



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101534712 B

(45) 授权公告日 2011.03.23

(21) 申请号 200780033592.5

(22) 申请日 2007.07.12

(30) 优先权数据

2006903747 2006.07.12 AU

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.03.11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/AU2007/000969 2007.07.12

(87) PCT申请的公布数据

W02008/006164 EN 2008.01.17

(73) 专利权人 昆士兰大学

地址 澳大利亚昆士兰

(72) 发明人 安德鲁·布拉德利

维尼·J. 威尔斯

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司

32200

代理人 楼高潮

(51) Int. Cl.

A61B 5/12 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 2103992 U, 1992.05.13,

W0 99/32989 A1, 1999.07.01,

W0 01/87147 A2, 2001.11.22,

黄娟等人. 双耳噪音相关性变化片段所诱发的事件相关电位. 《生物物理学报》. 2005,

审查员 王金晶

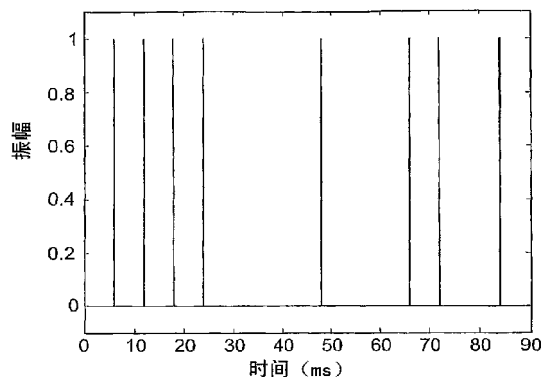
权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 11 页

(54) 发明名称

采集生理反应的方法

(57) 摘要

一种用于采集来自测试对象的生理反应的方法,特别是听性脑干反应的方法,该方法呈现多个刺激,诸如最大长度序列,检测反应于该刺激的电生理信号,基于刺激生成恢复信号,并通过电生理信号和恢复信号确定生理反应信号。



1. 一种用于采集生理反应的方法,包括下列步骤:
以变化的刺激时间间隔将多个刺激输入给受测对象;
检测来自测试对象反应于刺激的电生理信号;
基于刺激生成恢复信号,其中恢复信号的振幅和反应时间根据刺激的刺激时间间隔而调整;和
使用电生理信号和恢复信号确定生理反应信号。
2. 根据权利要求1的方法,其特征在于,刺激被循环输入。
3. 根据权利要求1的方法,其特征在于,输入多个超过1000的听觉刺激给测试对象的耳朵。
4. 根据权利要求1的方法,其特征在于,刺激为听觉刺激并且生理反应为听性脑干反应(ABR)。
5. 根据权利要求4的方法,其特征在于,听觉刺激选自下列之一:宽波段滴答声,语调的突然变化、噪声的突然变化,线性调频脉冲刺激。
6. 根据权利要求1的方法,其特征在于,多个刺激为最大长度序列并且序列的长度大于电生理信号的预期长度。
7. 根据权利要求1的方法,其特征在于,基于刺激生成恢复信号包括应用一个梳齿滤波器。
8. 根据权利要求1的方法,其特征在于,生成恢复信号的步骤产生一个单极恢复序列。
9. 根据权利要求1的方法,其特征在于,生成恢复信号的步骤产生一个双极恢复序列。
10. 根据权利要求1的方法,其特征在于,生成恢复信号的步骤进一步包括通过参照由使用已知生理反应的对照组确定的函数关系来确定振幅和反应时间的步骤。
11. 根据权利要求1的方法,其特征在于,确定生理反应信号的步骤包括进行膈象检测以移除被膈象污染的信号。
12. 根据权利要求1的方法,其特征在于,确定生理反应信号的步骤包括计算信号的信号群平均值。
13. 根据权利要求12的方法,其特征在于,进一步包括将信号群平均值与恢复信号交叉相关以得到生理反应。
14. 根据权利要求1的方法,其特征在于,该方法同时被应用于单个测试对象的双耳。
15. 根据权利要求14的方法,其特征在于,多个刺激为最大长度序列并且序列的长度大于电生理信号的预期长度的两倍。
16. 根据权利要求1的方法,其特征在于,测试对象为人类新生儿。
17. 根据权利要求1的方法,其特征在于,该方法使用自动听性脑干反应(A-ABR)设备来进行。
18. 根据权利要求1的方法,其特征在于,多个刺激为视觉刺激。
19. 根据权利要求18的方法,其特征在于,电生理信号作为视网膜电流图被检测。
20. 根据权利要求1的方法,其特征在于,多个刺激为触觉刺激。
21. 根据权利要求20的方法,其特征在于,电生理信号作为反射引起的肌电图学被检测。
22. 根据权利要求1的方法,其特征在于,进一步包括调节多个刺激的刺激时间间隔的

步骤,使测定的电生理学信号模拟来自一个线性系统的信号。

23. 根据权利要求 22 的方法,其特征在于,恢复信号的振幅和反应时间是未修改的。

24. 一种用于采集生理反应的方法,包括下列步骤:

以变化的刺激时间间隔将多个刺激输入给受测对象;

调节多个刺激的刺激时间间隔,使被测电生理信号模拟来自一个线性系统的信号;

检测来自测试对象反应于刺激的电生理信号;

基于刺激生成恢复信号;和

通过使用电生理信号和恢复信号确定生理反应信号。

25. 根据权利要求 24 的方法,其特征在于,生理反应信号通过电生理信号与恢复信号交叉相关来确定。

26. 一种用于采集生理反应的方法,包括下列步骤:

以变化的刺激时间间隔将多个刺激输入给受测对象;

检测来自测试对象反应于刺激的电生理信号;

基于刺激生成恢复信号;和

使用电生理信号和恢复信号两者确定生理反应信号。

27. 根据权利要求 26 的方法,其特征在于,进一步包括根据多个刺激的刺激时间间隔修改恢复信号的振幅和反应时间的步骤。

28. 根据权利要求 26 的方法,其特征在于,进一步包括调节多个刺激的刺激时间间隔的步骤,使被测电生理信号模拟来自一个线性系统的信号。

采集生理反应的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及评估人类和其他动物对刺激的反应。特别是,但并不排除其他,本发明涉及用于采集和重建听性脑干反应 (ABR) 的电生理学记录的方法。

背景技术

[0002] 对刺激反应的评估是医学筛查的重要方面,刺激反应的评估是有用的视觉、感觉和听觉问题的诊断方法。听力困难的早期检测被认为是特别重要的问题。在发达国家每年出生大约 20000 个具有明显听力损伤的婴儿。所述损伤的早期检测和治疗对于与年龄相适应的 (age-appropriate) 的说话、语言和认知能力的发展来说是必需的。因此,大多数国家已经启动了普遍新生儿听力筛查 (UNHS) 计划。但是,执行这项计划的费用相当大,特别是在地区性区域和偏远地区。与执行 UNHS 计划有关的成本取决于各种各样广泛的因素,但筛查检测时间和转诊率是对计划成本具有显著影响的两种因素。特别地,可以显示的是,减半执行 UNHS 计划的筛查时间和转诊率,可以使年成本减少超过 20% 的。

[0003] 用于新生儿听力筛查的设备基本上存在两种类型:自动听性脑干反应 (A-ABR) 和瞬间诱发的耳声发射 (TEOAE)。A-ABR 设备使用耳机和表面电极测定脑干对听力阈值附近的声音刺激的反应,然后确定反应是 ABR 波形还是随机的背景噪声。

[0004] 典型的 ABR 波形显示在第一个 12-15ms 刺激之后达到 7 个正峰值。这些峰值已经显示与沿着来自 VIIIth 脑神经、听觉脑干、丘脑、丘脑皮质辐射的听觉神经通路的同步神经活动有关。按照惯例,ABR 峰值按反应时间顺序 (in latency order) 使用罗马数字 I 到 VII 标记。峰值 I 典型地在大约 2ms 左右发生,并且所有的后续波以大约 1ms 为间隔发生。由大多数临床医生简单的识别这些峰值然后将它们的反应时间与刺激类型、强度和速率等与其相匹配的正常数据相比测定出波 I、III 和 V 的反应时间通常是最可靠的。

[0005] TEOAE 设备使用耳机和麦克风测定对声音刺激的耳蜗反应,然后确定该反应是耳听力发射还是随机背景噪声。A-ABR 和 TEOAE 设备两者都基于来自脑干 (A-ABR) 或者耳蜗 (TEOAE) 的响应的存在与否产生一个通过 / 转诊 (pass/refer) 的决定。

[0006] A-ABR 的优点在于,其检测外耳、中耳和内耳 (间接) 和听觉神经以及脑干 (直接) 的整体性;而 TEOAE 仅仅检测外耳与中耳 (间接) 以及内耳 (直接) 的整体性。TEOAE 的优点在于其可更快地完成并且执行成本较低。TEOAE 的缺点在于其导致更高的错误警报率,引起显著更高的转诊率 (referral rate, 大约是 A-ABR 的两倍)。这些更高的转诊率导致后续成本的显著增加以及显著增高的 (常常是不需要的) 新生儿父母的焦虑水平。

[0007] A-ABR 存在两种明显局限性阻碍其作为临床用新生儿听力筛查设备:

[0008] 1、ABR 的采集受到来自外部噪声源和待测新生儿两者的高程度噪声干扰。因此,用于 UNHS 所要求的接近阈值的 ABR 波形数据采集时间一般地大约为 5 分钟。此外,在较不利的采集状态下,即对于不安的新生儿来说,采集时间会通常延长到 20 分钟,在其之后测试一般地会被强制中断直到下一次的测试。这不是理想结果,因为其增加了父母的焦虑并可随后导致新生儿没有被检测而回家。

[0009] 2、使用 A-ABR 在接近阈值处的仅仅一个强烈刺激（典型地为 35dBnHL）检测反应存在与否是通常的实践方法（该实践是取决于 ABR 采集时间长度的直接结果）。尽管更加详细和精确的 ABR 检测可利用高于和低于听力阈值的多个刺激强度来进行，由于需要过多的检测时间，一般说来这仅仅在诊断评估过程中进行。

[0010] 用于临床所讲的 ABR 波形是在受到 1000 到 4000 之间的刺激所表现的平均反应波形并已知为信号群平均值 (ensemble average)。为什么需要信号群平均值的原因是因为从任何一种刺激的表现中获得的信噪比 (SNR) 很小。很小的 SNR 是在其他声音和电子源存在下被测定的诱发电位的直接结果，这些其他声音和电源被认为是噪声，包括：

[0011] • 在大脑中正在进行的神经活动，如被脑电图测定的那些；

[0012] • 无意识的肌肉活动，诸如眼睛和头部运动；

[0013] • 电磁干扰，诸如由附近的主线路和电子设备发出的那些，例如电源、光和开关；以及

[0014] • 声音干扰，诸如周围环境或者背景噪声。

[0015] 除了肌肉膈象 (muscle artifacts) 的可能例外，信号群平均值在降低来自上面四个方面来源的噪声方面是有效的，因为这些来源都是零平均并且与听觉刺激不同步。信号群平均值简单地假定信号是确定性的并且与刺激同步，而噪声为零平均并且不与刺激同步。经验显示这些假定通常是有效的。

[0016] 在 A-ABR 装置中最通常使用的是 100 μ s 正或负进行式脉冲，已知为波段“滴答声”。如果外耳到听觉脑干作为线性系统运转（一般其不是这样），则这种滴答声刺激将直接测定该系统的脉冲反应。但是，公知的是使用脉冲，或者在这种情况下一个周期性脉冲列不是评估线性系统的脉冲反应的最有效方法。其他波段的刺激诸如白噪声，分级频率或者能够增加将要注入到系统的信号强度的线性调频脉冲信号，并因此增加了输出端的信噪比 (SNR)。该反应然后可经交互相关和 / 或傅里叶分析直接与采集的脉冲反应相关。在现有技术中已经提出，一种包括假随机脉冲列的这样的刺激常常被称为最大长度序列 (MLS)。MLS 的首要优点在于允许在先前的滴答声的反应完全消失之前出现下面的滴答声。这允许脉冲重复频率的有效增加（也被称为刺激时间间隔 (ISI)），因此导致缩短了测定时间。

[0017] 但是，实际上存在许多因素阻碍 MLS 刺激的广泛采用：

[0018] 1、MLS 的不规则的 ISI 导致反应变化的增加，于是 ABR 不能被最佳重建并且波形常常具有（推测被污染）不标准的形态；

[0019] 2、降低 ISI（也就是说，增加刺激出现的速率）导致降低 ABR 振幅。如果速率增加不能补偿 ABR 振幅的降低，则 SNR 将实际上变得更小。

[0020] 常规 MLS 重建算法以将由 MLS 引起的反应与 MLS 本身交互相关为基础。MLSs 被定义成使它们的自动关联称为单位脉冲并且使该过程有效地估计该系统的脉冲反应，理想地得到采集的 ABR。但是，重建过程仅仅对于由接近线性并且是时间恒定的系统产生的反应来说才是最佳的。但 ABR 振幅和反应时间两者明显地随着 ISI 变化，于是常规线性重建算法并不是最佳的选择。

[0021] MLS 应用于 ABR 采集首先在 1982 年由 Eysholdt 和 Schreiner 描述 [Eysholdt U. 和 Schreiner, C. H. R. (1982) 最大长度序列 - 一种快速测定脑干诱发电位的方法. *Audiol*, 21, 242-250]。Eysholdt 和 Schreiner 描述的 ABR 重建基于计算因子矩阵反演技术

(computationally efficient matrix inversion technique)。但是该方法仅仅当应用到由线性时间恒定系统的 MLS 信号的重建才是最佳的。还可参考 Thornton 等人的专利号为 US5734827 的美国专利,其描述了常规线性 MLS 重建算法的存储系数执行过程,其中当采集数据时反应重建被执行。

[0022] 虽然常规(线性)MLS 重建技术从那时候起已经广泛地被使用,试图克服该方法的缺点的一些其他的重建技术已经被提出。例如, Van Veen 和 Lasky [Van Veen B. D., Lasky R. E. (1994) 在诱发的反应测定中刺激序列的相对效率的框架结构, J Acoust Soc Am 96 (4), 2235-2243] 描述了用于评估 MLS 重建序列的有效性的框架。他们描述了其中他们可选择恢复序列的方法,该回复序列使重建的 ABR 波形的信噪比 (SNR) 最大化。但是,在他们的工作中,他们将分析的 MLS 反应限制在仅包括理想的 ABR 脉冲反应的折合和偏移方案之和,从而忽略了 ABR 反应时间中的内在变化。

[0023] 在近来对改进常规 MLS 采集和重建技术的尝试中, Jewett 等人 [Jewett D. L., Caplovitz G., Baird W., Trumpis M., Olson MP. 和 Larson-Prior LJ. (2004) 用 Q- 序列反卷积 (QSD) 方法来恢复迭加的, 瞬间诱发的反应, Clin. Neuro. 115 (12), 2754-2775] 描述了 q 序列反卷积 (QSD) 方法, 该方法利用有着最小 ISI 变化的刺激序列 (所谓的 '准周期' 序列) 以便将 ABR 反应时间的变化最小化。但是, 该方法的主要的局限在于其依赖于通常作为傅里叶区域中的分割操作而通常被执行的反卷积操作。公知的是在频率区域中的分割可显著扩大信号中的噪声是由于任意傅里叶系数小于 1 的结果。因此, 他们提出了计算高价的, 迭代程序, 试图发现符合一些预先指定的时间和频率区域限制 (小于 1 的傅里叶振幅除外) 的 q 序列。应当注意符合给定组限制的 q 序列的存在没有得到保证, 因此 QSD 方法具有有限的可应用性。

[0024] MLS 应用到 MLR (潜伏中期反应) 在由 Bell 等人描述 [Bell S. L., Allen, R and Lutman M. E. (2002) 用最大长度序列和线性调频脉冲来优化潜伏中期反应的采集时间. J Acoust Soc Am 112 (5), 2065-2073]。Bell 描述了在 $250 \mu s$ 与 $2.5ms$ 之间变化最小 ISI 值并测定相关波 (波峰与波谷之比) 振幅和反应时间。同时 Bell 报道了在观察的波反应时间中仅仅小的 (统计上无意义) 的变化, 与通过当刺激速度增加时显著降低波振幅所证明 ISI- 振幅存在明显的非线性。

[0025] MLS 应用到 TEOAE 由 Thornton 在美国专利 US5546956 中描述。该发明的优选实施方式描述了由插入到对象的耳道里的听觉探头测定的声音刺激。探头包括具有相关信号振幅的麦克风, 及信号放大器, 在反应于声音刺激中检测从对象的耳蜗返回的声音。在该工作中最小化 ISI 值在 $200 \mu s$ 与 $25ms$ 之间变化, 并且相关 OAE 反应显示当 ISI 降低时振幅明显减小。但是, 由于 OAE 是主要来自于机械的反应, 而不是神经学上的中耳和内耳部分, 因此当 ISI 变化时反应时间仅仅存在最小变化。

[0026] 因此需要一种改进采集生理反应的方法, 使得该方法克服了现有技术的上面描述的许多缺点。

[0027] 发明目的

[0028] 因此本发明的目的在于克服或者至少减轻一个或多个上述局限, 包括提供一种采集听性脑干反应的方法。

发明内容

[0029] 相应的,在一种形式中,本发明涉及用于采集生理反应的方法,包括下列步骤:以不同的时间间隔刺激给一个测试对象提供多个刺激点;检测来自测试对象反应于刺激的电生理信号;基于刺激生成恢复信号,其中恢复信号的振幅和反应时间根据刺激的刺激时间间隔而被修改;并使用电生理信号和恢复信号确定生理反应信号。

[0030] 合适的刺激是适应于听觉的刺激,生理反应是听性脑干反应(ABR)。

[0031] 任选地,输入多个超过 1000 的听觉刺激给测试对象的耳朵。

[0032] 任选地,听觉刺激可以是宽波段滴答声,语调的突然变化、噪声的突然变化,线性调频脉冲刺激或者其他类型的刺激。

[0033] 任选地,基于听觉刺激生成恢复信号包括应用梳齿滤波器。

[0034] 任选地,该方法使用自动声音脑干反应(A-ABR)设备来进行。

[0035] 任选地,测试对象为人类新生儿。

[0036] 本发明因此能够采集改进的 ABR。本发明的实施方式能够在与现有技术相比显著的降低待采集的 ABR 波形的时间,由此在许多方面上改进了 A-ABR 设备的有效性。例如,根据本发明的方法,单个刺激强度可在比根据之前技术要求的时间明显缩短的时间内被测试,允许在困难环境中更成功的测试,诸如在测试对象为不安的新生儿的情况下或者存在明显背景噪声的情况下。而且,本发明的实施方式在可与之前技术的测试时间段长度相比,在一段测试时间过程内能够使多个刺激强度被测试,而且可以增加的测试精确性和可靠性。

[0037] 通过下面的详细描述,本发明的其他特征和优点将变得显而易见。

附图说明

[0038] 为了帮助理解本发明并使本领域技术人员能够实施本发明,下面将参照附图仅仅通过例子来描述本发明的优选实施方式,在附图中:

[0039] 图 1 是根据本发明的实施方式的示出 MLS 的振幅对时间的图表;

[0040] 图 2 是示出根据本发明的实施方式的循环刺激缓冲器和存储反应矩阵的顺序排的反应缓冲器的使用的示意图;

[0041] 图 3 是示出根据本发明的实施方式的波反应时间与 ISI 之间的典型函数关系的图表;

[0042] 图 4 是示出根据本发明的实施方式的波振幅与 ISI 之间的典型函数关系的图表;

[0043] 图 5 是示出根据本发明的实施方式的生成恢复序列的方法的一般流程图;

[0044] 图 6 是示出得自本发明的实施方式的单极恢复序列(图 6a)和得自本发明的另一实施方式的双极恢复序列(图 6b)的振幅对时间的图表,;

[0045] 图 7 是示出根据本发明的实施方式的使用电生理信号和恢复信号两者确定 ABR 信号的方法的一般流程图;

[0046] 图 8 是示出了幅值对频率的图表,其说明了根据本发明的实施方式的从 0 到 5kHz 的带宽限制滤波器的频率的反应幅值;

[0047] 图 9 是示出了幅值对频率的图表,其说明了根据本发明的实施方式的从 0 到 1kHz 的梳齿滤波器的频率的反应幅值;

[0048] 图 10 是时间对振幅的图表,示出使用根据现有技术的常规技术(标记为线性重建)和使用根据本发明的实施方式的方法(标记为非线性重建)的所需反应与反应重建的比较,其中 MISI 设置为 6ms;

[0049] 图 11 是与图 10 中显示的时间对振幅图表类似的图表,示出使用根据现有技术的常规技术(标记为线性重建)和使用根据本发明的实施方式的方法(标记为非线性重建)的所需反应与反应重建的比较,但其中 MISI 设置为 12ms;

[0050] 图 12 是概括根据本发明的实施方式用于采集听性脑干反应的方法的一般流程图;

[0051] 图 13 示出了本发明的实施方式在重建用于成年作为对象的 ABR 中的效率;

[0052] 图 14 示出了本发明的实施方式在重建用于新生儿作为对象的 ABR 中的效率;和

[0053] 图 15 示出了本发明的实施方式在不同于图 14 的条件下重建用于新生儿作为对象的 ABR 中的效率。

具体实施方式

[0054] 本发明的实施方式基本上存在于用于采集听性脑干反应的方法步骤中。因此,方法步骤已经在形成附图的简明示意图中被示出,仅仅显示理解本发明的实施方式所需的那些特定细节,但这并不妨碍本说明书对受益于本发明的本领域技术人员来说其显而易见的其他细节。

[0055] 在本说明书中,形容词诸如第一和第二、左和右以及类似词语可仅仅被用于区分一个元件或者动作与另一个元件或动作,而不需要要求或者暗含任何实际所述关系或顺序。词语诸如“包括”或者“包含”限定了非排除式包含,因此包括列举元件的过程、方法、物质或者仪器不仅包括那些元件,而且可包括其他没有明确列举的元件,包括这样的过程、方法、物质或仪器固有的元件。

[0056] 如上所述,常规 MLS 重建算法以由 MLS 引起的反应与 MLS 本身的交叉相关为基础。MLSs 被定义为使它们的自动关联为单位刺激,因此该过程有效地评估了系统的刺激反应,其理想地产生需要采集的 ABR。但是,这样的重建过程仅仅对于由接近线性和时间恒定的系统产生的反应是最佳的。在真实的现实环境中,ABR 振幅和反应时间都明显地随着 ISI 而变化。因此,常规线性重建算法不是最佳的。

[0057] 根据本发明的实施方式,恢复信号被生成用来补偿由于变化的 ISIs 而引起的反应的反应时间和振幅的变化。本发明从这方面来讲提供了采集 ABR 的改进波形的方法,其使 A-ABR 设备不仅能够像 TEOAE 设备那样快速容易地运行,并且具有与常规 A-ABR 设备等或者更高的精确性。

[0058] 为清楚起见,本详细描述涉及本发明的特定实施方式,其中特定值被指出用于一些自由参数。如同本领域技术人员所理解的那样,其他参数设定也可在本发明的范围内被选择和利用。但是,本详细描述以下列特定参数设置为基础:

[0059] •模拟到数字(A2D)以及数字到模拟转换器(D2A)两者的采样频率(F_s)都被设置为 40kHz。相应的的采样时间段($T_s = 1/F_s$)为 25 微秒。如同本领域已知的那样,本发明并不限制要在相同的频率下运行 D2A 和 A2D,但根据实施的容易性以彼此的整数倍运行它们通常是优选的。

[0060] • 为了说明的目的, MLS 的顺序 (0) 被设置为 4, 在实践中顺序 6 的 MLS 可能被采用。顺序 4 产生了长度 $L = 2^4 - 1 = 15$ 的双极 MLS 顺序。该结果导致包括八个 1's (滴答声) (clicks) 和七个 0's (静音) (silence) 的单极 MLS。在本说明书中我们利用由所有序列的初始化序列产生的“可重复”序列。

[0061] • 刺激脉冲宽度 (Pw) 设定为 100 微秒 (μs)。在选择的 D2A 频率下这涉及四个样品段。

[0062] • 最小刺激时间间隔 (MISI) 设定为 6 毫秒 (ms)。

[0063] • 在数据采集过程中, 利用不同模式的生物医学放大器, 使其具有如下设置: 增益 = 100,000; 高通截止频率 = 100Hz; 低通截止频率 = 5kHz; AC 耦合; No 50Hz 陷波滤波器。

[0064] 参见图 1, 振幅对时间的图表示出了根据本发明的实施方式的 MLS。最大长度序列在现有技术中已经被广泛用于转变函数和 / 或线性系统的刺激反应的测定。这种技术的本质是将 MLS 的模拟型式应用到正在测试的系统, 对得到的反应进行采样然后该反应与原始 MLS 或者来自其的序列交叉关联。

[0065] MLS 可以很容易使用本领域已知的移位寄存器生成。最初, 双极 MLS 生成如下:

[0066] $\{-1; -1; -1; -1; 1; 1; 1; 1; -1; 1; 1; -1; -1; 1; -1; 1\}$

[0067] 其然后根据下列公式被转化成单极序列:

[0068] $y = -0.5(x-1)$ 方程 1

[0069] 产生下列序列:

[0070] $\{1; 1; 1; 1; 0; 0; 0; 1; 0; 0; 1; 1; 0; 1; 0\}$

[0071] 接着, 序列中每个刺激 (1) 和静音 (0) 必须被插入到所需的刺激脉冲宽度中。对于刺激脉冲宽度 (Npw) 所需的样品数使用下列方程计算:

[0072] $Npw = \text{round}(Pw/Ts) = 4$ 方程 2

[0073] Round() 表示舍去 (rounding) 最接近的整数。这然后被用于使用下列方程计算必须插入到序列中以实现所需 6ms 最小刺激时间间隔 (MISI) 的其他 0 样品 (Nz) 的数目:

[0074] $Nz = \text{floor}(MISI * Fs / Npw) = 60$ 方程 3

[0075] Floor() 表示舍去下一最小整数。序列然后通过将 59 (Nz-1) 个 0 样品插入到序列中每个初始样品之间, 然后在新的序列 3 (Npw-1) 数中重复每个样品来修改。在该方式中, 整个长度的完整刺激序列 $Ls = 3600$ ($Ls = L * Npw * Nz$) 样品, 或者在这种情况下 90ms 被建立。该序列在下面的顺序指数中以 1's 来表示, 而所有其他样品为 0:

[0076] $\{237-240; 477-480; 717-720; 957-960; 1917-1920; 2637-2640; 2877-2880; 3357-3360\}$

[0077] 接着, 需要检查毫秒中序列的长度超过待测反应的预期长度 (对于 ABR 而言这是典型的 $T_{resp} = 15ms$)。如果不是这种情况需要进行下列之一: 增加 MLS 的顺序; 增加 MISI; 增加 Pw 或者它们的组合, 直到该限定得到满足。

[0078] 本发明可使用本领域已知的常规 A-ABR 硬件设备来实现。如同本领域技术人员所理解的那样, 用于实施本发明的方法的标准硬件设备诸如电极拼接 (electrode montages)、滤波器设置、刺激率、放大器增益、分辨力以及掩模刺激可在标准的现有教科书中发现。

[0079] 如上所述生成的刺激序列作为听觉刺激输入给受试对象的耳朵。例如, 序列首先

以所需的取样速率以逐个样品的顺序被转播到 D2A 转换器。接着,该(现在为模拟信号)信号被转播到与对象的耳朵连接的放大器和声音换能器。声音换能器例如可以是常用耳机、插入式电话或者一次性耳耦合器。

[0080] 放大器和换能器组合方便地被校准在相对正常化的听力水平内并输入指定声音压力水平的刺激。按照惯例,对于单阈值检测采集来说,刺激强度被设定为大约 35dBnHL 的预先指定水平。但是,测试可以高于和低于该水平的多种刺激强度重复进行以便更精确更可靠的测定对象的听力阈值。根据本实施方式,刺激多次被输入给对象的耳朵,最多达到 $N = 3000$ 次,并以循环模式输入,也就是说,只要现有的序列的结束,其被再次从开始重复。

[0081] 反应于被输入给对象的耳朵的刺激,从测试对象检测电生理信号。例如,在表面电极处测定的电压经高增益低噪声生物学放大器被采集,并通过 A2D 转换器以指定取样速度随后取样。生物学放大器可以是差分放大器,具有分别与对象的颅顶头皮(接近 Cz)、颈背和肩膀连接的活动、参比和通用(接地)输入。但是,其他拼接诸如乳突骨同侧或者耳垂的前面或后面也是适用的。

[0082] 参见图 2,示意图表示出了根据本发明的实施方式的循环刺激缓冲器和存储反应矩阵的序列排的反应缓冲器的使用。当每次输入的刺激的反应被采集,使其从 A2D 转换器被转播并以 N 排和 L_s 列储存在反应矩阵的序列排中。

[0083] 恢复序列由上面描述的刺激序列生成(如下)。所有的与中央刺激样品相邻的非零样品被设置为 0。中央刺激样品(P_c)的位置通过脉冲宽度使用 $P_c = \text{ceil}(P_w/2)$ 来计算。 $\text{Ceil}()$ 表示舍去最大的整数。这导致在下列指数中具有 8 个 1's 序列:

[0084] {239 ;479 ;719 ;959 ;1919 ;2639 ;2879 ;3359}

[0085] 平均刺激时间间隔(AISI)基于序列长度($L_s = 3600$)和取样频率(F_s)计算,给出:

[0086] $\text{AIS} = (L_s - 1) / F_s = 11.247\text{ms}$ 方程 4

[0087] AISI 也可通过将最小刺激时间间隔加倍($2 * \text{MISI}$)来近似。接着,基本 ABR 波(正常峰值 V,因为这常常是阈值附近仅有的可辨识阈值)的平均反应时间和振幅直接通过从 ISI 估计预期波反应时间(T_v)和振幅(A_v)之间已知的函数关系来计算,就是:

[0088] $T_v = \text{WaveAmp}(\text{ISI})$ and $A_v = \text{WaveLate}(\text{ISI})$ 方程 5

[0089] 参见图 3,图表示出了根据本发明的实施方式的波反应时间与 ISI 之间的典型函数关系。

[0090] 参见图 4,图表示出了根据本发明的实施方式的波振幅与 ISI 之间的典型函数关系。

[0091] 图 3 和 4 中示出的函数关系可通过实验数据来估计。也就是说,对于选定一组对象(10 个以上)来说波 V 的反应时间和振幅可被测定,这些对象具有已知的良好听力,并且和等待被测定的对象有着相似的年纪(如,新生儿)。这些测定由所需范围的刺激振幅(典型地从 20 到 50dBnHL)和周期性刺激时间间隔(典型地从大约 50ms 到至少 10ms)来进行。然后数学函数在每个刺激时间间隔与测得的振幅和反应时间匹配。这种关系的数学形式例如可以是线性、分段线性、多项式、指数、对数或它们之间的组合。用于将所述函数与该数据类型(典型地,至少在平方意义上)匹配的各种方法在现有技术中是已知的,并因此确定描述函数的最佳系数组。因此,匹配的函数可被用于估计刺激时间间隔的预期波反应时间和

振幅,它们可以是:在测定值处;在测定值之间;或者超过(也就是外推形式)测定值(例如, $MISI < 10ms$, 因为周期性刺激不能以大于该值的速度输入)。

[0092] 函数关系然后被用于计算下列:

[0093] 1、对于平均刺激间间隔 (AISI) 的预期波 V 振幅 (AvAmp) 和反应时间 (AvLate);

[0094] 2、计算序列中后续刺激之间的时间间隔 (以 ms 为单位), 并且对于第一次刺激的时间间隔通过序列中最后一次刺激被循环计算。对于序列中的每个刺激这测定了从序列中前一刺激被输入时开始的时间 (注意, 这都是 MISI 的整数倍):

[0095] {12;6;6;6;24;18;6;12};

[0096] 3、对于序列中每个独立刺激, 预期振幅 (ExAmp) 和预期反应时间 (ExLate) 被计算得出下列:

[0097] $ExAmp = \{7.841; 7.894; 7.894; 7.894; 7.647; 7.763; 7.894; 7.841\}$,

[0098] $ExLate = \{0.909; 0.699; 0.699; 0.699; 0.992; 0.973; 0.699; 0.909\}$

[0099] 4、恢复序列中每个刺激的指数根据下式修改:

[0100] $\Delta \text{ 偏移} = \text{round}((ExLate - AvLate) / Ts)$ 方程 6

[0101] 5、恢复序列中每个刺激的指数被修改成:

[0102] $Amp = (1 + (ExAmp / AvAmp)) / 2$ 方程 7

[0103] 参见图 5, 一般流程图示出根据本发明的实施方式的生成上述恢复序列的方法 500。在步骤 505MLS 在 $Pw = 1$ 被生成, 在步骤 510, AISI 被计算。在步骤 515, 平均振幅和反应时间被计算。在步骤 520, MLS 中的刺激被选择, 在步骤 525, ISI 通过前面相应的刺激被计算。在步骤 530, 预期振幅和反应时间被计算。在步骤 535, MLS 中的刺激偏移基于上述方程 6 改变。在步骤 540, 刺激振幅基于上述方程 7 被修改。然后在步骤 545, 确定最后的刺激是否已经被处理。如果没有, 在步骤 550, 下一刺激被选择并且方法 500 返回到步骤 525。当最后的刺激被处理时方法 500 结束。

[0104] 参见图 6, 振幅对时间的图表示出根据本发明的实施方式的得自上述计算的单极恢复序列 (图 6a)。序列具有下列非零指数:

[0105] {239;481;721;961;1911;2636;2881;3359}

[0106] 这些指数具有下列值:

[0107] {1.008;0.891;0.891;0.891;1.054;1.044;0.891;1.008}

[0108] 还可能生成双极恢复序列 (图 6b), 其具有下列被设定为负一 (-1) 的另外样品:

[0109] {1199;1439;1679;2159;2399;3119;3599}

[0110] 根据现有技术的 MLS 重建方法, 利用矩阵求逆, 单极 MLS 被用于刺激序列并且双极 MLS 被用于恢复序列。

[0111] 参见图 7, 一般流程图示出根据本发明的实施方式的使用电生理信号和恢复信号 (如上所述被生成) 两者确定 ABR 信号的方法 700。所述方法 700 进行如下: 在步骤 705, 第一次反应 (排) 从反应矩阵中被移除。(由于被测试的系统还没有完全初始化, 第一次反应被污染。) 在步骤 710, 方法 700 运行到反应矩阵中的下一排。在步骤 715, 膺象检测在下一排上进行。在步骤 720, 确定膺象是否已经被测定。如果已经被测定, 在步骤 725 该排被移除。在该排被移除后, 或者如果膺象没有被检测到, 则在步骤 730 确定反应矩阵中的最后一排是否已经被处理。如果没有, 方法 700 循环返回到步骤 710。

[0112] 根据本发明的实施方式,肌源膈象测定通过以 200Hz 高通滤波器对反应数据进行第一次滤波,然后当得到的信号大于预设阈值时进行检测来进行。当超过该阈值时,反应从反应矩阵中被移除。一些用于测定主要的高频肌肉膈象的替代技术在现有技术中是已知的。而且,在现有技术中用于测定并移除由于环境声音和 / 或电磁噪声而被污染的反应的方法是已知的。

[0113] 当根据步骤 730 达到反应矩阵中最后一排时,方法 700 继续步骤 735,在该步骤中信号群平均反应被计算。也就是说,每个样品平均低于反应矩阵的列以产生 $L_s = 3600$ 样品 (90ms) 的单个平均反应长度。在步骤 740,确定被用于采集反应数据的生物放大器的带宽是否大于预期的待恢复反应的带宽 (典型地,用于 ABR,该带宽为 30-100Hz 到 1-1.5kHz)。如果已经大于该带宽,在步骤 745 低通或带通数字滤波器被应用于信号群平均反应。根据本发明的实施方式, Parks-McClellan 最佳等脉动有限脉冲反应 (FIR) 滤波设计技术被用于设计分别具有 $F_{pa} = 1.4$ 和 $F_{st} = 1.68\text{kHz}$ 通带和禁带的低通滤波器。当应用这样的滤波器时,分别的,可以使用反射边界延伸原则,其他原则在现有技术中也是已知的。

[0114] 在步骤 745 应用滤波器之后,或者如果生物放大器的带宽不大于预期待恢复反应带宽,则在步骤 750 进行关于是否应用梳齿滤波器的确定。需要被插入到恢复序列中实现所需 MISI 的所需样品数计算如下: $N_{pw} * N_z$; 或者使用上述初始恢复序列中相邻刺激之间的最小样品数。根据一种实施方式,梳齿滤波器被设计,使每个 $F_{pk} = F_s / (N_{pw} * N_z) = 166.67\text{Hz}$ 具有衰减等级和具有 20 质量系数 (Q) 的无限脉冲反应 (IIR)。如果 F_{pk} 小于 F_{pa} , 并且 MISI 小于 T_{resp} , 则在步骤 755 梳齿滤波器被应用到信号群平均反应数据。根据一种实施方式,当应用梳齿滤波器时不仅可以使用反射边界延伸原则,而且其他原则在现有技术中也是已知的。

[0115] 所需 ABR 反应在步骤 760 通过将信号群平均反应 ($AvResp$) 与上述恢复序列 ($RecMLS$) 交叉相关来恢复。根据本发明的一种实施方式,利用在频率区域中相乘来达到交叉相关。即:

[0116] $\text{ifft}(\text{fft}(\text{fliplr}(\text{RecMLS})).*\text{fft}(AvResp))$

[0117] 其中 $*$ 表示因素法相乘 (element wise multiplication), $\text{fft}()$ 表示数据向量的快速傅立叶变换, $\text{ifft}()$ 为反向快速傅立叶变换, 并且 $\text{fliplr}()$ 表示数据向量的从左到右的翻转。最后,在步骤 765,该恢复反应的振幅可通过将振幅除以刺激序列中的刺激数来折算 (根据该实施例,滴答声的数目为 $(L+1)/2 = 8$)。

[0118] 参见图 8,幅值对频率的图表示出了根据本发明的实施方式的从 0 到 5kHz 的带宽限制滤波器的频率的反应幅值。

[0119] 参见图 9,幅值对频率的图表示出了根据本发明的实施方式的从 0 到 1kHz 的梳齿滤波器的频率的反应幅值。梳齿滤波器被设计为 $F_s = 40\text{kHz}$, MISI = 6 并且 $Q = 20$ 。本领域技术人员将会理解,滤波器设计方法在该领域是已知的,能够设计具有上述有关方法 700 的步骤 745 和 755 描述的滤波器的组合反应的单个滤波器。虽然根据方法 700 滤波器被应用于信号群平均反应,对本领域技术人员来说显而易见的是,滤波器可同样的被应用于恢复序列中。

[0120] 参见图 10,振幅对时间的图表示出了所需反应与反应重建的比较,两者都使用根据现有技术的常规技术 (标记为线性重建),并使用根据本发明的实施方式的方法 (标记为

非线性重建)。被用于生成图 10 的图表的 MISI 设定为 6ms。对于线性反应所需反应与重建反应之间的均方根 (RMS) 的差为 0.248, 对于非线性反应所需反应与重建反应之间的均方根 (RMS) 的差为 0.207。

[0121] 参见图 11, 类似于图 10 中显示的振幅对时间的图表示出了所需反应与反应重建的比较, 两者都使用根据现有技术的常规技术 (标记为线性重建), 并使用根据本发明的实施方式的方法 (标记为非线性重建)。但是, 被用于生成图 11 的图表的 MISI 设定为 12ms。对于线性反应所需反应与重建反应之间的均方根 (RMS) 的差为 0.554, 对于非线性反应所需反应与重建反应之间的均方根 (RMS) 的差为 0.256。

[0122] 根据本发明的又一实施方式, 能够改变刺激序列的 ISI 以便产生看起来是来自线性系统的应答, 因此改进了常规重建算法的执行。但是, 重建行为可进一步通过不仅使用转换成常规 MLS 恢复序列而且具有上述关于恢复序列生成的修改振幅的恢复序列而得到改进。因此, 刺激生成可通过由下式计算的偏移来调节刺激序列中的刺激指数来修改:

[0123] $\Delta \text{ 偏移} = \text{round}((\text{AvLate} - \text{ExLate}) / \text{Ts})$ 方程 8

[0124] 其中 AvLate 现在被用来作为反应波的所需波反应时间, 即如果待测系统为线性的反应的反应时间。因此, 如果预期反应时间大于 (迟于) 平均反应时间, 刺激的输入时间变得更早, 并且如果预期反应时间小于 (早于) 平均反应时间, 则变得更迟。

[0125] 在本发明的进一步的实施方式中, 其他听觉刺激可替代常规宽带滴答声。例如, 现有技术描述了使用语调脉冲串和噪声脉冲串刺激引起的听性脑干反应的采集, 以及使用线性调频脉冲的最大长度序列的中等反应时间反应的采集。在这些情况下恢复序列和过程保留这里描述的双极或单极 MLS。

[0126] 在本发明的又一实施方式中, 通过同时采集来自测试对象的双耳的 ABR 引起的电位能够进一步的缩短采集时间。用于这一点的简单技术在现有技术中描述, 其中相同 MLS 的循环转移方案在任一耳朵中被使用。所使用的循环转移将接近 L/2 的时间偏差调整引入到重建的波形中, 于是来自左耳和右耳的反应可被分开。但是, 然后序列长度必须至少为待测系统 (Tresp) 的预期反应的长度的两倍, 并且在上述刺激生成过程结束时最后检验必须被相应地修改。还应当注意的是, 为了同时采集来自双耳的反应, 方便的是使用定位在中央的电极拼接诸如上述有关反应采集的垂直拼接。

[0127] 参见图 12, 根据本发明的一般流程图概述了用于采集听性脑干反应的方法 1200。在步骤 1205, 多个具有可变刺激时间间隔的听觉刺激被输入给测试对象的耳朵。在步骤 1210, 来自测试对象反应于听觉刺激的电生理信号被检测。在步骤 1215, 恢复信号基于听觉刺激生成, 其中恢复信号的振幅和反应时间与听觉刺激的刺激时间间隔成比例被调整。最后, 在步骤 1220, 听性脑干反应 (ABR) 信号使用电生理信号和恢复信号两者来确定。

[0128] 为了证明本发明的效率, 在使用本发明与使用常规技术重建的 ABR 之间进行了一些比较。图 13 显示了在刺激强度为 45dBnHL 由成年对象中采集的信号重建的 ABR。反应数据在以 100 μ s 的滴答声刺激下在 7.52ms 的平均刺激时间间隔下被采集。与常规 (线性) 重建算法相比, 本发明的重建算法 (标记为建议) 显示测定的波 V 的峰值 - 到下一 - 谷值振幅的显著增加。

[0129] 还进行了听力测定专家可靠地检测新生儿的波 V 的存在所需的时间的比较。图 14 证明了当重建在刺激强度 60dBnHL 下由新生儿作为采集对象的 ABR 时本发明的效果。反

应数据在以 $100\ \mu\text{s}$ 的滴答声刺激下在 3.76ms 的平均刺激时间间隔下被采集。与在（固定） 30.3ms 刺激时间间隔的常规周期性滴答声刺激相比，建议的重建算法（左侧）显示对于听觉检测专家可靠地检测波 V 存在所需的时间明显缩短（5 秒对 40 秒）。

[0130] 类似地，图 15 证明了当重建在刺激强度 35dBnHL 下由新生儿作为采集对象的 ABR 时本发明的效果。反应数据在以 $100\ \mu\text{s}$ 的滴答声刺激下在 1.035 和 3.76ms 的平均刺激时间间隔下被采集。与在（固定） 30.3ms 刺激时间间隔的常规周期性滴答声刺激相比，建议的重建算法（左侧）显示对于听觉检测专家可靠地检测波 V 存在所需的时间明显缩短（8 秒对 30 秒）。

[0131] 在本发明的进一步的实施方式中，图 3 和图 4 中显示的函数关系可通过与波 V 不同的 ABR 波来估计。当估计其中耳 ABR 波（I、II 和 III）显著大于人类的狗、马和其他动物的听力阈值时本发明特别方便。另外，ISI 与图 3 和图 4 中显示的波振幅 / 反应时间之间的关系还可通过将来自一些不同的 ABR 波，例如波 I、III 和 V 的组合测定来估计。这种估计可方便地通过将测定波振幅和反应时间表示为在一些常见 ISI 诸如 33ms 处它们的值的百分比，然后通过测定波的加权平均值估计波反应时间和振幅的综合变化来进行。另外一种方法，每个 ABR 波形的相对反应时间可通过在不同 ISI 处收集的每对 ABR 波形之间产生最大交叉相关的相对滞后时间来估计，并且相对振幅可通过波形的平均值平方根（RMS）来估计。

[0132] 当应用于 ABR 波形的恢复时本发明特别有效，但是，存在一些其他相关电生理测定，本发明可成功地应用于这些测定上。特别是，与 Bell 等人的 MLR 相比以及与 Thornton 的 TEOAE（上面都已经描述）相比本发明还可提供诸多有利的优势。本发明的发明人还推测本发明可被应用于其他刺激引起的反应诸如对视觉刺激和触觉刺激的反应。例如，反应的改进采集可在视觉上激发的电位，诸如在视网膜电流图（ERG），感觉和运动神经上激发的电位，诸如印象电流图（ENG）和反射上激发的肌电图学（EMG）以及其他听觉上激发的电位，诸如听觉延迟反应（ALR）中实现。

[0133] 因此本发明能够改进采集的 ABR 或者其他生理反应。本发明的实施方式能够使 ABR 波形以与现有技术相比显著缩短的时间被采集。这可以在各个方面改进 A-ABR 设备的有效性。例如，根据本发明的方法，单个刺激强度可在比使用现有技术所需的更短时间内被检测，允许在困难环境下增加检测的成功性，例如在测试对象为不安的新生儿或者存在显著背景噪声的情况下。而且，在可与现有技术的测试时间长度相比的测试时间段内，本发明的实施方式能够使多个刺激强度被检测，而且可以增加测试精确性和可靠性。

[0134] 本发明的各种实施方式的上述表述被提供用于向本领域技术人员描述的目的。这并不是想要穷尽或者将本发明限制为单个公开的实施方式。如上所述，在上述教导下对本发明的许多替代和变化对本领域技术人员来说将是显而易见的。因此，尤其是一些已经被专门讨论替代实施方式，其他实施方式对本领域普通技术人员来说将是显而易见的或者可以由本领域普通技术人员简单地延伸。因此，本发明也包括在这里已经讨论的和落入上面描述的本发明的精神和范围内的其他实施方式的本发明的所有替代、修改和变化。

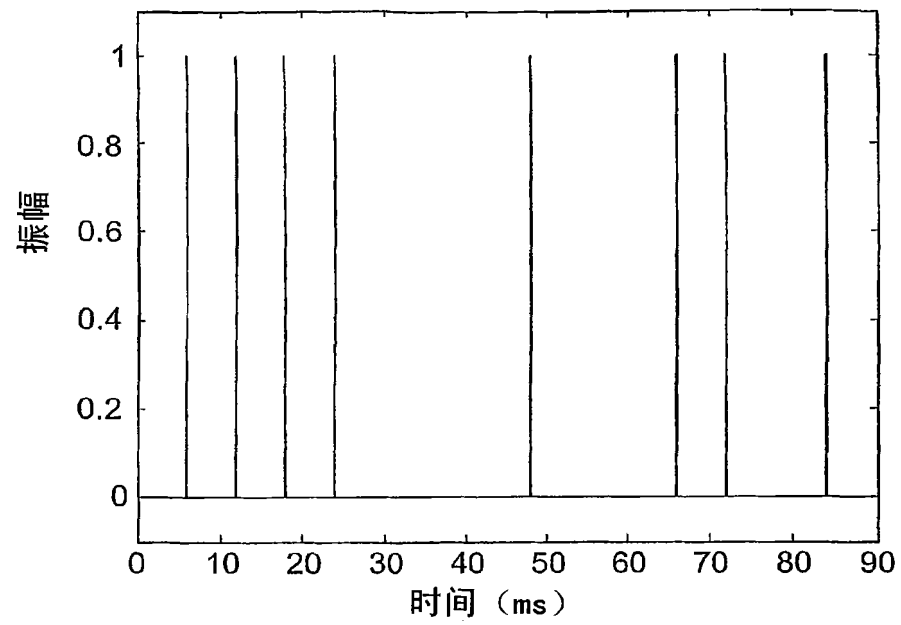


图 1

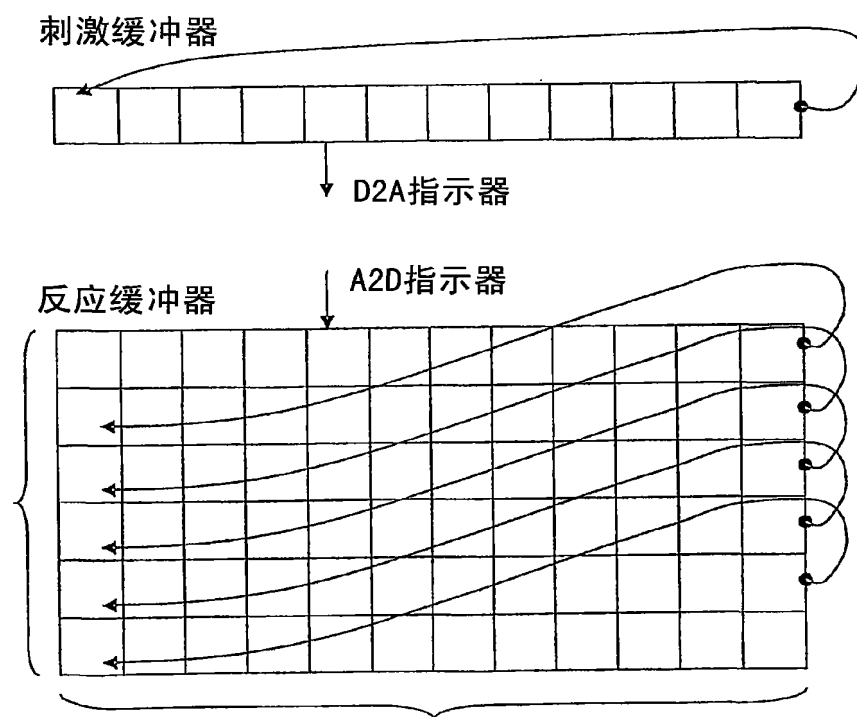


图 2

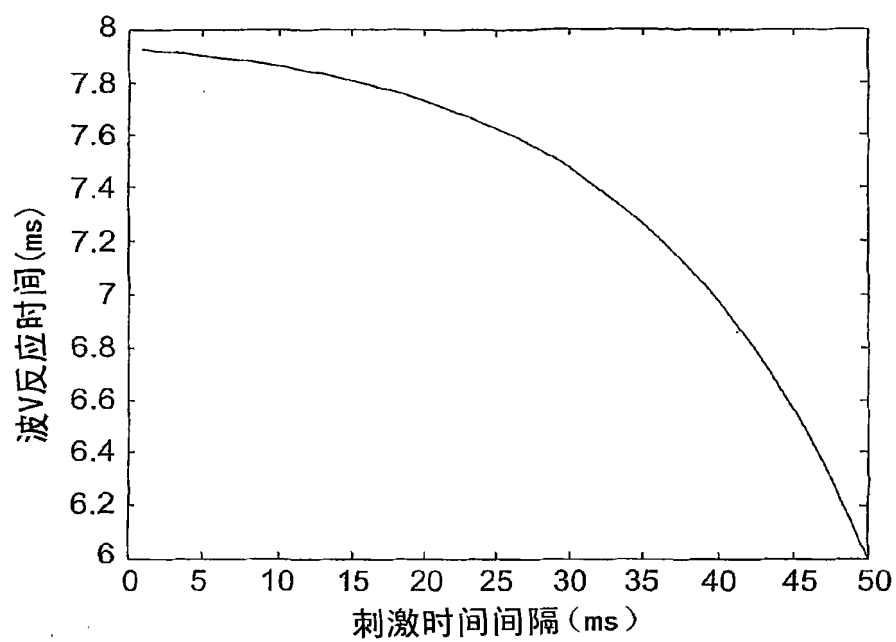


图 3

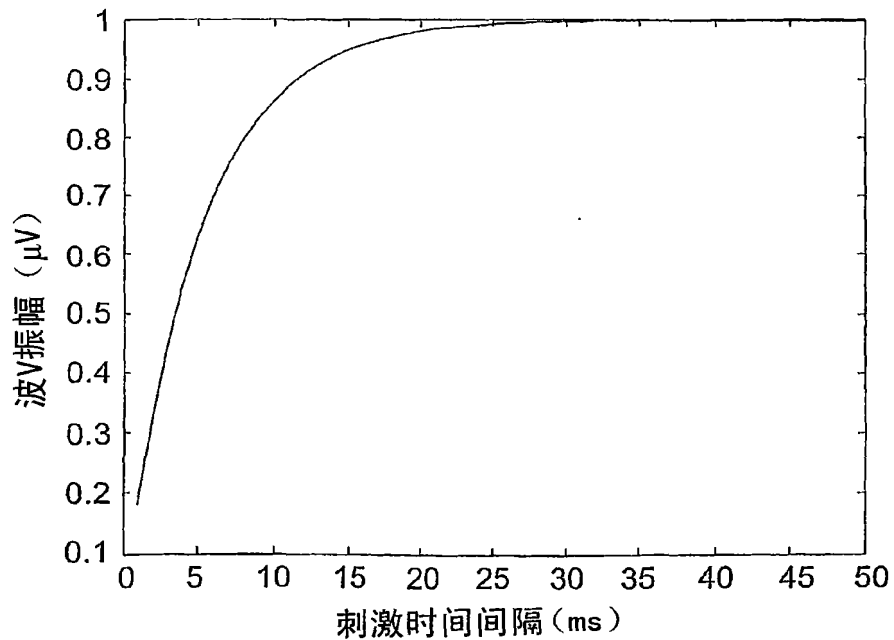


图 4

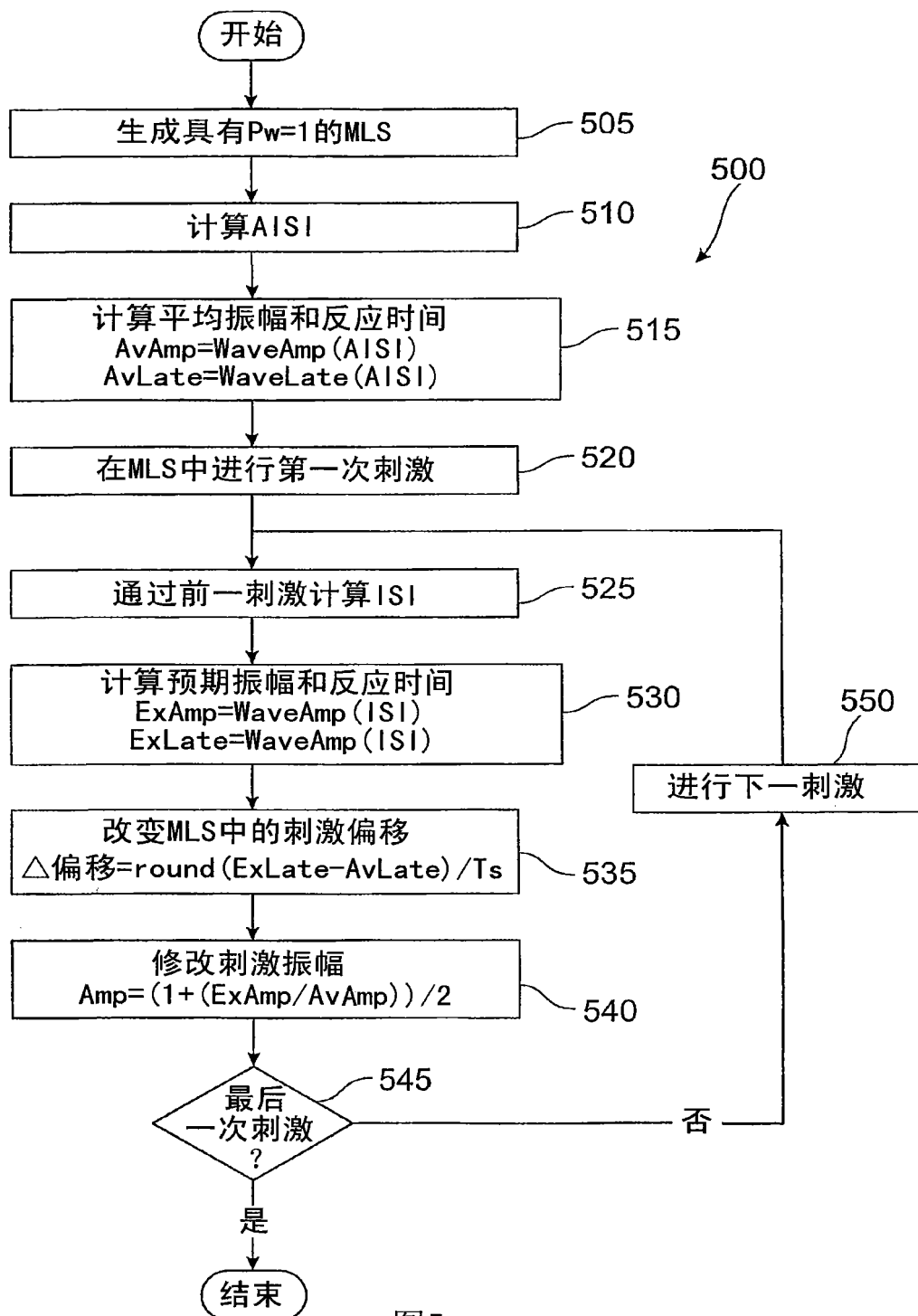


图5

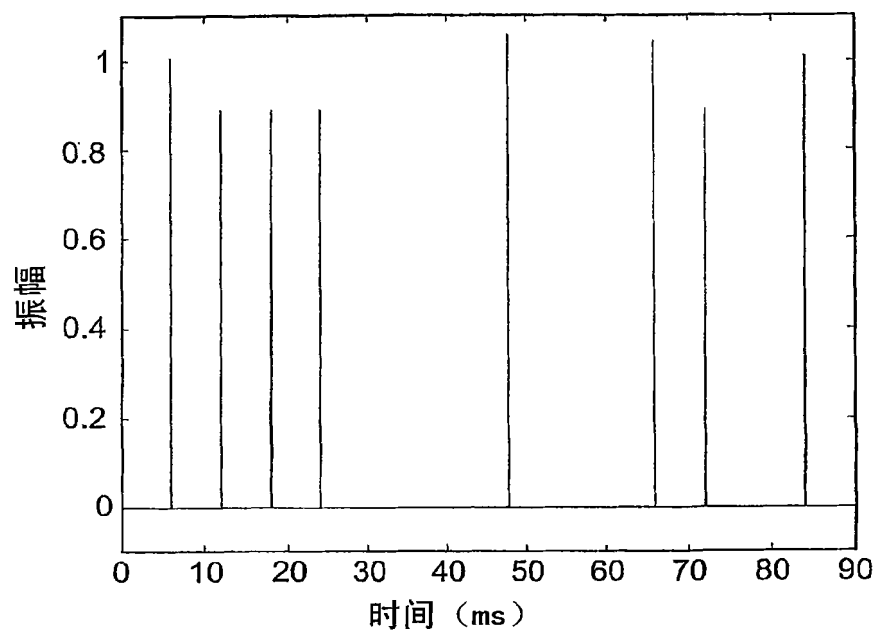


图 6A

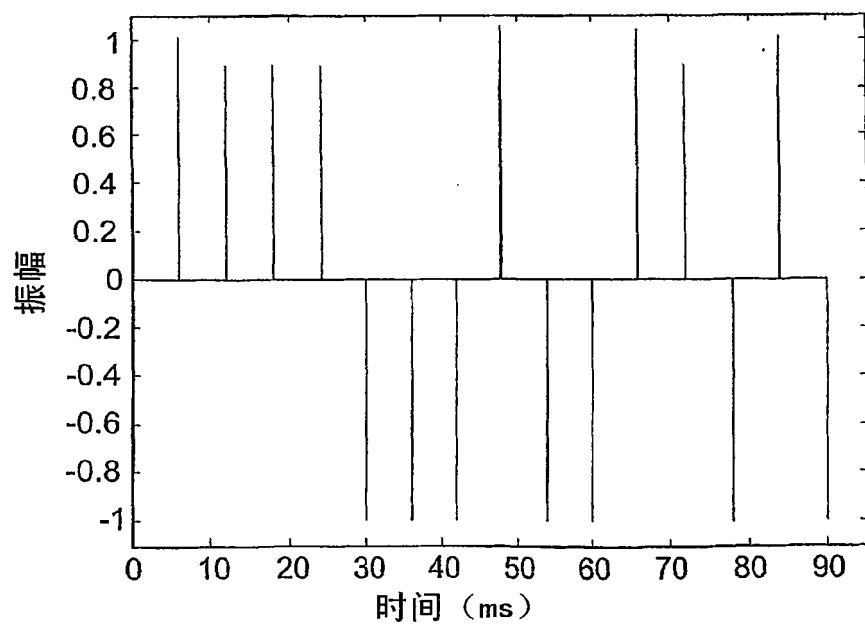


图 6B

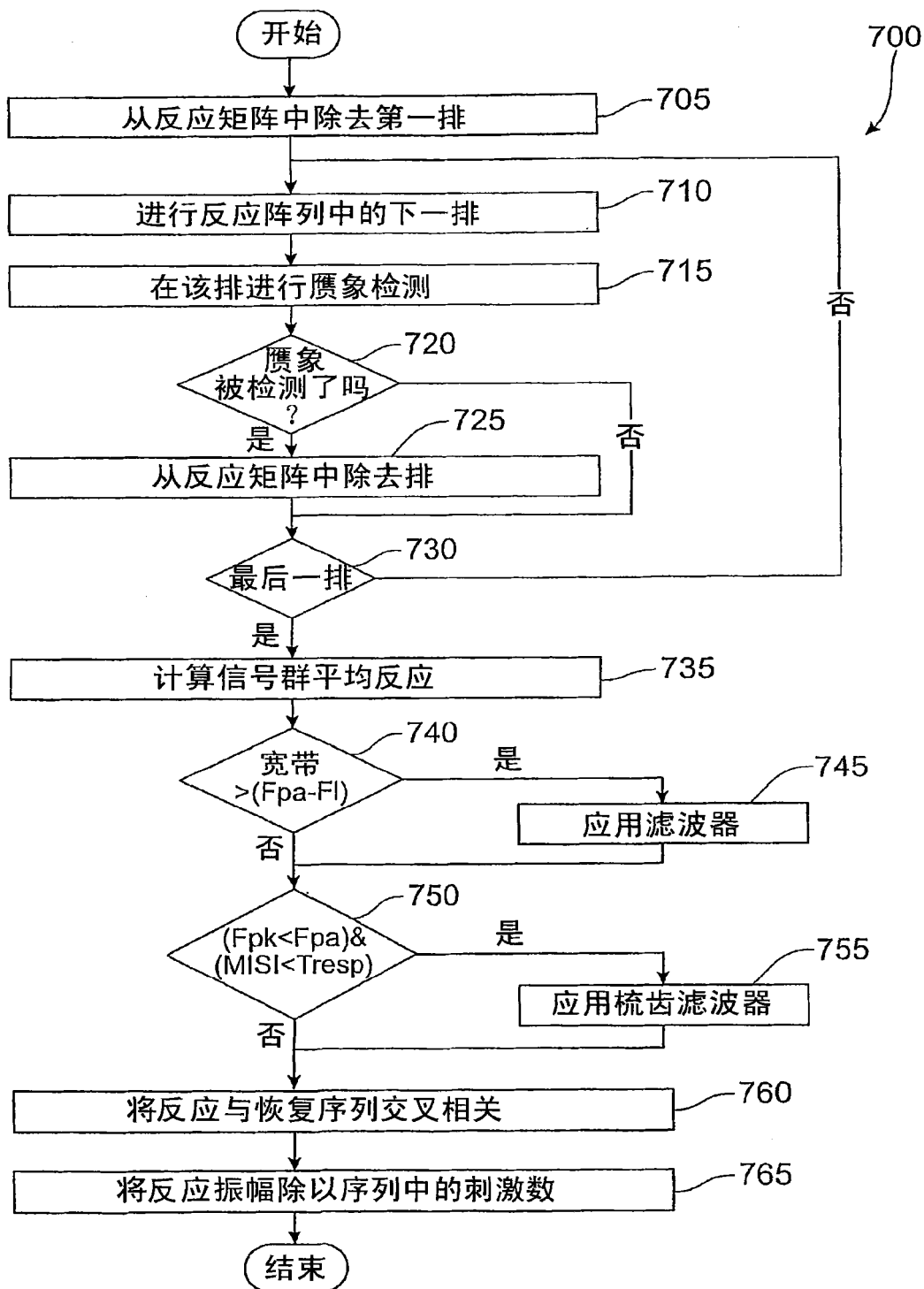


图 7

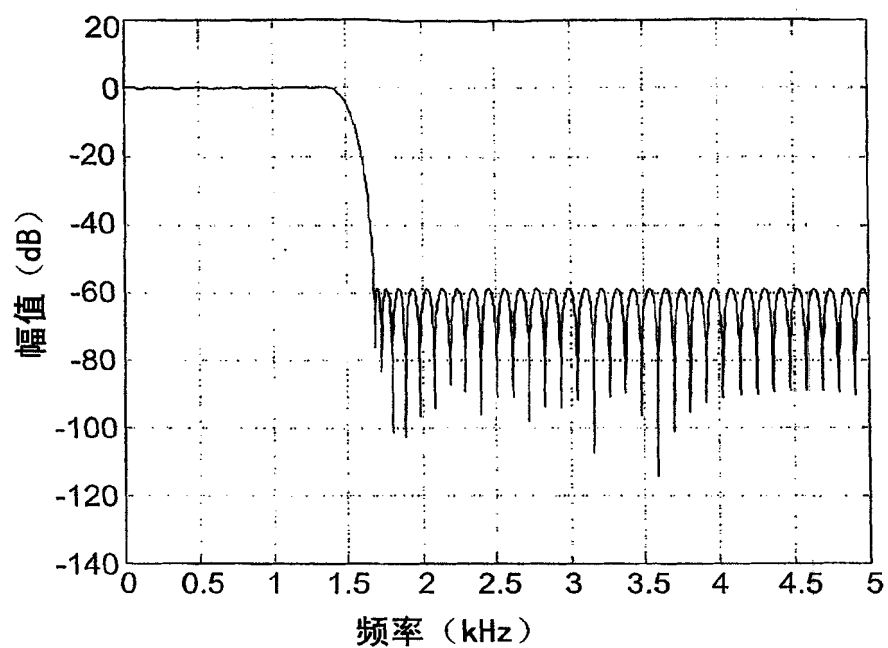


图 8

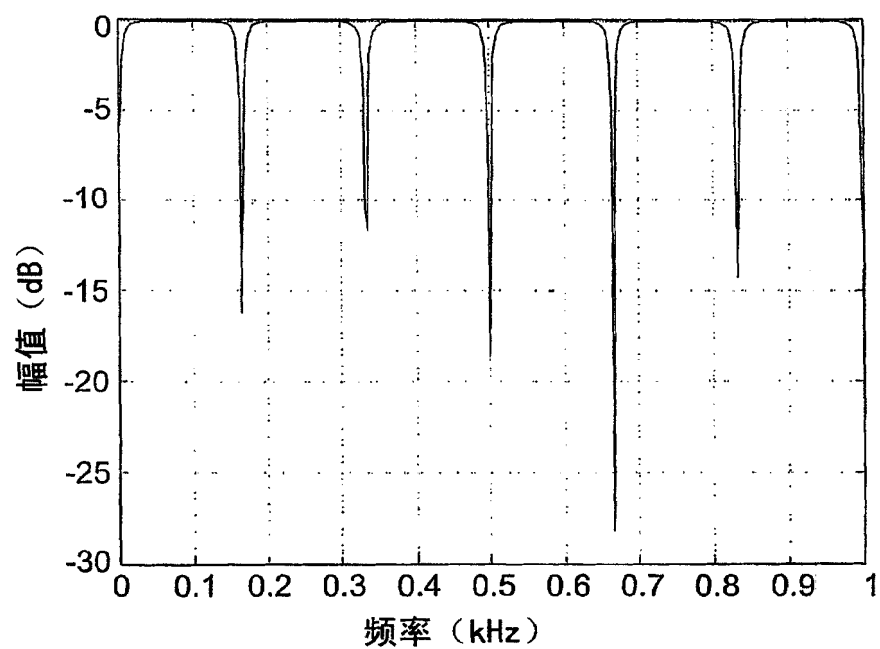


图 9

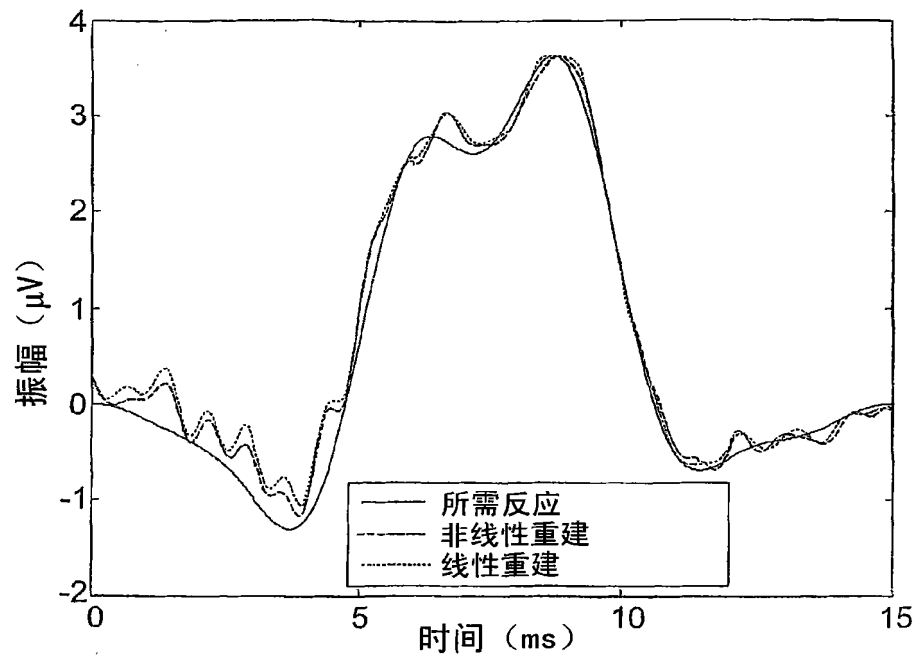


图 10

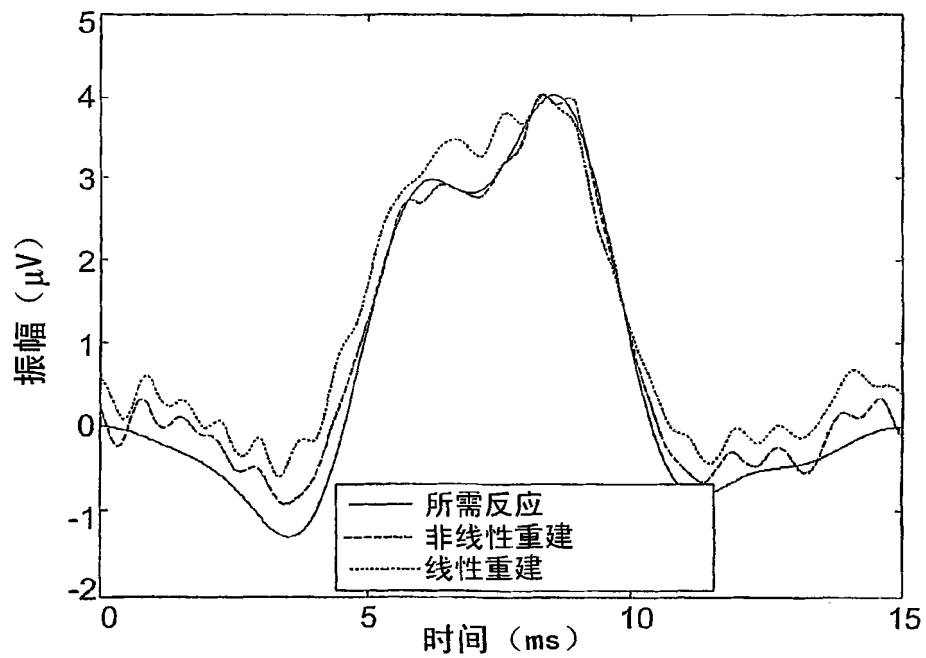


图 11

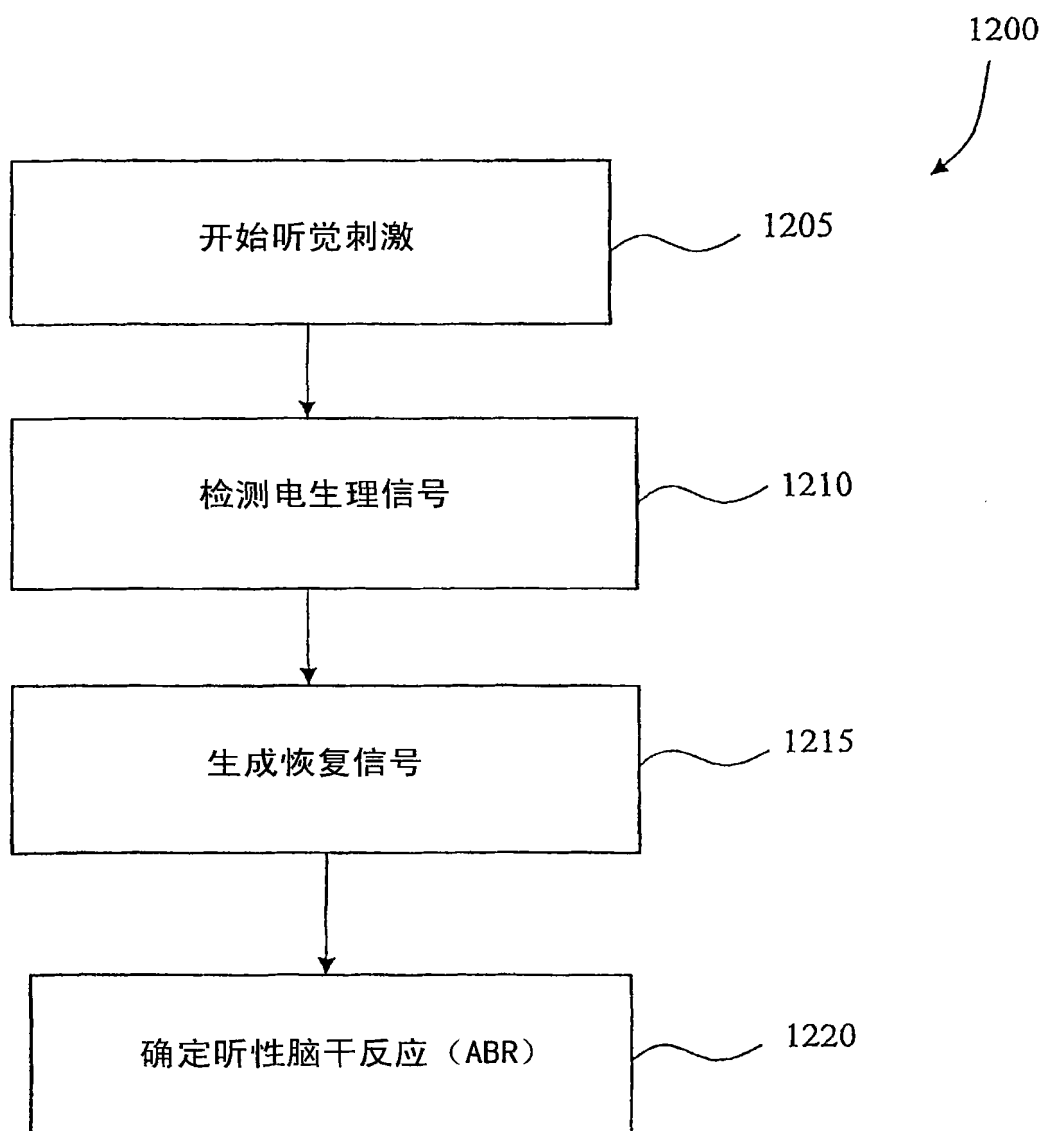


图 12

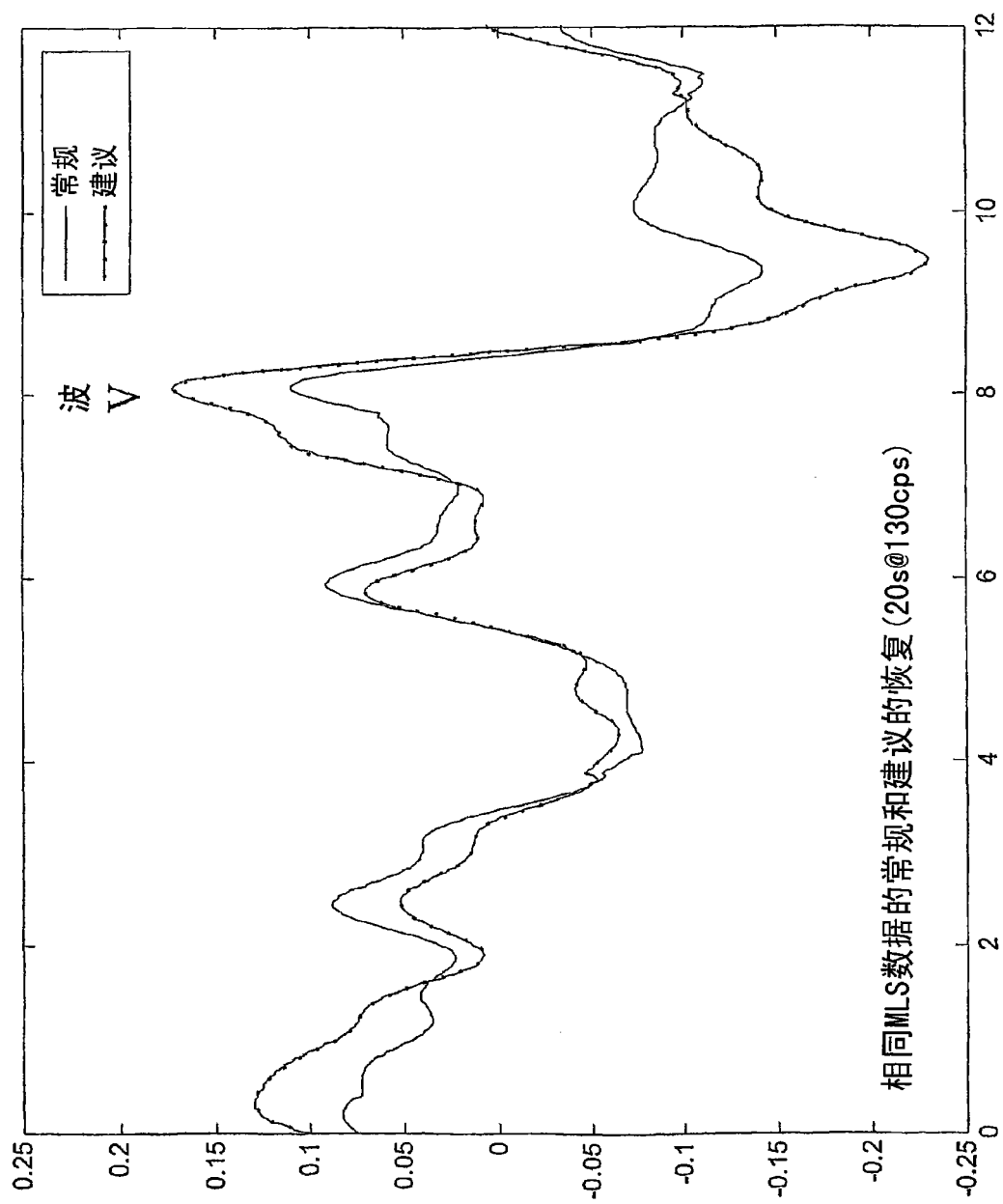


图13

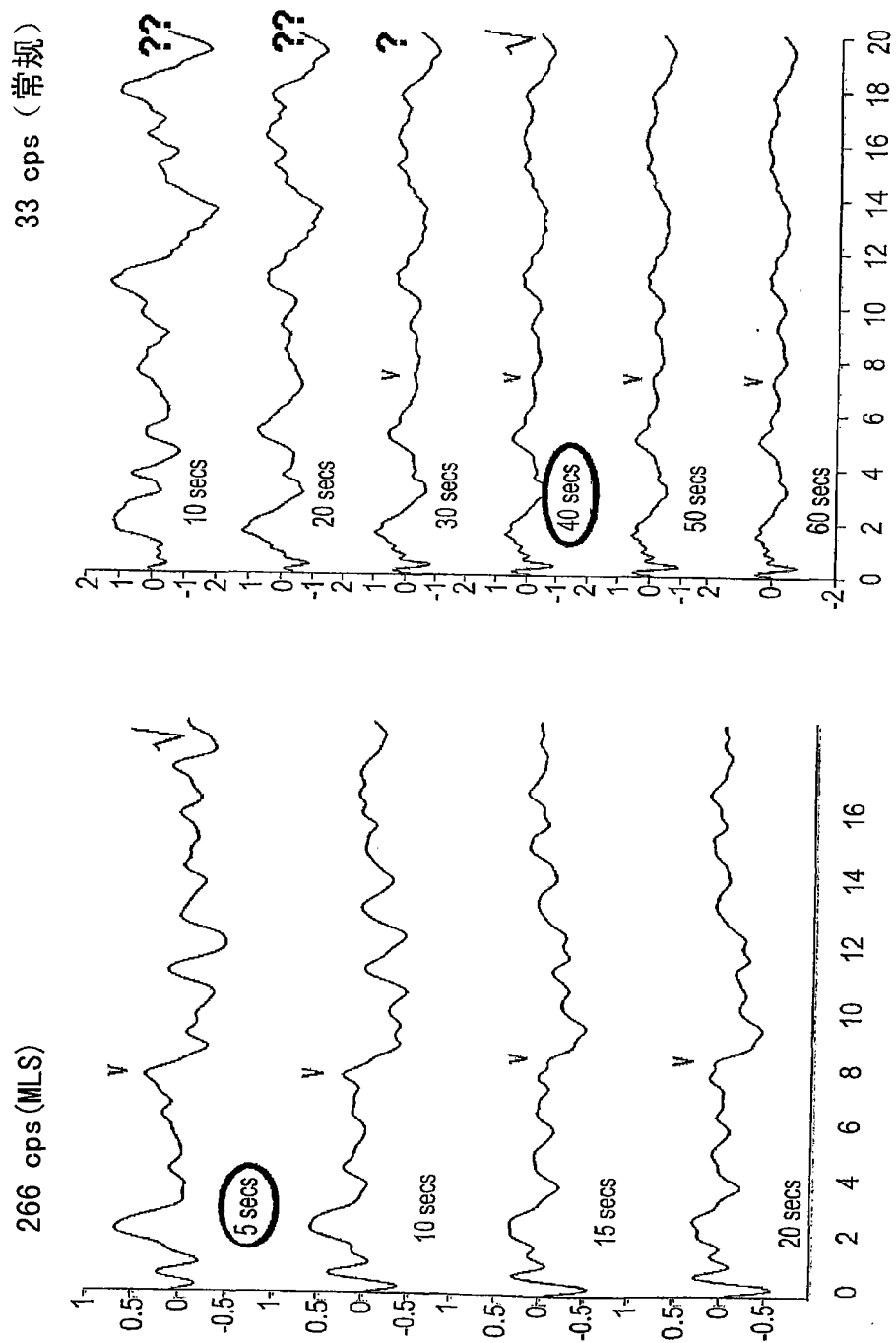


图14

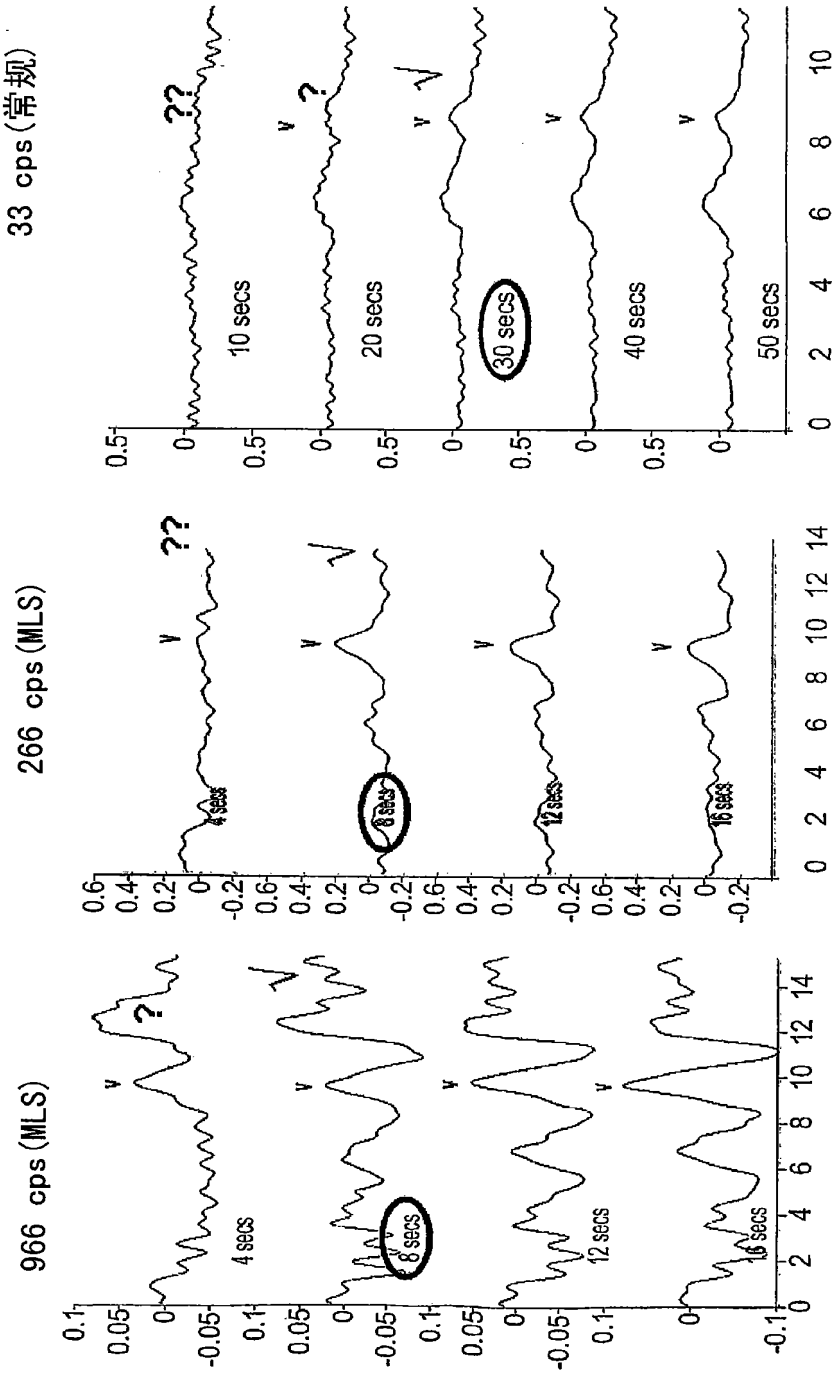


图15