

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61B 5/0476 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680009324.5

[43] 公开日 2008年5月14日

[11] 公开号 CN 101179987A

[22] 申请日 2006.2.17

[21] 申请号 200680009324.5

[30] 优先权

[32] 2005.2.18 [33] US [31] 11/061,103

[86] 国际申请 PCT/US2006/005767 2006.2.17

[87] 国际公布 WO2006/089181 英 2006.8.24

[85] 进入国家阶段日期 2007.9.21

[71] 申请人 艾斯柏克特医疗系统股份有限公司

地址 美国马塞诸萨州

[72] 发明人 P·R·德芙林 S·D·格林沃德

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 范征

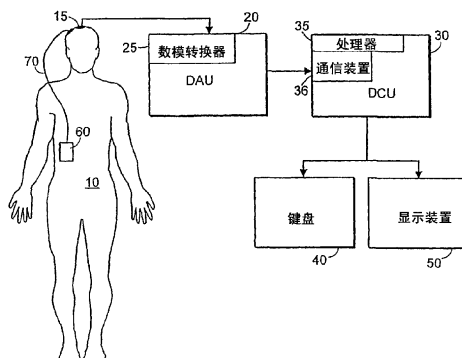
权利要求书4页 说明书19页 附图3页

[54] 发明名称

使用脑电图预测对神经治疗的反应的系统和
方法

[57] 摘要

所公开的是一种评估对神经或心理紊乱治疗的疗效并预测对该治疗的反应的系统和方法。较佳实施例使用至少两个从患者身体表面获得 EEG 信号的表面电极，以及从 EEG 信号中计算表示患者神经或心理状态的各种特征和指标的处理器。治疗前的指标表示患者的神经或心理状态，因此可用来预测对治疗的反应。这些参数的变化可用来评估疗效和改进治疗，使得患者的治疗结果更佳。



1. 一种用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统，包括：
至少两个电极，用于从身体获取电生理信号；
处理器，用于从所述电生理信号中计算至少一个与对所述治疗的反应相关的特征，所述电生理信号在开始所述治疗之前获取。
2. 如权利要求 1 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统，其特征在于，所述治疗是神经刺激。
3. 如权利要求 2 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统，其特征在于，所述神经刺激是深部脑刺激。
4. 如权利要求 2 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统，其特征在于，所述神经刺激是迷走神经刺激。
5. 如权利要求 1 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统，其特征在于，所述治疗是给予药理学制剂。
6. 如权利要求 1 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统，其特征在于，所述治疗是电休克治疗。
7. 如权利要求 1 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统，其特征在于，所述治疗是跨颅磁刺激。
8. 如权利要求 1 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统，其特征在于，所述处理器计算至少两个特征并把所述至少两个特征组合成一个指标。
9. 如权利要求 1 中所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统，其特征在于，所述处理器从频谱阵列计算至少一个特征。
10. 如权利要求 8 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统，其特征在于，所述处理器从功率频谱阵列计算至少一个特征。
11. 如权利要求 8 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统，其特征在于，所述处理器从双频谱阵列计算至少一个特征。
12. 如权利要求 1 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统，其特征在于，所述至少一个特征是时域特征。
13. 如权利要求 1 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统，其特征在于，所述至少两个电极是双侧放置的。
14. 如权利要求 1 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统，其特征在

于, 所述至少两个电极是单侧放置的。

15. 如权利要求 1 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统, 其特征在于, 所述特征是从每个电生理信号中计算出的大脑半球之间的度量差异。

16. 如权利要求 15 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统, 其特征在于, 所述度量是频谱特征。

17. 如权利要求 15 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统, 其特征在于, 所述度量是时域特征。

18. 一种用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统, 包括:

至少两个电极, 用于从身体获得电生理信号;

数据获取电路, 用于从所述电极中获得表示基线情况的第一电生理信号和表示继发情况的第二电生理信号, 所述第一和第二电生理信号在开始所述治疗之前获取;

处理器, 用于对从所述数据获取电路中接收到的所述电生理信号进行计算以下:

(a) 在基线情况下与患者状态有关的至少一个特征;

(b) 在继发情况下与患者状态有关的至少一个特征;

(c) 与基线情况和继发情况有关的所述特征之间的差异, 使所述差异与所述对治疗的反应关联。

19. 一种用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 包括以下步骤:

通过置于身体上的电极来获得身体的电生理信号;

从所述电生理信号中计算出至少一个与对所述治疗的反应有关的特征, 所述电生理信号在开始所述治疗之前获取。

20. 如权利要求 19 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 其特征在于, 所述治疗是神经刺激。

21. 如权利要求 20 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 其特征在于, 所述神经刺激是深部脑刺激。

22. 如权利要求 20 所述的用于预测对神经紊乱的疗效的方法, 其特征在于, 所述的神经刺激是迷走神经刺激。

23. 如权利要求 19 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 其特征在于, 所述治疗是给予药理学制剂。

24. 如权利要求 19 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 其特征在

于, 所述治疗是电休克治疗。

25. 如权利要求 19 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 其特征在于, 所述治疗是跨颅磁刺激。

26. 如权利要求 19 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 还包括把所述特征结合成一个指标的步骤。

27. 如权利要求 19 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 其特征在于, 所述至少一个特征从频谱阵列计算。

28. 如权利要求 26 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 其特征在于, 所述至少一个特征是从功率频谱阵列中计算的。

29. 如权利要求 26 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 其特征在于, 所述至少一个特征是从双频谱阵列中计算的。

30. 如权利要求 19 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 其特征在于, 所述至少一个特征是时域特征。

31. 如权利要求 19 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 其特征在于, 所述至少两个电极是双侧放置的。

32. 如权利要求 19 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 其特征在于, 所述至少两个电极是单侧放置的。

33. 如权利要求 19 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 其特征在于, 所述特征是从每个电生理信号中计算出的大脑半球之间的度量差异。

34. 如权利要求 33 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 其特征在于, 所述度量是频谱特征。

35. 如权利要求 33 所述的用于预测对神经紊乱治疗的反应的系统, 其特征在于, 所述度量是时域特征。

36. 一种预测对神经紊乱治疗的反应的方法, 包括:

把至少两个电极放置在需要治疗的对象身体上;

在基线情况从该身体获得第一电生理信号;

在继发情况从该身体获得第二电生理信号, 所述第一和第二电生理信号在开始所述治疗之前获取;

计算至少一个与在基线情况的患者状态相关的特征;

计算至少一个与在继发情况的患者状态相关的特征;

计算在基线情况和继发情况下的特征之间的差异, 使得所述差异与对所述治

疗的反应相关联。

使用脑电图预测对神经治疗的反应的系统和方法

相关申请

本专利申请是序列号为 10/840,343 的美国专利申请的部分继续申请，该申请声明对 2003 年 5 月 6 日提交的序列号为 60/468,350 的美国临时专利申请和 2004 年 1 月 5 日提交的序列号为 60/534,247 的美国临时专利申请的优先权。

背景技术

对于各种神经和心理紊乱可以有各种治疗手段。对于许多紊乱，使用药物制剂是最常用的治疗方法。对于耐受药物治疗或没有药物治疗的紊乱症状，可以使用其他疗法，包括神经刺激。

神经刺激是一种疾病治疗方法，它使用电刺激器产生电流信号来刺激中枢神经系统（CNS），通常是直接刺激或是通过刺激外周神经系统（起作用）。这种神经刺激器及其相应的电极通常被植入患者的体内。现在针对中枢神经系统紊乱有两种主要的神经刺激疗法：深部脑刺激(DBS)和迷走神经刺激(VNS)。DBS 使用直接植入患者脑部的一个电极，而 VNS 刺激患者的外周迷走神经。

可购买的 DBS 神经刺激器由 Medtronic Inc. Minneapolis, MN, USA 生产和销售，型号 3386，有一根刺激导线和四个圆柱形刺激电极。深部的脑刺激器是一种通过外科手术植入的类似于心脏起搏器的医疗装置，它精确地向脑内的目标区域释放高频的脉冲电刺激。该装置包括一个很小的电极阵列（电极长 1.5 毫米，两个电极中心之间距离 3 毫米），该电极置于深部脑结构并通过外接导线与电脉冲发生器连接，该电脉冲发生器通过外科手术植入锁骨附近的皮下。Medtronic DBS 已经获得美国食品药品监督管理局(FDA)的销售许可，适应症为帕金森症、特发性震颤和（肌）张力障碍。目前的研究正在评估 DBS 对癫痫、精神紊乱和慢性疼痛的治疗作用。

DBS 刺激器通过外科手术植入患者胸部的皮下。DBS 刺激电极导线与 DBS 刺激器导线连接，并被置于头盖骨内特定部位，该部位可取决于所治疗的脑部区域而变化。该 DBS 系统通过多个参数进行调节：1. 4 个电极导线的位置，2. 刺激电极的选择，3. 刺激器信号的振幅，4. 刺激器信号的频率（重复速度），5. 刺激信

号的极性，和 6. 刺激器信号的脉冲宽度。在植入后，除了电极位置之外的所有这些参数都可以由临床医生进行非侵入性调节来加强治疗效果和减少副作用。以伏特表示的振幅是刺激的强度或力度。典型范围是 1.5 到 9 伏特。频率是发送刺激脉冲的重复速度，并以每秒脉冲数量(Hz)来计量；通常它的范围是 100 到 185 赫兹 (Hz)。脉冲宽度是刺激脉冲的持续时间，以微秒计量。平均脉冲宽度的范围是 60 到 120 微秒。

另一种可购买的神经刺激器被设计用于外周神经系统，特别是迷走神经。这类系统的一个例子是 Cyberonics 公司设计和销售的。在患者紧贴锁骨或靠近腋窝的胸部皮下部位植入迷走神经刺激器(VNS)治疗设备。该设备的两条细小金属丝缠绕颈部左侧迷走神经。通过刺激该外周神经来影响脑功能。VNS 治疗已经获得 FDA 的销售许可，适应症是癫痫；该治疗正被研究用于治疗许多其他中枢神经系统疾患和疾病，例如抑郁症、肥胖、阿尔茨海默病等等。

对于这些设备推广应用的障碍在于缺乏针对许多病症治疗功效的检测方法及患者缺乏对所接受的治疗的知识。神经刺激的功效是各种刺激器的设定参数（即，电极选择、刺激脉冲振幅、刺激脉冲频率和刺激脉冲宽度等）的函数。但是，除了治疗特发性震颤或频繁发作癫痫患者，很难评估所提供的刺激的效果，因而也难以调节这些参数来获得可能的最大治疗功效。此外，某些患者根本对神经刺激治疗没有反应，或者反应程度比所需的幅度小。因为神经刺激器的植入是一种侵入性的手术操作并涉及相当高的成本，所以特定患者对疗效的先验（植入之前）知晓度对该患者、他的医生以及第三方付款人将是宝贵的。

现有技术

许多不同方法已经使用 EEG 作为神经刺激的反馈信号。

在授权给 Rise 的美国专利 6,263,237 中，描述了结合信号发生器（神经刺激器）使用传感器来治疗焦虑紊乱。在该实施方案中，传感器产生与焦虑紊乱导致的病情有关的信号。对传感器信号起反应的控制装置调节信号发生器，从而治疗神经紊乱。传感器信号类型之一是皮层电位，该电位在控制与神经紊乱相关联的特定行为方面的神经元上记录；在这种情况下，传感器采取植入深部电极的形式。在该系统中，传感器是刺激装置的主要部件。但是，该专利中并没有说明或暗示获得或计算与焦虑紊乱或治疗功效或反应有关的传感器信号的方法。

在授权给 John 的美国专利 6,066,163 中，描述了有助于外伤性脑损伤、昏迷或其他脑功能紊乱患者复原的适应性脑刺激(ABS)系统。该系统包括一个或多个

传感器、刺激装置、用于统计学对比的比较装置，和按照比较的结果来调节刺激器的装置。该系统的目的是通过依赖统计学上重要的和医学上有意义的标准来选择特定的刺激程序，从而改善对诸如昏迷的中枢神经系统病变的治疗。该 John 系统特别使用了源自脑部的信号（EP 和 EEG），也使用了 EKG 和 EMG。John 描述了许多可从这些信号中计算的电位参数。使用统计学方法将这些参数与来自数据库的一组参考值进行比较，该数据库可包括预先从患者处获得的数据，医务人员获得的数据，或从合适的正常人群中获得的数据。然后基于这种比较，ABS 选择一组刺激参数。其阳性结果被定义为当前状况达到说明患者病情改善的一系列标准。John 只是对该方法进行了概括性的描述；该专利并未说明任何特定方法或使用任何特定信号或参数来对这些信号进行量化，也没有说明定义阳性结果的标准。而且，John 没有说明对治疗功效的指标的制订。

在授权给 Schiff 等人的美国专利 6,539,263 中，描述的系统用于治疗清醒患者，以改善贯穿患者皮层区域的认知功能或功能协调。在对改善患者认知功能有效的情况下，电刺激施加在皮层下结构的至少一部分上，该皮层下结构涉及产生和控制一般化的传出放置信号。然后检测患者内源性的活动，并且响应于这种内源性的活动，来控制电刺激的施加。Schiff 等人还说明他们的方法可以通过监测由常规技术（EEG 或磁脑电图(MEG)）测定的区域性和半球内的脑波变化，或通过监测新陈代谢的区域性和半球内的变化来进行优化。但是，Schiff 等人并未说明处理 EEG 或 MEG 信号产生反映认知功能的参数的特定方法。

在由 Whitehurst 提交的现已公布的美国专利申请 2002/0013612A 中，描述了一种对脑部应用药物和/或施加电刺激来治疗情绪和/或焦虑紊乱的系统。所描述的系统完全植入颅骨。为了帮助确定产生预期效果所需的电刺激的强度和/或持续时间和/或（各）刺激药物的用量和/或种类，在一个较佳实施例中，检测了患者对治疗的反应和/或需要。Whitehurst 说明确定所需电刺激和/或药物刺激的方法包括：检测神经中枢群的电活性（如 EEG），检测神经递质水平和/或与其相关联的衰弱产物水平，检测药剂和/或其他药物水平、激素水平、和/或任何其他含血物质的水平。Whitehurst 进一步指出测出的信息最好用于以闭环形式控制系统控制单元的刺激参数。Whitehurst 并未说明处理 EEG 信号以产生可用作控制变量的参数的任何方法，也没有说明从头部表面记录 EEG 的任何方法。

授权给 Suffin 的美国专利 6,622,036 描述了基于神经生理学数据来选择药理治疗。Suffin 的发明旨在解决治疗神经精神紊乱的基本困难；疾病的行为症状不

必与从 EEG/QEEG、MRI、fMRI、PET、SPECT 等生成的神经生理信息相关联。有时呈现行为症状的患者在神经生理测量时并不展现特征变化。为了避免该困难，Suffin 的发明放弃了行为症状。他的发明基于来自有症状对象和无症状/正常对象的神经生理测量值的对比数据库。Suffin 不通过常用临床方法将具有某些行为特征定义为异常，而是将拥有其值统计地偏离无症状控制群体的神经生理测量值定义为异常。展现这种异常的患者与数据库中展现相似异常神经生理异常的对象组之一对象匹配。对比数据库还包含有关治疗类型的信息，这些治疗被证明在使对比数据库子组的成员返回到无症状数据库成员的神经生理状态特征中是成功的；然后将最成功的历史治疗推荐给当前患者。就这种意义而言，Suffin 的发明处理神经生理测量值而非行为症状，并将成功的治疗定义为不管患者的行为症状如何，使患者返回到无症状患者的神经生理状态特征。

其他人已经检测了 EEG 不对称性（即，脑半球之间 EEG 量度的区别）；“对于抑郁或躁狂的个体，在脑电图(EEG)研究中可常常观察到头皮前部区域中不对称活化的变化形态—左侧相对于右侧活性减低……”。

本发明的主要目的是从脑电图信号中导出临床上有意义的信息，来帮助优化神经刺激疗法。

发明内容

本发明描述了用于预测和/或评估针对神经或心理紊乱的治疗效果的系统和方法。治疗效果通过解释 EEG 信号中的变化来评估。对治疗的反应（疗效）的预测可通过分析从患者的治疗前 EEG 产生的指标或指标中的变化来评估。众所周知，对丘脑进行神经刺激会影响 EEG。本发明基于以下概念，即脑电流的刺激或抑制可以用特定的 EEG 变化显示，这种 EEG 变化可表征为深部脑刺激或迷走神经刺激治疗的疗效或与之关联。本专利申请中所述的发明能够量化和监测神经和心理紊乱治疗的各种方法的功效。在较佳实施例中，可以对外周和/或中枢神经系统的神经刺激的预测和实际的功效量化。本发明可以应用的疾病和症状的例子包括抑郁、强迫性紊乱、癫痫、帕金森症、运动失调和中风。类似地，尽管较佳实施例描述了神经刺激的预测和功效的量化，但是本发明也可被用于预测和监测其他类型治疗的功效，包括但不限于药理学治疗、电休克治疗(ECT)和跨颅磁刺激(TMS)治疗。

在通过深部脑刺激或迷走神经刺激抑制脑功能的情况下，会发生皮层到深部

脑组织神经传导信号通路的中断。这将导致 EEG 信号功率的降低。相反，如果神经刺激激活或增强神经传导通路，则可导致 EEG 信号功率的增强。DBS 患者的观察数据表明，现在使用的通过双侧刺激内囊（靠近丘脑的脑部解剖区域）前肢来治疗强迫性紊乱和抑郁患者的神经刺激导致加到左耳垂和右耳垂的前部 EEG 功率的减少，特别是在 α (8-12Hz)和/或 θ (4-8Hz)频率波段。这种功率的降低与一种假设相一致，即前部 α 功率是经皮层到丘脑神经通道产生且 DBS 干扰该通道。

本文所描述的发明处理受被刺激的脑部区域直接或间接影响的 EEG 信号。神经刺激疗效的指标从使用频谱和/或时-域特性的 EEG 信号产生。有经验的临床医生可以根据 EEG 的变化调节神经刺激器的设置或部位。较佳实施例使用从两路 EEG 通道测定的 EEG，一个通道为左耳垂(A₁)到前额中线(Fpz)而另一个通道为右耳垂(A₂)到 Fpz。两个 EEG 信号被用来计算反映神经刺激器疗效的数字指标。在开始治疗之前计算的数字指标可用来预测对治疗的反应。该方法可扩展应用于从其他电极部位和包括仪器治疗和药理学治疗的其他脑部治疗方式中获得的其他 EEG 参数（包括那些基于时间的参数和基于频率的参数）。

在本发明中，成功的治疗以被接受的临床方法定义为导致行为症状的减轻或行为测量值的有意义降低的治疗。本发明通过一指标预测并评估疗效，其特征值表征了行为临床评估中的改善度。结果所得的指标是反映特定治疗的期望和所获行为成功的度量。

本发明的这些和其他特性和目的通过以下的详细说明可以得到更全面的理解，以下的详细说明应当参照附图进行阅读，在各附图中相应的标号对应于相应部件。

附图说明

图 1 是本发明系统的框图。

图 2 是本发明功率频谱和自动/交叉双频谱阵列的计算方法的流程图。

图 3 是本发明功率频谱和自动/交叉双频谱阵列的另一种计算方法的流程图。

具体实施方式

本文描述的发明是一种通过评估 EEG 中体现的神经活性变化来预测和评估针对神经和心理紊乱的疗效的方法。本发明的一个特定实施例涉及的系统用于预测和评估由经刺激电极引线 70（图 1）连接到患者 10 的神经刺激器 60 提供的电

刺激效果。该系统包括用来获取对象 EEG 信号用于后续处理的数据获取单元 (DAU)20。DAU 20 通常包括带有模数(A-D)转换器 25 的计算机系统和可置于对象 10 头皮上的一组电极 15。A-D 转换器用来把从一组表面电极获得的模拟 EEG 信号转换成可由数据计算单元(DCU)30 的计算机进行分析的一个信号值采样集。DCU 30 包括处理器 35 和从 DAU 20 接收采样值的通信装置 36。在该实施例中，DAU 20 和 DAU 30 的处理器是同一个。但是，在其他实施例中，DAU 20 可获取 EEG 信号并通过通信链接把采样 EEG 信号传输到远程的 DCU 30。该通信链接可以是串行或并行数据线、局域或广域网、电话线、因特网、或无线连接。进行评估的临床医师可使用键盘 40 和显示装置 50 与 DCU 30 通信。

EEG 数据是使用表面电极 15 从患者体表获得。用来预测对治疗的反映的 EEG 数据在开始治疗之前采集。相反，用来评估疗效的 EEG 数据在开始治疗之后采集，或结合治疗前的数据，以计算量化与从治疗前状态的变化的微分参数。当电极都置于发际线以下时，电极最好是 Aspect Medical Systems, Inc.(Newton, MA) 制造的 Zipprep®型。当电极置于头发中时，可使用金杯(gold cup)型电极，它可通过火棉胶或物理约束进行固定。可以使用各种不同的电极安置或安装。较佳实施例使用左耳垂(A₁)到前额中心(Fpz)以及右耳垂(A₂)到 Fpz 的电极排列（安装），其中 EEG 信号的第一通道是在电极位置 A₁ 和 Fpz(A₁-Fpz)之间测得的电压，EEG 信号的第二通道是电极位置 A₂ 和 Fpz(A₂-Fpz)之间测得的电压。另一实施例使用了另一种电极安置，其中第一通道为电极位置 F₇-Fpz 之间的电压，EEG 的第二通道是电极部位 F₈-Fpz 之间测得的电压。另一个实施例中使用 BIS 传感器(Aspect Medical Systems, Inc.)，该传感器使用 Fpz-At₁, Fpz-SM94₁ 的单侧安置，其中 At₁ 位于眼睛的左鬓角侧（颧骨前 0.75 英寸），SM94₁ 在 Fpz 旁边 2.5 英寸。这种安置被描述为在头的左侧，但是同样也可以在右侧，在该情形中示为 Fpz-At₂, Fpz-SM94₂。或者，可以使用电极放置的任何配置，诸如由 HH Jasper 在 1958 年 EEG Journal 10(附录)第 371-375 页的文章 “The Ten-twenty Electrode System of the International Federation in Electroencephalography and Clinical Neurology”（脑电图学和临床神经学国际联合会的 10/20 电极系统）中所述的国际 10/20 电极放置系统所描述，使用参考配置和单极配置。

通过电极 15 获得的 EEG 信号由 DAU 20 的 D/A 转换器采样，以创建采样数据集，采样速率最好为 128 个样本/秒。在较佳实施例中，为了进行分析，采样数据集被分成 2 秒（256 样本）记录（出现时间）。在 DCU 30 接收来自 DAU 20 的

采样数据后，DCU 30 首先检查源自患者活动、眨眼、电噪音等的非来源于人脑电波的采样 EEG 信号。检测到的非来源于人脑电波或者从信号中移除，或者在进一步的处理中把带有非来源于人脑电波的信号部分排除掉。也可以使用高通滤波来减少由于采样频率不足而出现在感兴趣信号频带上的频率的功率出现在较低频率上的趋势（假频）。

然后 DCU 30 从没有非来源于人脑电波的 EEG 数据中计算一组参数。这些参数包括功率频谱阵列、双频谱阵列、高阶频谱阵列（三频谱等）、cordance（如美国专利 5,269,315 和美国专利 5,309,923 中所述）、z 转换变量、熵参数、以及时域参数，包括但不限于模板匹配、峰值检测、阈值交叉、零交叉和 Hjorth 描述符。这些参数、频谱或其他可以对数据的某些方面量化的内容被称作特征。DCU 30 从这些参数中计算出一系列特征和指标，这些特征和指标表示对象神经紊乱的严重性和神经疾病的程度。通过观察这些特征和指标如何响应于神经刺激器 60 提供的神经刺激产生的变化，可以改变刺激参数来调节神经刺激效果。这些特征和指标可以在显示装置 50 上显示给用户。在 DCU 30 远离 DAU 20 的实施例，结果可以传送回 DAU 20 上的显示装置，或者通过电子邮件传送回患者的医生或通过安全的网页可用。

频谱阵列的计算

在较佳实施例中，指标的特征从频谱阵列中计算，该频谱阵列被定义为功率频谱阵列、双频谱阵列或高阶频谱阵列（三频谱等）的任一个。功率频谱和双频谱数据阵列可使用频域（傅立叶转换）方法和时域（自回归）方法计算。术语功率频谱阵列或功率频谱包括功率频谱、交叉频谱和相关性阵列的任一个或者全部。对于自动和交叉模式，术语双频谱阵列或双频谱包括下列阵列的全部或者任一个：复数三重积，实数三重积，双频谱密度，双相和双回归阵列。功率频谱阵列被计算为双频谱阵列计算的中间步骤，因而可用来导出要用作指标中的特征的特征参数。在只用功率频谱阵列来计算指标的情形中，在计算了所需阵列之后可终止计算。本文中将阐明频域和时域方法，且本领域技术人员会认为也可导出其他方法。本发明旨在结合所有可以获得功率频谱和双频谱阵列的计算方法。

现在参照图 2，讨论用于产生功率频谱、交叉频谱、相关性、自动双频谱或交叉双频谱阵列的基于频域的过程。在步骤 802，系统检查将要进行的计算是自动频谱还是交叉频谱计算。自动双频谱分析是交叉双频谱分析的一种特殊情况，

因而使用不同的对称规则。

在步骤 804, 系统设定以下对称性来进行自动双频谱计算:

$$f_1 + f_2 \leq f_s/2$$

$$0 \leq f_2 \leq f_1$$

其中 f_s 是采样率 (在使用 128 个 2 秒记录的较佳实施例中为 128 个样本/秒, 导致频率分辨率为 0.5 Hz), f_1 和 f_2 (也称为频率 1 和频率 2) 表示可在其上进行交叉频谱或双频谱计算的频率对。另外, 对于功率频谱和自动双频谱计算,

$$X_i(t) = Y_i(t) \rightarrow X_i(f) = Y_i(f)$$

$X_i(t)$ 和 $Y_i(t)$ 表示用于功率和双频谱计算的单独时间序列记录。在较佳实施例中, $X_i(t)$ 和 $Y_i(t)$ 是同时从不同通道中获得的采样 EEG 记录。它们也可以是来自同一通道的连续记录。 $X_i(f)$ 和 $Y_i(f)$ 分别表示时间序列记录 $X_i(t)$ 和 $Y_i(t)$ 的傅立叶变换, i 表示记录编号。

在步骤 806, 按照以下对称性进行交叉双频谱分析:

$$f_1 + f_2 \leq f_s/2$$

$$0 \leq f_1 \leq f_s/2$$

$$0 \leq f_2 \leq f_s/2$$

$$X_i(t) \neq Y_i(t) \rightarrow X_i(f) \neq Y_i(f)$$

其中, 所有变量表示与进行自动双频谱分析时相同的值, 除了对于交叉频谱分析 $X_i(t)$ 和 $Y_i(t)$ 分别表示导出的时间序列记录。

选定记录的快速傅立叶变换(FFT) $X_i(f)$ 和 $Y_i(f)$ 是使用标准 IEEE 库程序或其他任何公用程序在步骤 808 中计算。

在步骤 810, 每个选定记录的功率频谱 $PX_i(f)$ 和 $PY_i(f)$ 是分别用傅立叶变换 $X_i(f)$ 和 $Y_i(f)$ 的每个元素数值的平方计算的。

$$P_{X_i}(f) = |X_i(f)|^2$$

$$P_{Y_i}(f) = |Y_i(f)|^2$$

交叉频谱阵列 $P_{xy}(f)$ 和相关性阵列 $\gamma_{xy}^2(f)$ 也可计算为:

$$P_{X_i}(f) = X_i^*(f)Y_i(f)$$

$$P_{XY}(f) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M P_{X_i}(f)$$

$$P_X(f) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M P_{X_i}(f)$$

$$P_Y(f) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M P_{Y_i}(f)$$

$$\gamma_{XY}^2(f) = \frac{|P_{XY}(f)|^2}{P_X(f)P_Y(f)}$$

其中 $X_i^*(f)$ 是 $X_i(f)$ 的复合共轭， M 是记录的数量（在较佳实施例中为 128）。

该系统在步骤 812 通过使用下列方程式来计算平均复数三重积，其中 $bci(f_1, f_2)$ 是来自一个记录的单独复数三重积， $BC(f_1, f_2)$ 是平均复数三重积：

$$bci(f_1, f_2) = X_i(f_1)Y_i(f_2)Y_i^*(f_1+f_2)$$

其中， $Y_i^*(f_1+f_2)$ 是 $Y_i(f_1+f_2)$ 的复合共轭，且

$$BC(f_1, f_2) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M bci(f_1, f_2)$$

在步骤 814，通过使用下列方程式来计算平均实数三重积，其中 $P_{X_i}(f)$ 和 $P_{Y_i}(f)$ 是来自一个记录的功率频谱， $bri(f_1, f_2)$ 是来自一个记录的单独实数三重积， $BR(f_1, f_2)$ 是平均实数三重积：

$$bri(f_1, f_2) = P_{X_i}(f_1)P_{Y_i}(f_2)P_{Y_i}(f_1+f_2)$$

$$BR(f_1, f_2) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M bri(f_1, f_2)$$

注意 P_{Y_i} 是实数值，因此 $P_{Y_i} = P_{Y_i}^*$ 。

在步骤 816，双频谱密度阵列 $BD(f_1, f_2)$ 使用下列方程式计算：

$$BD(f_1, f_2) = |BD(f_1, f_2)|$$

在步骤 818，该系统使用下列方程式来计算双相阵列 $\phi(f_1, f_2)$ ：

$$\phi(f_1, f_2) = \tan^{-1} \left(\frac{\text{Im}(BC(f_1, f_2))}{\text{Re}(BC(f_1, f_2))} \right)$$

$$0 \leq \phi \leq 2\pi \text{ (弧度)}$$

在步骤 820，该系统使用下列方程式计算双相关性阵列 $R(f_1, f_2)$ ：

$$R(f_1, f_2) = \frac{BD(f_1, f_2)}{\sqrt{BR(f_1, f_2)}}$$

$$0 \leq R \leq 1$$

在步骤 822, 系统将所需的自动/交叉双频谱阵列返回给数据运算单元 30。

现在再参看图 3, 将描述用于计算自动/交叉双频谱阵列的基于参数的方法。

在步骤 902、904 和 906, 系统分别按照与上述步骤 802、804 和 806 相同的方式来设置各种对称性和时间序列记录。在步骤 908、910 和 912 中, 估算 $X_i(t)$ 和 $Y_i(t)$ 的功率频谱。另外, 计算交叉频谱和相关性阵列。这种估算方法包括两个主要阶段, 自回归(AR)模型阶的选择和对 $X_i(t)$ 和 $Y_i(t)$ 的功率频谱计算。在步骤 908, 系统使用下列方程式计算两个序列的自相关 $\{R_{2x}(m)\}$ 和 $\{R_{2y}(m)\}$ 。

$$R_{2z}(m) = \frac{1}{M+N} \sum_{i=1}^M \sum_{t=0}^{N-|m|} z_i(t) z_i(t+m)$$

$$z=X, Y \text{ 且 } m=0, 1, \dots, L$$

其中, M 是记录的数量, N 是每个记录的样本数量(在较佳实施例中分别是 128 和 256), L 远大于可能的 AR 过滤阶(在较佳实施例中 $L=50$)。为了找到 AR 过滤阶, 在步骤 910 中通过对每个自相关序列执行 Levinson 递归函数来对所有阶 $m=0, 1, 2, \dots, L$ 计算最终预测误差 $FPE_x(m)$ 和 $FPE_y(m)$ 。 $FPE_x(m)$ 和 $FPE_y(m)$ 的最小值, Q_x 和 Q_y 的位置分别被选为 $X_i(t)$ 和 $Y_i(t)$ 的功率频谱的 AR 过滤阶, 即,

$$FPE_x(Q_x) = \min\{FPE_x(m)\}$$

$$FPE_y(Q_y) = \min\{FPE_y(m)\}$$

一旦选定了功率频谱的 AR 过滤阶, 具有阶 Q_x 和 Q_y 的自相关序列 $\{R_{2x}(m)\}$ 和 $\{R_{2y}(m)\}$ 取代 L 分别输入 Levinson 递归。由递归获得的系数 $\{c_{ix}, i=0, 1, \dots, Q_x\}$ 和 $\{c_{iy}, i=0, 1, \dots, Q_y\}$ 分别是 $X_i(t)$ 和 $Y_i(t)$ 的功率频谱的 AR 过滤的系数。然后, 在步骤 912, 功率频谱 $P_x(f)$ 和 $P_y(f)$ 被计算为预测误差 (σ_z^2) 除以系数的傅立叶变换值的平方, 即

$$P_z(f) = \frac{\sigma_z^2}{\left| 1 + \sum_{i=1}^{Q_z} c_{iz} e^{-j2\pi fi} \right|^2}$$

$$z = X, Y$$

类似地，交叉频谱 $P_{xy}(f)$ 可计算为

$$P_{xy}(f) = \frac{\sigma_x \sigma_y}{\left| 1 + \sum_{i=1}^{Q_X} c_{iX} e^{-j2\pi f i} \right| \left| 1 + \sum_{i=1}^{Q_Y} c_{iY} e^{-j2\pi f i} \right|}$$

且一致性阵列按照上面从 $P_x(f)$, $P_y(f)$ 和 $P_{xy}(f)$ 中计算得出。

在步骤 914、916 和 918，系统估算自动/交叉的实数三重积和复数三重积。估算过程包括两个主要阶段：阶的选择及实数和复数三重积计算。在步骤 914，使用下列方程式计算第三阶力矩的两个序列， $\{R_{3X}(\tau)\}$ 和 $\{R_{3Y}(\tau)\}$ 。

$$R_{3z}(\tau) = \frac{1}{M * N} \sum_{i=1}^M \sum_{t=s_1}^{s_2} z_i(t) z_i^2(t + \tau)$$

$z=X, Y$, 且 $\tau = -L, \dots, L$

其中， $s_1 = \max(1, 1 - \tau)$, $s_2 = \min(N, N - \tau)$, 且 L 远大于可能的 AR 过滤阶(如 50)。

在步骤 916，如下构成两个超级矩阵 T_X 和 T_Y 。

$$T_z = \begin{pmatrix} R_{3z}(-L) & R_{3z}(-L+1) & \dots & R_{3z}(0) \\ R_{3z}(-L-1) & R_{3z}(-L) & \dots & R_{3z}(-1) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ R_{3z}(-2L) & R_{3z}(-2L+1) & \dots & R_{3z}(-L) \end{pmatrix}$$

$z = X, Y$

从我们对双频谱阵列的 AR 过滤作出的假设中， $X_i(t)$ 和 $Y_i(t)$ 的双频谱阵列的 AR 过滤阶 O_X 和 O_Y 是超级矩阵 T_X 和 T_Y 的秩。因此，使用奇异值分解来选择 O_X 和 O_Y 。在已经获得阶之后，我们通过解下列线性系统的等式来获得双频谱阵列的 AR 过滤的系数：

$$\begin{pmatrix} R_{3z}(0) & R_{3z}(1) & \dots & R_{3z}(O_z) \\ R_{3z}(-1) & R_{3z}(0) & \dots & R_{3z}(O_z - 1) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ R_{3z}(-O_z) & R_{3z}(-O_z + 1) & \dots & R_{3z}(0) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ b_{1z} \\ \vdots \\ b_{O_z, z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta_z \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}$$

$z = X, Y$

其中，通过解线性系统的等式可以获得偏斜度(β_z)和系数($b_{1z}, \dots, b_{O_z, z}$), $z=X, Y$ 。

在步骤 918， $X_i(t)$ 和 $Y_i(t)$ 的平均自动/交叉复数三重积被计算为各偏斜度的三

重积的立方根, $(\beta_x \beta_y \beta_z)^{1/3}$, 除以 AR 过滤系数($H_z(f)$)的傅立叶变换的三重积, 即

$$BC(f_1, f_2) = (\beta_x \beta_y \beta_z)^{1/3} / (H_x(f_1) H_y(f_2) H_z^*(f_1+f_2))$$

$$H_z(f) = 1 + \sum_{i=1}^{O_z} b_{iz} e^{-j2\pi f i}$$

$$z = X, Y$$

且 $BR(f_1, f_2)$ 是平均的自动/交叉实数三重积:

$$BR(f_1, f_2) = P_x(f_1) P_y(f_2) P_z(f_1+f_2)$$

在获得平均的自动/交叉复数及实数三重积之后, 该系统在步骤 920 以与步骤 816、818、820 相同的方式计算双频谱密度、双相和双相关性阵列。在步骤 922, 该系统把所需双频谱阵列返回到数据计算单元 30。

神经刺激功效指标的计算

可通过使用从频谱阵列计算的特征和通过其他频域和时域方法来构建指标。在较佳实施例中, 这种指标被设计来量化与神经刺激器治疗响应有关的 EEG 变化。该指标的开发需要从想要用神经刺激器治疗的有特定病理情况的个体中获得治疗前的 EEG 数据的数据集, 连同记录前和记录中的神经刺激器状态以及对治疗状态和疗效的独立测定。

在本实施例的开发中, EEG 数据是从植入 DBS 刺激器的许多成年人抑郁性紊乱(MDD)或强迫性紊乱(OCD)患者中记录的。EEG 记录是在患者清醒且闭目时进行的。在 DBS 刺激前(基线记录)和多次开关刺激器循环后, 从电极对 A_1 - Fpz (左大脑半球)和 A_2 - Fpz (右大脑半球)中记录 EEG 数据。在每次记录时, 对象自己以从 1 到 10 的等级(即, 1 和 10 是代表最差和最好的状态)来报告他们的情绪, 以及他们的焦虑水平(1 是设定为完全不焦虑, 10 是设定为最焦虑)。情绪和焦虑评分是独立于 EEG 对对象状态的度量, 治疗(在此为神经刺激)引起的情绪变化是疗效的独立计量。为了增加情绪评估的动态范围, 在刺激器关闭时(常导致较差的情绪)和打开时(常导致情绪改善)都记录 EEG。对于每个通道 A_1 - Fpz 和 A_2 - Fpz , 进行上述的各种频谱阵列计算, 其中在对患者进行每次情绪和焦虑评估之前的时段中计算单独的阵列。对所有频率, 以 0.5Hz 分辨率使用没有非来源于人脑电波的 EEG 的前 30 秒中的各个 2 秒记录来计算平均 EEG 频谱阵

列。

在较佳实施例中，一特征被构建为在 2 个 EEG 通道（A₁-Fpz 和 A₂-Fpz）上平均的 α 频率范围(8-12Hz) 内的绝对功率。该特征--绝对 α 功率-如下进行计算：

$$\text{绝对}_\alpha\text{功率} = \frac{\left(\sum_{f=8}^{12} P(f)_{A1_FPz} + \sum_{f=8}^{12} P(f)_{A2_FPz} \right)}{2}$$

绝对功率对每个 EEG 通道在 α 频率区域内分别求和，而平均 α 功率则在 2 个通道上计算。绝对 α 功率与情绪评分的相关性是系统性相反的，所以 α 功率随着对象情绪评分的增加而下降。绝对 α 功率与情绪评分之间的个人线性相关性在统计学上是有显著意义的（R=-0.821, p=0.012）。

尽管较佳实施例中使用了两个通道的 EEG 数据，但是另外的实施例中可包括来自一个或多个通道的数据。另外，生物系统在某种程度上是变化的，所以不同的频率范围在某种程度上可提供等价的性能。同样，也可以使用其他频率范围。

在较佳实施例中，从功率频谱阵列中计算的另一种特征是在左右大脑半球之间在 α 频率范围(8Hz \leq f \leq 12Hz)中绝对功率的差异。该特征-绝对 α 的不对称性或大脑半球之间的差异性计算如下：

$$\text{绝对}_\alpha\text{不对称性} = \sum_{f=8}^{12} P(f)_{A1_FPz} - \sum_{f=8}^{12} P(f)_{A2_FPz}$$

基于分析，确定患者的绝对 α 不对称性与情绪评分存在相关性。计算双侧差异的另一种手段是相对功率的不对称性。把左右通道的绝对 α 功率除以它们在感兴趣频率范围（在此情形中为 0.5-20Hz）上各自的总功率，将数据对在总体 EEG 功率级中的变化归一化，并提高与情绪评分的相关性。每个通道的归一化的 α 功率被称为相对 α 功率，且左右相对 α 功率之间的差异是相对 α 的不对称性。该参数被计算为左大脑半球的相对 α 功率（即，从 EEG 通道 A₁-Fpz 计算得到）减去右大脑半球的相对 α 功率（即，从 EEG 通道 A₂-Fpz 中计算得到）。

$$\text{相对}_\alpha\text{不对称性} = \left(\frac{\sum_{f=8}^{12} P(f)_{A1_FPz}}{\sum_{f=0.5}^{20} P(f)_{A1_FPz}} \right) - \left(\frac{\sum_{f=8}^{12} P(f)_{A2_FPz}}{\sum_{f=0.5}^{20} P(f)_{A2_FPz}} \right)$$

相对 α 功率与情绪评分在左右大脑半球间差异的相关性是系统性正向的，所以在个体感觉较好时头部左侧的相对 α 功率相对于头部右侧的相对 α 功率增加。相对 α 的不对称性与相应 MDD 情绪评分之间的个人线性相关性(R)是 0.838 ($p<0.001$)。在 MDD 和 OCD 患者组成的组合人群中，相对 α 不对称性变化与情绪评分的相关性 $R=0.766$ ，并与疾病病因学无关。进一步的发现是相对 α 不对称性变化与同时期内的焦虑评分变化是负相关的($R= -0.605, p<0.02$)；这种关系在个体和病因学 (MDD 和 OCD) 之间也是一致的。此外，尽管较佳实施例中使用了两个通道的 EEG 数据，但是其它实施例中可包括来自一个或多个通道的数据。另外，生物系统在某种程度上是变化的，所以不同的频率范围在某种程度上可提供等价的性能。同样，也可以使用其他频率范围。

指标常被指定为具有线性方程式的形式。本领域技术人员容易理解可以使用其他形式，诸如非线性方程式或神经网络。在较佳实施例中，该指标有以下通式

$$\text{指标} = c_0 + \sum_{i=1}^p c_i F_i$$

其中 c_0 是常数， $\{F_i, i=1,2, \dots, p\}$ 是一组特征， $\{C_i, i=1,2, \dots, p\}$ 是一组与特征对应的系数， p 是特征的数量。

用来追踪神经刺激影响情绪变化的功效的指标可计算为：

$$\begin{aligned} \text{指标}_{\text{Mood}_1} &= c_0 + c_1 F_1 \\ c_0 &= \frac{100 \max(F_1)}{(\max(F_1) - \min(F_1))} = \frac{100}{\left(1 - \frac{\min(F_1)}{\max(F_1)}\right)} \\ c_1 &= \frac{100 - c_0}{\min(F_1)} = \frac{-100}{(\max(F_1) - \min(F_1))} \end{aligned}$$

$F_1 = \text{绝对}_\alpha \text{功率}$

其中，定义 c_0 和 c_1 ，使得随着功效增强而下降（负相关）的特征 F_1 （例如绝对 α 功率）的指标 Mood_1 范围在 0（功效最差状态）到 100（功效最佳状态）之间。基于用来导出本示例的数据库， $\min(F_1)=122.9$ 且 $\max(F_1)=191.9$ ，导致 $c_0=278.12$ 和 $c_1=-1.45$ 。 α 功率与情绪评分的高相关性($R= -0.821, p=0.012$)表示指标 Mood_1 是情绪状态的敏感指标。

量化影响情绪变化的神经刺激的功绩的另一个指标可以使用相对 α 不对称性来计算为：

$$\begin{aligned} \text{指标}_{Mood_2} &= c_0 + c_1 F_1 \\ c_0 &= \frac{-100 \min(F_1)}{(\max(F_1) - \min(F_1))} = \frac{100}{\left(1 - \frac{\max(F_1)}{\min(F_1)}\right)} \\ c_1 &= \frac{100 - c_0}{\max(F_1)} = \frac{100}{(\max(F_1) - \min(F_1))} \end{aligned}$$

$F_1 = \text{相对}_\alpha \text{不对称性}$

再一次，定义 c_0 和 c_1 ，使得随着功绩增强而增强（正相关）的特征 F_1 （例如相对 α 不对称性）的指标 $Mood_2$ 范围在 0（功绩最差状态）到 100（功绩最佳状态）之间。基于导出这些结果的数据组， $\min(F_1) = -0.048$ 且 $\max(F_1) = 0.068$ ，从而 $c_0 = 41.379$ 和 $c_1 = 862.069$ 。相对 α 功率在大脑半球之间的差异与情绪评分的高相关性表明指标 $Mood_2$ 是情绪状态的敏感指标。注意，常数 c_0 和 c_1 在两个实施例中的不同形式是由于 F_1 和情绪评分之间相关性符号（正相关与负相关）。应当在单一特征的情况下， c_0 和 c_1 的值只是简单的比例系数；如果 $c_0 = 0$ 且 $c_1 = 1$ ，则组成单一特征的指标值只是特征值本身。包括多个特征的各种指标也可以使用与以上方程式相同的通式来实现。尽管前述内容特定于源自大脑半球之间 EEG 通道的指标，但是也可以从一个或多个单侧 EEG 通道以及其它双侧 EEG 通道中计算特征。指标也可以结合单侧和双侧特性来构建。

也可使用从不同频带中计算的特征。例如，在初步开发过程中，可以确定从任一大脑半球计算的 θ 波段(4-8Hz)中的相对功率与患者情绪评分之间是负相关的。因此，可使用 $F_1 = \text{相对}\theta \text{功率}$ ， $\min(F_1) = 0.005$ 和 $\max(F_1) = 0.310$ 来计算情绪评分的另一指标，产生

$$\begin{aligned} \text{指标}_{Mood_3} &= c_0 + c_1 F_1 \\ c_0 &= \frac{100}{\left(1 - \frac{\min(F_1)}{\max(F_1)}\right)} = 101.639 \\ c_1 &= \frac{100 - c_0}{\min(F_1)} = -327.800 \end{aligned}$$

$$F_1 = \text{相对}_\theta\text{功率} = \left(\frac{\sum_{f=4}^8 P(f)_{AI_FPz}}{\sum_{f=0.5}^{20} P(f)_{AI_FPz}} \right)$$

尽管本文讨论的内容专用于源自功率频谱阵列的指标，但它并不限于该方法。可从双频谱阵列（即，双频谱，复数三重积，实数三重积，双相和双相关性，都用于自动和交叉模式）以及交叉频谱和相关性阵列中的各个频率区域中计算特性。其他方法也可用来导出各种特征，例如，中值，标准偏差和方差，百分位，在特定频率限定区域内的绝对功率，相对功率（在特定频率限定区域内的绝对功率与总功率的百分比），神经网络，分数频谱分析，源自诸如熵和复杂性的信息理论的各种方法，以及本领域技术人员众所周知的其他统计学方法。各特征还可以源自诸如模式或模板匹配的各种时域方法。各特性也可以将一段时间内特定病情的出现或消失量化，或者将特定时间段内特定病情所达到的程度（如，在近期内功率或双频谱阵列的特定频带中的功率小于阈值的时间的百分比）量化。特定病情或信号类型的检测指标也可用作只有两个或更多离散状态的特征或指标。

所计算的指标或特征反映了患者的神经或心理状况；因此，这些指标可用来预测患者对治疗的反应。在所述实施例中，相对 α 不对称性（即基于治疗前数据计算的）的基线值是患者对治疗作出反应的可能性的指示。相对 α 不对称性的量值是对治疗的反应度的预测。

所计算的指标或特征反映了患者的神经或心理状况。在所述实施例中，各个指标 $Mood_i (i=1,2,3)$ 是患者情绪的由情绪评分进行量化的指标。因此本发明也可以通过调节治疗参数使得指标 $Mood_i$ 增加到最大值来优化特定的治疗方式。在神经刺激(DBS 和 VNS)的情形中，治疗参数包括刺激信号的振幅、频率、极性和脉宽，以及所选定刺激电极的子集。对于其他治疗方式，治疗参数可包括剂量（药理学治疗），刺激电压（ECT）和场强(TMS)。

本发明的系统和方法监控神经刺激的疗效。由于本发明监控治疗产生的神经系统活性的变化，该发明不依赖于特定的治疗方式。因此，本发明也可用来监控其他治疗方式的疗效，包括但不限于药理学治疗、电休克治疗和跨颅磁刺激。

改善敏感性和特异性的测试方法

本发明的敏感性和特异性可以通过使用差动测试方法来加强。差动测试方法使用 2 次或更多次连续评估，并分析各个评估之间测试度量值的变化和每次评估的实际值的变化。各个评估通常在不同情况下进行，例如在睡眠时或在诸如精神任务的压力影响下；这些情况与基线评估进行对比。在差动测试方法中，痴呆、抑郁、OCD 和其他神经紊乱的对象与正常个体在 EEG 反应上不同。本说明书将描述多个可用于提高所得指标表现的差动测试方法。测试度量最好是源于 EEG 频谱阵列的指标以及其他参数，并在此被定义为 INDEX（指标）。

一种差动测试方法采用刺激器开关时对象反应的变化。首先电极被施加到对象身上，该对象被要求静坐，眼睛或开或闭。在神经刺激器 60 关闭时进行基线评估，其中 DAU 20 获取一部分 EEG 并将其传输到 DCU 30 进行分析。通常，几分钟的几部分被用于计算 INDEX 值。INDEX 的第一个值（定义为 INDEX_{刺激_关闭}）由 DCU 30 从 EEG 部分计算。随后神经刺激器 60 打开，DCU 20 获得 EEG 的第二部分并将其传输到 DCU 30 进行分析。INDEX 的第二个值（定义为 INDEX_{刺激_打开}）由 DCU 30 从在第二个评估期间获得的 EEG 计算。后一评估时段可以是神经刺激器 60 打开时，也可以是打开一段时间后关闭时。计算 INDEX 数值的一个组成部分是对获得数据检查非源自脑中电波并移除测得的非源自脑中电波部分，或将获得数据中的非源自脑中电波部分从分析中去除。在这两次评估中获得的 INDEX 数值之间的差值，INDEX_{刺激_打开} - INDEX_{刺激_关闭}，构成可用于对疗效量化的指标。例如，通过比较刺激器从基线（刺激器关闭）到打开或打开后再关闭的后续时段的相对 α 不对称性的变化，可以改善相对 α 不对称性与情绪评分之间的相关性。MDD 的相对 α 不对称性的变化与同时期的情绪评分变化之间有很强的相关性（ $R=0.872$, $p<0.001$ ）。这种关系与刺激模式（双极刺激，单极刺激和刺激器关闭）无关。这种差动方法可通过比较神经刺激器在不同控制设置上的 INDEX 值来扩展，这些设置例如：不同刺激信号频率（重复速度），脉宽，脉冲振幅和负载周期，导线选择，和刺激器信号极性。

另一种测试方法计算从对象睁眼时获得的 EEG 中计算的首个 INDEX 值与对象闭眼时获得的 EEG 中计算的第二个 INDEX 之间的差异。在任何一种估算中，神经刺激器 60 可以打开或关闭。电极 15 首先施加到建议静坐且眼睛睁开的对象。DAU 20 获得一部分 EEG 并传输到 DCU 30 进行分析。通常，数分钟的几部分被用于计算 INDEX 值。该对象随后被建议静坐且眼睛闭合，DAU 20 获得第二部分 EEG 并传输到 DCU 30 进行分析。DCU 30 计算获得数据的第一时段和第二

时段的 INDEX 值，称为 $INDEX_{\text{眼-开}}$ 和 $INDEX_{\text{眼-闭}}$ 。计算 INDEX 数值的一个组成部分是从获得数据检查非源自脑中电波并移除所测得的非源自脑中电波部分或将获得数据中非源自脑中电波部分从分析中除去。 $INDEX_{\text{眼-开}}$ 和 $INDEX_{\text{眼-闭}}$ 之间的数值差异构成可用于对疗效量化的指标。

第三种差动测试方法计算从放松状态的对象获得的 EEG 中计算的第一个 INDEX 值与该对象进行心理计算任务时获得的 EEG 所计算的第二个 INDEX 之间的差异。在任何一种估算中，神经刺激器 60 可以打开或关闭。在两个记录时段中，可要求对象保持睁开他/她的眼睛。或者，也可要求对象在两个记录时段内保持闭合他/她的眼睛，但是这会限制可选择的心理计算任务。心理计算任务可以是任何简单任务或者任务组，这些任务可提供足够难度但要足够普遍，不需要测试人群有特殊的训练或特殊的教育水平。任务的两个例子是数字的加法和减法心算，如需要结算支票簿或从 100 向后减 3 计数，以及计算两个日期之间的天数。电极 15 首先施加到对象身上，该对象被建议安静端坐。DAU 20 获得一部分 EEG 并传输到 DCU 30 进行分析。再一次，数分钟的几部分用于计算 INDEX 值。随后给予该对象心理任务并要求完成之。在心算期间，DAU 20 获得第二部分 EEG。获得数据随后传输到 DCU 30 进行分析。DCU 30 计算获得数据的第一时段和第二时段的 INDEX 值，称为 $INDEX_{\text{基线}}$ 和 $INDEX_{\text{任务}}$ 。在 $INDEX_{\text{基线}}$ 和 $INDEX_{\text{任务}}$ 数值差构成可用于量化疗效的指标。

神经刺激器参数的自动调节来获得最大疗效

在不使用神经刺激器时，可以通过计算疗效 Index 来评估 EEG 状态的基线测定。该值可以与在各种神经刺激器参数（设定值）计算的 Index 进行比较。最大疗效及最佳的神经刺激器参数将对应于使相应 Index 值与基线 Index 值之间的差异最大的情况。由于 Index 值是神经刺激器功效的单变量测定，因此控制信号可从 DCU 30 提供给神经刺激器 60。该控制信号可用于控制各个神经刺激器参数。神经刺激器设置的各种组合可由 DCU 30 自动选择，并计算每个设置的指标值。最佳的神经刺激器参数可确定为与基线（神经刺激器关闭）指标值之间差异最大的指标值。然后 DCU 30 可命令神经刺激器使用确定为最佳的参数来设置。

通常，神经刺激器具有可常常以连续方式调节的 4 个或更多参数。因此，参数组合的数量很大。当还在寻找局部的最大指标值（假定最大治疗功效用最大功效 INDEX 值获取）时，可以使用各种策略来减少检测的参数组合的数量。例

如，所有参数可以在一开始设定为标称值，然后一个参数在其范围内进行调整。DCU 30 会记录产生与基线差异最大的 INDEX 的参数值。对所有参数都会重复该过程。在该过程结束时，神经刺激器 60 通过 DCU 30 将每个参数设定到最佳设置。在指标的另一实施例中，可要求产生局部的指标最小值的设置。本发明使用神经刺激作为治疗。但是，本发明可以应用于其他治疗，诸如给予药理学制剂、电休克治疗和跨颅磁刺激。在前一情形中，制剂、剂量或用药方法可以变化；在后两种情形中，可以调整电击的参数。

虽然本发明已参照其较佳实施例进行了描述，但对于本领域技术人员而言可以进行各种改变和调整。所有的改变和调整都落入本文所附权利要求的范围内。

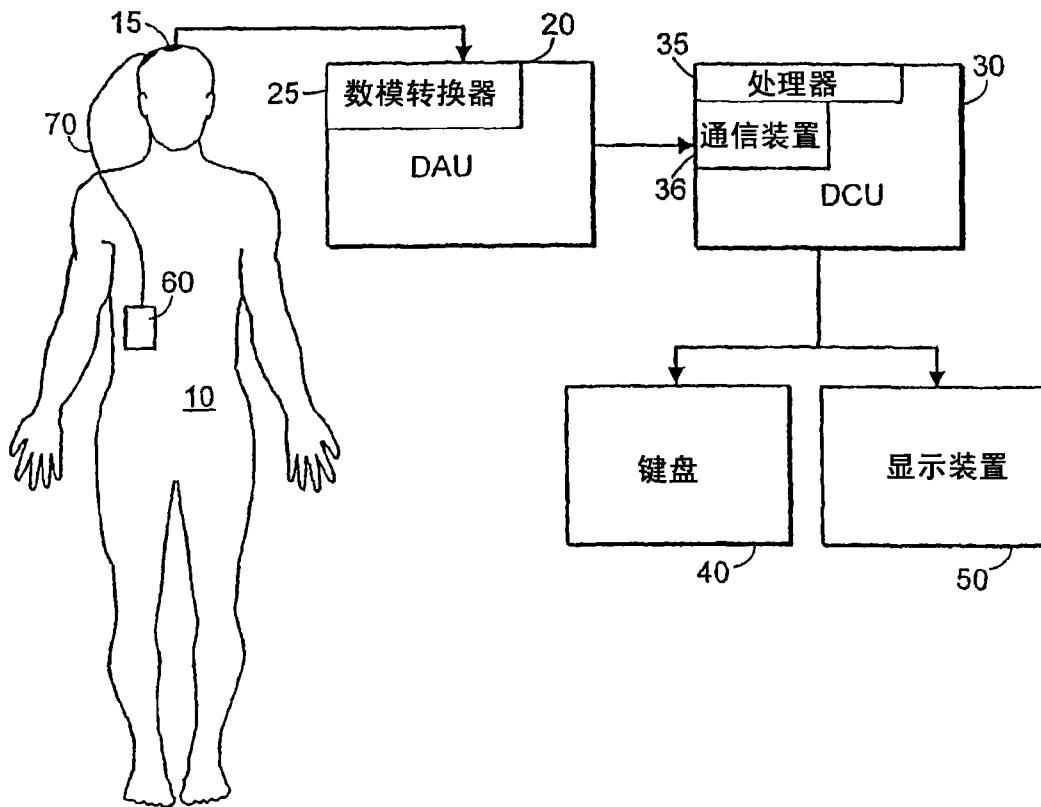


图 1

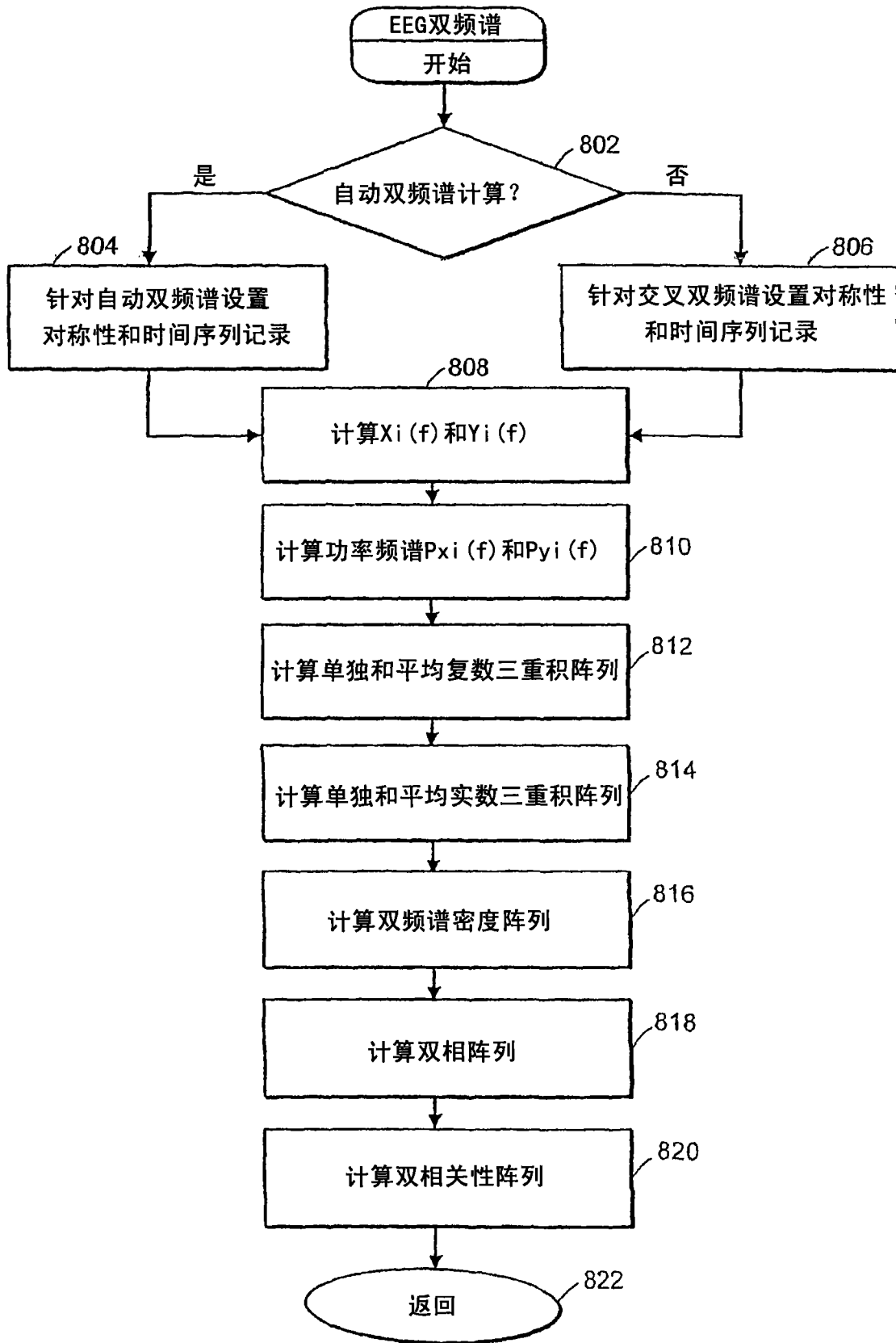


图 2

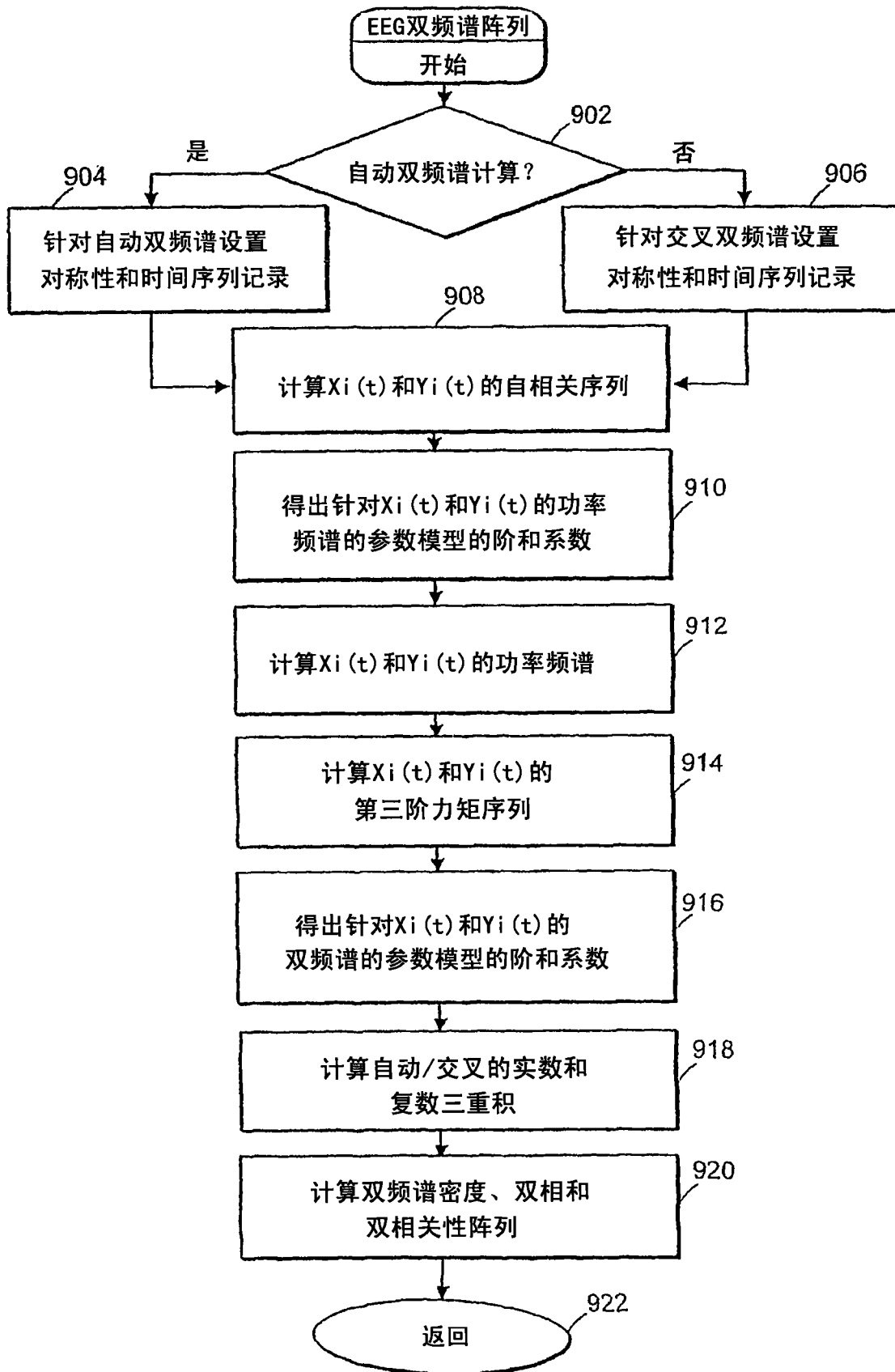


图 3