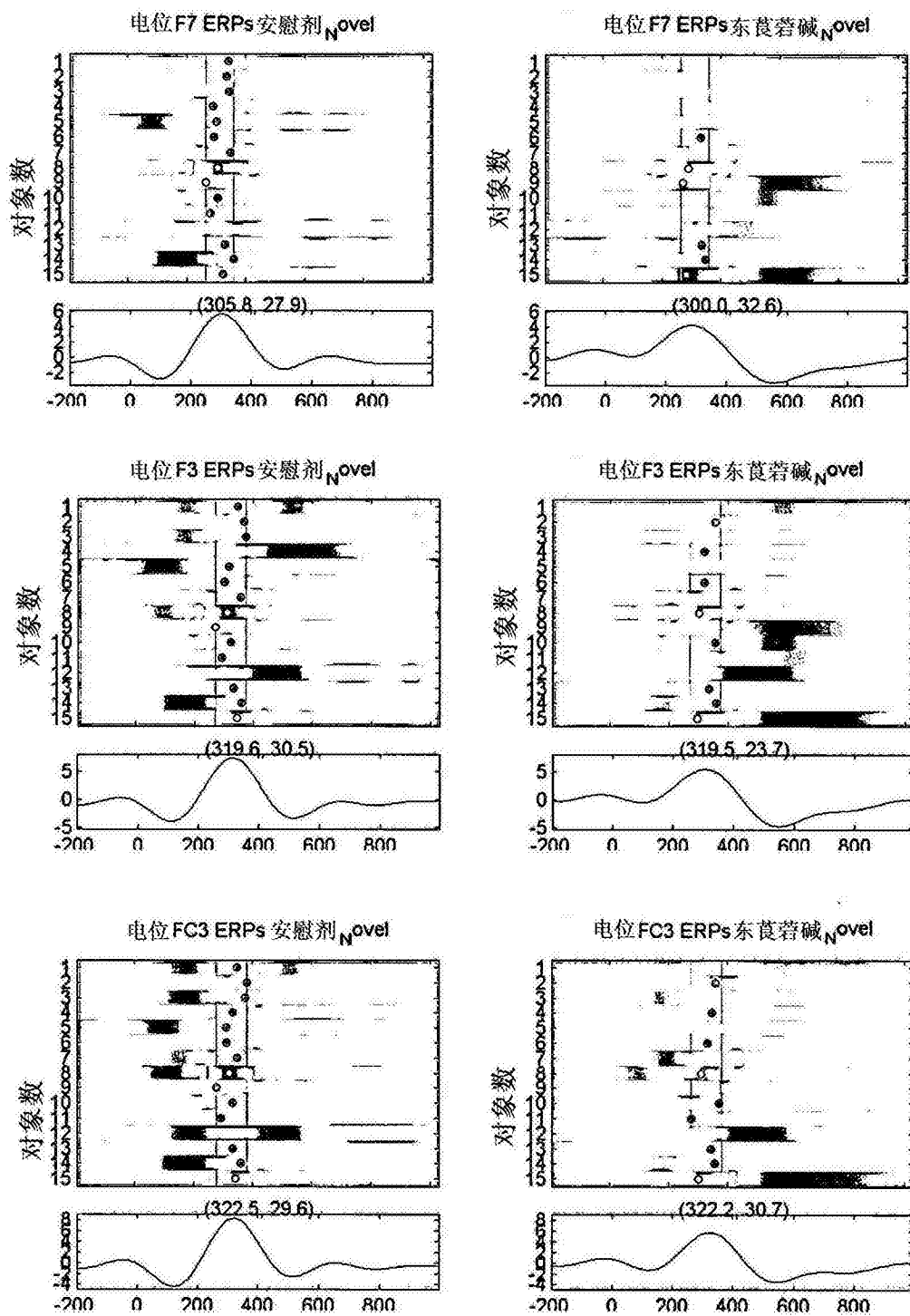


图29B

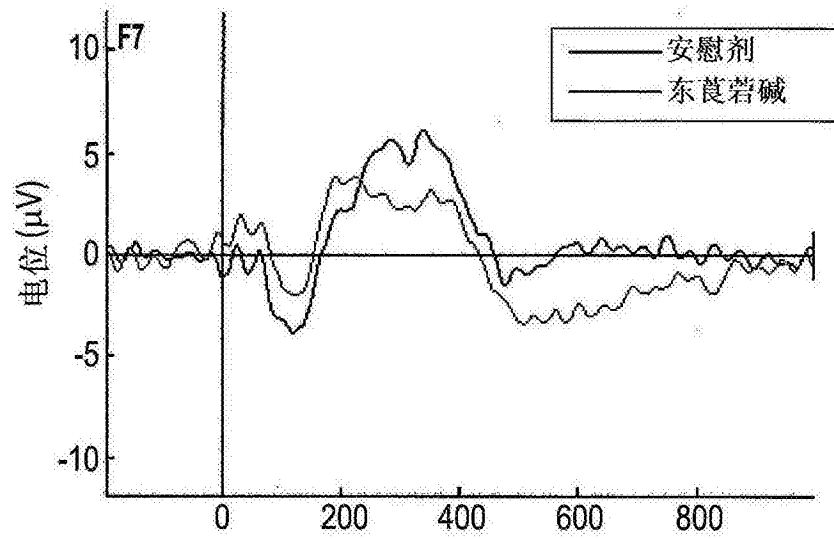


图29C

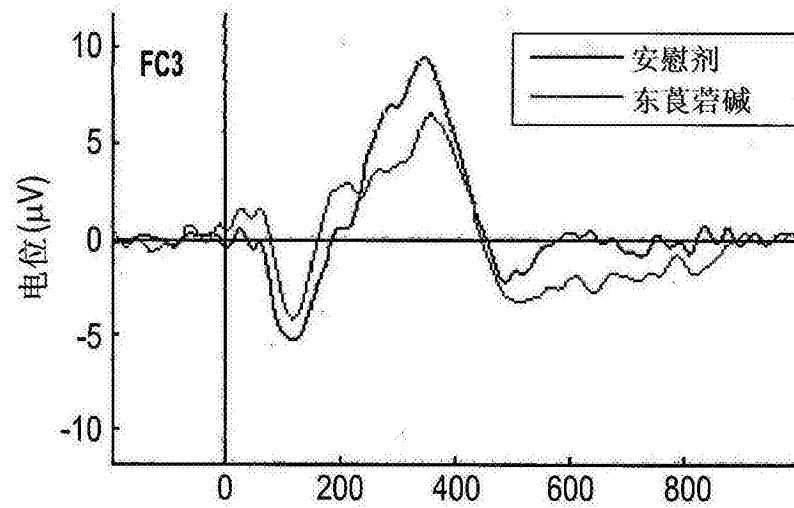


图29D

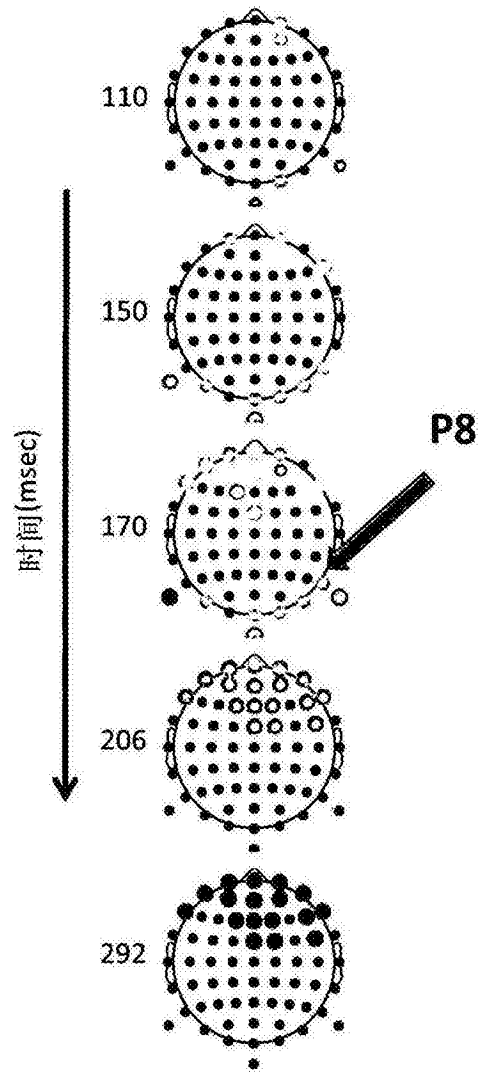


图30A

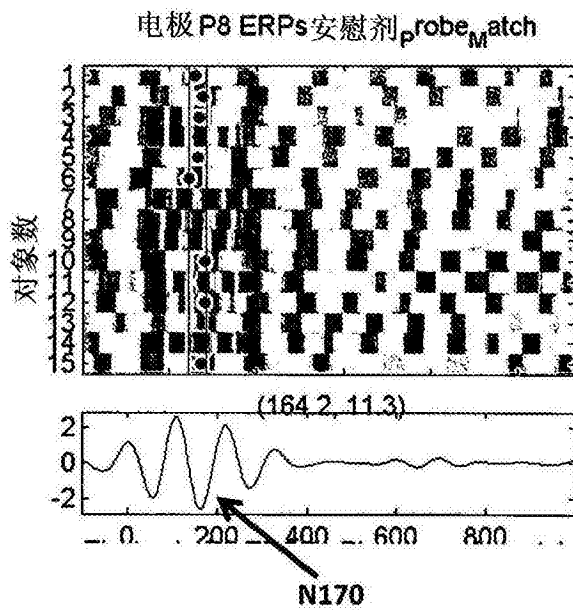


图30B

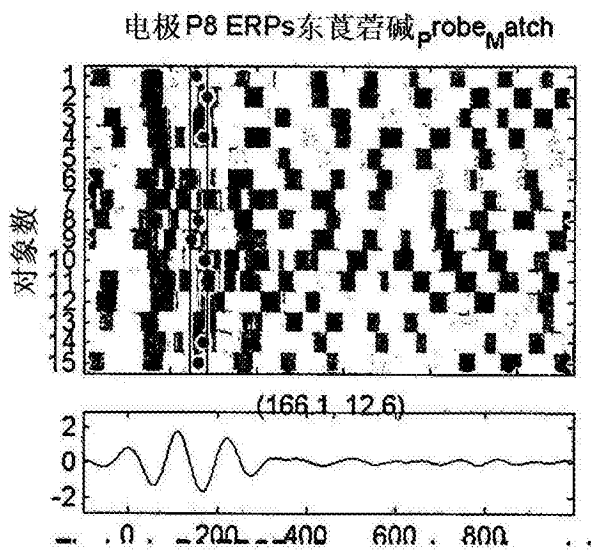


图30C

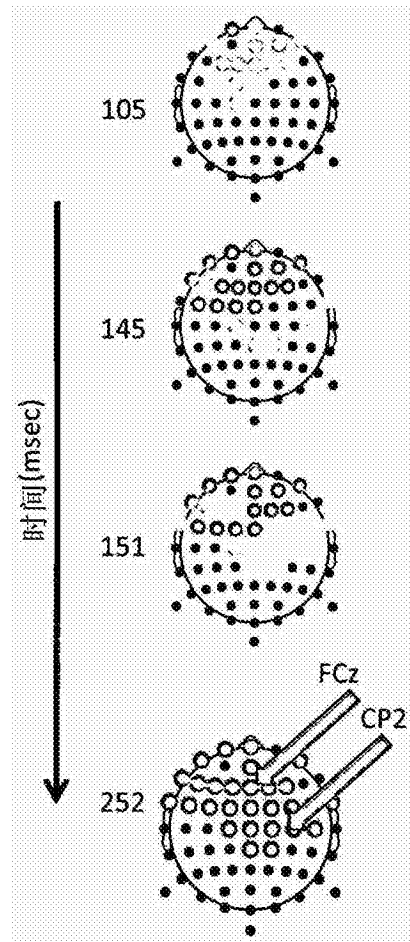


图31A

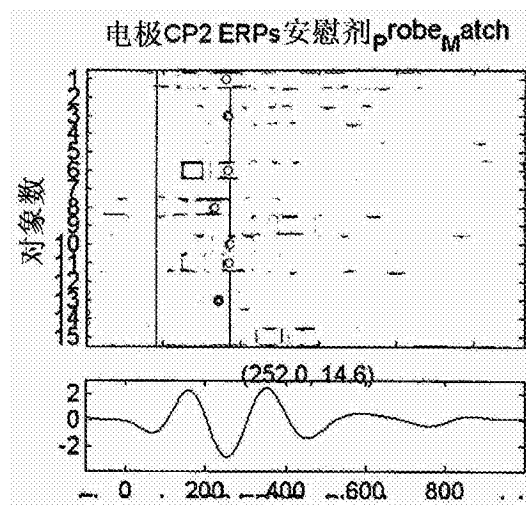


图31B

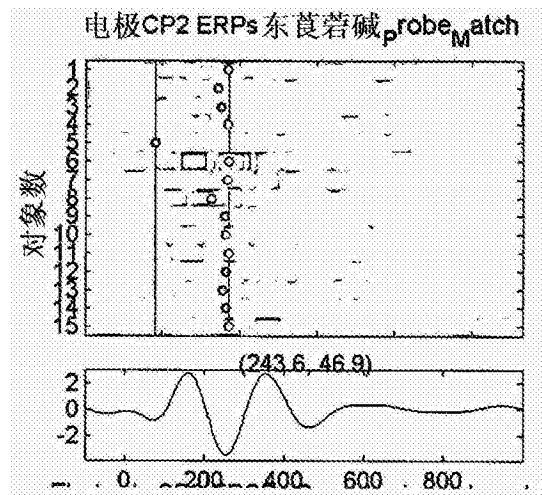


图31C

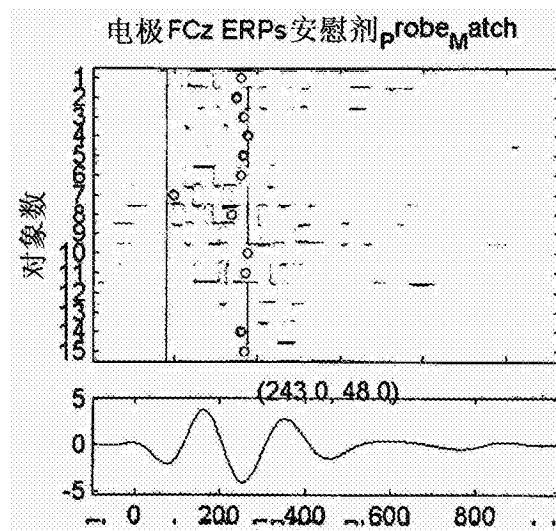


图31D

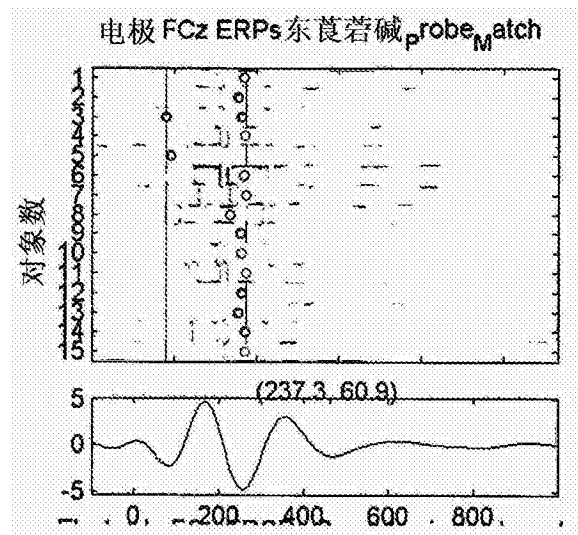


图31E

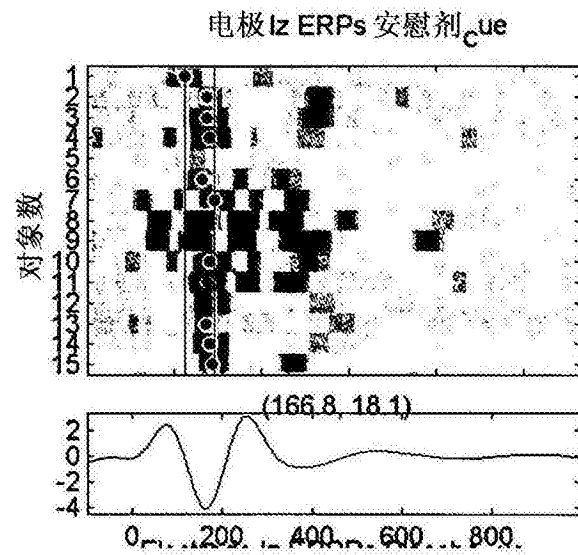


图32A

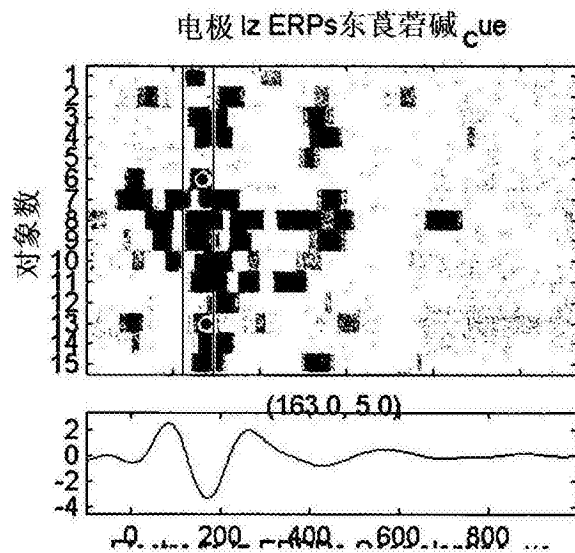


图32B

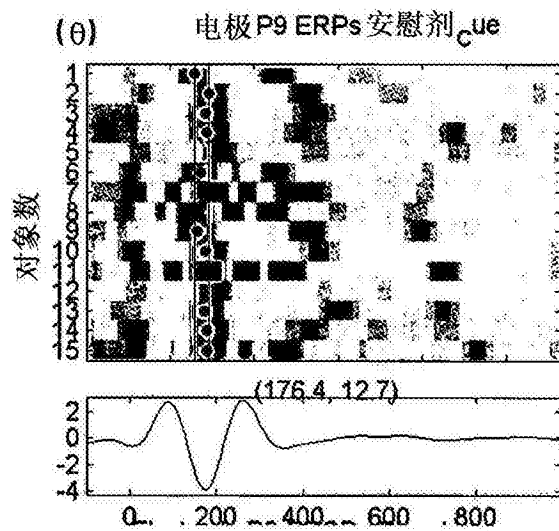


图33A

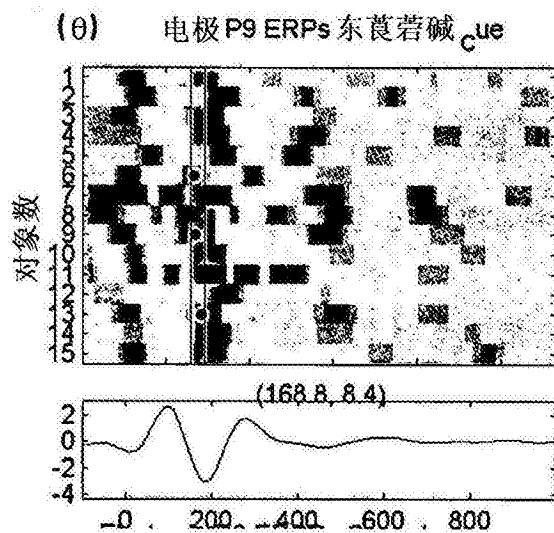


图33B

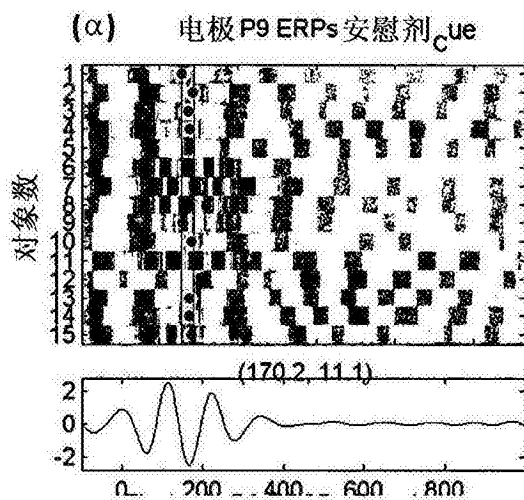


图33C

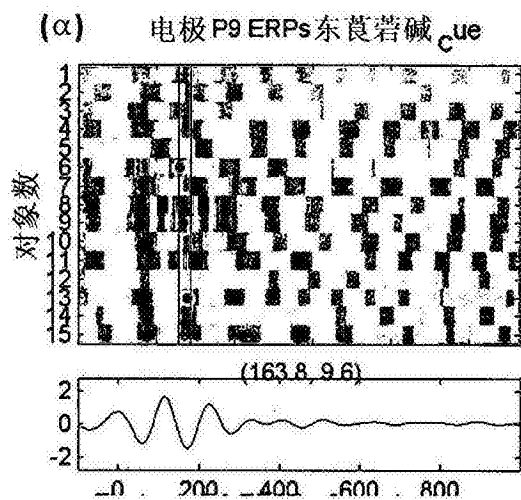


图33D

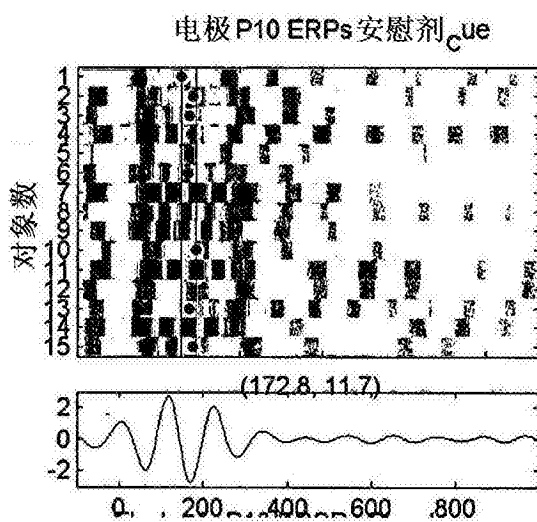


图33E

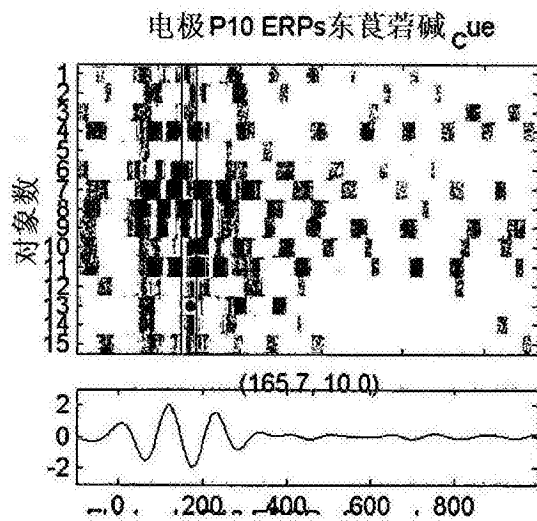


图33F

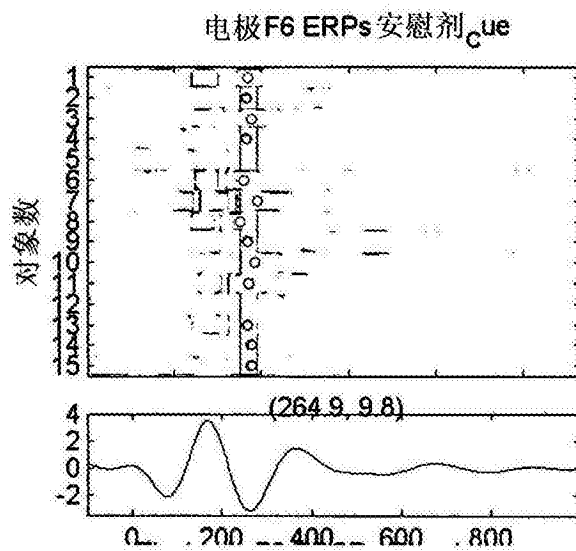


图34A

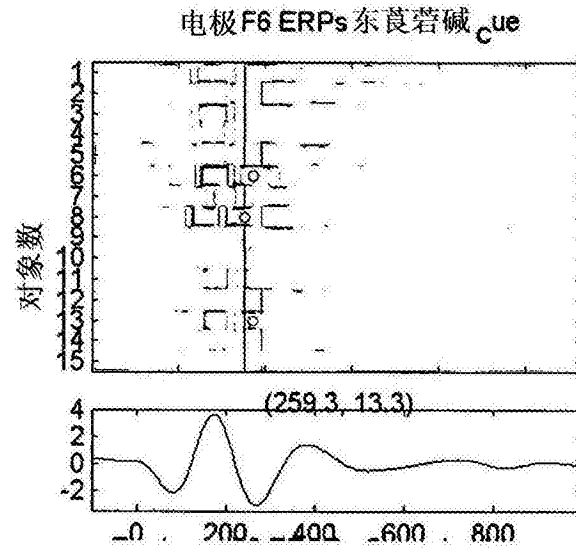


图34B

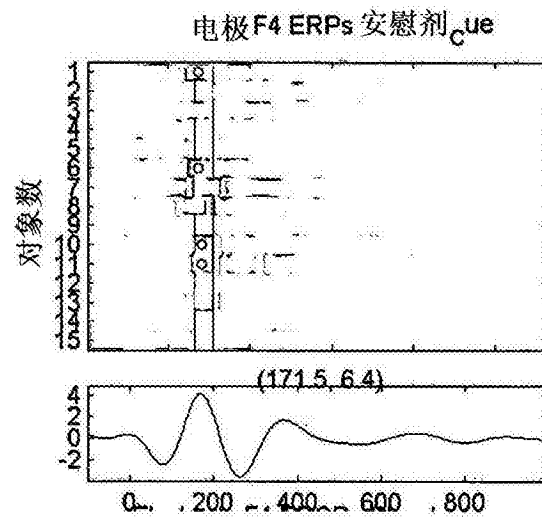


图35A

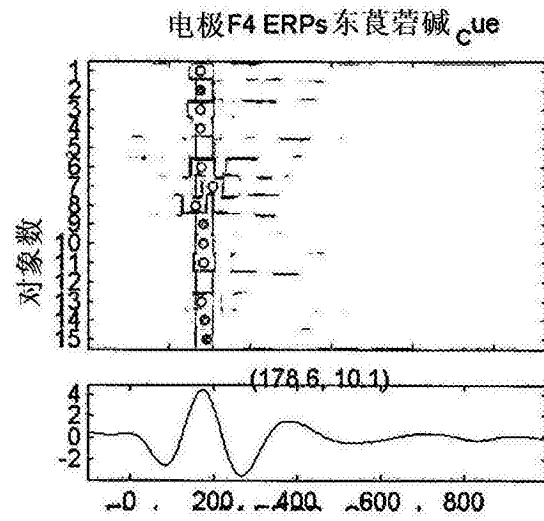


图35B

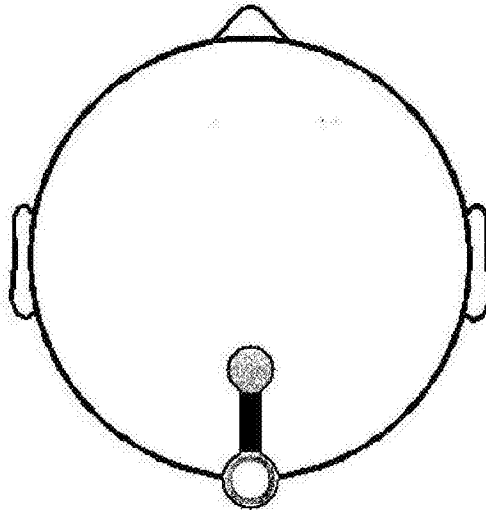


图36A

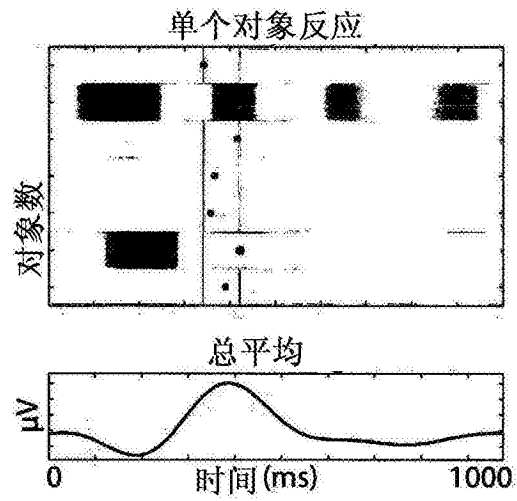


图36B

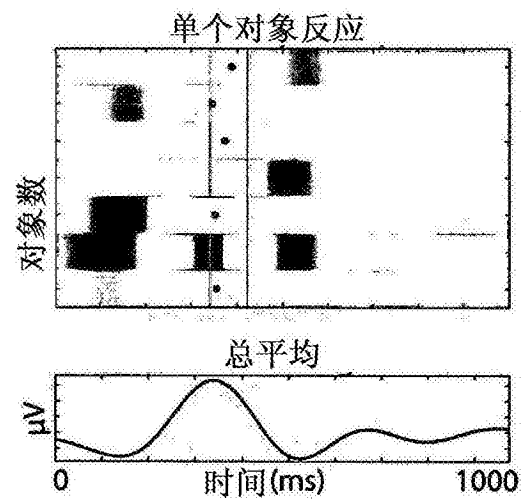


图36C

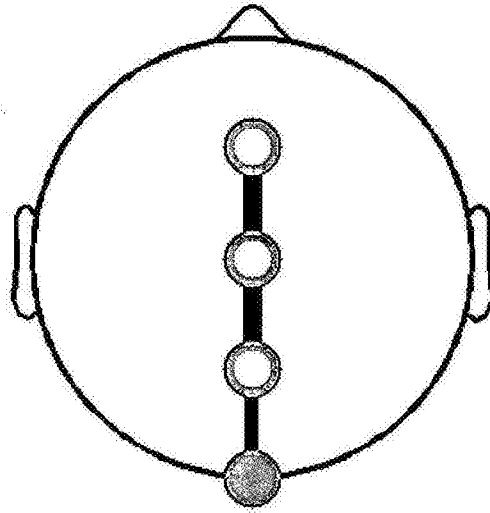


图37A

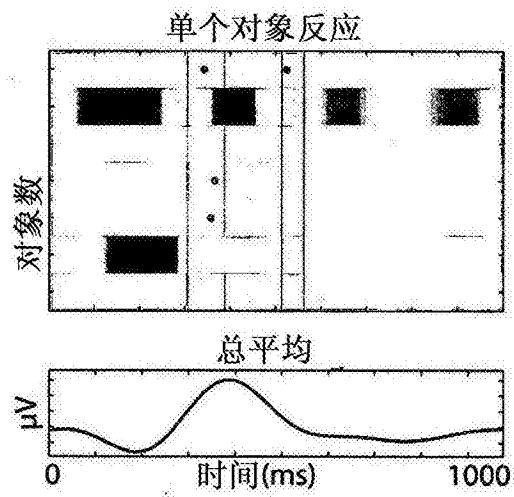


图37B

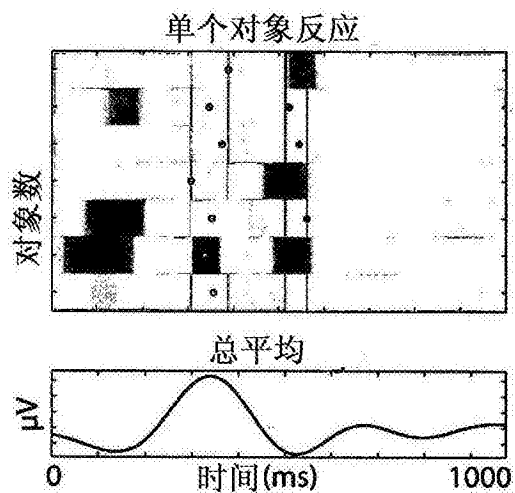


图37C

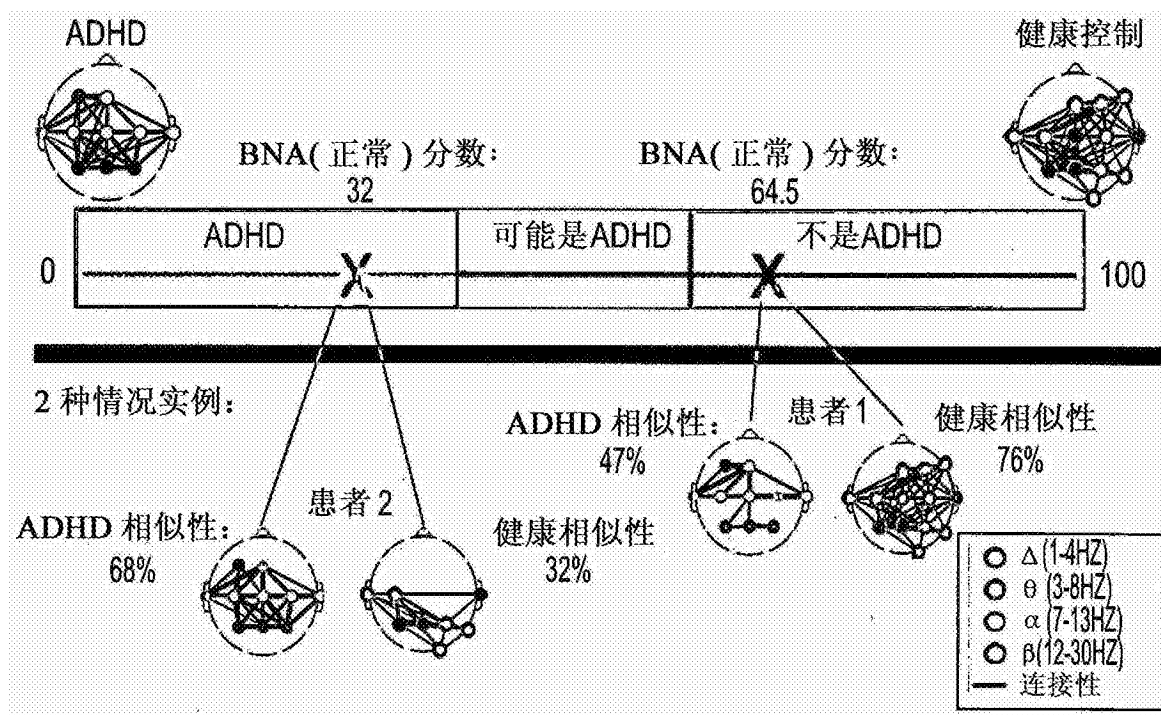


图38

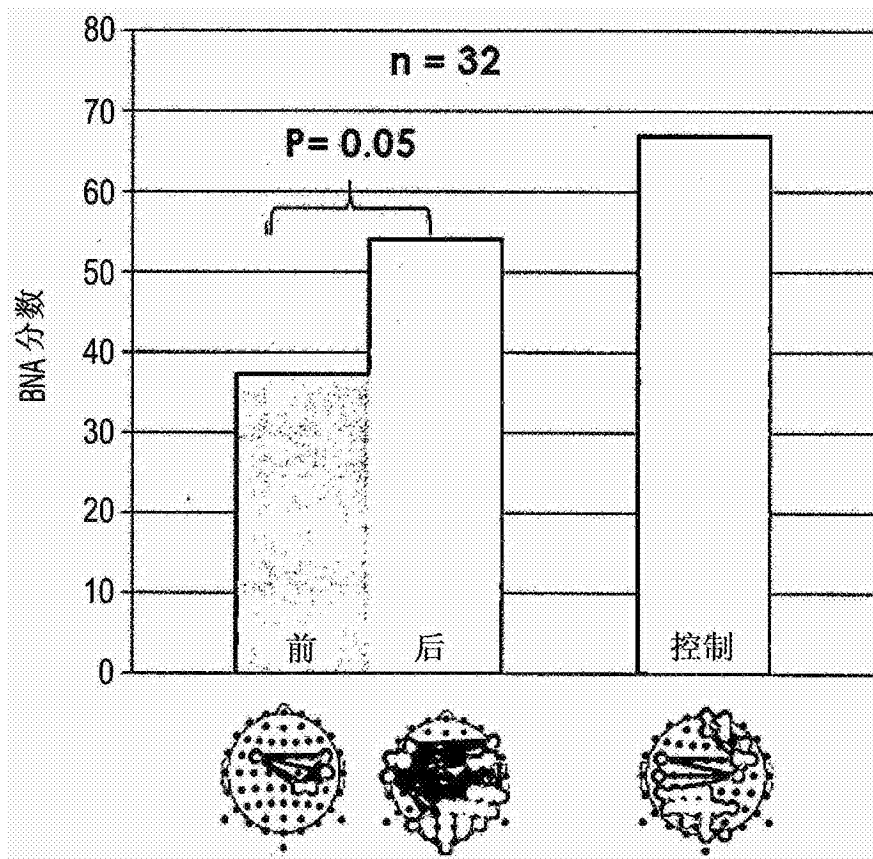


图39

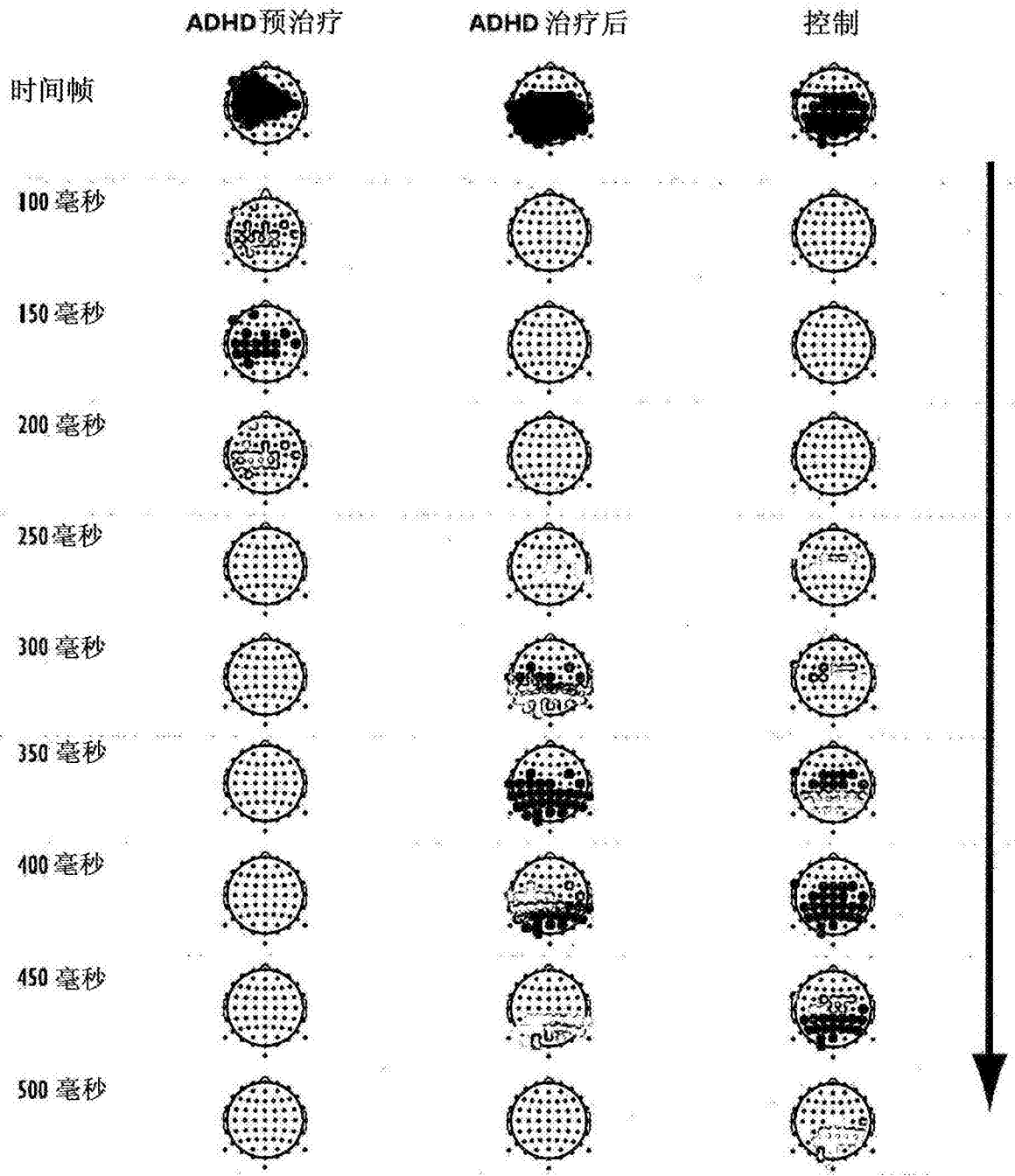


图40

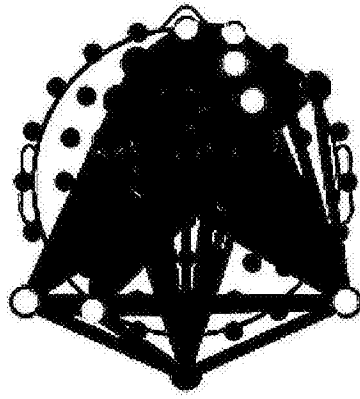


图41A

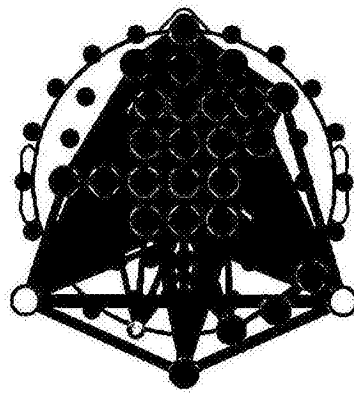


图41B

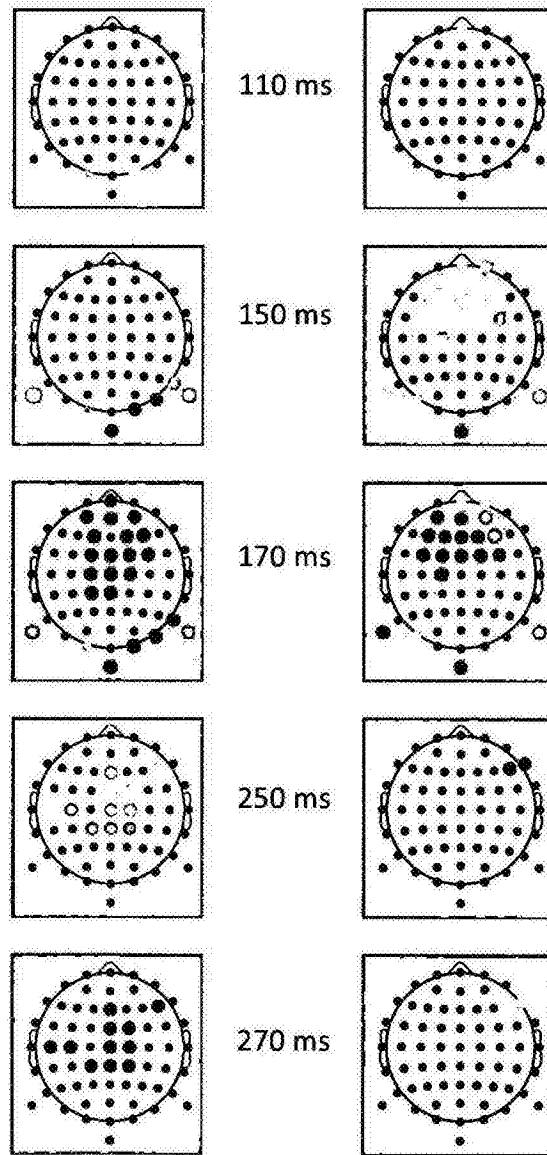


图41C

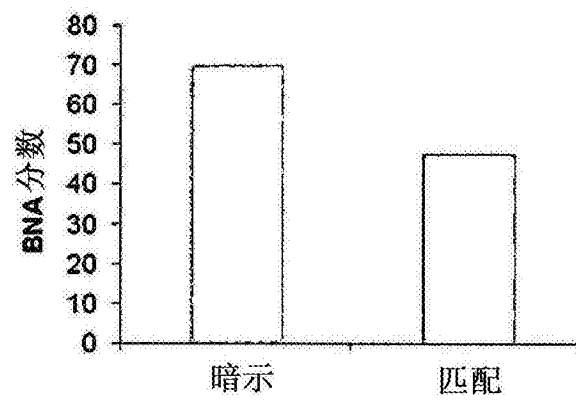


图41D

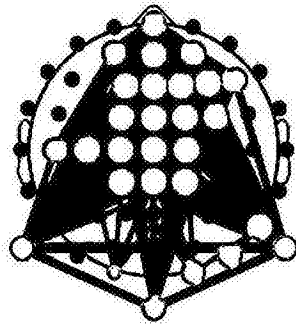


图42A

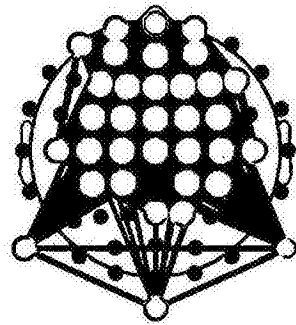


图42B

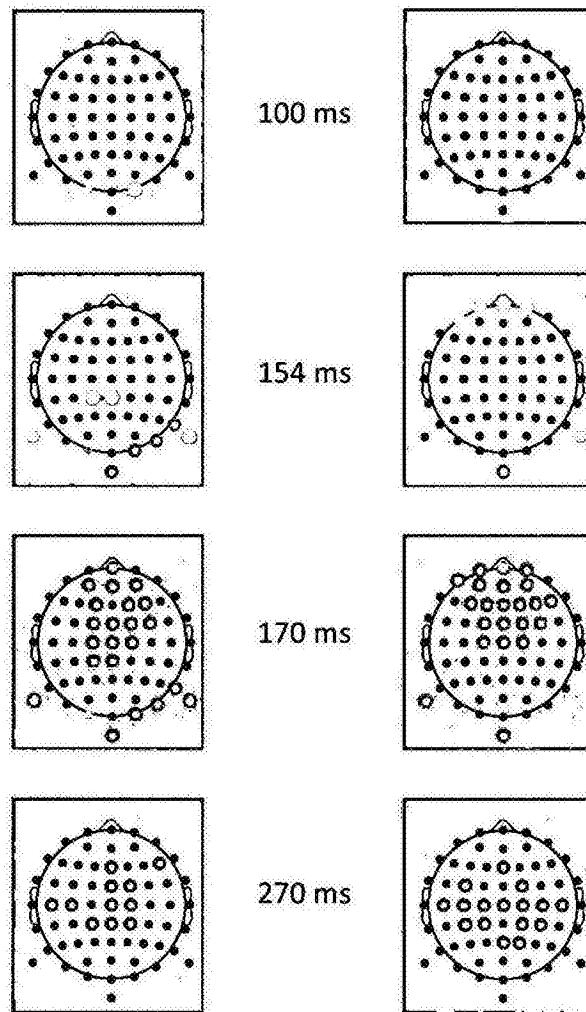


图42C

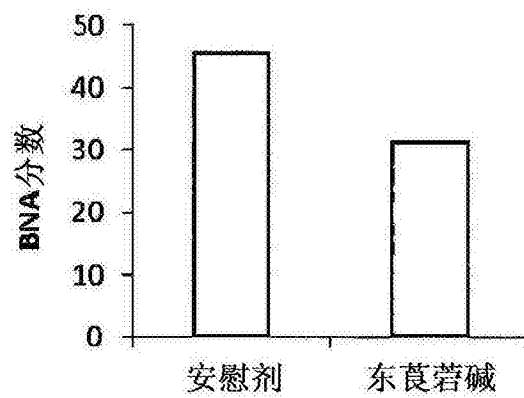


图42D

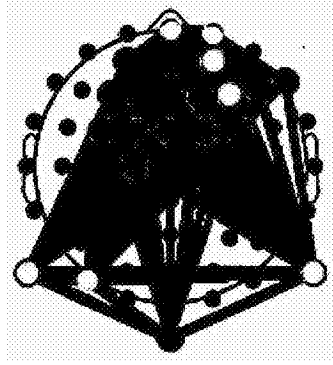


图43A

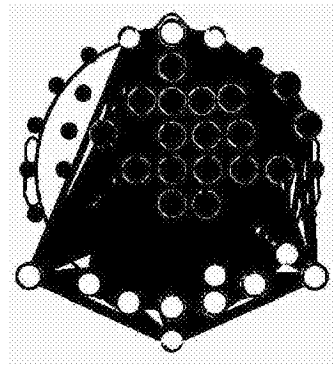


图43B

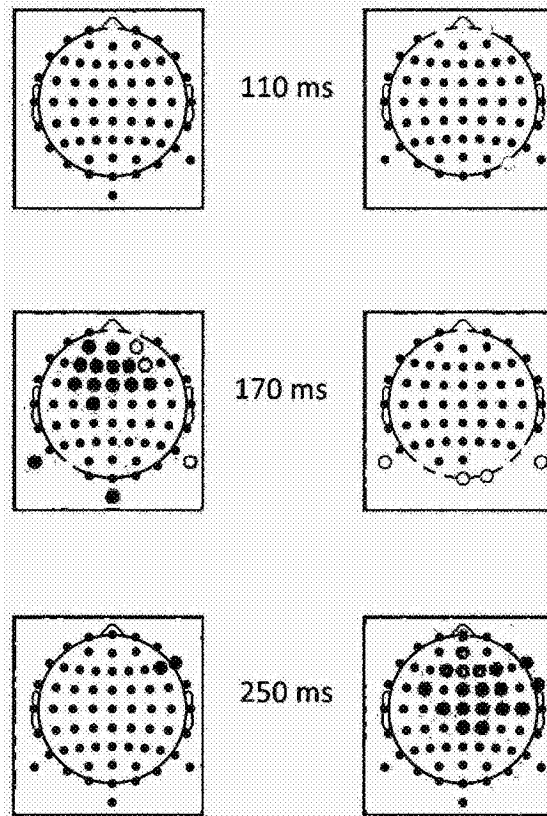


图43C

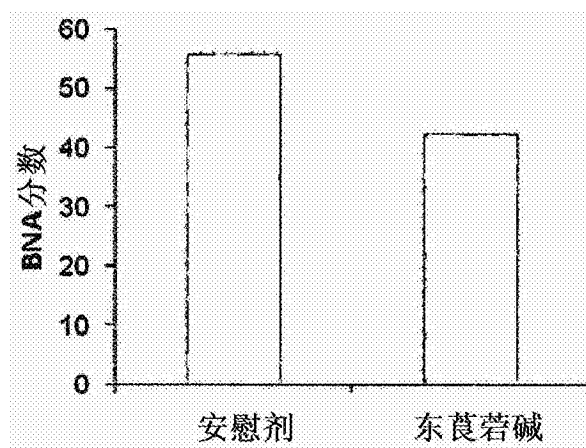


图43D