



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118922128 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 08

(21) 申请号 202380028578.5

(22) 申请日 2023.01.23

(30) 优先权数据

63/302,109 2022.01.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2023/050550 2023.01.23

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2023/139554 EN 2023.07.27

(71) 申请人 生命解析公司

地址 加拿大安大略省

(72) 发明人 C·R·布里奇斯 F·法西恩

S·拉姆昌达尼 J·J·伍德沃德

(74) 专利代理机构 北京律和信知识产权代理事

务所(普通合伙) 11446

专利代理师 郝文博 崔雁

(51) Int.Cl.

A61B 5/02 (2006.01)

A61B 5/024 (2006.01)

G16H 50/20 (2006.01)

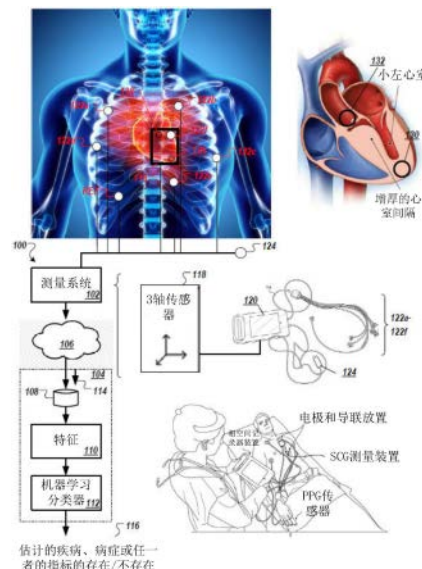
权利要求书4页 说明书30页 附图15页

(54) 发明名称

用于肥厚型心肌病估计的多传感器MEMS系统和机器学习分析方法

(57) 摘要

公开了一种示例性方法,该方法可用于使用生物物理传感器系统诊断肥厚型心肌病(HCM),该生物物理传感器系统配置为非侵入性地同时从受试者的至少胸部区域获取心电图信号、震动描记信号、光电容积描记信号和/或心音描记信号(本文统称为生物物理信号)。可以评估所获取的生物物理信号以评估肥厚型心肌病的一种或多种病症或指标,并同时评估其他心脏疾病、病症或任一者的指标。



1. 一种非侵入性地估计哺乳动物受试者的肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的方法,该方法包括:

通过一个或多个处理器从一个或多个传感器获得患者的一个或多个生物物理信号;

通过所述一个或多个处理器利用所述一个或多个信号的至少一部分来确定与一个或多个特征和/或基于机器学习的分析相关联的一个或多个值;以及

通过所述一个或多个处理器,使用与所述一个或多个特征或基于机器学习的分析相关联的所述一个或多个值来确定肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值,

通过所述一个或多个处理器输出肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值,其中输出肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值以用于肥厚型心肌病的诊断和/或指导所述肥厚型心肌病的治疗。

2. 一种非侵入性地估计哺乳动物受试者的肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的方法,该方法包括:

通过一个或多个处理器从放置或佩戴在患者身上的多传感器装置获得一个或多个心震描记信号(SCG信号)和/或心音描记信号(PCG信号);

通过所述一个或多个处理器利用所述一个或多个心震描记信号和/或心音描记信号的至少一部分来确定与多个特征或基于机器学习的分析相关联的多个值;以及

通过所述一个或多个处理器,使用与所述多个特征或基于机器学习的分析相关联的所述多个值来确定肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值,

通过所述一个或多个处理器输出肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值,其中输出肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值以用于肥厚型心肌病的诊断和/或指导所述肥厚型心肌病的治疗。

3. 一种非侵入性地估计哺乳动物受试者的肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的方法,该方法包括:

通过一个或多个处理器获得与第一光电容积描记信号和第二光电容积描记信号相关联的第一生物物理信号数据集,其中所述第一生物物理数据集已在所述受试者的多个心动周期内获取;

通过所述一个或多个处理器获得与心脏信号相关联的第二生物物理信号数据集,其中所述第二生物物理数据集已在所述多个心动周期内与所述第一生物物理信号数据集同时获取;

通过所述一个或多个处理器利用所述第一生物物理信号和所述第二生物物理信号的至少一部分来确定与多个特征或基于机器学习的分析相关联的多个值;以及

通过所述一个或多个处理器,使用与所述多个特征或基于机器学习的分析相关联的多个值来确定肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值,

其中输出肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值以用于肥厚型心肌病的诊断和/或指导所述肥厚型心肌病的治疗。

4. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析配置为量化VD波轨迹与三维建模的VD波轨迹的偏差。

5. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析配置为量化心脏信号的逐搏变化。

6. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析配置为通过庞加莱分析和直方图分析来量化心脏、PPG、SCG和/或PCG信号中已配准界标的变异性。

7. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析配置为量化心脏、PPG、SCG和/或PCG信号的动态特性。

8. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析配置为量化(i)心脏、PPG和/或SCG信号的属性。

9. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析配置为使用小波分析来量化心脏、PPG、SCG和/或PCG信号的主要频率分量。

10. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析配置为使用功率谱和相干性分析来量化心脏、PPG、SCG和/或PCG信号的功率谱和频率内容。

11. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析配置为量化3D相空间中的环路区域、其投影和环路向量上的心脏、PPG、SCG和/或PCG信号属性。

12. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析配置为使用(i) PPG和心脏信号或(ii) SCG和/或PCG信号来近似呼吸波形,以评估(1)心率变异性、(2)呼吸率、(3)表示呼吸和调制信号之间距离的差异特征和(4)表示调制和呼吸率信号之间相关性的平方相干性之一,其中,近似的呼吸波形通过用于生成用于分析的SCG信号和/或PCG信号的描绘的吸气部分和呼气部分而用于HCM评估。

13. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析配置为量化心脏、SCG和/或PCG信号的生理方面。

14. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析配置为量化与吸气对比呼气对比瓦尔萨尔瓦动作相关联的心脏、SCG和/或PCG信号的特征变化,以识别HCM患者。

15. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析配置为量化与吸气对比呼气对比瓦尔萨尔瓦动作相关联的心脏、SCG和/或PCG信号的特征变化,以识别患有阻塞性HCM(OHCM)的HCM患者子集。

16. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析配置为使用一个或多个SCG和/或PCG信号来近似左心室射血时间。

17. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析配置为量化三维空间中的心室去极化(VD)波和/或心室复极化(VR)波的传播特性。

18. 根据权利要求1-2和4-17中的任一项所述的方法,其中,所述多个特征或基于机器学习的分析在(i)一个或多个心震描记信号和/或心音描记信号的吸气区域和/或(ii)一个或多个心震描记信号和/或心音描记信号的呼气区域处被评价。

19. 一种装置,包括:

传感器主体,其配置为在外部佩戴或放置在受试者的胸部区域上以获取来自所述受试者的胸部区域的生物物理信号,包括所述受试者的心脏的信号;以及

两个或更多个基于MEMS的生物物理传感器,包括第一基于MEMS的传感器和第二基于

MEMS的传感器,其中,所述两个或更多个基于MEMS的传感器位于所述传感器主体内并连接到配置为放置在受试者身上的电极,

其中,所述第一基于MEMS的传感器和所述第二基于MEMS的传感器在操作期间产生第一生物物理信号和第二生物物理信号,以提供给分析系统,所述分析系统配置为评价多个特征或基于机器学习的分析以生成肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值。

20. 一种装置,包括:

传感器主体,其配置为在外部佩戴或放置在受试者的胸部区域上,以获取来自所述受试者的胸部区域的生物物理信号,包括所述受试者的心脏的信号;以及

两个或更多个基于MEMS的传感器,包括第一基于MEMS的传感器和第二基于MEMS的传感器,其中,所述两个或更多个基于MEMS的传感器位于所述传感器主体内并连接到配置为放置在受试者身上的电极,

其中,所述第一基于MEMS的传感器和所述第二基于MEMS的传感器在操作期间产生第一震动描记信号和/或第一声学信号以及第二震动描记信号和/或第二声学信号,以提供给分析系统,所述分析系统配置为评价多个特征或基于机器学习的分析以生成肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值。

21. 根据权利要求19或20所述的装置,还包括:

多个表面电极,其配置为放置在受试者的胸部区域的表面上以提供所述受试者的心脏的多个心脏信号,

其中,将所述多个心脏信号提供给所述分析系统以评价所述多个特征或基于机器学习的分析,以生成肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值。

22. 根据权利要求19-21中的任一项所述的装置,还包括:

多个光电容积描记传感器,其配置为放置在受试者身上以提供一个或多个光电容积描记信号,

其中,所述一个或多个光电容积描记信号被提供给所述分析系统以评价所述多个特征或基于机器学习的分析,以生成肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值。

23. 根据权利要求19-21中的任一项所述的装置,其中,作为加速度计或声学传感器的所述第一基于MEMS的传感器配置为非侵入性地放置在所述受试者的胸部上,靠近所述受试者的心脏的顶点区域。

24. 根据权利要求19-23中的任一项所述的装置,其中,作为加速度计或声学传感器的所述第二基于MEMS的传感器配置为非侵入性地放置在所述受试者的胸部上,靠近所述受试者的心脏的底部区域。

25. 一种系统,包括:

根据权利要求19-23所述的装置;以及

分析系统,其中所述分析系统在基于云的处理和网络基础设施中实现。

26. 一种系统,包括:

一个或多个处理器;以及

一个或多个存储器,其上分别存储有指令,其中所述一个或多个处理器执行所述指令使得所述一个或多个处理器执行方法权利要求1-25中的任一个步骤。

27. 一种非暂时性计算机可读介质,包括存储在其上的指令,其中所述一个或多个处理

器执行所述指令使得所述一个或多个处理器执行方法权利要求1-25中的任一个步骤。

用于肥厚型心肌病估计的多传感器MEMS系统和机器学习分析方法

[0001] 相关申请

[0002] 本PCT国际专利申请要求美国临时专利申请第63/302,109号的优先权和权益,该申请于2022年1月23日提交,名称为“MEMS-SENSOR SYSTEM AND MACHINE-LEARNED ANALYSIS METHOD FOR HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY ESTIMATION(用于肥厚型心肌病估计的MEMS传感器系统和机器学习分析方法)”,特此将其全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 肥厚型心肌病(HCM)是一种疾病,通常具有常染色体显性遗传起源,导致心壁中的肌细胞(心肌细胞)增大并导致心壁的一个或多个区域变得异常厚(肥大)。它可能导致舒张和/或收缩功能障碍,临床表现为心力衰竭或心脏瓣膜疾病。虽然美国约有100,000人被诊断患有HCM,但预计美国可能有超过500,000人患有此病症[16]。HCM每年可导致约1%的受影响人群发生心源性猝死。其症状包括例如胸痛、昏厥(晕厥)、心悸的感觉和呼吸急促。目前HCM的诊断方案包括基因测试、超声心动图、心电图(ECG/EKG)和心脏磁共振成像(MRI)。其中一些测试可能成本高昂,并且通常需要在医院或临床中心的专用房间内使用专门的设备,并由经验丰富的技术人员进行。它们通常单独安排在初次就诊医疗保健提供者后的几天或几周内进行。

[0004] 人们对HCM的早期诊断和治疗很感兴趣,例如,减少或防止心肌细胞进一步扩大到肥大状态。这种早期诊断和/或治疗可以改善患有这种病症的患者的健康和整体结果。HCM的早期诊断和治疗可以挽救生命并节省医疗费用,因为可以避免或减轻更昂贵的干预和治疗。

[0005] 能够使用非侵入性技术、无需使用辐射、药物和/或压力来系统地筛查或评估HCM的存在、不存在和/或严重程度(无论疾病处于哪个阶段),并且比现有方法更快、更经济高效地进行,从而可以比现有方法和系统更安全地、更低成本和/或在更短的时间内实现评估(例如,预测和/或检测)哺乳动物或非哺乳动物生物体中各种疾病、病理或病症的存在、不存在、严重程度和(在某些情况下)定位,也是有益处的。

[0006] 本文描述的方法和系统解决了这一需求,可用于各种环境中的各种临床甚至研究需求,从医院到急诊室、实验室、战场、远程环境、患者的初级保健医生或其他护理人员的护理点,甚至家。

发明内容

[0007] 公开了一种示例性方法,该方法可用于使用生物物理传感器系统(例如,多传感器系统)来诊断肥厚型心肌病(HCM),所述生物物理传感器系统配置为非侵入性地同时从受试者获取心电图信号、震动描记信号、光电容积图和/或心音描记信号等(本文中统称为生物物理信号)。可以从患者的胸部区域收集这些信号中的一个或多个。可以评估所获取的生物物理信号以评估肥厚型心肌病的一个或多个病症或指标,并同时评估其他疾病、病症或任

一者的指标。生物物理传感器系统可以包括基于MEMS的加速度计、换能器或传感器,以获取心震描记信号和/或心音描记信号以及其他相关信号,例如心冲击描记信号。生物物理传感器系统可包括基于表面电极的采集电路或模块,以直接获取心电图信号或心脏信号。生物物理传感器系统可包括光电容积描记传感器或模块,以直接采集光电容积描记信号或其他血液动力学信号。生物物理传感器系统可采用有线或无线通信,或者可以是独立或集成的传感器。生物物理传感器系统可操作地连接并作为临床评价系统的一部分运行,该临床评价系统包括分析系统,该分析系统包括分析引擎,该分析引擎配置为执行基于机器学习的分析,以提供与肥厚型心肌病或病症(如本文所述)的存在、不存在和/或严重程度相关的一个或多个估计指标,否则可能无法以相同程度检测或理解这些指标。在一些实施例中,临床评价系统可以包括附加分析引擎,其配置为执行附加的基于机器学习的分析以评估患者的其他生理状态,包括是否存在其他疾病、医学状况或任一者的指征,包括以下疾病和病症:(i)心力衰竭(例如,左侧或右侧心力衰竭;射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)、射血分数降低的心力衰竭(HFrEF))、(ii)冠状动脉疾病(CAD)、(iii)各种形式的肺高压(PH),包括但不限于肺动脉高压(PAH)、(iv)左心室射血分数异常(LVEF),以及各种其他疾病或病症。可以评估的某些形式的疾病的指征的例子包括是否存在升高或异常的左心室舒张末期压力(LVEDP)作为心力衰竭的指征,或升高或异常的平均肺动脉压(mPAP)作为肺高压的指征。

[0008] 在一个方面,公开了一种非侵入性地估计哺乳动物受试者的肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的方法,该方法包括:通过一个或多个处理器从一个或多个传感器获得患者的一个或多个生物物理信号;通过所述一个或多个处理器利用所述一个或多个信号的至少一部分来确定与一个或多个特征和/或基于机器学习的分析相关联的一个或多个值;以及通过所述一个或多个处理器,使用与多个特征或基于机器学习的分析相关联的多个值来确定肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值,其中输出肥厚型心肌病存在、不存在和/或严重程度的估计值(例如,HCM分数)以用于肥厚型心肌病的诊断和/或指导肥厚型心肌病的治疗。

[0009] 在另一方面,公开了一种非侵入式地估计哺乳动物受试者的肥厚型心肌病存在、不存在和/或严重程度的方法,该方法包括:通过一个或多个处理器从放置在或佩戴在患者身上的多传感器装置获得一个或多个心震描记信号(SCG信号)和/或心音描记信号(PCG信号);通过所述一个或多个处理器利用所述一个或多个心震描记信号和/或心音描记信号的至少一部分来确定与多个特征或基于机器学习的分析相关联的多个值;以及通过所述一个或多个处理器,使用与所述多个特征或基于机器学习的分析相关联的所述多个值来确定肥厚型心肌病存在、不存在和/或严重程度的估计值,其中输出肥厚型心肌病存在、不存在和/或严重程度的估计值(例如,HCM分数)以用于肥厚型心肌病的诊断或指导肥厚型心肌病的治疗。

[0010] 在另一个方面,公开了一种非侵入性地估计哺乳动物受试者的肥厚型心肌病存在、不存在和/或严重程度的方法,该方法包括:通过一个或多个处理器获得与第一光电容积描记信号和第二光电容积描记信号相关联的第一生物物理信号数据集(PPG信号),其中所述第一生物物理数据集已在所述受试者的多个心动周期内获取;通过所述一个或多个处理器获得与心脏信号相关联的第二生物物理信号数据集(心脏信号),其中所述第二生物物理数据集已在所述多个心动周期内与所述第一生物物理信号数据集同时获取;通过所述一

个或多个处理器利用所述第一生物物理信号和所述第二生物物理信号的至少一部分来确定与多个特征或基于机器学习的分析相关联的多个值；以及通过所述一个或多个处理器，使用与所述多个特征或基于机器学习的分析相关联的多个值来确定肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值，其中输出肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值（例如，HCM分数）以用于肥厚型心肌病的诊断或指导肥厚型心肌病的治疗。

[0011] 在一些实施例中，多个特征或基于机器学习的分析配置为量化VD波轨迹与三维建模的VD波轨迹的偏差（例如，以评估VD轨迹中的高频和低振幅模式）。

[0012] 在一些实施例中，多个特征或基于机器学习的分析配置为量化心脏信号的逐搏变化。

[0013] 在一些实施例中，多个特征或基于机器学习的分析配置为通过庞加莱分析和直方图分析来量化心脏、PPG和/或SCG信号中已配准界标的变异性。

[0014] 在一些实施例中，多个特征或基于机器学习的分析配置为量化心脏、PPG和/或SCG信号的动态特性（例如，李雅普诺夫 (Lyapunov) 指数、相关维度、熵、互信息、相关性和/或非线性滤波）。

[0015] 在一些实施例中，多个特征或基于机器学习的分析配置为量化心脏、PPG和/或SCG信号的属性（例如，波形幅度、持续时间、心率、形态；PPG、VPG、APG信号的属性，例如，峰值幅度、峰间距离、点间角度和各种比率）。

[0016] 在一些实施例中，多个特征或基于机器学习的分析配置为使用小波分析来量化心脏、PPG和/或SCG信号的主要频率分量。

[0017] 在一些实施例中，多个特征或基于机器学习的分析配置为使用功率谱和相干性（交叉谱分析）分析来量化心脏、PPG和/或SCG信号的功率谱和频率内容。

[0018] 在一些实施例中，多个特征或基于机器学习的分析配置为量化3D相空间中的环路区域（例如，心房去极化、心室去极化和心室复极化）、其投影和环路向量上的心脏、PPG和/或SCG信号的属性。

[0019] 在一些实施例中，多个特征或基于机器学习的分析配置为使用 (i) PPG和心脏信号或 (ii) SCG信号来近似呼吸波形，以评估 (1) 心率变异性、(2) 呼吸率、(3) 表示呼吸和调制信号之间的距离的差异特征和 (4) 表示调制和呼吸率信号之间的相关性的平方相干性，其中，近似的呼吸波形通过用于生成用于分析的SCG信号的描绘的吸气部分和呼气部分而用于HCM评估。

[0020] 在一些实施例中，多个特征或基于机器学习的分析配置为量化心脏和/或SCG信号的生理方面。

[0021] 在一些实施例中，多个特征或基于机器学习的分析配置为量化与吸气对比呼气对比瓦尔萨尔瓦动作相关联的心脏、SCG和/或PCG信号的特征变化，以识别HCM患者。

[0022] 在一些实施例中，多个特征或基于机器学习的分析配置为量化与吸气对比呼气对比瓦尔萨尔瓦动作相关联的心脏、SCG和/或PCG信号的特征变化，以识别患有阻塞性HCM (HOCM) 的HCM患者子集。

[0023] 在一些实施例中，多个特征或基于机器学习的分析配置为使用一个或多个SCG和/或PCG信号来近似左心室射血时间 (LVET)。

[0024] 在一些实施例中，多个特征或基于机器学习的分析配置为量化三维空间中的心室

去极化 (VD) 波和/或心室复极化 (VR) 波的传播特性 (例如,波的速度、轨迹、轨道频率、平面性)。

[0025] 在一些实施例中,多个特征或基于机器学习的分析在 (i) 一个或多个心震描记信号和/或心音描记信号的吸气区域和/或 (ii) 一个或多个心震描记信号和/或心音描记信号的呼气区域处被评价。

[0026] 在另一个方面,公开了一种装置 (例如,SCG/PCG测量装置),包括:传感器主体,其配置为在外部佩戴或放置在受试者的胸部区域上以获取来自胸部区域的生物物理信号,包括心脏的信号;以及两个或更多个基于MEMS的生物物理传感器 (例如,加速度计:单轴或多轴),包括第一基于MEMS的传感器和第二基于MEMS的传感器,其中,所述两个或更多个基于MEMS的传感器位于所述传感器主体内并连接到配置为放置在所述受试者身上的电极,其中,第一基于MEMS的传感器和所述第二基于MEMS的传感器在操作期间产生第一生物物理信号和第二生物物理信号,以提供给分析系统,所述分析系统配置为评价多个特征或基于机器学习的分析以生成肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值 (例如,HCM分数) (例如,用于诊断肥厚型心肌病或指导肥厚型心肌病的治疗)。

[0027] 在另一个方面,公开了一种装置 (例如,SCG/PCG测量装置),包括:传感器主体,该传感器主体配置为在外部佩戴或放置在受试者的胸部区域上,以获取来自胸部区域 (包括心脏) 的生物物理信号;以及两个或更多个基于MEMS的加速度计 (单轴或多轴),包括第一基于MEMS的加速度计和第二基于MEMS的加速度计,其中两个或更多个基于MEMS的加速度计位于传感器主体内并连接到配置为放置在受试者身上的电极,其中第一基于MEMS的加速度计和第二基于MEMS的加速度计在操作期间产生第一震动描记信号和第二震动描记信号以提供给分析系统,该分析系统配置为评价多个特征或基于机器学习的分析以生成肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值 (例如,HCM分数) (例如,用于诊断肥厚型心肌病或指导肥厚型心肌病的治疗)。

[0028] 在一些实施例中,该装置还包括多个表面电极,多个表面电极配置为放置在受试者的胸部区域的表面上以提供受试者心脏的多个心脏信号,其中多个心脏信号被提供给分析系统以评价多个特征或基于机器学习的分析,以生成肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值。

[0029] 在一些实施例中,该装置还包括多个光电容积描记传感器,其配置为放置在受试者身上以提供一个或多个光电容积描记信号,其中一个或多个光电容积描记信号被提供给分析系统以评价多个特征或基于机器学习的分析,以生成肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度的估计值。

[0030] 在一些实施例中,第一基于MEMS的加速度计配置为放置在心脏的顶点区域附近。

[0031] 在一些实施例中,第二基于MEMS的加速度计配置为放置在心脏的底部区域附近。

[0032] 在另一个方面,公开了一种系统,该系统包括上述任何一种装置和分析系统,其中分析系统在基于云的处理和网络基础设施中实现。

[0033] 在另一个方面,公开了一种系统 (例如,云平台或本地计算平台),该系统包括一个或多个处理器和一个或多个存储器,所述一个或多个存储器上分别存储有指令,其中所述一个或多个处理器执行所述指令使得所述一个或多个处理器执行上述任何一种方法。

[0034] 在另一个方面,公开了一种非暂时性计算机可读介质,包括存储在其上的指令,其

中一个或多个处理器执行所述指令使得所述一个或多个处理器执行上述方法中的任一种。

附图说明

[0035] 附图并入本说明书并构成其一部分,其示出了实施例,并与说明书一起用于解释方法和系统的原理。

[0036] 结合附图阅读以下详细描述,可以更好地理解本发明的实施例。这些实施例仅用于说明目的,描绘了本发明的新颖和非显而易见的方面。附图包括以下图:

[0037] 图1是临床评价系统的示意图,该系统配置为非侵入性地同时采集心电图信号、震动描记信号、光电容积描记和/或心音描记信号,并在基于机器学习的分析中评价所采集的生物物理信号,以生成与肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度相关联的一个或多个估计指标。

[0038] 图2示出了示例HCM生理效应和示例基于机器学习的分析的图。

[0039] 图3示出了根据说明性实施例的获取的用于评价肥厚型心肌病的示例生物物理信号的图。

[0040] 图4A示出了根据说明性实施例的示例SCG/PCG测量装置的图。

[0041] 图4B示出了根据说明性实施例的另一示例SCG/PCG测量装置的图。

[0042] 图4C示出了根据说明性实施例的又一示例SCG/PCG测量装置的图。

[0043] 图4D是根据说明性实施例的配置为可穿戴MEMS传感器装置的示例测量系统的图。

[0044] 图4E示出了根据说明性实施例的配置为可穿戴胸部传感器装置的图4D的示例制造的可穿戴MEMS传感器装置的形象。

[0045] 图5A示出了根据说明性实施例的示例临床评价系统的示意图,该系统配置为使用基于机器学习的分析(以及其他分析)来生成与患者生理状态相关的一个或多个指标,包括例如HCM的存在、不存在和/或严重程度,其他病症或指征和/或任一者的严重程度。

[0046] 图5B示出了根据说明性实施例的图5A的示例临床评价系统的操作示意图。

[0047] 图6A-6H示出了根据说明性实施例的用于确定HCM生理效应的各种开发的ML特征的结果。

具体实施方式

[0048] 本文所述的每个特征以及两个或更多个此类特征的每个组合均包含在本发明的范围内,前提是此类组合中包含的特征不相互矛盾。

[0049] 定义

[0050] 本文使用的术语“受试者”和“患者”通常可互换使用,指代那些已经受由示例性系统和方法执行的分析的人。

[0051] 本文使用的术语“生物物理信号”包括但不限于一个或多个心脏信号、神经信号、心震描记信号、心冲击描记信号和/或光电容积描记信号、心音描记信号和/或心震描记信号,但它还更广泛地涵盖可从中获得信息的任何生理信号。不受示例的限制,可以将生物物理信号分为多种类型或类别,包括例如,电信号(例如,可以通过诸如测量在诸如时间和/或频率之类的各种域中的电压/电位(例如,生物电位)、阻抗、电阻率、电导率、电流等之类的技术来观察、识别和/或量化的某些心脏和神经系统相关信号)、磁信号、电磁信号、光信号

(例如,可以通过诸如反射、干涉测量、光谱、吸光度、透射率、视觉观察、光电容积描记法等之类的技术来观察、识别和/或量化的信号)、声信号、化学信号、机械信号(例如,与流体流动、压力、运动、振动、位移、应变有关的信号)、热信号和电化学信号(例如,可以与某些分析物(例如葡萄糖)的存在相关的信号)。在某些情况下,生物物理信号可以在生理系统(例如,呼吸、循环(心血管、肺)、神经、淋巴、内分泌、消化、排泄、肌肉、骨骼、肾/泌尿/排泄、免疫、外皮/外分泌和生殖系统)、一个或多个器官系统(例如,心脏和肺协同工作时可能特有的信号)的背景下描述,或在组织(例如,肌肉、脂肪、神经、结缔组织、骨骼)、细胞、细胞器、分子(例如,水、蛋白质、脂肪、碳水化合物、气体、自由基、无机离子、矿物质、酸和其他化合物、元素及其亚原子成分)的背景下描述。除非另有说明,术语“生物物理信号采集”通常指从生理系统(例如哺乳动物或非哺乳动物生物体)采集生物物理信号的任何被动或主动手段。被动和主动生物物理信号采集通常指观察身体组织的自然或诱导的电、磁、光和/或声发射。被动和主动生物物理信号采集手段的非限制性示例包括,例如,电压/电位、电流、磁、光、声和其他非主动方式,用于观察身体组织的自然发射,并且在某些情况下,诱导这种发射。被动和主动生物物理信号采集手段的非限制性示例包括,例如,超声波、无线电波、微波、红外和/或可见光(例如,用于脉搏血氧测定法或光电容积描记法)、可见光、紫外光和其他主动询问身体组织的方法,不涉及电离能或辐射(例如,X射线)。主动生物物理信号采集可能涉及激发-发射光谱(包括,例如,激发-发射荧光)。主动生物物理信号采集还可涉及向身体组织传输电离能量或辐射(例如,X射线)(也称为“电离生物物理信号”)。被动和主动生物物理信号采集手段可与侵入性程序(例如,通过手术或侵入性放射干预方案)结合或非侵入性地(例如,通过成像、消融、心脏收缩调节(例如,通过起搏器)、导管插入等)进行。

[0052] 本文使用的术语“心脏信号”是指直接或间接与例如导致心肌收缩的心血管系统的结构、功能和/或活动相关联的一个或多个信号(包括该信号的电/电化学传导方面)。在一些实施例中,心脏信号可以包括生物电位信号或心电图信号,例如,通过心电图(ECG)、心脏和光电容积描记波形或本文后面描述的信号捕获或记录仪器或其他方式获取的信号。在一些实施例中,心脏信号被获取为正交电压梯度(OVG)信号。

[0053] 本文使用的术语“光电容积描记信号”是指从光学传感器获取的一个或多个信号或波形,其对应于氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的光吸收的测量变化,例如具有红色和红外光谱中波长的光。在一些实施例中,光电容积描记信号包括通过脉搏血氧仪或光电容积描记图(PPG)获取的原始信号。在一些实施例中,光电容积描记信号是从现成的、定制的和/或专用的设备或电路获取的,这些设备或电路配置为获取此类信号波形,以用于监测健康和/或诊断疾病或异常状况。光电容积描记信号通常包括红色光电容积描记信号(例如,可见光谱中最主要具有约625至740纳米的波长的电磁信号)和红外光电容积描记信号(例如,从可见光谱的标称红色边缘延伸至约1毫米的电磁信号),但可以根据所采用的PPG的类型和/或模式以不同的组合使用其他光谱,例如近红外、蓝色和绿色。

[0054] 本文使用的术语“心冲击描记信号”是指通常反映血液流经全身的信号或信号组,可以通过振动、声音、运动或取向观察到,例如使用加速度计,例如基于机电系统(MEMS)的加速度计或换能器。在其他实施例中,心冲击描记信号可以由外部设备获取,例如床或基于表面的设备,其测量诸如血液在头部和脚部之间沿纵向方向来回移动时体重变化之类的现象。在这样的实施例中,每个位置的血液量可能会动态变化,并反映在床上每个位置测量的

重量以及该重量的变化率中。

[0055] 本文使用的术语“心震图信号”是指通常反映由传感器(例如安装或定位在心脏附近的MEMS传感器,如MEMS加速度计)记录的所记录身体的振动、声音或取向的信号或信号组。术语“心震图信号”可与术语“心震描记信号”互换使用。

[0056] 本文使用的术语“心音图信号”是指通常反映由传感器(例如安装或定位在心脏附近或受试者胸部周围的麦克风或加速度计)记录的所记录身体的声音、振动和声辐射的信号或信号组。术语“心音图信号”可与术语“心音描记信号”互换使用。

[0057] 示例系统

[0058] 图1是临床评价系统100的示意图,其配置为非侵入性地同时采集心电图(心脏)信号、一个或多个心震描记(SCG)信号、(PPG)光电容积描记和/或心音描记(PCG)信号,并在基于机器学习的分析中评价所采集的生物物理信号,以生成与肥厚型心肌病存在、不存在和/或严重程度相关的一个或多个估计指标。系统100包括网络106上的测量系统102和分析系统104。在图1所示的示例中,分析系统104在基于云的基础设施中实现。分析系统104包括(i)数据存储器108,用于接收与测量系统102执行的测量相关联的一个或多个数据文件114,以及(ii)分析引擎,包括分析特征分析模块110(显示为“特征”110)和机器学习分类器模块112,用于在基于机器学习的分析中评价一个或多个数据文件114。分析系统104的输出116可以作为患者的报告提供,例如通过医疗保健门户网站提供,或者作为对可穿戴装置的输出提供,或者作为对医疗设备的输出提供,用于治疗疾病、病症或任一者的指征。医疗保健提供者,例如医生,可以审阅报告并对其进行解释,以提供疾病诊断或制定治疗计划。

[0059] 基于机器学习的分析是指包括机器学习或人工智能分析或源自机器学习或人工智能分析的分析或特征。在一些实施例中,基于机器学习的分析包括评价来自特征库中的特征,以向下选择或使用临床数据进行训练,以获得在估计与肥厚型心肌病存在、不存在和/或严重程度相关的指标方面具有统计学意义的特征,例如通过ElasticNet机器学习分类器模型[9]、RandomForestClassifier机器学习分类器模型[10]和极端梯度提升(XGB)分类器模型[11]。用于配置分析系统(例如,用于升高的LVEDP估计)的训练系统的示例在2021年8月23日提交的美国临时申请第63/235,960号中进行了描述,该申请的名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS HEART FAILURE(评估心力衰竭的方法和系统)”,在此将其全文以引用的方式并入本文中。[19]中描述了可用于配置分析引擎的训练系统的另一个示例,在此其通过引用的方式整体并入本文中。

[0060] HCM生理效应和指标

[0061] 图2示出了示例HCM生理效应和示例基于机器学习的分析的图。肥厚型心肌病(HCM)是一种遗传性疾病,其特征是左心室肥大无法用继发性原因解释,左心室未扩张,通常射血分数保留或增加。它通常是不对称的,最严重的肥大涉及基底室间隔。大约三分之一的患者在静息时出现左心室流出道阻塞,而另外三分之一的患者可能会被诱发[21]。该疾病的病理特征包括心肌细胞肥大和紊乱、间质和替代纤维化、小血管异常以及心肌细胞电重塑,这些都可能形成室性心律失常的基础。肥大也常常与左心室舒张功能障碍有关[22]。此外,在电生理异常的HCM患者中观察到,窦房结功能异常(66%)和希氏-浦肯野(HV)传导异常(30%)的患病率较高[23]。最常诱发的室上性心律失常可能是心房折返性心动过速和心房颤动(分别占患者的10%和11%)。

[0062] 在HCM患者中,由于心肌细胞增大(肥大),心壁(例如,202a,202b)增大,导致心壁尺寸、质量和硬度增加(或顺应性丧失)。HCM心脏可以表现出不同的拓扑结构。在某些情况下,增厚可能是不对称的,例如,仅涉及左心室和右心室之间的隔膜(202a),或者左心室壁(202b)的周向厚度可以同心增加。

[0063] 扩大效应(202')。当隔膜壁(204)(显示为室隔膜204)扩大时,它会侵犯左心室流出道(参见206);它可以产生类似于主动脉瓣阻塞的生理情况,阻止血液从左心室(208)流出而进入主动脉(201)。这种阻塞或血流受阻(203')已被观察到为通过狭窄的左心室流出道(LVOT)的湍流,引起“杂音”(阻塞性杂音)或声音和振动,类似于主动脉瓣狭窄(心脏的左心室出口变窄)的所有生理影响。

[0064] 除了这种流动或阻碍堵塞(203')之外,隔膜壁(204)侵入左心室腔(208)也会影响二尖瓣(210)的功能,从而导致二尖瓣反流(一种二尖瓣无法紧密闭合的情况,二尖瓣由两个瓣叶组成,位于心脏的左心房(212)和左心室(208)之间,导致血液在左心房(212)中回流)(205')。由于二尖瓣(210)的这种收缩期前向运动(SAM),前二尖瓣叶可能被拉向(214)隔膜,导致二尖瓣(210a)功能不全。二尖瓣(例如,210a)上的渗漏(205')可能导致心脏扩大和心力衰竭的临床表现,主动脉瓣狭窄也可能导致心脏扩大和心力衰竭的临床表现。二尖瓣反流(205')以及二尖瓣上的相关渗漏通常会导致湍流、心脏杂音(“二尖瓣反流杂音”)和振动。

[0065] 改变的组织硬度(207')。由于心室肌(202b)较厚,因此它也更硬且更不可或缺,其生理学可能类似于射血分数保留的心力衰竭(Hf pEF),其中心脏可以完美收缩,但不能适当放松。Hf pEF的特征是舒张功能异常,左心室壁硬度增加(202b)导致舒张期间左心室松弛减少,从而导致压力升高和/或充盈受损。在其他情况下,HCM患者的舒张功能受损,收缩功能也下降。所有这些影响(心脏组织顺应性丧失(207')、阻塞/流动受阻(203')、瓣膜渗漏(205')),收缩和/或舒张功能受损,并可能导致肺充血,从而导致呼吸短促和晕厥(暂时失去意识,通常与脑血流不足有关)以及其他症状。

[0066] 舒张期左心室舒张的降低,本质上是左心室(208)充盈困难(209')(而不是心室收缩困难)。可以将其建模或视为肌肉受限的心脏,其充分放松以允许血液流入的能力受到阻碍,因此可能导致左心房压力升高(代表肺静脉压力)、左心室压力(LVP)升高(左心室内的压力)和舒张压升高(心脏在两次心跳之间放松时血液对动脉壁施加的压力)。为了获得充分的充盈,心脏可以增加肺静脉压力(211'),这可能导致充血(肺部积液)和呼吸急促等影响。心肌能够充分收缩但不能充分放松来为下一次心跳做充盈的效应也会导致身体通过增加动脉和静脉血压进行补偿;这也会导致呼吸短促和其他情况。

[0067] 与正常心脏相比,所有这些影响(心脏组织顺应性丧失、阻塞/流动受阻、瓣膜渗漏、心脏组织顺应性丧失)都会影响心脏的电压分布和模式。由于心脏几何形状的变化(不对称或对称),心脏操作会随时间改变,并通过左心室射血时间(LVET)(213')的变化来指示。LVET测量主动脉瓣的血流周期,正常值为 0.35 ± 0.08 秒。

[0068] 此外,所有这些影响(心脏组织顺应性丧失、阻塞/流动受阻、瓣膜渗漏)都会影响心脏的常见可观察成分。例如,心脏的频率分量(例如,通过功率谱密度或小波频率分量等观察到的成分)可能会随呼吸频率而变化。在吸气期间,与呼气相比,心脏充盈更多,因为吸气期间的经胸腔压可以增加心室充盈压力。经胸腔压可以看作是血液动力学压力与吸气时

胸腔内负压的结合。

[0069] 此外,由于心脏组织顺应性丧失、阻塞/流动受阻和瓣膜渗漏,声音中可能存在可观察到的相位元素。深吸气时,心脏可以充盈较多,左心室流出道阻塞较少,而呼气时,充盈较少,流出道阻塞较多[17]。心脏杂音可能在吸气期间幅度减小,在呼气时幅度增大。类似地,检测到的心震描记信号和/或心音描记信号的振动可能在吸气期间幅度减小,在呼气时幅度增大。类似地,通过称为瓦尔萨尔瓦动作的生理动作,检测到的心震描记信号和/或心音描记信号的振动幅度可能会增加。瓦尔萨尔瓦动作是一种呼吸方法,可以通过对着关闭的气道用力呼气来进行,通常是通过闭上嘴巴并捏住鼻子,同时像吹气球一样呼出空气来完成的。

[0070] 事实上,如上所述,上述身体生理学 and HCM 生理效应可以产生振动、电模式和频率分量,这些振动、电模式和频率分量对于 HCM 及其发病条件是指示性的或独有的。这些物理表现可以通过本文描述的特征或基于机器学习的分析来评价,以估计与肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度相关的指标。

[0071] 此外,室性心动过速的存在可以是存在肥厚型心肌病的指征。室性心动过速 (V-tach 或 VT) 的特征是心率快,源于心脏下腔。程序性心室刺激 (PVS) 导致 14% 的患者出现非持续性室性心动过速 (VT), 43% 的患者出现持续性室性心律失常。持续性室性心律失常在 73% 的患者中表现为多形性 VT, 在 24% 的患者中表现为单形性 VT, 在 2 例 (3%) 患者中表现为心室颤动。

[0072] 机器学习分析模块

[0073] 在图1中,分析系统104包括分析引擎,该分析引擎包括分析特征分析模块110,该分析特征分析模块110配置为计算特征或参数以通过分类器(例如,机器学习分类器)生成与肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度相关联的一个或多个估计指标。分析系统104可以包括附加的分析引擎,其配置为执行附加的基于机器学习的分析以评估患者的其他生理状态,包括其他疾病、医学状况或其指征的存在、不存在和/或严重程度,例如(i)心力衰竭(例如,左侧或右侧心力衰竭;射血分数保留的心力衰竭(Hf pEF)、射血分数降低的心力衰竭(Hf rEF))、(ii)冠状动脉疾病(CAD)、(iii)各种形式的肺高压(PH),包括但不限于肺动脉高压(PAH)、(iv)异常的左心室射血分数(LVEF)等。可以评价的某些形式的疾病的指标的示例包括升高或异常的左心室舒张末期压力(LVEDP)的存在或不存在作为心力衰竭的指征,或升高或异常的平均肺动脉压(mPAP)作为肺高压的指征。

[0074] 表1显示了可用于计算与肥厚型心肌病的存在、不存在和/或严重程度相关联的估计指标的特征类别和相应描述的列表。下面列出的特征也显示在图2中。

[0075] 表1

特征类别	描述
去极化和复极化波传播	量化心室去极化(VD)波和/或心室复极化(VR)波在三维

[0077]

	<p>空间中的传播特性，例如（1）速度、（2）轨迹、（3）轨道频率（3D 旋转速率）和（4）波的平面性。</p> <p>例如，OVG 复极化异常特征可用于量化复极化波幅度、持续时间、相对持续时间和间隔（按预定义间隔标准化）、幅度与持续时间的比率、以及来自一个或多个正交导联（即 orth1、orth2、orth3）的 OVG 信号在时间域中的 T 波面积。已知与正常受试者相比，HCM 患者的 T 波特征（例如 TpTe，即从 T 波的峰值到结束的持续时间）有所增加[26]，并且进一步与 HCM 患者未来发生室性心律失常的风险相关，因此可能在心脏猝死的风险分层中具有一定实用性[27]。</p>
<p>去极化波传播偏差</p>	<p>量化 VD 波轨迹与三维建模的 VD 波轨迹的偏差，以评价 VD 轨迹中的高频和低幅度模式。模型波是 VD 在低维空间中的表示，其中嵌入了 40Hz 以下最突出的频率内容。[48]</p>
<p>去极化周期变异性（230）</p>	<p>量化心脏信号中的逐搏变化。</p> <p>例如，可以使用动态（同步）和周期变异性特征从 OVG-SCG、PCG、OVG、PPG 和呼吸信号中提取，并且可以从这些信号中提取速率信号，以量化整个信号的变异性或逐搏的变异性。据报道，HCM 组的 HRV 熵测量值呈现的值低于对照组计算的值，表明复杂性降低。此外，在比较过早死亡的高风险和低风险时观察到了类似的行为，高风险患者的熵值较低[45]，[49]。</p>
<p>同步性</p>	<p>通过庞加莱分析和/或直方图分析量化心脏和 PPG 信号中以及不同 SCG 信号和/或 PCG 信号之间已配准界标的变异性。</p> <p>评估呼吸吸气和呼气之间同步性的变异性。</p> <p>例如，双信号（同步）特征可用于从成对的 OVG-SCG、OVG-PCG、OVG-PPG 和 PPG-SCG 中提取。该特征子集可用于使用 OVG、PPG、SCG 和 PCG 上的界标来量化持续时间和时间间隔，例如传输时间、收缩期时间间隔（STI）和舒张期时间间隔（DTI）。许多关于 STI 的研究表明 STI 与心</p>

[0078]

	<p>室功能的其他指标密切相关[43]。收缩期和舒张期时间间隔可以区分 HF 组中左心室射血分数 (LVEF) 低的患者。提取的 STI 是主动脉射血前期 (PEP: 从 QRS 的 Q 波到主动脉瓣开启的延迟, ms) 和 LV 射血时间 (LVET, ms)。他们发现 PEP/LVET>0.43 的 AUC 为 0.91, 这可以检测到 LVEF<35%, 灵敏度为 87%, 特异性为 84% [44], [50]。</p>
<p>去极化动态系统 (DS) (220)</p>	<p>量化心脏、PPG、SCG 和/或 PCG 信号的动态特性, 包括李雅普诺夫指数、相关维度、熵、互信息、相关性和非线性滤波。[51] 评估呼吸吸气和呼气之间动态特性的变化。</p>
<p>去极化和 PPG 线性</p>	<p>量化心脏和 SCG 信号的属性, 例如波形幅度、持续时间、心率和形态。量化 PPG、VPG 和 APG 信号的属性, 例如峰值幅度、峰间距离、点间角度和各种比率。</p> <p>例如, OVG、SCG、PCG 和 PPG 线性特征可用于量化来自一个或多个正交导联 (即 orth1、orth2、orth3) 的 OVG 信号中的去极化和/或复极化波幅度及其比率、在 Red/IR PPG 或 SCG/PCG 波形中检测到的峰值。左心室肥大 (LVH) 是 HCM 的常见指标, 可导致左侧 ECG 导联中的 R 波幅度增加, 右侧导联中的 S 波深度增加[24], [52]。</p> <p>其他示例: OVG 线性 LVH 特征来量化 R 和 S 峰值的幅度及其线性或非线性的导联内/导联间组合, 这些组合是使用本文描述的六个正交导联通过变换的 12 导联配置获得的。文献中有许多常用于诊断 LVH 的 EKG 电压标准示例, 例如[25]:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sokolov-Lyon 标准: V1 中的 S 波深度+V5-V6 中最高的 R 波高度>35 毫米。 -导联 I 中的 R 波+导联 III 中的 S 波>25 毫米 -V4、V5 或 V6 中的 R 波>26 毫米 <p>其他示例: OVG、SCG、PCG 和 PPG 线性特征可用于量化复极化和去极化波的持续时间以及来自一个或多个正交导联</p>

[0079]

	<p>(即 orth1、orth2、orth3) 的 OVG 信号中若干个基准点之间的间隔, 或 Red/IR PPG 或 SCG/PCG 波形中的波持续时间和间隔。增厚的 LV 壁可导致侧导联去极化延长 (R 波峰值时间增加) 和复极化延迟 (ST 和 T 波异常)。ECG 上的心室预激表现为 PR 间期较短, 可能与结构性心脏病 HCM 有关 [28],[52]。</p> <p>其他示例: PPG 线性特征可用于量化收缩期射血时间、收缩期上升角度、舒张期下降角度和呼吸变化。Green 等人[33]可能使用从 PPG 信号中提取的持续时间、斜率和呼吸特征, 以将 HCM 与健康对照区分开来。Kleid 等人[34]检查了 100 名 HCM 受试者的夜间血氧饱和度信号。71% 的受试者有提示阻塞性睡眠呼吸暂停的信号异常。</p> <p>评估呼吸吸气和呼气之间 SCG/PCG 信号的变化。</p>
<p>小波 (222)</p>	<p>使用小波分析来量化心脏、PPG、SCG 和/或 PCG 信号的主要频率分量。</p> <p>OVG、SCG 或 PCG 小波特征可用于量化与一个或多个正交导联中的 OVG 信号或 PPG 和 SCG 隔离波形中的心房和心室去极化和复极化波相关的功率谱中高能量含量区域内的时间和频率中能量分布特征。由于 HCM 中可能存在肥大性心室和室性心律失常, 预计在一个或多个正交导联(即 orth1、orth2、orth3) 的小波谱表示中的时间和频域中会观察到强化和倾斜的能量分布 (对于不对称 VH)。[29]、[30]、[53]报道了使用心脏信号的连续小波谱检测 VH 和使用小波分解检测肥厚型心肌病患者伴有非持续性室性心动过速的心室颤动。</p> <p>评估呼吸吸气和呼气之间 SCG 和/或 PCG 信号主要频率分量的变化。</p>
<p>功率谱密度 (222)</p>	<p>使用功率谱和相干性 (交叉频谱分析) 分析来量化生物物理信号 (例如 PPG、心脏、SCG 和/或 PCG 信号) 的功率谱和</p>

[0080]

	<p>频率内容。</p> <p>OVG PSD 特征可用于量化一个或多个正交导联或通道中的 OVG、PPG、SCG 或 PCG 信号的功率及其相对比率。由于 HCM 中的肥大性心室导致去极化波增强和延长，预计来自一个或多个正交导联（即 orth1、orth2、orth3）的 OVG 信号和/或 SCG/PCG 信号的滤波功率谱中会捕获更多能量。</p> <p>[47]</p> <p>评估呼吸吸气和呼气之间 SCG 信号的频谱和频率内容的变化。</p>
<p>视觉 (224)</p>	<p>量化 3D 相空间中环路区域（例如心房去极化、心室去极化和心室复极化），其投影和环路向量上的 PPG、心脏、SCG 和/或 PCG 信号的属性。使用 PPG、VPG 和 APG 在 3D 空间中分析 PPG。</p> <p>例如，OVG 视觉特征可用于量化信号相空间表示中的 QRS 和 T 环的形状，例如最大向量、周长、三维面积和不同象限以及它们在笛卡尔平面上的二维投影。</p> <p>其他示例: OVG 视觉特征量化信号相空间表示中的 QRS 环的形态，例如与三维中的最大 QRS 向量相关的轴偏差、其在笛卡尔平面上的二维投影以及包括偏心率、曲率在内的几何因素。据报道，心向量图（VCG）上的几个特征可提示 LVH[35]。据报道，与健康对照者相比，HCM 患者的 T 波矢量幅度值明显较小[36]。[37]、[54]报告了 VCG 上的 QRS 环路取向和三维空间中的 QRS 初始向量（前 20-30 毫秒内）的可能偏差。</p> <p>评估呼吸吸气和呼气之间从 SCG 和/或 PCG、第一衍生 SCG 和/或 PCG 以及第二衍生 SCG 和/或 PCG 导出的 3D 数据的环路区域的变化。</p>
<p>呼吸 (226)</p>	<p>使用 (i) PPG 和心脏信号或 (ii) SCG 信号近似呼吸波形，以评估 (1) 心率变异性、(2) 呼吸频率、(3) 表示呼吸和调</p>

<p>[0081]</p>	<p>制信号之间距离的差异特征、(4)表示调制和呼吸频率信号之间相关性的平方相干性。</p> <p>例如,可以从 OVG、PPG 信号中的幅度或频率调制得到的呼吸信号中提取呼吸特征。该特征子集可用于量化呼吸率、时域和频域中的呼吸变异性、以及从不同通道中每个信号导出的代理呼吸之间的互谱一致性。自动分析显示, oHCM 患者的形态学 PPG 脉搏波特征存在显著差异,包括收缩期射血时间、收缩期间上升率和呼吸变化的测量值[38]。此外, HCM 患者经常会出现两种杂音。第一种杂音是由于二尖瓣收缩期前向运动导致瓣叶接合不良和二尖瓣反流。第二种杂音是由于流出道湍流引起的,表现为收缩中期杂音,可模仿主动脉瓣狭窄的杂音[39]。据报道,压电传感器可用于捕获类似于 SCG 和/或 PCG 的信号,并客观地检测心脏杂音[40]。可以设想,吸气和呼气期间血流速度的差异(表现为 SCG-呼吸信号)可以捕获 HCM 患者的杂音效应。</p> <p>其他示例:心率变异性(HRV)特征可用于从由 OVG、PPG、SCG 和 PCG 信号导出的心率信号中提取。该特征子集可用于量化时域(使用统计分析)和频域中的心率和心率变异性。Folino 等人发现,在心律失常性右室心肌病患者中,时域 HRV 特征和其与室性心律失常、心脏功能和预后结果相关性之间存在显著相关性[41]。另一项研究报告称,特发性扩张型心肌病患者,即使其没有充血性心力衰竭,其 HRV 值也明显低于对照受试者,这主要与左心室功能障碍有关,而与室性心律失常无关[42], [55]。</p> <p>对于 HCM 评估,这些特征可以包括生成用于分析的 SCG 和/或 PCG 信号的描绘的吸气部分和呼气部分。</p>
<p>生理</p>	<p>量化心脏、SCG 和/或 PCG 信号的生理方面。</p> <p>例如, OVG 生理特征可用于实施用于确定左心房、右心房和双心房扩大的标准。标准使用特定导联的持续时间、形态和振幅的组合作为输入。LAE 的原因可能包括 HCM[31],</p>
<p>[0082]</p>	<p>而 RAE 主要由肺高压引起[32]。双心房扩大的原因包括 LAE 和 RAE 原因。[56]</p>
<p>LVET 估计 (228)</p>	<p>使用 SCG 和/或 PCG 信号近似 LVET。</p>

[0083] 表1中的一些分析的详细描述(可应用于SCG信号并用于确定HCM的存在、不存在和/或严重程度)可在[1]-[13]和[20]-[56]等中找到,其中每个文献在此均通过引用的方式整体并入本文中。

[0084] 可采用的其他特征模块在以下文献中进行了描述:美国专利号9,289,150;9,655,536;9,968,275;8,923,958;9,408,543;9,955,883;9,737,229;10,039,468;9,597,021;9,968,265;9,910,964;10,672,518;10,566,091;10,566,092;10,542,897;10,362,950;10,292,596;10,806,349;美国专利公开号2020/0335217;2020/0229724;2019/0214137;2018/0249960;2019/0200893;2019/0384757;2020/0211713;2019/0365265;2020/0205739;2020/0205745;2019/0026430;2019/0026431;PCT公开号W02017/033164;W02017/221221;W02019/130272;W02018/158749;W02019/077414;W02019/130273;W02019/244043;W02020/136569;W02019/234587;W02020/136570;W02020/136571;美国专利申请号16/831,264;16/831,380;17/132869;PCT申请号PCT/IB2020/052889;PCT/IB2020/052890,其中的每一个文献在此通过引用的方式整体并入本文。

[0085] 分析和相关模块(例如,110)除了评估PPG和心脏信号之外,还可以评价与SCG或心音描记信号相关的所提供的特征,以及扩展各种分析(频率、动态、周期变异性等,如上所述),以评估信号的吸气部分和呼气部分之间的特征值的变化。

[0086] 模块(例如,110)可以包括对LVET或与升高的LVET相关的参数的估计的分析。

[0087] MEMS加速度计系统

[0088] 在图1所示的示例中,测量系统102包括胸部佩戴或安装的SCG/PCG测量装置118,其配置有两个或更多个MEMS加速度计、换能器或传感器,以至少在心脏的顶点区域和底部区域提供至少两个或更多个SCG/PCG测量。SCG/PCG装置118可以连接到生物物理信号捕获系统120,其配置为通过一组表面电极122(示为122a-122f)测量心脏信号和/或通过PPG传感器装置124测量光电容积描记信号。示例无线通信操作和电路在[14]中描述,其在此通过引用的方式整体并入本文。

[0089] SCG/PCG测量装置118包括第一MEMS加速度计、换能器或传感器126和第二MEMS加速度计、换能器或传感器128。两个或更多个MEMS加速度计、换能器或传感器可以向分析系统提供心震图信号,分析引擎可以对该信号执行相位差和差分评价。例如,第一MEMS加速度计、换能器或传感器126可以配置为位于顶点(apex)130附近,而第二MEMS加速度计、换能器或传感器128可以配置为位于左心室的底部区域132附近或底部区域处。在图1所示的示例中,装置118和相关传感器126和128非侵入性地放置在受试者皮肤上示例性所示的区域处。图1中示出了心脏的横截面,仅用于说明在某些实施例中传感器相对于某些心脏结构的放置。

[0090] 用于肥厚型心肌病评估的示例生物物理信号

[0091] 图3示出了根据说明性实施例为评价肥厚型心肌病而获取的示例生物物理信号的图。在图3所示的示例中,示出了在一个心动周期内同时获取的示例心震描记信号、心音描记信号、心脏信号(显示为“心电图”)和光电容积描记信号。该图还示出了同一心动周期内主动脉压、心房压、心室容积和心室压的示例。可以在单个信号中(例如,心脏波形、心震描记信号和/或心音描记信号的峰值)或信号之间(例如,两个光电容积描记波形、两个心震描记波形之间的交叉点等)确定配准/界标点,可以相对于其他获取的生物物理信号评估其同

步性和相位;例如,如美国公开号2020/0397324中所述,其标题为“Method and System to Assess Disease Using Dynamical Analysis of Cardiac and Photoplethysmographic Signals (使用心脏和光电容积描记信号的动态分析来评估疾病的方法和系统)”,其在此通过引用的方式整体并入本文。

[0092] 示例SCG/PCG测量系统#1

[0093] 图4A示出了根据说明性实施例的示例SCG/PCG测量装置118的图。在图4A所示的示例中,SCG/PCG测量装置118包括两个或更多个MEMS加速度计、换能器或传感器126、128(显示为126a、128a)。在此示例中,MEMS加速度计、换能器或传感器126a、128a包括3轴加速度计302(显示为302a、302b),例如由位于马萨诸塞州威尔明顿的Analog Devices公司制造的小型、低功耗、ADXL335、3轴加速度计,其集成到小型4mmx4mmx1.45mm封装IC中。3轴加速度计302a、302b耦合放大器和滤波器303,以向连接到测量系统102的电缆306提供心震描记信号304。在示例中,心脏信号308在六个表面电极312中的每一个处采集,并且承载在六个导体上通过电缆306到测量系统102。还采用了参考电极。在示例中,光电容积描记信号310在PPG导联卡扣314处生成,因为光电容积描记传感器承载在三个导体(两个信号和GND)上通过电缆306到测量系统102。测量系统102包括转换电路,用于转换和数字化所采集的生物物理信号。在一些实施例中,表面电极312和/或PPG导联卡扣314可以包括加速度计,例如,如[14](A4LBCG申请)中所述,其在此通过引用的方式全文并入本文。

[0094] MEMS加速度计和相关采集电路配置为具有至少 $\pm 1g$ 或 $\pm 2g$ 的测量范围和高达1kHz的带宽。在一些实施例中,SCG/PCG测量装置118配置有灵敏度至少为 $0.164\mu s/\mu g$ 且噪声密度低于 $6.5\mu g/\sqrt{Hz}$ 的MEMS加速度计。虽然在图4A的示例中,MEMS加速度计和相关采集电路配置为单极输出,但在其他实施例中,MEMS加速度计和相关采集电路配置为双极和/或差分操作。[15](传感器手稿)中描述了可采用的MEMS加速度计和相关采集电路的其他配置,该手稿在此通过引用的方式全部并入本文。

[0095] 在一些实施例中,MEMS传感器包括声学传感器或换能器,例如声学呼吸传感器(例如,型号RAS-45,由加利福尼亚州欧文市的Masimo公司制造)。基于声学的传感器的另一个示例是数字听诊器系统中使用的传感器,例如ECG+数字听诊器(例如,由加利福尼亚州奥克兰市的Eko Devices公司制造的DUO ECG+数字听诊器)。

[0096] 在一些实施例中,MEMS传感器包括基于加速度计的传感器,例如9DoF惯性传感,包括加速度计、陀螺仪、磁和压力传感器(例如,Shimmer3IMU,由马萨诸塞州剑桥市的Shimmer制造)。基于加速度计的传感器的另一个示例是IMU传感器(Movesense IMU,由芬兰万塔的Movesense制造),包括9轴运动传感器,其包括加速度计、陀螺仪和磁力计。基于加速度计的传感器的一个示例是IMU跟踪传感器(ICM-20948,由加利福尼亚州圣何塞的TDK、InvenSense制造),包括9轴运动传感器,其包括加速度计、陀螺仪和磁力计。基于加速度计的传感器的一个示例是IMU跟踪传感器(Sense Connect Detect型号SCD110,由Bosch Connected Devices and Solutions GmbH(德国)制造)。

[0097] 这些MEMS传感器(声学、加速度计、IMU)可以单独使用,也可以与一个或多个其他传感器组合使用,包括但不限于我们目前的两种传感器类型或本文所述的其他传感器类型,以收集信息,用于生成针对用于HCM、HF、PH、CAD中的至少一种或其组合的各种形式的任何指征或相关病症或指征的诊断工具。此外,这些MEMS传感器可用于生成针对非HCM、HF、PH

和CAD的各种形式的本文所述的任何指征的诊断工具。

[0098] 图4B示出了图4A的示例SCG/PCG测量装置118(显示为118a),其配置为包括无线收发器模块402的无线测量模块。无线收发器模块402包括前端转换电路403、微控制器404和无线收发器电路406。无线收发器电路406可以通过无线连接与接口装置进行接口。

[0099] 可以使用在美国专利号10,542,898(标题为“Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition(宽带相位梯度信号采集方法和装置)”)或美国专利公开号2018/0249960(标题为“Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition(宽带相位梯度信号采集方法和装置)”)中描述的生物物理信号捕获系统中的电路和计算硬件、软件、固件、中间件等来获取心脏信号308和光电容积描记信号310,其中每个专利在此均通过引用的方式全文并入本文。

[0100] 可以采用本文讨论的其他配置和拓扑,例如MEMS麦克风或声学换能器等。

[0101] 示例SCG/PCG测量系统#2

[0102] 图4C示出了根据说明性实施例的另一个示例SCG/PCG测量装置118(显示为118b)的图。在图4C所示的示例中,SCG/PCG测量装置118b包括无线模块(在图4D中显示为403)中的心音图装置408(包括声学换能器)和MEMS加速度计。

[0103] 心音图装置408包括一个或多个麦克风410和麦克风前端电路412。麦克风前端电路412包括转换、滤波器和放大器电路,用于转换和数字化所获取的生物物理信号。麦克风410和麦克风前端412配置为捕获心脏和附近结构和杂音的声学特征。在一些实施例中,心音图装置408配置为获取具有至少8kHz的速率和12位的分辨率的声学信号。可以采用其他采样率和分辨率。心音图装置408的其他示例包括声学呼吸传感器(例如,型号RAS-45,由加利福尼亚州欧文市的Masimo公司制造)或数字听诊器系统,例如ECG+数字听诊器(例如,由加利福尼亚州奥克兰市的Eko Devices公司制造的DUO ECG+数字听诊器)。

[0104] 在图4C所示的示例中,SCG/PCG测量装置118b包括控制器414、无线收发器416和能量存储装置418。SCG/PCG测量装置118b配置为无线测量模块,例如,配置为本文所述的可穿戴装置,包括与基站402(示为402a)通信的无线收发器模块416,基站402包括无线收发器406。在这种配置中,基站402a包括前端转换电路403(用于获取心脏信号308和PPG信号310)、微控制器404和无线收发器电路406。

[0105] 如关于图4B所述,MEMS加速度计和相关的采集电路可以配置为具有至少 $\pm 1g$ 或 $\pm 2g$ 的测量范围和高达1kHz的带宽。在一些实施例中,SCG/PCG测量装置(例如,118b)配备有MEMS加速度计,其灵敏度至少为 $0.164\mu s/\mu g$,噪声密度低于 $6.5\mu g/\sqrt{Hz}$ 。MEMS传感器可以包括9-DoF惯性传感,包括加速度计、陀螺仪、磁传感器和压力传感器(例如,Shimmer3IMU,由马萨诸塞州剑桥的Shimmer制造)或IMU传感器(Movesense IMU,由芬兰万塔的Movesense制造),包括9轴运动传感器,该运动传感器包括加速度计、陀螺仪和磁力计。基于加速度计的传感器的示例是IMU跟踪传感器(ICM-20948,由加利福尼亚州圣何塞的TDK、InvenSense制造),包括9轴运动传感器,该运动传感器包括加速度计、陀螺仪和磁力计。基于加速度计的传感器的一个例子是IMU跟踪传感器(Sense Connect Detect型号SCD110,由Bosch Connected Devices and Solutions GmbH(德国)制造)。

[0106] 这些MEMS传感器(声学、加速度计、IMU)可以单独使用或与一个或多个其他传感器(包括但不限于本文所述的传感器类型)组合使用,以收集信息,用于生成针对用于HCM、HF、

PH、CAD中的至少一种或其任何组合的各种形式的任何指征或相关病症或指征的诊断工具。此外,这些MEMS传感器可用于生成针对非HCM、HF、PH和CAD的各种形式的本文所述的任何指征的诊断工具。

[0107] 可以使用在美国专利第10,542,898号(标题为“Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition(宽带相位梯度信号采集的方法和装置)”)或美国专利公开第2018/0249960号(标题为“Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition(宽带相位梯度信号采集的方法和装置)”)中描述的生物物理信号捕获系统中的电路和计算硬件、软件、固件、中间件等来获取心脏信号308和光电容积描记信号310,其中每个文献在此均通过引用的方式整体并入本文中。

[0108] 在信号采集期间,可以轻拍(例如,用力敲击)患者以提供测量中的尖峰,其可用于同步两个采集系统402和118b之间的测量。

[0109] 示例可穿戴MEMS传感器

[0110] 图4D是配置为可穿戴MEMS传感器装置403的示例测量系统102(示为403)的图。可穿戴MEMS传感器装置403包括外壳420,外壳420配置为容纳一个或多个电子板422,电子板422包括MEMS加速度计302(示为“加速度计”302)、心音图装置408(示为“声学传感器”408)、控制器414、无线收发器416(与414集成)和能量存储装置418,例如,如关于图4C所述。

[0111] 在图4D所示的示例中,外壳420具有外壁424和内壁426。内壁426具有锥形区域427,该锥形区域427将外壳420的入口区域428处的声音(参见图形431)限定并聚焦到心音图装置408。心音图装置408位于电子板422的面向入口区域428的部分上。入口区域428可以形成由外壳表面和主体限定的容积,以在所述容积中引导和保持声能。外壳420还包括弹性构件430,该弹性构件可以用作垫片型接口以附着并保持与主体(示为432)的接触(434)。图形436(另见图4E)是示例制造的可穿戴MEMS传感器装置403的图像。

[0112] 图4E示出了图4D的示例制造的可穿戴MEMS传感器装置403的图像,其配置为可穿戴胸部传感器装置。在图4E中,图形438示出了示例制造的可穿戴MEMS传感器装置403的另一个示例,其中前板440放置在入口区域428之上。图形438示出了可穿戴MEMS传感器装置403在人身上的示例放置。如图形438所示,可穿戴MEMS传感器装置403的入口区域428朝向人放置,并且可以放置在心脏上方(如图所示)和身体的各个位置,如本文所述。图形438还显示了表面电极312。每个电极312都是与夹式连接器444耦合的ECG垫442。

[0113] 图440显示了放置在无线充电站上的可穿戴MEMS传感器装置403。放置的示例在美国专利号10,542,898中进行了描述,该专利在此通过引用的方式全文并入本文中。

[0114] 示例HCM治疗

[0115] 在生成与肥厚型心肌病的存在或不存在相关的指标的估计之后,所生成的估计可用于提供给患者的报告,例如在医疗保健门户中,或作为对可穿戴装置的输出或作为对医疗设备的输出,用于治疗疾病、病症或其中任一者的指征。

[0116] HCM的治疗可以包括药物或手术。药物治疗可以包括施用 β 受体阻滞剂(例如美托洛尔、普萘洛尔或阿替洛尔)、钙通道阻滞剂(例如维拉帕米或地尔硫卓)、心律药物(例如胺碘酮或丙吡胺)、马伐卡坦等。外科干预可包括:室间隔切除术,用于切除部分增厚、过度生长的隔膜壁;心尖切除术,用于切除靠近心尖的增厚心肌;室间隔消融术,用于破坏部分增厚心肌;或植入式心律转复除颤器(ICD),用于持续监测心跳。

[0117] 虽然本公开内容涉及在心脏相关病理和病症的诊断和治疗中对生物物理信号(例如原始或预处理的光电容积描记信号、生物电位/心脏信号、心震描记信号、心音描记信号等)的实际评估,但这种评估可应用于任何病理或病症的诊断、治疗和跟踪/监测(包括但不限于手术、微创、生活方式、营养和/或药物治疗等),其中生物物理信号涉及生物体的任何相关系统。该评估可用于医疗设备或可穿戴装置的控制或监测应用。

[0118] 示例性生物物理传感器系统可以实现为模块化医疗评价系统[18],其在此通过引用的方式整体并入本文。

[0119] 示例临床评价系统

[0120] 图5A示出了根据实施例的示例临床评价系统500(也称为临床和诊断系统),其实施图1的模块以非侵入性地执行基于机器学习的分析,以通过分类器(例如,机器学习分类器)生成与患者或受试者的HCM相关状态相关联的一个或多个指标。实际上,特征模块(例如,图1、图5-14的)通常可以被视为系统(例如,临床评价系统500)的一部分,其中可以针对疾病状态、医学状况、任一者的指征或其感兴趣的组合等利用任何数量和/或类型的特征,例如,不同的实施例具有不同的特征模块配置。这在图5A中另外示出,其中临床评价系统500是模块化设计,其中特定于疾病的附加模块502(例如,评估HCM、升高的LVEDP或mPAP、CAD、PH/PAH、异常LVEF、hFpEF和本文描述的其他模块)能够单独或在多个实例中与单一平台(即,基础系统504)集成以实现系统500的完整操作。模块化允许临床评价系统500被设计为利用相同的同步采集的生物物理信号和数据集以及基础平台来评估多种不同疾病的存在,例如开发了这种特定于疾病的算法,从而减少了测试和认证时间和成本。

[0121] 在各种实施例中,不同版本的临床评价系统500可以通过包括不同的特征计算模块来实现评估系统103(图1),所述不同的特征计算模块可以针对给定的疾病状态、医学状况或指示的感兴趣的病症进行配置。在另一实施例中,临床评价系统500可以包括多于一个评估系统103,并且可以选择性地用于生成特定于该引擎103的分类器112的不同分数。以此方式,图1和图5的模块在更一般意义上可以被视为模块化系统的一种配置,其中可以根据所需模块的配置来使用具有不同和/或多个相应分类器112的不同和/或多个引擎103。因此,可以存在图1的模块的任何数量的实施例。

[0122] 在图5A中,系统500可以使用机器学习的特定于疾病的算法来分析一个或多个生物物理信号数据集(例如,110)以评估病理或异常状态的升高的LVEDP的可能性,作为一个示例。系统500包括硬件和软件组件,它们被设计为组合在一起工作,以促进使用算法来分析和呈现估计分数,以允许医生使用该分数,例如,评估疾病状态、医学状况或任一者的指征的存在、不存在和/或严重程度。

[0123] 基础系统504可以提供功能和指令的基础,每个附加模块502(其包括特定于疾病的算法)然后在该基础上进行接口以评估病理或指示的病症。如图5A的示例所示,基础系统504包括基础分析引擎或分析器506、网络服务数据传输API 508(示为“DTAPI”508)、报告数据库510、门户网站服务模块513和数据储存库111(示出为111a)。

[0124] 数据储存库111a,其可以是基于云的,存储来自信号捕获系统102(示为102b)的数据。在一些实施例中,生物物理信号捕获系统102b可以是设计为单个单元的可重复使用的设备,牢固地附接有(即,不可移除的)七通道导联组和光电容积描记(PPG)传感器。信号捕获系统102b连同其硬件、固件和软件一起提供用户界面以收集输入其中的特定于患者的

元数据(例如,姓名、性别、出生日期、病历号、身高和体重等)以同步采集患者的电信号和血流动力学信号。信号捕获系统102b可以将元数据和信号数据作为单个数据包直接安全地传输到基于云的数据储存库。在一些实施例中,数据储存库111a是安全的基于云的数据库,其被配置为接受和存储特定于患者的数据包并允许通过分析引擎或分析器506或514对其进行检索。

[0125] 基础分析引擎或分析器506是安全的基于云的处理工具,其可以执行所获取的信号的质量评估(由“SQA”模块516执行),其结果可以在护理点传达给用户。基础分析引擎或分析器506还可以对所获取的生物物理信号(例如,110-参见图1)执行预处理(由预处理模块518示出)。门户网站513是安全的基于网络的门户,被设计为向医疗保健提供者提供对他们的患者报告的访问。门户网站513的示例输出由可视化536示出。报告数据库(RD)512是安全数据库并且可以与其他系统安全地接口和通信,例如医院或医生托管的、远程托管的、或远程电子健康记录系统(例如,Epic、Cerner、Allscrips、CureMD、Kareo等),以便输出分数(例如,118)和相关信息可以整合到患者的一般健康记录中并与其一起保存。在一些实施例中,门户网站513由呼叫中心访问以通过电话提供输出临床信息。数据库512可以由能够通过邮件、快递服务、传真、个人递送等递送的报告的其他系统访问。

[0126] 附加模块502包括与基础分析引擎(AE)或分析器506一起操作的第二部分514(本文中也称为分析引擎(AE)或分析器514并且示为“AE附加模块”514)。分析引擎(AE)或分析器514可以包括给定的特定于疾病的算法的主功能循环,例如特征计算模块520、分类器模型524(示出为“集合”模块524),以及异常值评估和拒绝模块524(示为“异常值检测”模块524)。在某些模块化配置中,分析引擎或分析器(例如,506和514)可以在单个分析引擎模块中实现。

[0127] 主功能循环可以包括指令以(i)验证执行环境以确保所有需要的环境变量值都存在,以及(ii)执行分析流水线,该分析流水线分析包括所获取的生物物理信号的新信号捕获数据文件以使用特定于疾病的算法来计算患者的分数。为了执行分析流水线,AE附加模块514可以包括并执行用于如关于图1所描述的各种特征模块110和分类器模块112确定与患者的生理状态相关联的指标的输出分数(例如,116)的指令。AE附加模块514中的分析流水线可以计算特征或参数(示出为“特征计算”520)并且通过提供用于基于特征的异常值对比非异常值的信号级响应的异常值检测返回来识别所计算的特征是否是异常值(示出为“异常值检测”522)。可以针对用于建立(例如,模块112的)分类器的训练数据集来评估异常值。AE附加模块514可以使用特征和分类器模型的计算值来生成患者的输出分数(例如,116)(例如,经由分类器模块524)。在用于估计HCM的评价算法的示例中,输出分数(例如,116)是HCM分数。

[0128] 临床评价系统500可以使用网络服务DTAPI 508(在一些实施例中也可以称为HCPP网络服务)来管理组件内和跨组件的数据。DTAPI 508可用于从数据储存库111a检索获取的生物物理数据集并将信号质量分析结果存储到数据储存库111a。还可以调用DTAPI 508来检索所存储的生物物理数据文件并将其提供给分析引擎或分析器(例如,506、514),并且分析引擎对患者信号的分析结果可以使用DTAPI 508传送到报告数据库510。DTAPI 508还可以用于根据医疗保健专业人员的请求检索给定患者数据集给门户网站模块513,门户网站模块513可以向医疗保健从业者提供报告,以供在安全的网络可访问界面中进行审查和解

释。

[0129] 临床评价系统500包括一个或多个特征库526,其将基于机器学习的分析存储为例如特征。特征库526可以是附加模块502(如图5A所示)或基础系统504(未示出)的一部分,并且在一些实施例中,由AE附加模块514访问。

[0130] 模块化临床评价系统的示例操作

[0131] 图5B示出了根据说明性实施例的图5A的临床评价系统500的分析引擎或分析器(例如,506和514)的操作和工作流程的示意图。

[0132] 信号质量评估/拒绝(530)。参考图5B,基础分析引擎或分析器506在分析流水线正在执行时经由SQA模块516评估(530)所获取的生物物理信号数据集的质量。评估结果(例如,通过/失败)立即返回到信号捕获系统的用户界面以供用户读取。满足信号质量要求的采集信号数据被认为是可接受的(即“通过”),并进一步由AE附加模块514处理和分析与病理或指示的病症(例如,HCM、升高的LVEDP或mPAP、CAD、PH/PAH、异常LVEF和/或hFpEF)相关的指标的存在。被认为不可接受的采集信号被拒绝(例如,“失败”),并且立即向用户发送通知以通知用户立即从患者采集额外的信号(参见图2)。

[0133] 基础分析引擎或分析器506执行两组信号质量评估,一组针对电信号,一组针对血液动力学信号。电信号评估(530)确认电信号具有足够的长度,不存在高频噪声(例如,高于170Hz),并且不存在来自环境的电力线噪声。血液动力学信号评估(530)确认血液动力学数据集中的异常值的百分比低于预定义的阈值,并且血液动力学数据集的信号被围(railed)或饱和的百分比和最大持续时间低于预定义的阈值。

[0134] 特征值计算(532)。AE附加模块514执行特征提取和计算以计算特征输出值。在LVEDP算法的示例中,在一些实施例中,AE附加模块514确定属于不同特征族(例如,在模块110中生成)的特征输出。

[0135] 提供了HCM算法和相关机器学习分析可能基于的各种特征的附加描述[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]、[7]、[8]、[12]、[13]、[19],其中每个文献在此通过引用的方式整体并入本文。

[0136] 分类器输出计算(534)。AE附加模块514然后使用分类器模型(例如,机器学习的分类器模型)中计算的特征输出来生成一组模型分数。AE附加模块514可以将该组模型分数加入到例如组成模型的集合中,在一些实施例中,组成模型的集合对分类器模型的输出进行平均。

[0137] 在一些实施例中,分类器模型可以包括基于以下文献中描述的ML技术开发的模型:美国专利公开号20190026430,题为“Discovering Novel Features to Use in Machine Learning Techniques,such as Machine Learning Techniques for Diagnosing Medical Conditions”;或美国专利公开号20190026431,题为“Discovering Genomes to Use in Machine Learning Techniques”,以上每一篇在此均通过引用的方式整体并入本文。[19]中描述了可用于配置分析引擎的训练系统的另一个示例,该文献在此通过引用的方式全文并入本文。

[0138] 在该示例中,机器学习分类器模型可以采用ElasticNet机器学习分类器模型、RandomForest机器学习分类器模型和极端梯度提升(XGB)分类器模型等,包括本文所述的分类器模型。在一些实施例中,可以使用患者的元数据信息,例如年龄、性别和BMI值。集合

估计的输出可以是连续分数。

[0139] 医生门户可视化 (536)。患者的报告可以包括所获取的患者数据和信号以及疾病分析结果的可视化536。在一些实施例中,分析以报告中的多个视图呈现。医疗保健提供者(例如医生)可以审查报告并对其进行解释,以提供疾病的诊断或制定治疗计划。

[0140] 如果给定患者的获取的信号数据集满足信号质量标准,则医疗保健门户可以列出患者的报告。如果可以进行信号分析,报告可表明特定于疾病的结果(例如HCM)可用。患者的用于特定于疾病的分析的估计分数可以相对于建立的阈值来解释。

[0141] 该报告可以呈现在医疗保健门户中,例如由医生或医疗保健提供者在他们的针对HCM指征的诊断中使用。在一些实施例中,指征包括疾病、医学状况或任一者的指征的存在的概率或严重程度评分。

[0142] 异常值评估和拒绝检测 (538)。在AE附加模块514计算特征值输出(在过程532中)之后并且在将它们应用到分类器模型(在过程534中)之前,AE附加模块514在一些实施例中被配置为执行特征值输出的异常值分析(在过程538中所示)。在一些实施例中,异常值分析评价过程538执行机器学习的异常值检测模块(ODM),以通过参考从验证和训练数据生成的特征值识别和排除异常特征输出值来识别和排除异常采集的生物物理信号。异常值检测模块评估出现在孤立区域的稀疏簇内的异常值,这些孤立区域与其余观测值不是同分布。过程538可以降低异常值信号被不适当地应用于分类器模型并产生供患者或医疗保健提供者查看的不准确评价的风险。异常值模块的准确性已使用保留验证集进行了验证,其中ODM能够以可接受的异常值检测率(ODR)泛化来识别测试集中的所有标记异常值。

[0143] 实验结果和示例

[0144] 进行了一项研究以评价用于评价心音图的ML特征,例如,确定是否存在HCM。图6A-6G显示了各种开发的ML特征的实验结果。

[0145] 在图6A中,显示了从由Physionet(生理网)提供的DigiScope心音图数据集生成的高强度收缩期杂音的心音描记/心音图(PCG)连续小波变换(CWT)尺度图602。可以获取类似信号作为声学信号604,例如,使用图1和图4A-4E的系统获取。从图6A可以看出,尺度图602中显示的全收缩期杂音音调较高,即能量更多地集中在高频。

[0146] 图6B显示了尺度图602(显示为602a、602b),其中小波变换606(显示为606a、606b)应用于输入信号604(显示为604a)。在图6B中,应用了Morlet小波变换。变换606a应用较低的 ω_0 以获得更好的时域分辨率,而变换606b应用较高的 ω_0 以获得更好的频域分辨率。小波可以通过形状、母小波和变换类型进行配置。

[0147] 图6C显示了对输入信号602的时间和CWT尺度图进行集合平均的示例操作的结果。在该操作中,首先从原始PCG计算能量尺度图。然后,该操作确定最大能量尺度(例如,~100Hz),以使用转折点和预期脉搏率来识别“S1”声音。然后使用“S1”基准点(参见,例如,图6D-6E)作为集合平均推导的触发点。在图6C所示的结果中,执行Morlet变换,其中 $\omega_0 = 5.5$ 。

[0148] 在一些实施例中,应用1-D连续小波变换,例如Morlet(也称为Gabor)小波作为母小波,如上所示。可以使用其他小波,例如,在时间和频率上具有相同方差的小波,例如,高斯(Gaussian)、墨西哥帽(Mexican Hat)、样条(Spline)和Mayer小波等。小波的分辨率可以是,例如,每八度48个声音。Morlet小波是由复指数(载波)乘以高斯窗口(包络)组成的小

波,如等式1所示。

$$[0149] \quad \psi(t) = \exp(i\omega t) \exp(-t^2/2\sigma^2) \quad (\text{等式1})$$

[0150] 在公式1中, ω 是小波中心频率, $\sigma = n/2\pi f$ 是高斯窗口的宽度, 其中 n (周期数) 控制时频分辨率权衡。

[0151] 相干波形可被确定为时间序列信号之间相关性的量度, 例如心音图信号数据集的两个观测值之间, 或心音图信号与心脏和/或光电容积描记信号数据集之间相关性的量度。例如, 可以通过等式2确定小波相干性。

$$[0152] \quad C_w = \frac{C_{xy}(a, \tau)}{|S(C_x(a, \tau))|^2 \cdot |S(C_y(a, \tau))|^2} \quad (\text{等式2})$$

[0153] 在等式2中, 互谱 C_{xy} 是两个信号 x 和 y 在时频域中的功率分布的量度, 由等式3给出。

$$[0154] \quad C_{xy}(a, \tau) = |S(C_{xy}^*(a, \tau))|^2 \quad (\text{等式3})$$

[0155] 在等式3中, 上标*表示复共轭, S 是时间和尺度上的平滑算子。在一些实施例中, 执行相干谱算子, 例如, 每八度32个声音, 以找到成对通道的相干谱 (例如, 通道X和Y、通道x和X以及通道Y和Z之间)。可以在 (i) 心音图信号和 (ii) 心脏信号和/或光电容积描记信号之间生成相干谱。

[0156] 可以从尺度图生成高功率谱图像或数据, 例如, 通过生成感兴趣波形信号的高功率谱内容 (例如杂音的谱内容) 的谱图像或谱数据的二值化谱图像。图6G示出了生成谱图像或谱数据的二值化谱图像614的示例方法。该方法可以包括执行小波变换以生成给定的感兴趣波形区域的谱图像或谱数据, 对其应用阈值算子以生成与波形区域的高谱功率特性相对应的二值化谱图像或数据。计算可以在多个心动周期内执行以提取波形区域的高谱能量特性的时间范围、频率范围、时间质心、表面积、偏心率、圆度、范围、取向和/或功率质心的统计表征作为基于小波的特征或参数。图6G示出了从来自输入信号的尺度图的感兴趣波形信号的高功率谱内容的谱图像或谱数据生成的二值化谱图像614的示例。

[0157] 生成这种二值化谱图像的方法示例在美国专利申请第17/891,259号中提供, 该申请于2022年8月18日提交, 标题为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING WAVELET ANALYSIS OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS (使用心脏和光电容积描记信号的小波分析评估疾病的方法和系统)”, 在此将其全部内容通过引用并入本文。

[0158] 表2显示了从生成的二值化谱图像或数据中可提取的感兴趣波形区域的高谱能量特征的示例集。

[0159] 表2

特征名称	特征描述
时间范围	生物物理信号中感兴趣波形的高谱能量区域的持续时间，该持续时间例如对应于围绕与二值化谱图像或数据中的高谱能量区域对应的阈值对象生成的边界框的长度（例如，x 维的长度）。
频率范围	生物物理信号中感兴趣波形的高谱能量区域的频率范围，该频率范围例如对应于围绕与二值化谱图像或数据中的高谱能量区域对应的阈值对象生成的边界框的高度（例如，y 维的高度）。
时间质心	生物物理信号中感兴趣波形的高谱能量区域的质心，该质心是根据时间维度（例如，x 轴）中的二值化阈值区域确定的。
频率质心	生物物理信号中感兴趣波形的高谱能量区域的质心，该质心是根据频率维度（例如，y 轴）中的二值化阈值区域确定的。
表面积	生物物理信号中感兴趣波形的高谱能量区域的大小，该大小是根据二值化谱图像的二值化阈值区域（例如，以像素为单位）确定的。
偏心率	生物物理信号中感兴趣波形的高谱能量区域的形状的偏心率，偏心率被确定为 (i) 包围二值化区域的拟合椭圆的焦点与 (ii) 其长轴长度（例如，具有 0 到 1 之间的值）之间的距离之比。偏心率为 0 的椭圆是圆，而偏心率为 1 的椭圆是线段。
圆度	生物物理信号中感兴趣波形的高谱能量区域形状的圆度，圆度确定为 $\frac{4 \times \text{表面积} \times \pi}{\text{周长}^2}$ 。对于圆，圆度值为 1。
范围	生物物理信号中感兴趣波形的高谱能量区域的形状范围，该范围确定为二值化阈值区域中的像素与边界框中一定数量的像素的比率。
取向	生物物理信号中感兴趣波形的高谱能量区域的形状的取向，该取向被确定为 x 轴和包含二值化区域的拟合椭圆的长轴之间的角度（例如，范围从 -90° 到 90°）。
功率质心	生物物理信号中感兴趣波形的高谱能量区域的质心，功率质心是根据功率维度（例如，z 轴或颜色）中的二值化阈值区域确定的。
NumRegions	生物物理信号中感兴趣波形的高谱能量区域的数量，根据二值化阈值区域的数量确定。

[0161] 在图6D和图6E中，可以观察到，如关于图6C所述，集合平均输出可以很容易地识别干净、表现良好的信号中的明显杂音 (II-IV)。图6D显示了没有杂音的声学信号的集合平均输出。图6E显示了一组具有各种全收缩阶段的声学信号的集合平均输出（显示为“I/VI早期收缩”608、“II/VI全收缩”610和“III/VI全收缩”612）。可以观察到，“音高”似乎与振幅和与频率内容一样相关。还可以观察到，更高比例的“I”级杂音似乎是早期收缩而不是全收缩的。

[0162] 图6F示出了图6D和图6E的集合平均输出分析的分析示例参数化，例如，根据表1和/或表2中描述的特征。参数化的特征可用于HCM的存在、不存在和/或严重程度的分类输出，以及本文所述的其他疾病和病症。

[0163] 在一些实施例中，可以考虑患者的呼吸状态进行分析。呼吸估计的示例可在美国专利申请第17/891,224号中找到，该专利申请名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING ESTIMATED RESPIRATION PARAMETERS FROM CARDIAC AND PHOTOPLETHYS-MOGRAPHIC SIGNALS (使用来自心脏和光电容积描记信号的估计呼吸参数来评估疾病的方法和系统)”。

[0164] 图6H示出了其中具有检测到的杂音的示例尺度图。可以使用本文所述的小波特征分析来评估尺度图上的杂音。

[0165] 结论。虽然已经结合某些实施例和具体示例描述了方法和系统,但并不旨在将范围限制于所阐述的实施例,因为本文的实施例在所有方面都旨在是说明性的而不是限制性的。本文讨论的临床评价系统和方法可用于进行非侵入性诊断或确定其他疾病和/或病症的存在、不存在和/或严重程度,或协助医生或其他医疗保健提供者进行非侵入性诊断或确定其他疾病和/或病症的存在、不存在和/或严重程度,诸如例如,冠状动脉疾病(CAD)、肺高压和本文所述的其他病理,使用类似或其他开发方法。此外,示例临床评价系统和方法可用于诊断和治疗其他心脏相关病理和病症以及神经相关病理和病症;这种评估可应用于任何病理或病症的诊断和治疗(包括手术、微创和/或药物治疗),其中生物物理信号涉及生物体的任何相关系统。心脏背景的一个示例是诊断CAD和本文公开的其他疾病和病症,并通过多种疗法单独或组合进行治疗,例如在冠状动脉中放置支架、进行斑块切除术、血管成形术、药物治疗处方和/或运动处方、营养和其他生活方式改变等。可以诊断的其他心脏相关病理或病症包括例如心律失常、充血性心力衰竭、瓣膜衰竭、肺高血压(例如,肺动脉高压、左心疾病引起的肺高血压、肺部疾病引起的肺高血压、慢性血栓引起的肺高血压、以及其他疾病(例如血液或其他疾病)引起的肺高血压,以及其他心脏相关的病理、病症和/或疾病。可以诊断的神经相关疾病、病理或病症的非限制性实例包括例如癫痫、精神分裂症、帕金森病、阿尔茨海默病(和所有其他形式的痴呆)、自闭症谱系(包括阿斯伯格综合征)、注意力缺陷多动症障碍、亨廷顿病、肌肉营养不良、抑郁症、双向情感障碍、脑/脊髓肿瘤(恶性和良性)、运动障碍、认知障碍、言语障碍、各种精神病、脑/脊髓/神经损伤、慢性创伤性脑病、丛集性头痛、偏头痛、神经病(各种形式,包括周围神经病)、幻肢/疼痛、慢性疲劳综合症、急性和/或慢性疼痛(包括背痛、背部手术失败综合症等)、运动障碍、焦虑症、由感染或外来因素引起的病症(例如莱姆病、脑炎、狂犬病)、发作性睡病和其他睡眠障碍、创伤后应激障碍、与中风、动脉瘤、出血性损伤等相关的神经系统病症/影响、耳鸣和其他听力相关疾病/病症和视力相关疾病/病症。

[0166] 此外,本文所述的临床评价系统可以配置为分析生物物理信号,例如心电图(ECG)、脑电图(EEG)、信号中的伽马同步特征、呼吸功能信号、光电容积描记信号、心音描记信号、脉搏血氧饱和度信号、灌注数据信号;准周期生物信号、胎儿ECG信号、血压信号;心脏磁场信号、心率信号等。如本文所述,临床评价系统可以采用单一类型的生物物理信号进行HCM估计,或者可以采用多种类型的信号进行HCM估计。此外,虽然可以设想采用3传感器系统,其中第三传感器基于MEMS,但是,(a)第三传感器可以不基于MEMS,(b)它可以是单一类型的传感器(PPG、ECG、MEMS等),(c)它可以是一种双传感器系统(使用三个或更多个两种类型的传感器),(d)它可以涉及三个以上的传感器。可以使用已知传感器类型的任何组合,包括接触式或非接触式(例如非接触式温度计)传感器。

[0167] 可以与本文公开的示例性方法和系统一起使用的处理的另外的示例在以下文献中进行了描述:美国专利号9,289,150、9,655,536、9,968,275、8,923,958、9,408,543、9,955,883、9,737,229、10,039,468、9,597,021、9,968,265、9,910,964、10,672,518、10,566,091、10,566,092、10,542,897、10,362,950、10,292,596、10,806,349;11,133,109;11,141,114;11,160,509;11,147,516;美国专利公开号2020/0335217;2020/0229724;2019/

0214137;2018/0249960;2019/0200893;2019/0384757;2020/0211713;2019/0365265;2020/0205739;2020/0205745;2019/0026430;2019/0026431;PCT公开号W02017/033164;W02017/221221;W02019/130272;W02018/158749;W02019/077414;W02019/130273;W02019/244043;W02020/136569;W02019/234587;W02020/136570;W02020/136571;美国外观设计专利号D810947;D855064;D895661;D843382;D880501;D858532;美国专利申请号16/232586;16/831,264;16/429593;16/725402;16/831,380;16/725430;16/725416;17/132869;PCT申请号PCT/IB2020/052889;PCT/IB2020/052890,其中每个文献在此通过引用的方式全部并入本文。

[0168] 下文和本文件中列出的以下每项专利、申请和出版物均在此通过引用的方式全文并入本文:

[0169] 参考文献列表

[0170] [1]美国临时专利申请第63/236,072号,提交于2021年8月23日,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING VISUAL FEATURES OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS”,代理人案号为10321-49pv1。

[0171] [2]美国临时专利申请第63/235,963号,提交于2021年8月23日,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING POWER SPECTRAL ANALYSIS OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS”,代理人案号为10321-50pv1。

[0172] [3]美国临时专利申请第63/235,968号,提交于2021年8月23日,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING ESTIMATED RESPIRATION PARAMETERS FROM CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS”,代理人案号为10321-51pv1。

[0173] [4]美国临时专利申请第63/235,968号,提交于2021年8月23日,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING WAVELET ANALYSIS OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS”,代理人案号为10321-52pv1。

[0174] [5]美国专利申请第17/558,702号,提交于2021年12月22日,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING CYCLE VARIABILITY ANALYSIS OF BIOPHYSICAL SIGNALS”,代理人案号为10321-053us1。

[0175] [6]美国临时专利申请第63/235,971号,提交于2021年8月23日,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING ANALYSIS OF PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS”,代理人案号为10321-054pv1。

[0176] [7]美国临时专利申请第63/236,193号,提交于2021年8月23日,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF CARDIAC SIGNALS”,代理人案号为10321-055pv1。

[0177] [8]美国临时专利申请第63/235,974号,提交于2021年8月23日,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING DEPLORIZATION WAVE PROPAGATION DEVIATIONS”,代理人案号为10321-056pv1。

[0178] [9]H.Zou和T.Hastie,“Regularization and variable selection via the elastic net,”Journal of the Roy.Statist.Soc.,ser.B,vol.67,no.2,pp.301-320,2005.

[0179] [10]Breiman,“Random Forests,”Machine Learning,45(1),5-32,2001.

- [0180] [11]Chen,Tianqi;Guestrin,Carlos(2016).“XGBoost:A Scalable Tree Boosting System”In Krishnapuram,Balaji;Shah,Mohak;Smola,Alexander J.;Aggarwal,Charu C.;Shen,Dou;Rastogi,Rajeev(eds.).Proceedings of the 2nd ACM SIGKDDInternational Conference on Knowledge Discovery and Data Mining,San Francisco,CA,USA,August13-17,2016.ACM.pp.785-794.
- [0181] [12]美国专利申请第16/831,264号,提交于2020年4月30日,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING DYNAMICAL ANALYSIS OF BIOPHYSICAL SIGNALS”,代理人案号为10321-040us1。
- [0182] [13]美国专利申请第16/831,380号,提交于2020年4月30日,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING DYNAMICAL ANALYSIS OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS”,代理人案号为10321-041us1。
- [0183] [14]美国申请第17486609号,提交于2021年9月27日,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING MULTI-SENSOR SIGNALS”,代理人案号为10321-047us1。
- [0184] [15]FábioLeitão,Eurico Moreira,Filipe Alves,Mário Lourenço,Olga Azevedo,João Gaspar和Luis A.Rocha,“High-Resolution Seismocardiogram Acquisition and Analysis System,”Journal of Sensors 2018,18,3441;doi:10.3390/s18103441.
- [0185] [16]Martin S Maron,Jennifer L Hellawell,Jaime C Lucove,Ramin Farzaneh-Far,Iacopo Olivotto,“Occurrence of Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy in the United States,”Am J Cardiol 2016May 15;117(10):1651-1654.
- [0186] [17]European heart journal cardiovascular imaging,2018-10-01,Vol.19(10),p.1126-1133
- [0187] [18]美国临时申请第63234772号,提交于2021年8月19日,发明名称为“MEDICAL EVALUATION SYSTEMS AND METHODS USING ADD-ON MODULES”,代理人案号为10321-060pv1。
- [0188] [19]美国临时申请第63235960号,提交于2021年8月23日,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO NON-INVASIVELY ASSESS ELEVATED LEFT VENTRICULAR END-DIASTOLIC PRESSURE”,代理人案号为10321-048pv1。
- [0189] [20]<https://www.umms.org/ummc/health-services/heart-vascular/services/hypertrophic-cardiomyopathy/types-symptoms-causes>
- [0190] [21]Raj MA,Ranka S,Goyal A.,“Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy,”[Updated 2021Nov 4].In:StatPearls[Internet].Treasure Island (FL):StatPearls Publishing;2022Jan-.可从:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430820/>获得
- [0191] [21]Maron BJ,Wolfson JK,Roberts WC.Relation between extent of cardiac muscle cell disorganization and left ventricular wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy.Am J Cardiol.1992Sep 15;70(7):785-90.

- [0192] [22] Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res.* 2017;121(7):749-770. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.
- [0193] [23] Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients, L Fananapazir, C M Tracy, M B Leon, J B Winkler, R O Cannon,^{3rd}, R O Bonow, B J Maron 和 S E Epstein.
- [0194] [24] Dubin, Dale. *Rapid Interpretation of EKG's: An Interactive Course*. Sixth edition. Tampa, Fla.: Cover Pub. Co., 2000.
- [0195] [25] The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy, Finocchiaro, Gherardo 等人, *Heart Rhythm*, Volume 17, Issue 1, 142-151.
- [0196] [26] Savelieva, Irina 等人 “Comparative reproducibility of QT, QT peak, and Tpeak-T end intervals and dispersion in normal subjects, patients with myocardial infarction, and patients with hypertrophic cardiomyopathy” *Pacing and clinical electrophysiology* 21.11(1998):2376-2381.
- [0197] [27] Dinshaw, Leon 等人 “The T-peak-to-T-end interval: a novel ECG marker for ventricular arrhythmia and appropriate ICD therapy in patients with hypertrophic cardiomyopathy,” *Clinical Research in Cardiology* 107.2(2018):130-137.
- [0198] [28] Finocchiaro, Gherardo 等人 “The electrocardiogram in the diagnosis and management of patients with hypertrophic cardiomyopathy” *Heart Rhythm* 17.1(2020):142-151.
- [0199] [29] Jothiramalingam, R., Jude, A., Patan, R. 等人 Machine learning-based left ventricular hypertrophy detection using multi-lead ECG signal. *Neural Comput&Applic* 33,4445-4455(2021). <https://doi.org/10.1007/s00521-020-05238-2>.
- [0200] [30] A. Englund, K. Hnatkova, P. M. Elliot, W. J. McKenna, M. Malik, Wavelet decomposition analysis of the signal averaged electrocardiogram used for risk stratification of patients with hypertrophic cardiomyopathy, *European Heart Journal*, Volume 19, Issue 9, 1 September 1998, 第1383-1390页,
- [0201] [31] Edhouse J, Thakur RK, Khalil JM. ABC of clinical electrocardiography. Conditions affecting the left side of the heart. *BMJ.* 2002 May 25; 324(7348):1264-7.
- [0202] [32] Harrigan RA, Jones K. ABC of clinical electrocardiography. Conditions affecting the right side of the heart. *BMJ.* 2002 May 18; 324(7347):1201-4.
- [0203] [33] Green, E.M., van Mourik, R., Wolfus, C. 等人 Machine learning detection of obstructive hypertrophic cardiomyopathy using a wearable biosensor. *npj Digit. Med.* 2, 57(2019).
- [0204] [34] Eleid MF, Konecny T, Orban M, Sengupta PP, Somers VK, Parish JM,

Mookadam F,Brady PA,Sullivan BL,Khandheria BK,Ommen SR,Tajik AJ.,“High prevalence of abnormal nocturnal oximetry in patients with hypertrophic cardiomyopathy,”J Am Coll Cardiol.2009 Nov 3;54(19):1805-9.

[0205] [35]Andrés Ricardo Pérez-Riera,“Electro/Vectorcardiogram in Left Ventricular Hypertrophy/Enlargement-Part 1,”2022年1月13日获取自<http://cardiolatina.com/wp-content/uploads/2020/07/ECG-VCG-in-Left-Ventricular-Hypertrophy-Enlargements-LVH-Part-1.pdf>.

[0206] [36]Erick Jimenez,Amr El-Bokl,Daniel Cortez,“Vectorcardiography as a prognostic tool in hypertrophic cardiomyopathy,”Journal of Electrocardiology,Volume 68,2021,第80-84页,ISSN 0022-0736.

[0207] [37]Pérez-Riera AR,de Lucca AA,Barbosa-Barros R等人,“Value of electro-vectorcardiogram in hypertrophic cardiomyopathy,”Ann.Noninvasive Electrocardiol.2013;18(4):311-326.

[0208] [38]Green,E.M.,van Mourik,R.,Wolfus,C.等人,“Machine learning detection of obstructive hypertrophic cardiomyopathy using a wearable biosensor,”npj Digit.Med.2,57(2019).

[0209] [39]Houston BA,Stevens GR,“Hypertrophic cardiomyopathy:a review,”Clin Med Insights Cardiol.2015;8(Suppl 1):53-65.发表于2015年1月26日.doi:10.4137/CMC.S15717.

[0210] [40]Takahashi K,Ono K,Arai H等人,“Detection of Pathologic Heart Murmurs Using a Piezoelectric Sensor,”Sensors (Basel).2021;21(4):1376.发表于2021年2月16日.doi:10.3390/s21041376.

[0211] [41]Folino,A.F.,Buja,G.,Bauce,B.,Thiene,G.,Volta,S.D.和Nava,A.,“Heart Rate Variability in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Correlation with Clinical and Prognostic Features,”Pacing and Clinical Electrophysiology,25:1285-1292(2002).

[0212] [42]F.Laurent等人,“Heart Rate Variability in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy:Characteristics and Prognostic Value,”Journal of the American College of Cardiology,1997;30(4):1109-1014.

[0213] [43]Tavakolian,Kouhyar,“Systolic time intervals and new measurement methods,”Cardiovascular engineering and technology 7.2(2016):118-125.

[0214] [44]Reant P,Dijos M,Donal E,Mignot A,Ritter P,Bordachar P,Dos Santos P,Leclercq C,Roudaut R,Habib G,Lafitte S,“Systolic time intervals as simple echocardiographic parameters of left ventricular systolic performance: correlation with ejection fraction and longitudinal two-dimensional strain,”Eur J Echocardiogr.2010Dec;11(10):834-44.

[0215] [45]Claria,Francesc等人,“Heart rate variability analysis based on time-frequency representation and entropies in hypertrophic cardiomyopathy patients,”Physiological measurement 29.3(2008):401.

[0216] [46]美国专利申请第17/891,526号,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING VISUAL FEATURES OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS.”

[0217] [47]美国专利申请第17/891,229号,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING POWER SPECTRAL ANALYSIS OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS.”

[0218] [48]美国专利申请第17/891,380号,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING DEPLORIZATION WAVE PROPAGATION DEVIATIONS.”

[0219] [49]美国专利申请第17/558,702号,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING CYCLE VARIABILITY ANALYSIS OF BIOPHYSICAL SIGNALS.”

[0220] [50]美国专利申请第11,291,379号。

[0221] [51]美国公布第2020/0397322号。

[0222] [52]美国专利申请第17/891,278号,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING ANALYSIS OF PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS.”

[0223] [53]美国专利申请第17/891,259号,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING WAVELET ANALYSIS OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS.”

[0224] [54]美国专利申请第17/891,526号,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING VISUAL FEATURES OF CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS.”

[0225] [55]美国专利申请第17/891,224号,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING ESTIMATED RESPIRATION PARAMETERS FROM CARDIAC AND PHOTOPLETHYSMOGRAPHIC SIGNALS.”

[0226] [56]美国专利申请第17/891,533号,发明名称为“METHOD AND SYSTEM TO ASSESS DISEASE USING MORPHOLOGICAL ANALYSIS OF CARDIAC SIGNALS.”。

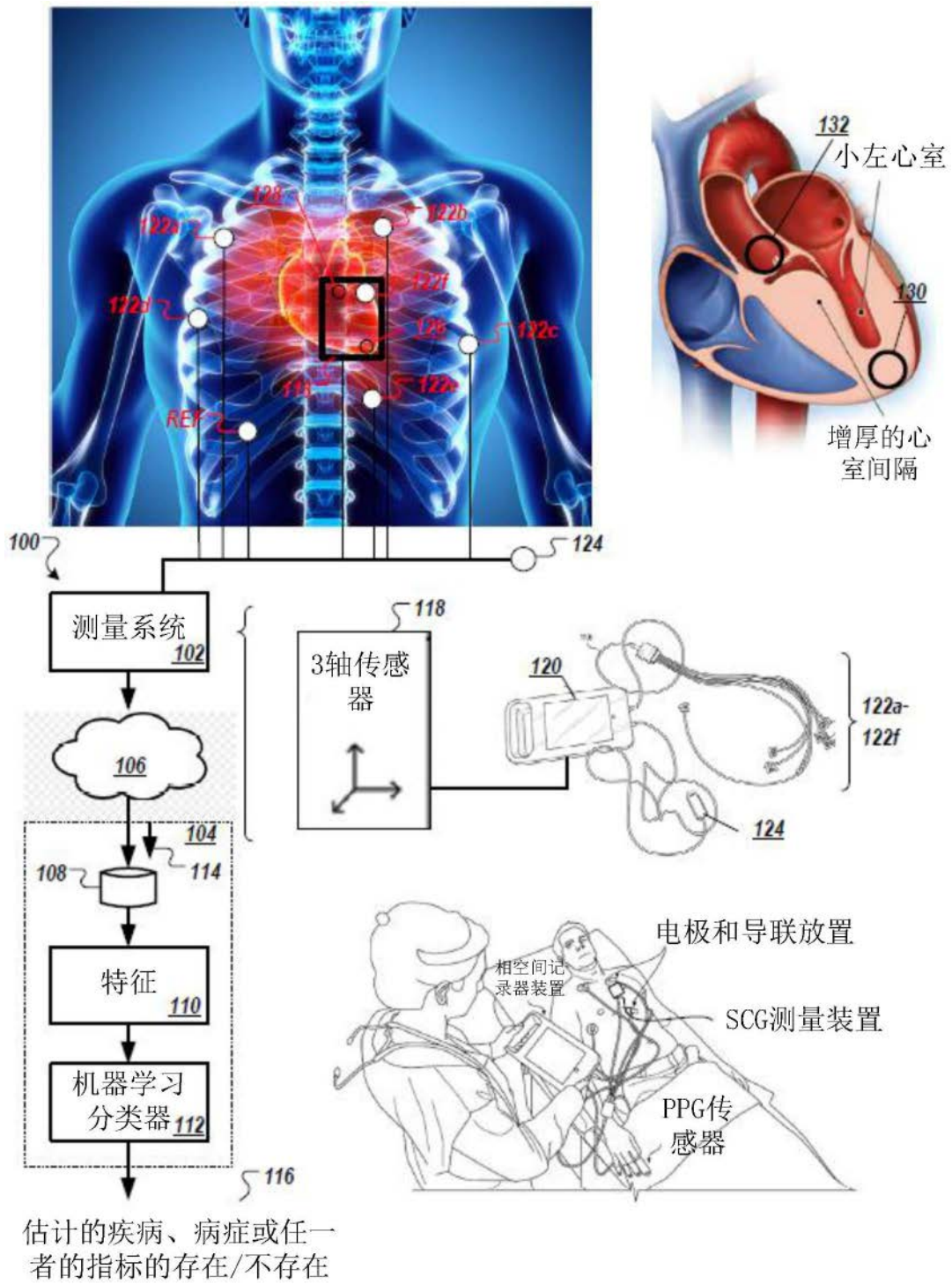


图1

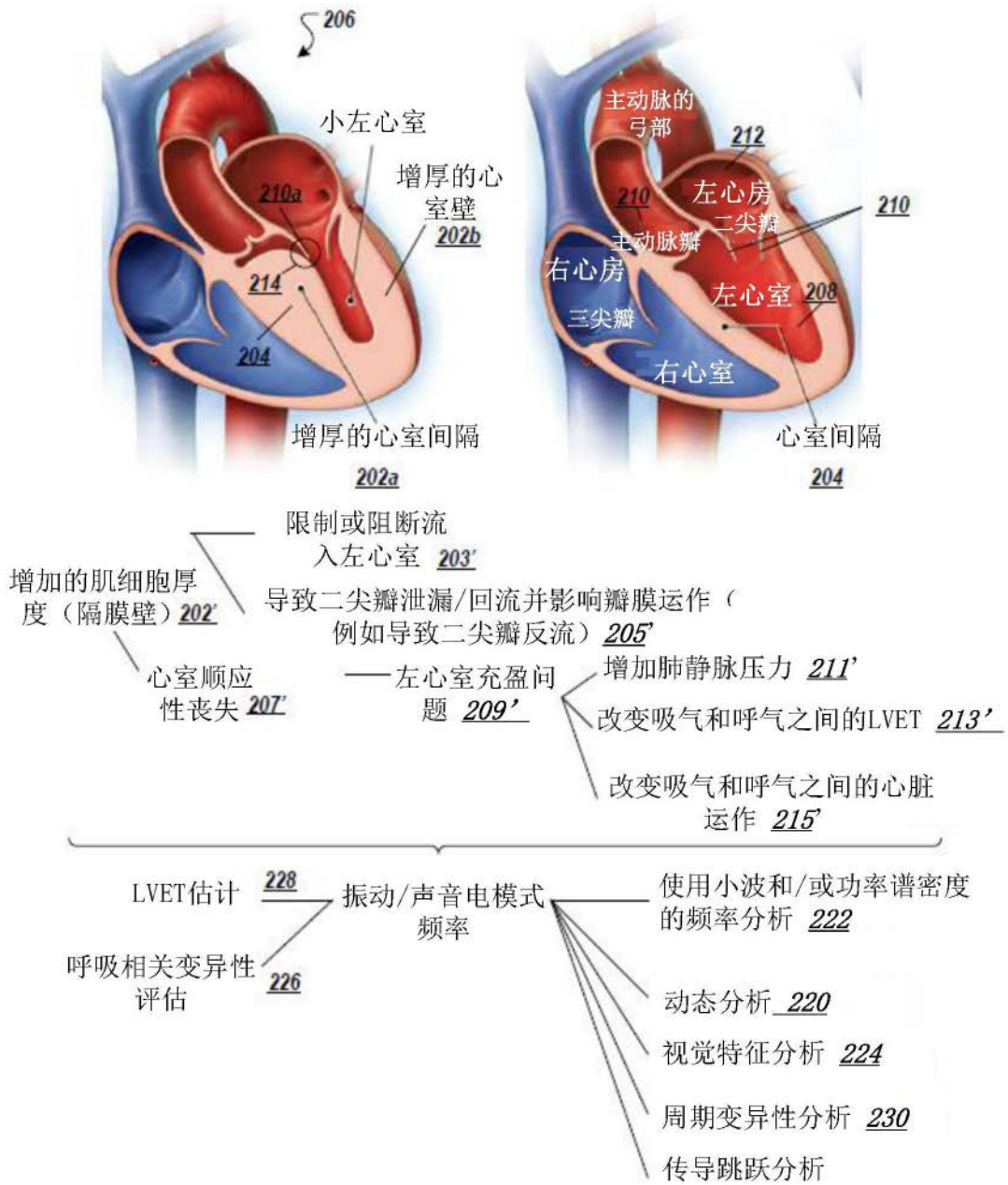


图2

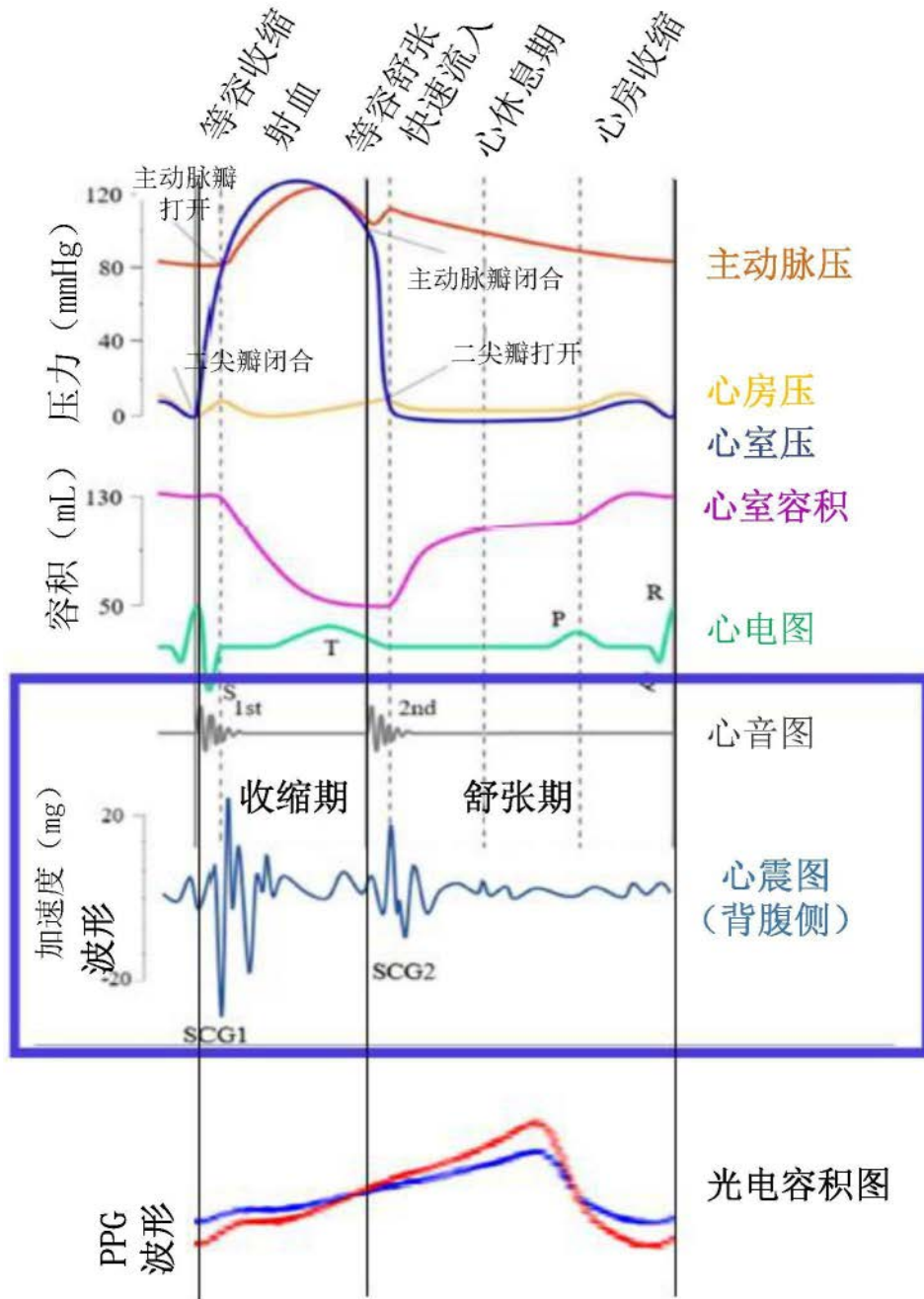


图3

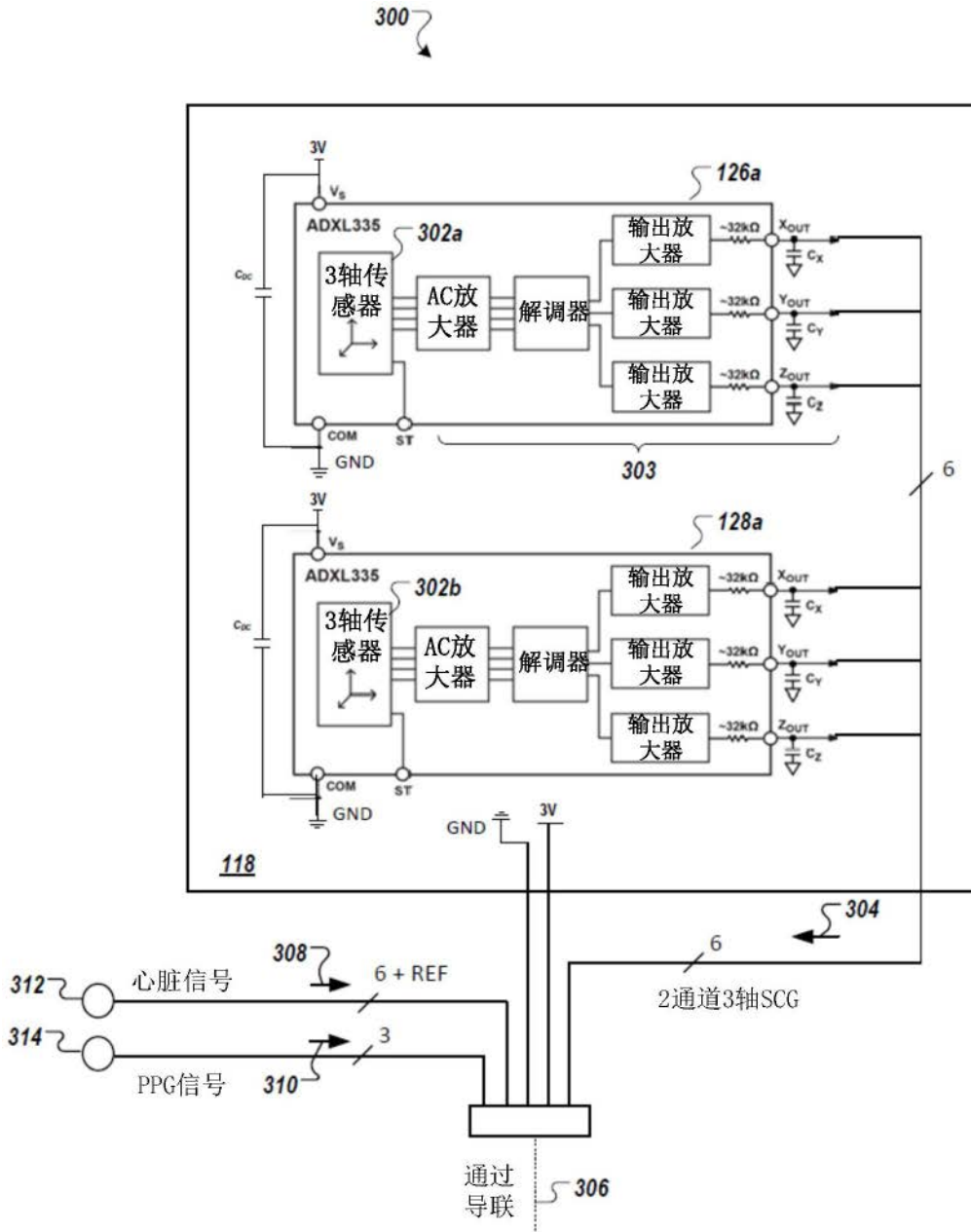


图4A

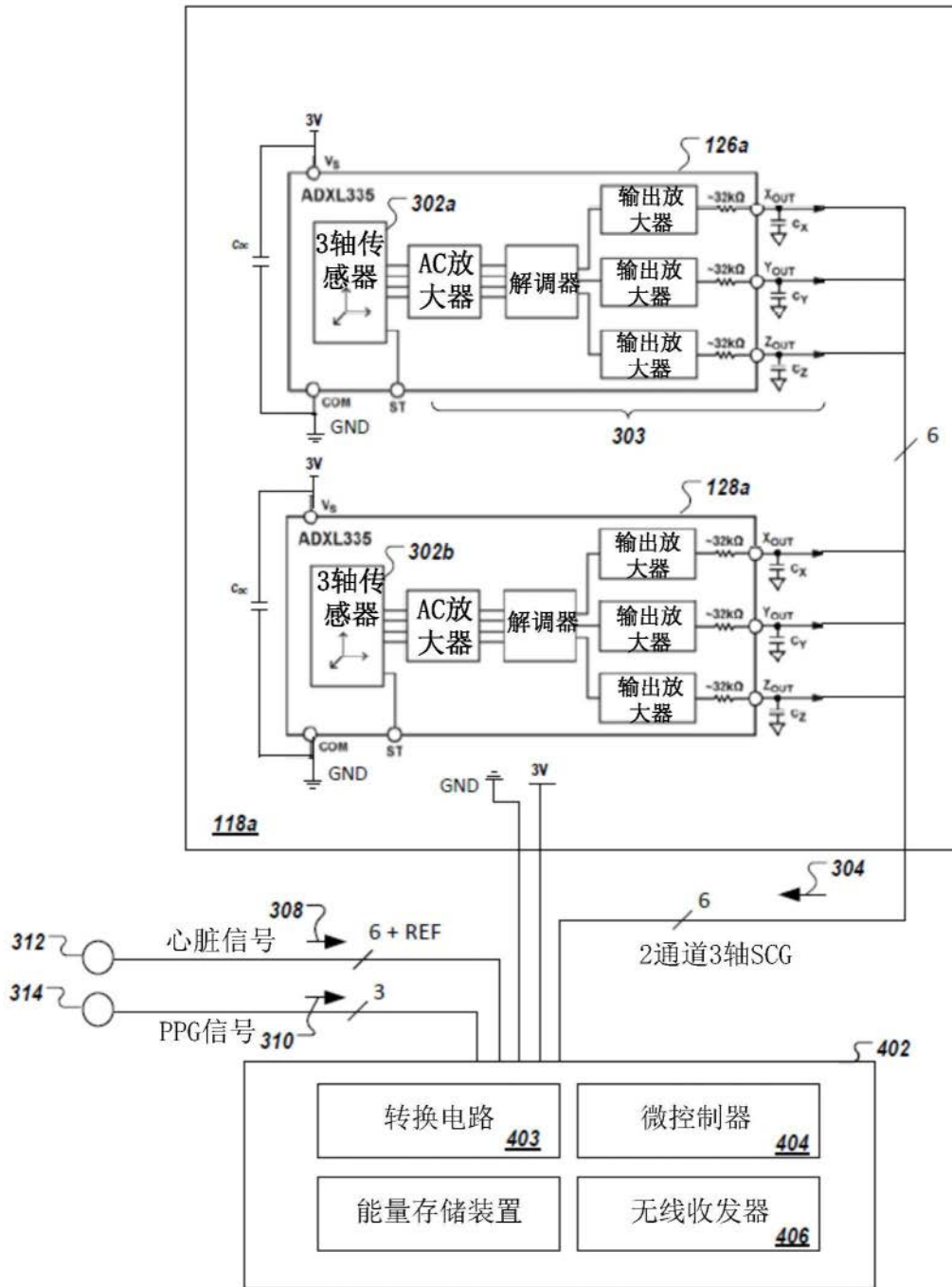


图4B

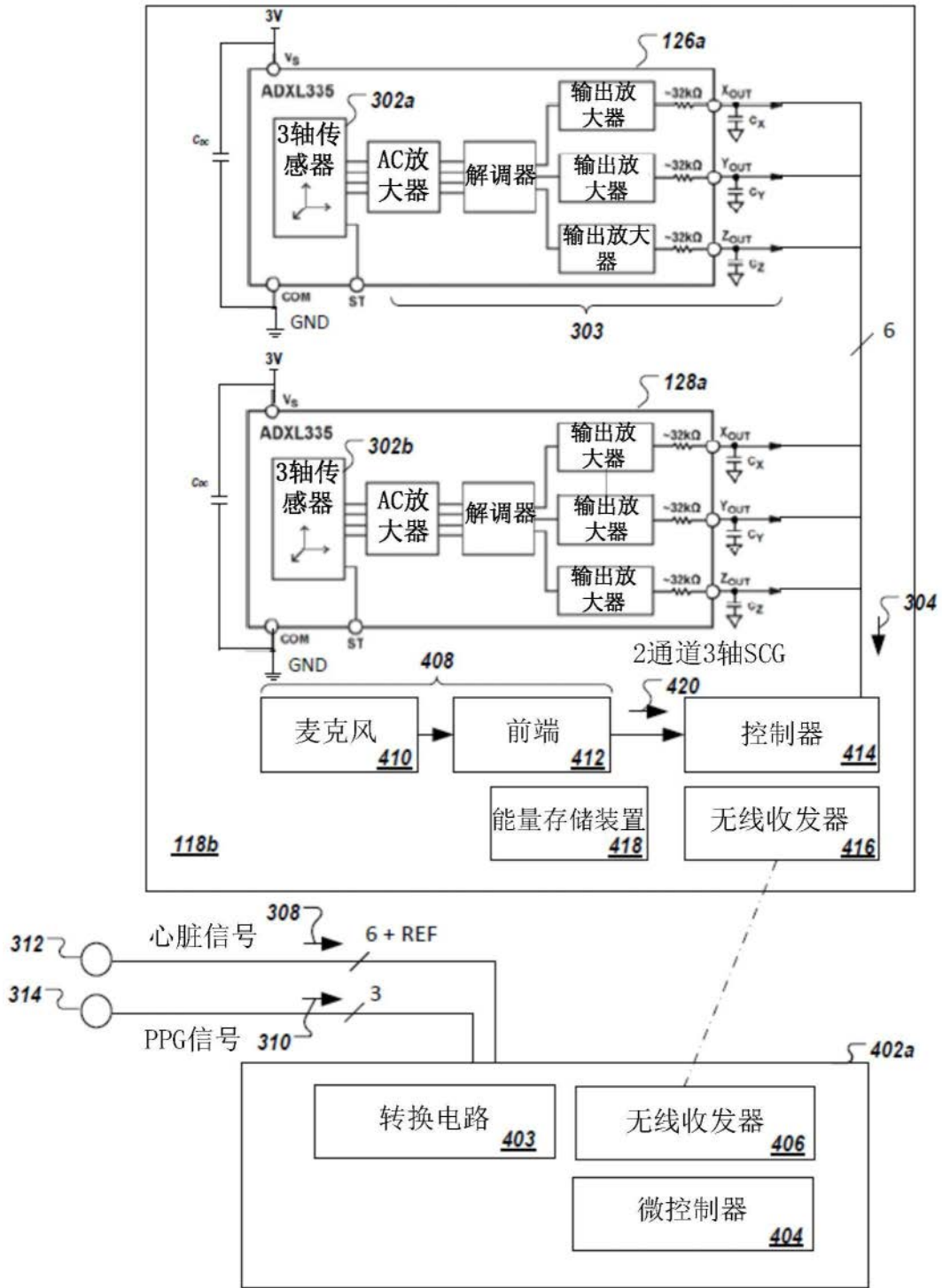


图4C

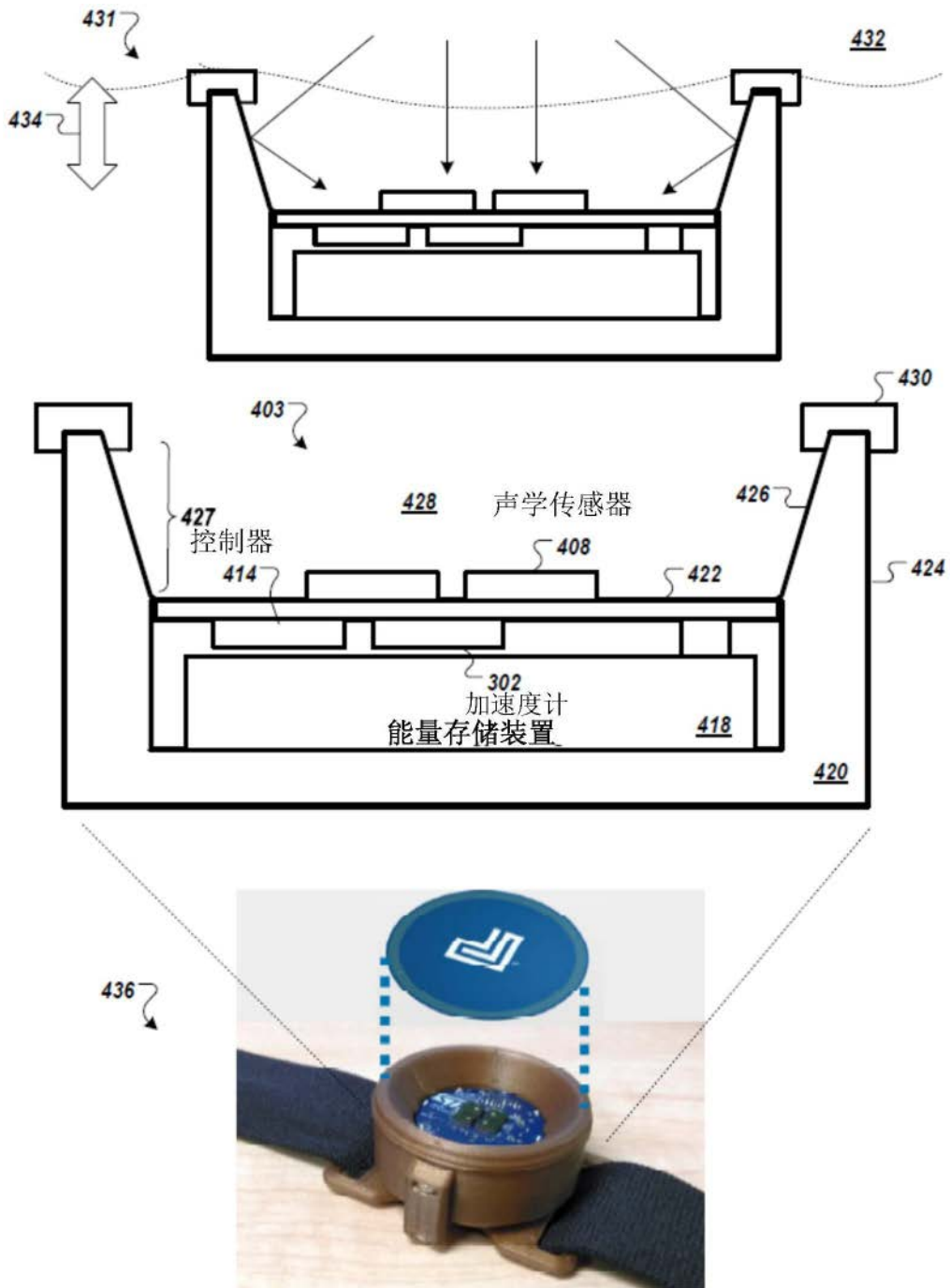


图4D

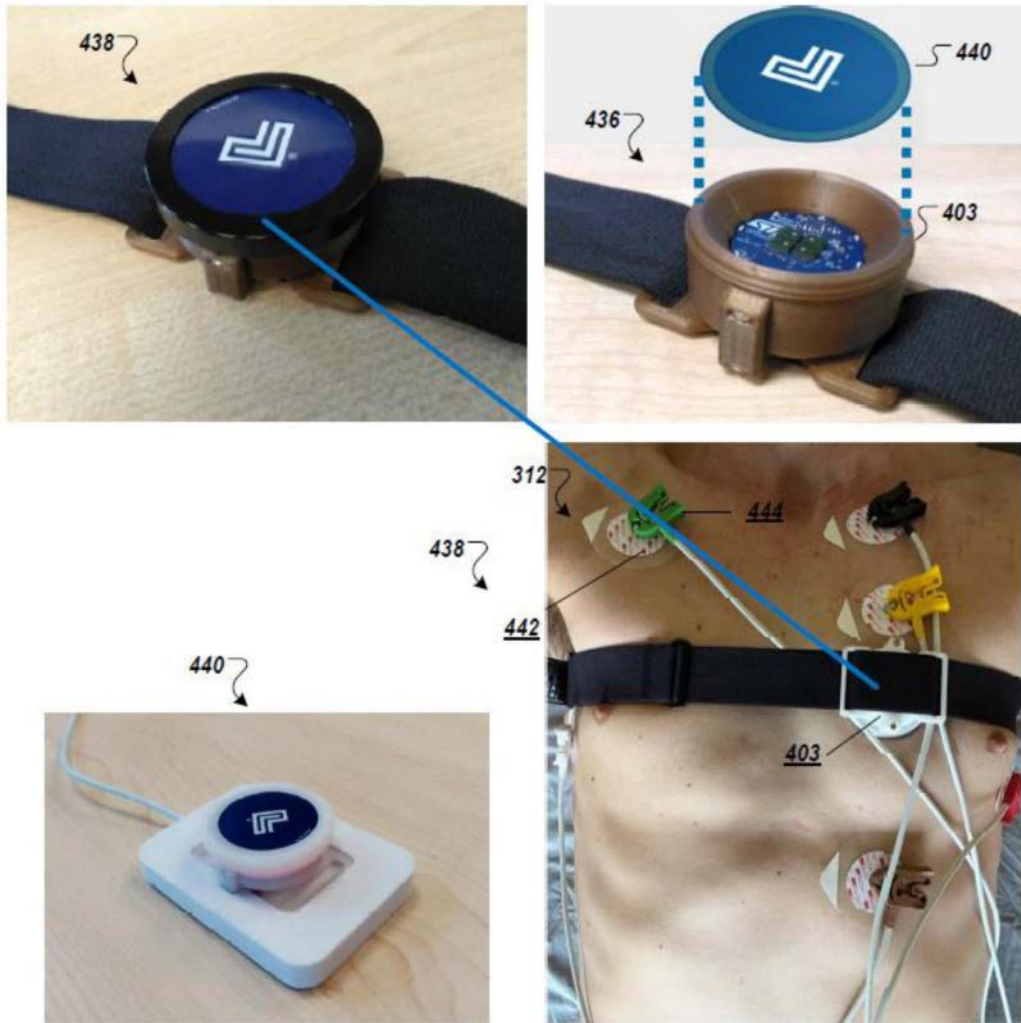


图4E

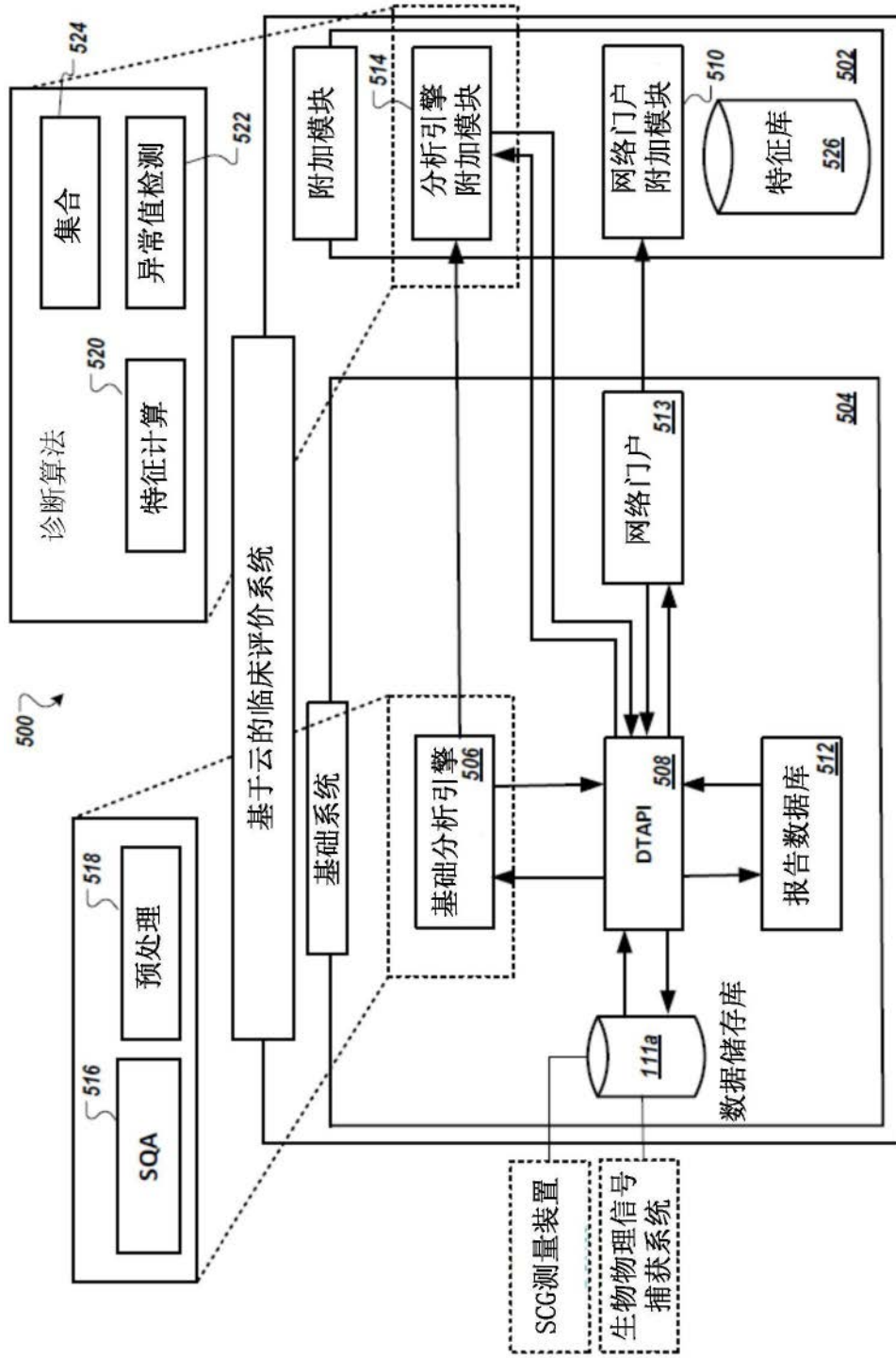


图5A

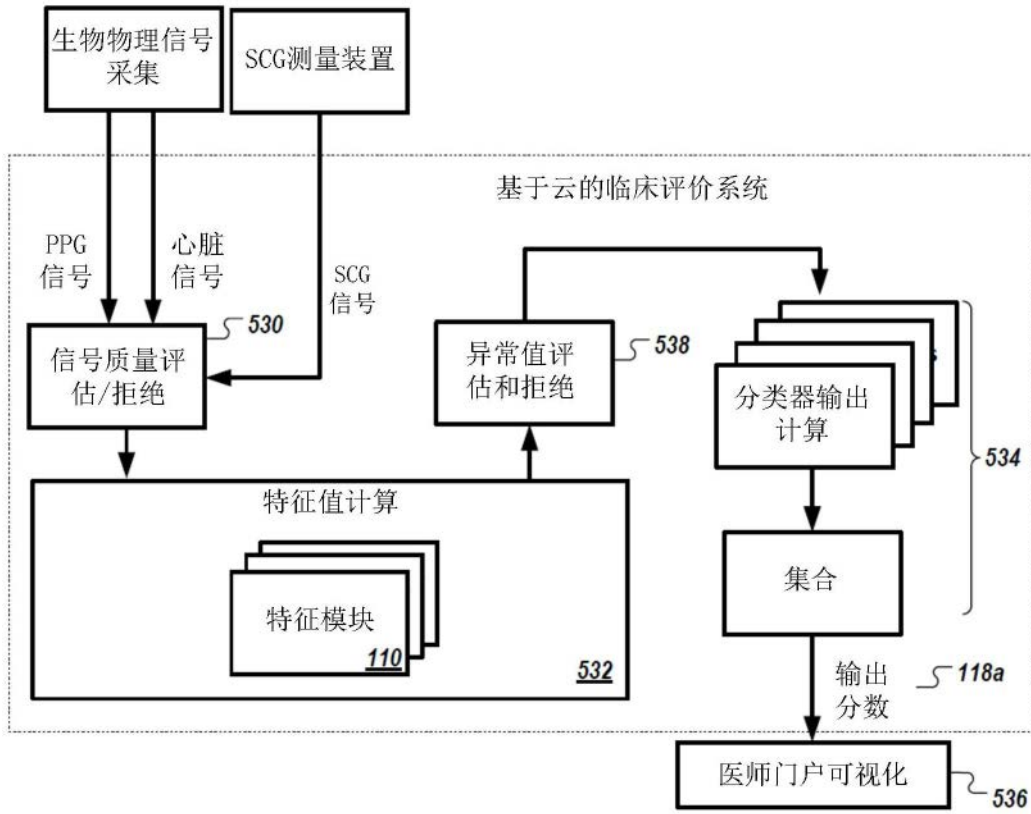


图5B

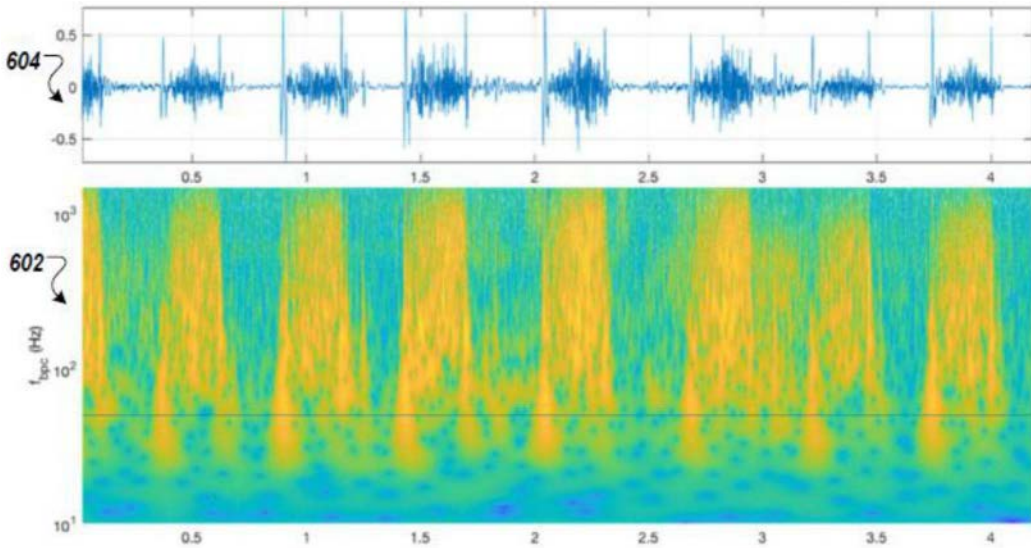


图6A

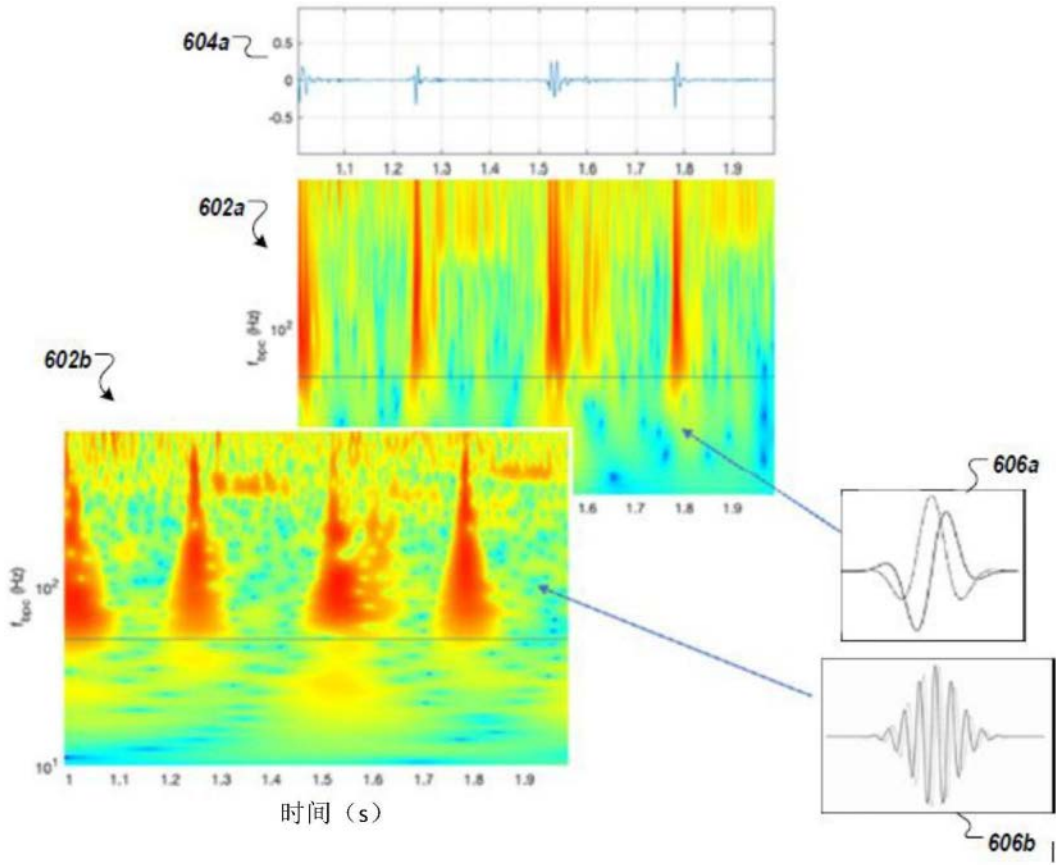


图6B

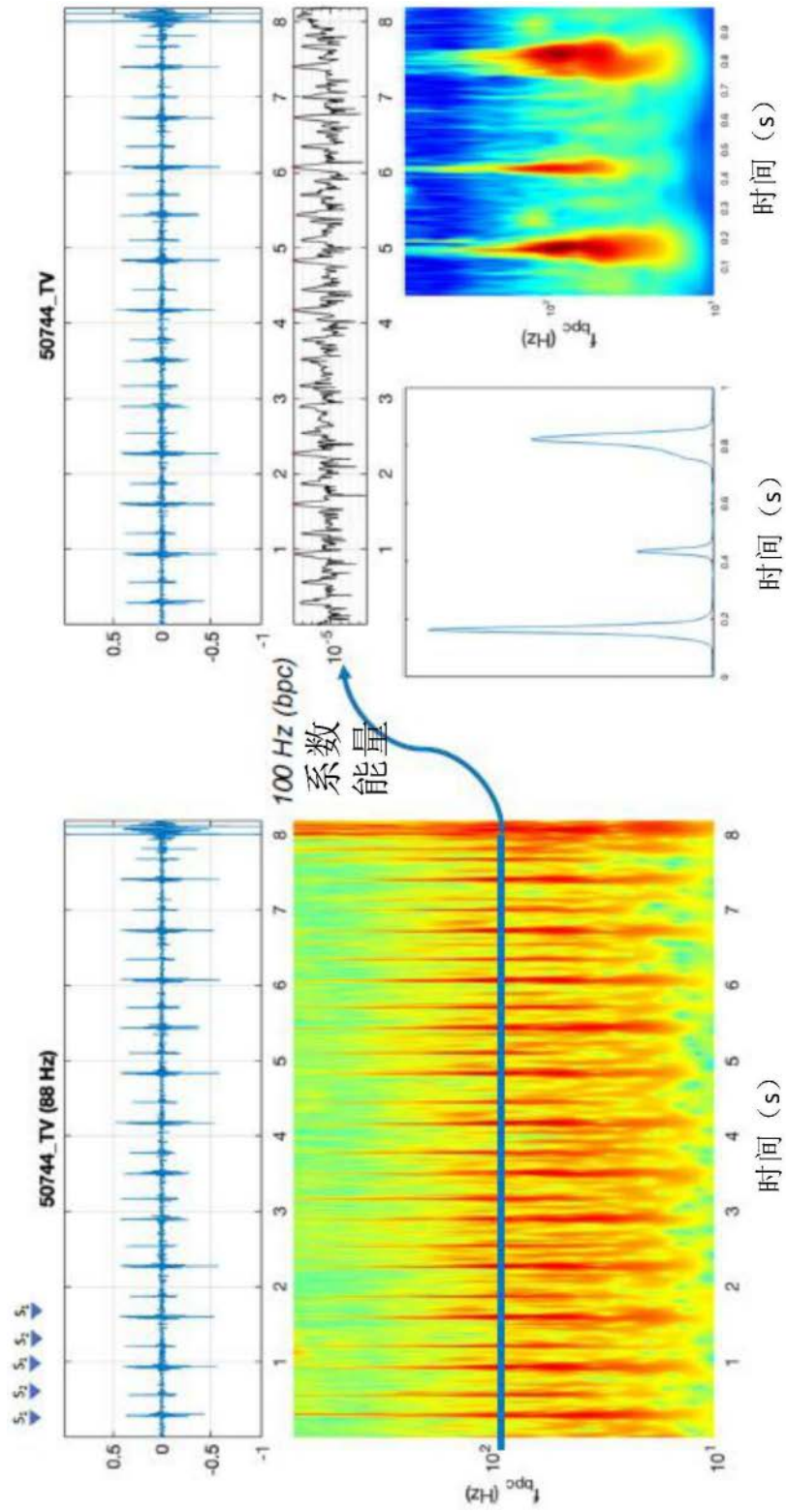


图6C

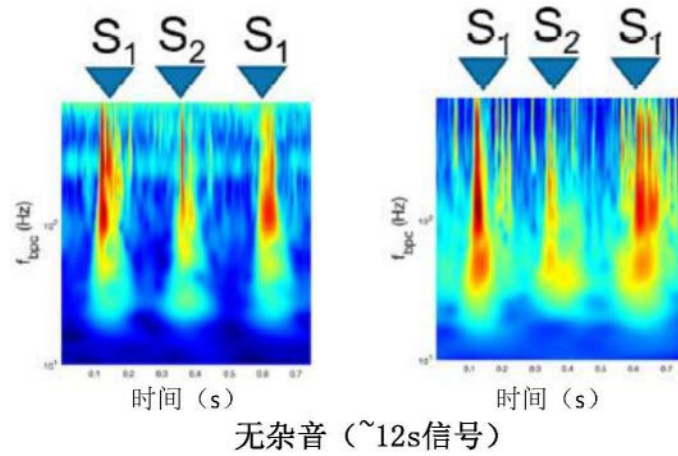


图6D

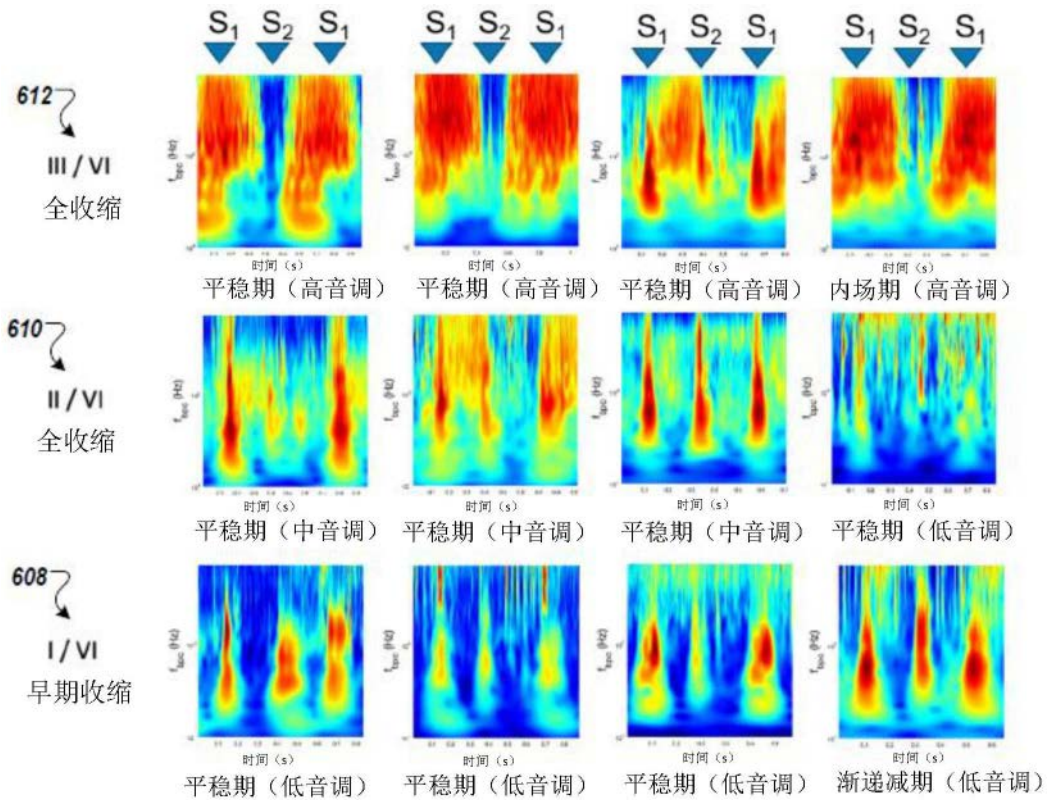


图6E

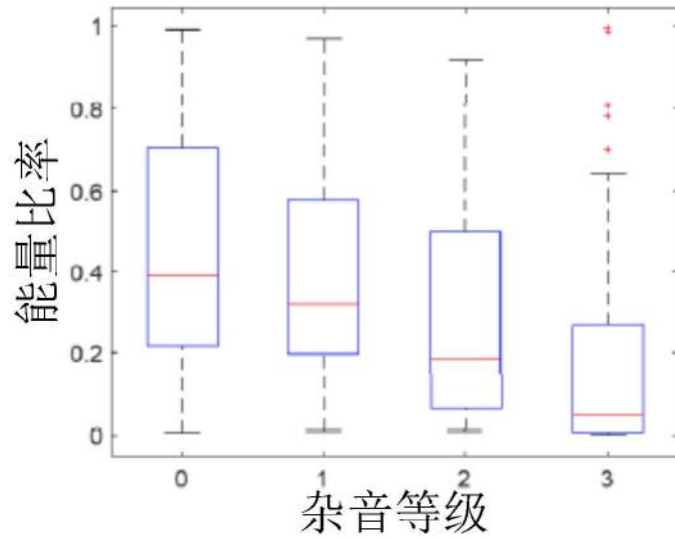


图6F

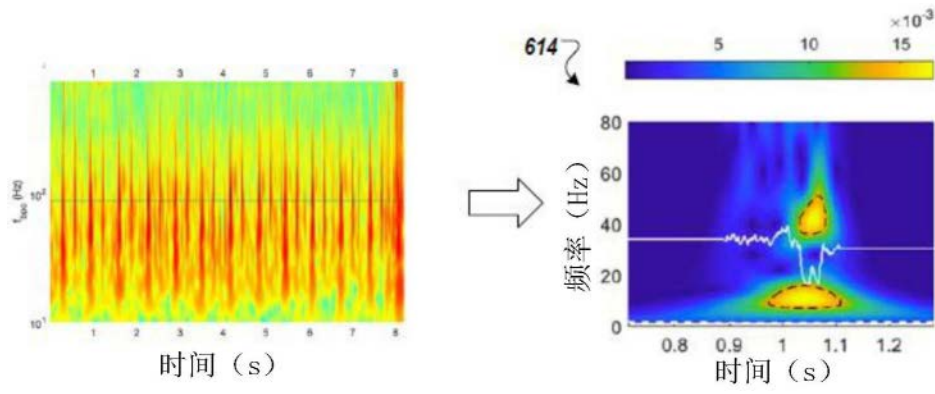


图6G

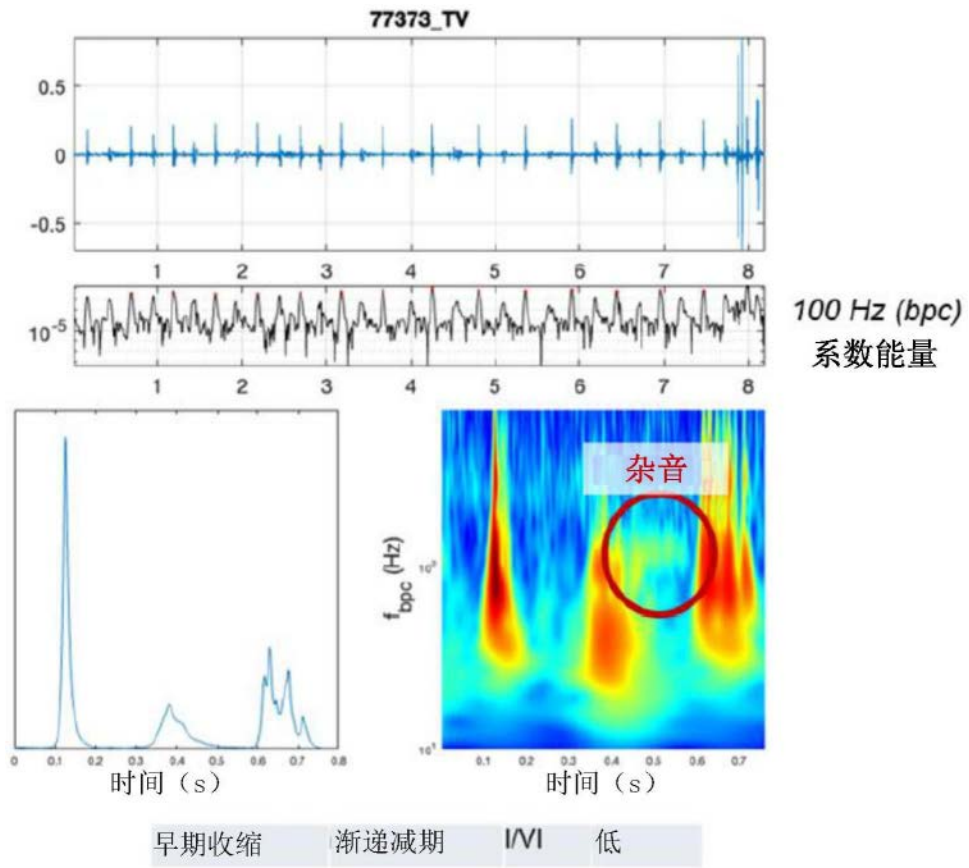


图6H