

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61B 5/00 (2006.01)  
A61B 5/02 (2006.01)  
A61B 5/04 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780022870.7

[43] 公开日 2009年7月8日

[11] 公开号 CN 101478912A

[22] 申请日 2007.6.21  
 [21] 申请号 200780022870.7  
 [30] 优先权  
     [32] 2006.6.21 [33] US [31] 60/815,373  
 [86] 国际申请 PCT/US2007/071789 2007.6.21  
 [87] 国际公布 WO2007/149985 英 2007.12.27  
 [85] 进入国家阶段日期 2008.12.19  
 [71] 申请人 莱克西克医疗技术有限公司  
     地址 美国乔治亚州  
 [72] 发明人 史蒂文·M·斯奈德  
     詹姆斯·D·福尔克

[74] 专利代理机构 上海市华诚律师事务所  
 代理人 傅强国 涂勇

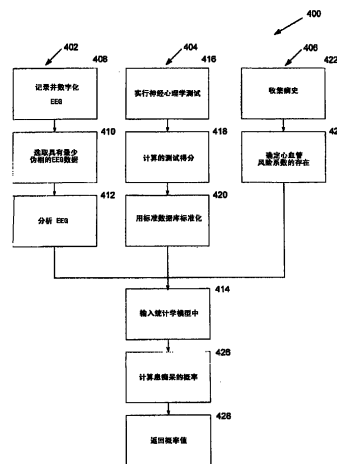
权利要求书 3 页 说明书 22 页 附图 4 页

## [54] 发明名称

评估痴呆与痴呆型紊乱

## [57] 摘要

本发明的实施方式通过结合使用脑电图 (EEG)、神经心理学或认知测试数据、以及心血管风险因素数据, 可提供用于分析和评估痴呆及痴呆型紊乱的系统和方法。 本发明的实施方式可以提供用于早期检测痴呆、以及其他痴呆型紊乱的系统和方法, 该痴呆包括阿尔茨海默氏病 (AD)、血管性痴呆 (VAD)、混合痴呆 (AD 和 VAD)、MCI。 相对于常规的系统和方法, 本发明的实施方式可提供如下改进中的一些或全部, 包括: (1) 提高灵敏度、特异性、以及总精度; (2) 检测 AD、VAD 和混合痴呆; 以及 (3) 除了检测从中度痴呆到严重痴呆以外, 还可精确地检测轻微痴呆以及轻微认知损伤的一些情况。



1. 一种用于分析个体患痴呆型紊乱的方法，包括：

接收与个体相关的多个脑电图数据；

接收与个体相关的多个心血管风险因素数据；

接收与个体相关的多个认知数据；

至少部分地基于脑电图数据、心血管风险因素数据、以及认知数据中的一部分，确定所述个体是否具有患痴呆型紊乱的风险的指示值。

2. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述多个脑电图数据可以包括下组中的至少一种：在用于所述个体的 T5 电极位置点处获取的脑电图数据、在所述个体的眼睛睁开状态下收集的脑电图数据、在所述个体的眼睛闭合状态下收集的脑电图数据、或在所述个体的眼睛睁开和闭合时收集的脑电图数据的组合。

3. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述脑电图数据中的至少一部分使用如下至少一种方法处理：分形维数方法、或数盒子法。

4. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述多个心血管风险因素数据可以包括任何显示出与如下至少一种病史相关的使所述个体最终患心血管疾病的较高概率的因素：中风、短暂性缺血性发作、心肌梗塞、酗酒、动脉旁路手术、动脉堵塞、高血压、高胆固醇、糖尿病、未经治疗的糖尿病、慢性阻塞性肺病、肺气肿、戒烟、超重、男性、以及非婚状态（寡居、离异、或单身）。

5. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述多个认知数据可以包括下组中的至少一种：与所述个体相关的 ADAS-Cog 测试得分、与对所述个体进行的 ADAS-Cog 测试相关的数据、与所述个体的记忆力相关的数据、与所述个体的行为相关的数据、或与所述个体的语言能力相关的数据。

6. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述痴呆型紊乱可以包括下组中的至少一种：阿尔茨海默氏病（AD）、血管性痴呆（VAD）、混合痴呆（AD 和 VAD）、或轻微认知损伤（MCI）。

7. 如权利要求1所述的方法，其特征在于，所述方法还包括：

接收多个与所述个体相关的其他健康数据；并且

至少部分地基于脑电图数据、心血管风险因素数据、认知数据、以及其他健康数据，

确定所述个体是否具有患痴呆型紊乱的风险的指示值。

8. 如权利要求 7 所述的方法,其特征在於,所述其他健康数据包括下组中的至少一种:所述个体的病史、由调查表中收集的健康数据、脑显像数据、或遗传试验数据。

9. 一种用于分析个体患痴呆型紊乱的系统,包括:

数据收集模块,其适用于:

接收多个与个体相关的脑电图数据;

接收多个与个体相关的心血管风险因素数据;

接收多个与个体相关的认知数据;以及

报告生成模块,其适用于:

至少部分地基于脑电图数据、心血管风险因素数据、以及认知数据中的一部分,确定所述个体是否具有患痴呆型紊乱的风险的指示值。

10. 如权利要求 9 所述的系统,其特征在於,所述数据收集模块还适用于接收多个与个体相关的其他健康数据;并且所述报告生成模块还适用于至少部分地基于脑电图数据、心血管风险因素数据、认知数据、以及其他健康数据中的一部分来确定所述个体是否具有患痴呆型紊乱的风险的指示值。

11. 如权利要求 9 所述的系统,其特征在於,所述数据收集模块还适用于输出包含与受试者工作特性(ROC)曲线相对的概率的指示值,所述曲线包含与临床数据库相关的数据。

12. 如权利要求 9 所述的系统,其特征在於,所述数据收集模块还适用于归一化部分或全部所述脑电图数据。

13. 如权利要求 9 所述的系统,其特征在於,所述数据收集模块还适用于对部分或全部所述脑电图数据实施平均方法。

14. 如权利要求 9 所述的系统,其特征在於,所述数据收集模块还适用于对部分或全部所述脑电图数据实施分形维数方法。

15. 如权利要求 9 所述的系统,其特征在於,所述数据收集模块还适用于对部分或全部所述脑电图数据实施数盒子法。

16. 如权利要求 9 所述的系统,其特征在於,所述数据收集模块还适用于对部分或全

部所述脑电图数据实施逻辑回归模型。

17. 如权利要求 9 所述的系统，其特征在于，所述数据收集模块还适用于对部分或全部所述认知数据实施逻辑回归模型。

18. 如权利要求 9 所述的系统，其特征在于，所述数据收集模块还适用于使用标准数据库来标准化部分或全部所述认知数据。

19. 如权利要求 9 所述的系统，其特征在于，所述数据收集模块还适用于对部分或全部所述心血管风险因素数据实施逻辑回归模型。

20. 一种用于分析个体患痴呆型紊乱的系统，包括：

至少一个数据收集器，其适用于：

接收多个与个体相关的脑电图数据；

接收多个与个体相关的心血管风险因素数据

接收多个与个体相关的认知数据；

至少一个处理器，其适用于：

至少部分地基于所述脑电图数据、所述心血管风险因素数据、以及所述认知数据中的一部分，确定所述个体是否具有患痴呆型紊乱的风险的指示值；以及

至少一个输出设备，其适用于：

输出所述个体是否具有患痴呆型紊乱的风险的指标。

21. 如权利要求 20 所述的系统，其特征在于，所述多个脑电图数据可以包括下组中的至少一种：在用于所述个体的 T5 电极位置点处获取的脑电图数据、在所述个体的眼睛睁开状态下收集的脑电图数据、在所述个体的眼睛闭合状态下收集的脑电图数据、或在所述个体的眼睛睁开和闭合时收集的脑电图数据的组合；

其中所述多个心血管风险因素数据可以包括任何显示出与如下至少一种病史相关的使所述个体最终患心血管疾病的较高概率的因素：中风、短暂性缺血性发作、心肌梗塞、酗酒、动脉旁路手术、动脉堵塞、高血压、高胆固醇、糖尿病、未经治疗的糖尿病、慢性阻塞性肺病、肺气肿、戒酒、超重、男性、以及非婚状态（寡居、离异、或单身）；以及

其中所述多个认知数据可以包括下组中的至少一种：与所述个体相关的 ADAS-Cog 测试得分、与对所述个体进行的 ADAS-Cog 测试相关的数据、与所述个体的记忆力相关的数据、与所述个体的行为相关的数据、或与所述个体的语言能力相关的数据。

## 评估痴呆与痴呆型紊乱

本申请要求 2006 年 6 月 21 日提交的主题为“用于分析和评估痴呆的系统及方法”的美国临时申请序列号 No. 60/815,373 的优先权，在此将其内容并入本文中以作参考。

### 技术领域

本发明涉及生物学紊乱的检测。更特别的，本发明涉及用于分析和评估痴呆与痴呆型紊乱的系统及方法。

### 背景技术

美国技术评估委员会估计多达 6.8 百万的美国人患有从轻微到严重的痴呆。根据阿尔茨海默氏（Alzheimer）协会可知，约 4.5 百万（或约三分之二）的痴呆病人尤其受阿尔茨海默氏病（AD）的折磨。血管性痴呆（VAD）是第二种最常见的痴呆模式，占有比例为病例中的约十分之一~三分之一。因此，如果每个潜在的病人平均扫描或进行其他检查一次，那么估算的潜在的诊疗市场可高达 14 亿美元。

通过一些评估，该估算市场甚至可以是更大的。当一些病征评估需要单独扫描时，跟踪病人的治疗会需要多次扫描。

引起痴呆的一个主要风险因素是衰老。可以对所有年龄在 50 岁以上的成人规定固定的病征评估比如每年的筛选，这将产生约 77 百万的美国人市场（根据 2000 年人口普查估算）。随着美国人预期寿命的不断提高以及婴儿出生高峰一代的衰老，预期患痴呆的人数相应地增加。例如，一种估算提出，到 2040 年，仅患有阿尔茨海默氏病的人数就将超过约 6 百万。

已经存在一些已公开的关于用于检测 AD 的线性及非线性的脑电图（EEG）诊断方法以及该方法在诊断 AD 时的相对精度的研究。这些研究的例子有 Jeong（2002）和 Jeong（2004）。例如，使用常规的线性型诊断方法，已经观察到相对于普通控制来说，其对 AD 的总的诊断精确度为约 80%（Jeong，2004），对 VAD 的检测具有更低报道的约 65%的精确度（Renna 等，2003）。典型地，诊断精确度对严重的 AD 病例来说是相对更高的，并且精确度在中度以及轻微程度的 AD 病例中降低。使用非线性型复杂度测定，在先研究已经分析了患有 AD 的病人的 EEG 并报道了约 70%的检测精确度（Jeong，2002）。至少一

个研究已经研究了患有 VAD 病症的 EEG 的非线性型特征的使用 (Jeong, 2001)。

至少两个美国专利 No.5,230,346 和 No.5,309,923 涉及使用非线性型技术以外的线性型 EEG 方法评估 AD 和多梗塞痴呆 (VAD 的常见形式)。这些专利所述的线性型方法包括光谱比值和相干性测定。这些专利中的各个均涉及用以对准并定位作为各种病变征兆的脑损害的初级测量的应用。美国专利 No.5,230,346 通过交叉证实 (cross-validation) 公开了具有 79% 的估算灵敏度和 74% 的特异性的诊断精确度。

因此, 人们需要用于分析和评估痴呆与痴呆型紊乱的系统及方法。

人们进一步需要使用非线性型数据和分析用于分析和评估痴呆与痴呆型紊乱的系统及方法。

### 发明内容

本发明的实施方式通过整合脑电图 (EEG) 的应用、神经心理学测试、以及心血管风险因素可提供用于分析和评估痴呆及痴呆型紊乱的系统和方法。本发明的实施方式可以提供用于相对早期检测痴呆及痴呆型紊乱的系统和方法, 该痴呆包括阿尔茨海默氏病 (AD)、血管痴呆 (VAD)、混合痴呆 (AD 和 VAD)、以及轻微认知损伤 (MCI)。相对于常规的系统和方法, 本发明的实施方式可提供如下改进中的一些或全部, 包括: (1) 提高灵敏度、特异性、以及总精度; (2) 检测 AD、VAD 和混合痴呆及其他痴呆型紊乱; 以及 (3) 除了检测从中度痴呆到严重痴呆以及其他痴呆型紊乱外, 还可精确地检测轻微痴呆以及轻微认知损伤的一些情况。本发明的实施方式可以利用并非是线性分析的 EEG 数据的非线性型分析, 从而将非线性型 EEG 数据分析的结果与神经心理学测试或认知测试以及心血管风险因素的测定进行统计学地结合。与常规系统和方法中使用的线性型 EEG 测定相比, 该实施方式可提供更可靠的预测信息。

在一个实施方式中, 本发明的实施方式可以利用各种统计法, 例如逻辑回归, 以将非线性型 EEG 结果与神经心理学测试的结果, 比如 ADAS-Cog、阿尔茨海默氏病评估标度的认知部、以及至少基于病史和/或 MRI/CT (核磁共振成像/计算机断层显像) 结果的心血管风险因素整合在一起。整合的综合测试的使用导致根据本发明的实施方式的诊断工具能够提供一种可能, 即诊断出特定主体正经历痴呆的发展阶段的早期。

在本发明的实施方式的一个方面, 结果或输出结果可用临床数据库进行交叉验证。在一个实施例中, 与传统方法中获得的 79% 灵敏度和 74% 特异性相比, 对 AD 和 VAD 的灵敏度可以提高到约 87% 并且特异性可以提高到约 93%。

在本发明的实施方式的另一方面，能确定非线性型测定的 EEG 数据的复杂度测定法可以被实施。与其他算法相比，这类算法可利用更少的连续的 EEG 数据点（更少的去伪相时间点（epochs））。该实施方式可收集如单电极位置点一样少的数据，从而允许相对更快的电极施加以及相对便宜的 EEG 设备的使用，从而降低成本并增加效率。

在一个实施方式中，可以提供一种用于分析个体的痴呆型紊乱的方法。该方法可以包括接收多个与个体相关的脑电图数据。此外，该方法可以包括接收多个与个体相关的心血管风险因素数据。此外，该方法可以包括接收多个与个体相关的认知数据。此外，该方法可以包括至少部分基于脑电图数据、心血管风险因素数据、和认知数据中的一部分确定个体是否处于患痴呆型紊乱的风险中的指示值。

在该实施方式中的一个方面，多个脑电图数据可以包括下组中的至少一种：在用于个体的 T5 电极位置点处获取的脑电图数据、在个体的眼睛睁开状态下收集的脑电图数据、在个体的眼睛闭合状态时收集的脑电图数据、或在个体的眼睛睁开和闭合时收集的脑电图数据的组合。

在该实施方式的另一方面，脑电图数据中的至少一部分使用下组中的至少一种进行处理：分形维数方法、或数盒子法。

在该实施方式的另一方面，多个心血管风险因素数据可以包括任何显示出与如下至少一种病史相关的使个体最终患心血管疾病的较高概率的因素：中风、短暂性缺血性发作、心肌梗塞、酗酒、动脉旁路手术、动脉堵塞、高血压、高胆固醇、糖尿病、未经治疗的糖尿病、慢性阻塞性肺病、肺气肿、戒酒、超重、男性、以及非婚状态（寡居、离异、或单身）。

在该实施方式的另一方面，多个认知数据可以包括下组中的至少一种：与个体相关的 ADAS-Cog 测试得分、与对个体进行的 ADAS-Cog 测试相关的数据、与个体的记忆力相关的数据、与个体的行为相关的数据、或与个体的语言能力相关的数据。

在该实施方式的另一方面，痴呆型紊乱可以包括下组中的至少一种：阿尔茨海默氏病（AD）、血管性痴呆（VAD）、混合痴呆（AD 和 VAD）、或轻微认知损伤（MCI）。

在该实施方式的另一方面，该方法可以包括接收多个与个体相关的其他健康数据、和至少部分基于脑电图数据、心血管风险因素数据、认知数据中的一部分的其他健康数据、以及确定个体是否显示出患痴呆型紊乱的风险的其他健康数据，其中其他健康数据可以包括下组中的至少一种：个体的病史、由调查表中收集的健康数据、脑显像数据、或遗传性试验数据。

在本发明的另一实施方式中，可以提供一种用于分析个体的痴呆型紊乱的系统。该系统可以包括适用于接收多个与个体相关的脑电图数据的数据收集模块。该数据收集模块可以进一步适用于接收多个与个体相关的心血管风险因素数据。此外，该数据收集模块可以进一步适用于接收多个与个体相关的认知数据。该系统还可以包括报告生成模块，其适用于至少部分基于脑电图数据、心血管风险因素数据、和认知数据中的一部分来确定个体是否处于患痴呆型紊乱的风险中的指示值。

在该实施方式的一个方面，该数据收集模块进一步适用于接收多个与个体相关的其他健康数据；并且报告生成模块进一步适用于至少部分基于脑电图数据、心血管风险因素数据、认知数据、以及其他健康数据中的一部分来确定个体是否处于患痴呆型紊乱的风险中的指示值。

在该实施方式的另一方面，该数据收集模块进一步适用于输出包含与受试者工作特性（ROC）曲线相对的概率的指示值，该曲线包含与临床数据库相关的数据。

在该实施方式的另一方面，该数据收集模块进一步适用于归一化脑电图数据中的一些或全部。

在该实施方式的另一方面，该数据收集模块进一步适用于对脑电图数据中的一些或全部实施平均方法。

在该实施方式的另一方面，该数据收集模块进一步适用于对脑电图数据中的一些或全部实施分形维数方法。

在该实施方式的另一方面，该数据收集模块进一步适用于对脑电图数据中的一些或全部实施数盒子法。

在该实施方式的另一方面，该数据收集模块进一步适用于对认知数据中的一些或全部实施逻辑回归模型。

在该实施方式的另一方面，该数据收集模块进一步适用于使用标准数据库标准化认知数据中的一些或全部。

在该实施方式的另一方面，该数据收集模块进一步适用于对心血管风险因素数据中的一些或全部实施逻辑回归模型。

在本发明的另一实施方式中，还可以提供另一种用于分析个体的痴呆型紊乱的系统。该系统可以包括至少一个适用于接收多个与个体相关的脑电图数据的数据收集器。此外，该数据收集器可以适用于接收多个与个体相关的心血管风险因素数据。此外，该数据收集器可以适用于接收多个与个体相关的认知数据。该系统还可以包括至少一个处理器，其适

用于至少部分基于脑电图数据、心血管风险因素数据、和认知数据中的一部分来确定个体是否处于患痴呆型紊乱的风险中的指示值。此外，该系统可以包括至少一个输出装置，其适用于输出个体是否处于患痴呆型紊乱的风险中的指示值。

在该实施方式中的一个方面，多个脑电图数据可以包括下组中的至少一种：在用于个体的 T5 电极位置点处获取的脑电图数据、在个体的眼睛睁开状态下收集的脑电图数据、在个体的眼睛闭合状态下收集的脑电图数据、或在个体的眼睛睁开和闭合时收集的脑电图数据的组合；其中多个心血管风险因素数据可以包括任何显示出与如下至少一种病史相关的使个体最终患心血管疾病的较高概率的因素：中风、短暂性缺血性发作、心肌梗塞、酗酒、动脉旁路手术、动脉堵塞、高血压、高胆固醇、糖尿病、未经治疗的糖尿病、慢性阻塞性肺病、肺气肿、戒酒、超重、男性、以及非婚状态（寡居、离异、或单身）；以及其中多个认知数据可以包括下组中的至少一种：与个体相关的 ADAS-Cog 测试得分、与对个体进行的 ADAS-Cog 测试相关的数据、与个体的记忆力相关的数据、与个体的行为相关的数据、或与个体的语言能力相关的数据。

就该文本的其余部分来说，根据本发明的各种实施方式的其他系统和工艺将变得显而易见。

### 附图说明

结合如下附图可更好地理解本发明的实施方式。

图 1 所示为根据本发明的实施方式的系统。

图 2 所示为使用本发明的实施方式获得的用于比较痴呆主体和正常主体的诊断结果的实施例的柱状图。

图 3 所示为使用本发明的实施方式获得的实施例诊断结果的图。

图 4 所示为说明根据本发明的实施方式的工艺的流程图中。

### 具体实施方式

用于分析和评估痴呆的系统。图 1 所示为一个用于根据本发明的实施方式的实施例系统 102 的实施例环境 100。使用图 1 所示的实施例系统 102，可实施图 4 中的工艺。

显示的环境 100 包括与系统 102 通信的网络 104。系统 102 依次包括一个或多个可按照本发明的各种实施方式运行的系统模块，比如 106、107、108、110。各个系统模块，比如 106、107、108、110 能通过网络 104 或通过相关网 112 比如局域网（LAN）彼此通信。例如，在显示的实施方式中，该系统模块可以是数据收集模块 106、频谱/可靠性模块 107、

报告生成模块 108、和研究分析模块 110。该数据收集模块 106 和频谱/可靠性模块 107 可以通过因特网或网络比如 104 与报告生成模块 108 通信，并且研究分析模块 110 可通过局域网比如 112 与报告生成模块 108 通信。在根据本发明的实施方式运行的各种构造中可以存在其他系统模块。系统模块 106、107、108、110 的构造和设置仅通过实施例显示，并且根据本发明的其他实施方式可以存在系统模块的其他构造和设置。

各个系统模块比如 106、107、108、110 可以通过一种或多种基于处理器的平台控制，比如通过 Windows 98、Windows NT/2000、基于 LINUX 和/或基于 UNIX 的操作平台实施的那些平台。此外，各个系统模块，比如 106、107、108、110 可以利用一种或多种常规编程语言比如 DB/C、C、C++、UNIX Shell、以及结构化查询语言（SQL）完成各种根据本发明的方法、程序、子程序、以及电脑可执行的指令，包括系统功能、数据处理、以及功能组件之间的通信。下面依次说明该实施方式中显示的各个系统模块 106、107、108、110，以及它们各自的功能。

该数据收集模块 106 适用于收集来自使用者比如病人 114、个体、或个人的生物学数据。在一些情况中，数据收集模块 106 可以接收或收集来自使用者比如保健提供者 132 的生物学数据，该保健提供者 132 可以输入与使用者比如病人 114、个体、或个人相关的数据。在一个实施例中，生物学数据可以包括来自病人比如 114 的脑电图、qEEG、或 EEG 数据（统称为“EEG 数据”）。数据收集模块 106 包括一个或多个与网络 104 比如因特网通信的客户端 116、118 和/或远程设备。典型地，每个客户端 116、118 均是基于处理器的平台比如个人电脑、个人数字助理（PDA）、图形输入装置、或其它适用于与网络 104 通信的静置或移动计算型设备。每个客户端 116、118 可以包括各个处理器 120、122、存储器 124、126 或数据存储单元、生物学数据收集器 128、以及发送器/接收器 130。根据本发明的其他实施方式，可以将其他组件与数据收集模块 106 一起使用。

生物学数据收集器 128 可以通过发送器/接收器 130 与至少一个客户端 116、118 通信。在所示的实施方式中，生物学数据收集器 128 比如医学器件可以实时或接近实时的获得或接收来自使用者比如病人 114 的生物学数据。该发送器/接收器 130 可以将来自生物学数据收集器 128 或医学器件的接收的生物学数据传递给客户端 118。随后，客户端 118 可以将生物学数据暂时存储在存储器 126 中或用处理器 122 处理该数据，并且进一步通过网络 104 将数据传递到可靠性模块 107 和/或报告生成模块 108 中。在其他的实施方式中，生物学数据收集器 128 可以局部地存储和处理收集的数据，并经由网络 104 与可靠性模块 107 和/或报告生成模块 108 直接传递数据。

例如，生物学数据收集器 128 可以是莱克西克医学技术有限公司（Lexicor Medical Technology, LLC）提供的医学设备比如莱克西克数字式皮层扫描定量脑电图（QEEG）数据获取单元和 Electrocap（合称为“DCS 器件”）。该类医学器件和相关构造可以与使用者或病人的头部相连，并且当启动时，该医学设备可以通过专有数字接口和相关软件提供数字化 EEG 数据，该软件允许将数据以文件格式比如莱克西克文件格式局部存储在主机平台上。在可选的实施方式中，可以经由其他界面比如 USB 将数据实时传递到主机平台比如服务器。可以视需要将存储的 EEG 数据上载到相关服务器或客户端。在其他情况中，可以将收集的或存储的数据以数字格式比如 CD-R 光盘载入或存储，然后将其传递或传送到相关服务器或客户端。

注意莱克西克文件格式可以由莱克西克医学技术有限公司开发的莱克西克原始 EEG 数据文件格式。该特定的文件格式具有适合于存储 24 通道的数字化 EEG 数据的数据结构以便于脱机数据分析。虽然存在各种 EEG 存储格式，但莱克西克文件格式适合于处理这些以及其他存储数据格式。例如，该莱克西克文件格式具有 64 位整数的全局报头（global header）以处理信息比如采样率、前端 DCS 放大器的增益、软件校正、时间点的总数。此外，该莱克西克文件格式可以包括一个或多个原始数据的时间点或区间，该原始数据包括用以处理注释条目的 256 字节文本阵列、以及用以处理在特定轮转周期的特定探测周期期间通过 DCS 器件收集的原始的数字化 EEG 数据的阵列、以及包含轮转周期数和特定轮转周期的状态的局部报头（local header）。

生物学数据收集器 128 还可以包括，但不限于，血压监护器、重量天平、葡萄糖测量计、血氧定量计、肺活量计、血液凝固时间计、尿分析器件、血红蛋白器件、温度计、二氧化碳检测计、心电图（EKGs）、脑电图（EEGs）、其它的能经由 RS-232 口或相似类型的连接输出数据的数字式医学器件、以及其他的能提供与生物学、神经心理学或认知、或其他生理机能相关的数据的器件或方法。收集于或来源于使用者、病人、或个体的生物学数据可以包括，但不限于，血压、重量、血液成分测定、体液成分测定、温度、心脏测定、脑波测定、以及其他的与生物学、神经心理学或认知、或生理机能相关的测定。

发送器/接收器 130 典型地便于生物学数据收集器 128 与客户端 118 之间的数据传送。发送器/接收器 130 可以是独立的或内置的器件。发送器/接收器 130 可以包括，但不限于，RS-232 兼容器件、无线电通信器件、有线通信器件、或任何其他的适合于通信生物学数据的器件或方法。

使用者比如保健提供者 132 可以根据客户端 116、118 与病人 114 的接近度而共享地

或单独地利用客户端 116、118，以便与网络 104 相互作用或通信。保健提供者 132 和/或病人 114 可以经由同一或各自的客户端 116、118 接收来自报告生成模块 108 的具体指令。例如，在对特定条件的响应中，报告生成模块 108 可以要求来自保健提供者 132 的具体的生物学数据从病人 114 处收集。合适的指令经由网络 104 到客户端 116 可被传达到保健提供者 132。然后，保健提供者 132 可指令病人 114 或协助病人 114 与生物学数据收集器 128 或医学器件相连。当启动时，生物学数据收集器 128 或医学设备可以经由网络 104 或因特网而将与病人 114 相关的生物学数据传送到报告生成模块 108。视需要，保健提供者 132、和/或病人 114、或其他的使用者可以经由各个客户端 116、118 输入人口统计数据或提供人口统计数据。

在一个实施方式中，该数据收集模块，比如 106，适用于收集来自使用者或病人 114 的 EEG 数据。该数据可以经由生物学数据收集器，比如 128、或其他类型的与使用者或病人比如 114 通信的数据收集器来收集或接收。合适的 EEG 数据可以包括，但不限于，在用于病人的 T5 电极位置点处获取的脑电图数据、在病人的眼睛睁开状态下收集的脑电图数据、在病人的眼睛闭合状态下收集的脑电图数据、或在病人的眼睛睁开和闭合时收集的脑电图数据的组合。

在一个实施方式中，该数据收集模块，比如 106，适用于收集来自使用者或病人 114 的认知或神经心理学数据。该数据可以经由客户端或远程设备，比如 116 或 118、或其他类型的数据收集器来收集或接收。使用者比如保健提供者 132 或病人 114 可以经由相应的客户端或远程设备，比如 116 或 118，输入数据，并且该数据可被存储及处理以备随后的使用。合适的认知或神经心理学数据可以包括，但不限于，与个体相关的 ADAS-Cog 测试得分、与对个体进行的 ADAS-Cog 测试相关的数据、与个体的记忆力相关的数据、与个体的行为相关的数据、或与个体的语言能力相关的数据。

在一个实施方式中，该数据收集模块，比如 106，适用于收集包括来自使用者或病人 114 的心血管风险因素数据的病史数据。该数据可以经由客户端或远程设备，比如 116 或 118、或其他类型的数据收集器来收集或接收。使用者比如保健提供者 132 或病人 114 可以经由相应的客户端或远程设备，比如 116 或 118，输入数据，并且该数据可被存储及处理以备随后的使用。合适的心血管风险因素数据可以包括，但不限于，任何显示出与如下至少一种病史相关的使个体最终患心血管疾病的较高概率的因素：中风、短暂性缺血性发作、心肌梗塞、酗酒、动脉旁路手术、动脉堵塞、高血压、高胆固醇、糖尿病、未经治疗

的糖尿病、慢性阻塞性肺病、肺气肿、戒酒、超重、男性、以及非婚状态（寡居、离异、或单身）。

在一个实施方式中，该数据收集模块，比如 106，适用于收集来自使用者或病人 114 的其它的健康数据。该数据可以经由生物学数据收集器，比如 128、客户端或远程设备，比如 116 或 118、或其他类型的与使用者或病人比如 114 通信的数据收集器来收集或接收。合适的健康数据可以包括，但不限于，个体的病史、由调查表中收集的健康数据、脑显像数据、或遗传性试验数据。例如，数据收集模块比如 106 可以通过对使用者、保健提供者 132、或病人 114 制作调查表来完成。该调查表可以经由客户端或远程设备，比如 116、118 显示，并且使用者、保健提供者 132、或病人 114 可以输入其他的响应调查表提供的一种或多种提示或问题的健康数据。

频谱/可靠性模块 107 适合于接收来自数据收集模块 106 的生物学数据，并且处理该生物学数据中的一些或全部，从而部分地基于该生物学数据中的至少一些或全部来确定一种或多种可靠性指标。在所示的实施方式中，频谱/可靠性模块 107 可以是一组电脑可执行指令比如存储在服务器比如 144 上的软件程序、或另一基于处理器的平台比如与服务器通信的客户端设备。所示的频谱/可靠性模块 107 可与报告生成模块 108 整合在一起。在另一实施方式中，频谱/可靠性模块 107 可以是独立设置的具有相关处理器比如装置或可靠性器件的单独模块。在另一实施方式中，频谱/可靠性模块 107 可以是用于相关网址和管理程序模块比如 142 的结合的子系统模块。视需要，各种报告可以通过频谱/可靠性模块 107 产生，并且提供给使用者，比如保健提供者 132。

报告生成模块 108 适合于接收、存储、和处理来自病人 114 的生物学数据以用于随后的检索和分析。报告生成模块 108 还适合于基于由病人 114 中收集或接收的生物学数据产生一个或多个数据解释工具 134。此外，报告生成模块 108 适合于产生包括一个或多个数据解释工具的报告 136，从而在管理和分析生物学数据中协助使用者比如保健提供者 132。结合图 2~3 来更详细地说明实施例的数据解释工具和报告。此外，报告生成模块 108 适合于与相关的网址和管理应用程序模块 142 一起运行或以别的方式执行。

典型地，报告生成模块 108 可以是基于处理器的平台比如服务器、主机、个人电脑、或个人数字助理（PDA）。报告生成模块 108 包括处理器 138、归档数据库 140、和网址及管理应用程序模块 142。用控制因特网网址 146 的单独的服务器 144 可以被连接在报告生成模块 108 与网络 104 或因特网之间；或以其他方式经由网络 104 或因特网与报告生成模块 108 和数据收集模块 106 通信。通常，该单独的服务器 144 可以是能运行网址及管理

应用程序模块 142 的基于处理器的平台比如服务器或电脑。在任一情况中，报告生成模块 108 可经由网络 104 或因特网与该数据收集模块 106 通信。根据本发明的其他实施方式，可以将其他组件与报告生成模块 108 一起使用。

在一个实施方式中，报告生成模块 108 及其他模块，比如 106、107、110、142，可包括一组电脑可执行指令或相关的计算机程序。通过一个或多个相关处理器，比如 138、或其他计算机硬件，可处理各组电脑可执行指令或计算机程序。根据本发明，本领域的那些技术人员可识别用于该模块的各种实施方式以及这些模块的实施。

在本发明的一个实施方式中，报告生成模块 108 可以处理一组电脑可执行指令或相关的计算机程序，从而处理至少三种不同的因素或数据类型的组合，当输入逻辑回归模型时，该组合能产生特定主体患早期痴呆（比如阿尔茨海默氏病（AD）、血管性痴呆（VAD）、混合痴呆（AD 和 VAD）、以及轻微的认知损伤（MCI））、或其他痴呆型紊乱的概率的输出。来自系统比如 102、和/或报告生成模块 108 的各种输出也可以用于检测痴呆或痴呆型紊乱的发展或随后的阶段。在一个实施例中，报告生成模块，比如 108，可利用至少三种因素或数据类型比如主体的 EEG 数据（通过分形维数测定）、存在的一种或多种与痴呆相关的心血管风险因素、以及阿尔茨海默氏病评估标度的认知区（ADAS-Cog）的空间复杂性（dimensional complexity）。在另一实施方式中，报告生成模块，比如 108，可以处理附加因素或数据类型比如显示心血管疾病证据的脑显像（MRI/CT）数据。在另一实施方式中，报告生成模块，比如 108，可以处理附加因素或数据类型比如特定的遗传性结果和/或相似紊乱的家族史。其它因素、证据、或数据可以作为附加因素与如上所述的因素或数据类型中的一些或全部组合处理。

本发明的实施方式可以结合 EEG 数据和各种类型的临床数据的结果，以改善具有轻微程度～严重程度的 AD 和/或 VAD 以及 MCI 的初始诊断的预测。这些实施方式可以整合各种统计数据以提供痴呆或痴呆型紊乱诊断的预测。使用逻辑回归，报告生成模块比如 108 可以整合数据比如 EEG 数据、包括记忆力、语言、和行为的神经心理学测验结果、以及心血管风险因素的非线性分析，以提供痴呆或痴呆型紊乱诊断的预测。例如，通过使用逻辑回归模型，对风险因素、风险因素数据、神经心理学和认知数据、和其他临床数据以及 MRI 和 EEG 数据的线性及非线性分析的较宽阵列可以使用步进式筛选，以确定最优模型。根据本发明的其他实施方式，在逻辑回归模型或其它模型中可使用其它因素、数据类型、或变量。

在一个实施方式中，报告生成模块比如 108 适合于接收 EEG 数据并选取某些具有最小

伪相 (minimal artifacts) 的 EEG 数据用于进一步分析。在该实施方式中, 报告生成模块, 比如 108, 可以处理一组电脑可执行指令或相关的计算机程序以筛选收集的任何伪相的 EEG 数据, 并且视需要, 修正或除去任何受影响的时间点。通过报告生成模块比如 108, 可使用各种器件、技术、和方法以筛选收集的任何伪相的 EEG 数据, 并且视需要, 修正或除去任何受影响的时间点。

在一个实施方式中, 报告生成模块比如 108 适合于对收集的 EEG 数据进行至少一种平均型方法。在该实施方式中, 报告生成模块比如 108 可处理一组电脑可执行指令或相关的计算机程序以实施分形维数方法从而处理收集的 EEG 数据。一种用于分形维数方法的合适的算法是数盒子 (BC) 法。

处理器 138 可处理来源于数据收集模块 106、或经由频谱/可靠性模块 107 接收的生物学数据和/或人口统计数据。处理器 138 和/或频谱/可靠性模块 107 可以在归档数据库 140 中存储生物学数据和人口统计数据用于随后的检索、和/或使用来源于研究分析模块 110 的其他数据处理生物学数据。典型地, 处理器 138 和/或频谱/可靠性模块 107 可以分析来自数据收集模块 106 的生物学数据和/或人口统计数据, 并能从数据中除去不希望有的伪相。相关的生物学数据和/或人口统计数据可以存储在归档数据库 140 或其它的数据存储器中直至被需要时。通过使用一个或多个来自研究分析模块 110 或以其他方式由系统 102 产生或存储的指标 148, 处理器 138 可处理生物学数据和/或人口统计数据, 以产生一种或多种数据解释工具 134。处理器 138 可产生包括一个或多个指标 148 及相关的数据解释工具 134 的报告 136, 用以经网络 104 传送给使用者比如保健提供者和/或病人 114。

数据解释工具 134 可将相关信息和背景添加到报告 136 中的生物学和/或人口统计数据中, 使得数据更易被使用者比如保健提供者 132 理解, 以确定特定病人 114 的特定症状的状态。数据解释工具 134 典型地包括用于正常个体和具有症状的个体的生物学和/或人口统计数据的模式。生物学和/或人口统计数据的模式可以存在于可包括图和文本的报告 136 中。根据科学文献实质的荟萃分析 (meta-analysis)、用于正常个体以及具有特定征状和相关征状的那些个体的相关数据库的分析来确定这些模式。

在一个实施方式中, 生物学数据比如脑电图数据或 EEG 数据可被数据收集模块 106 接收或收集。数据收集模块 106 可将数据传送给报告生成模块 108, 于是报告生成模块可处理该数据。使用经处理的数据, 可产生各种柱状图、受试者工作特性曲线 (ROC)、特性、状况、品质、指标、或其他的指示值以比较和分析不同种群和标本的病人。在所示的

实施方式中，报告生成模块比如 108 可进一步产生输出比如分别如图 2 和 3 所示的显示为 200、300 的柱状图和 ROC 曲线。

归档数据库 140 可以是数据库、存储器、或相似类型的数据存储器。该归档数据库 140 适合于存储生物学数据比如医学图像、医学数据和测定、和相似类型的信息、以及如前所述的人口统计数据。通常，该归档数据库 140 可被报告生成模块 108 利用以存储生物学数据和人口统计数据直至被访问。

网址及管理应用程序模块 142 典型地可为一组电脑可执行指令，其适合于用至少一个功能模块提供网址 146 以处理网址 146 与至少一个使用者比如保健提供者 132 和/或病人 114 之间的数据通信。该网址及管理应用程序模块 142 可被与网络 104 通信的报告生成模块 108、单独的服务器、和/或存储装置控制。网址及管理应用程序模块 142 可以包括，但不限于，主登记模块、病人管理模块、病人资格模块、病人评估模块、病人监护设计模块、数据分析模块、筛选模块、输入/输出模块、虚拟专用网络电子数据交换（VPI EDI）模块、记录模块、指标记录报告模块、指标记录发送模块、管理模块、报告（数据筛选/精确剂）管理模块、数据库模块、以及其他的相似组件或功能模块。其它与网址及管理应用程序模块 142 相关的组件模块可根据本发明的其他实施方式运行。

单独的服务器 144 适合于可视地经由具有浏览器应用程序的因特网控制网址 146。可选地，单独的服务器 144 也可控制网址及管理应用程序模块 142。网址 146 可为保健提供者 132 和/或病人 114 提供对报告生成模块 108 的通信入口。例如，由报告生成模块 108 产生的报告 136 可被送入网址 146 中，用于被使用者比如保健提供者 132 和/或病人 114 经由网络 104 或因特网选择性地获取和浏览，该保健提供者 132 和/或病人 114 仅由网络 104 操作相同的或各自的客户端 116、118。在其它的情况中，报告 136 可通过报告生成模块 108，经由电子邮件信息通信、无线电通讯器件、信息系统或装置、或相似类型的通讯装置或方法而传送给使用者比如保健提供者 132 和/或病人 114。根据本发明的各种实施方式产生的具有 ROC 曲线的报告的实施例如图 3 所示及下述具体说明。

相关网 112 典型地可以为局域网（LAN），该局域网提供报告生成模块 108 与研究分析模块 110 之间的通信。LAN 储存库 150 可被连接到、或以其他方式到达相关网 112，用以辅助存储由系统 102 收集、产生或以其他方式接收的生物学数据、指标、或其他数据。

研究分析模块 110 适合于获得和收集相关的研究资料和数据。此外，研究分析模块 110 适合于处理相关的研究资料和数据，并且还适合于确定一个或多个用于特定症状的指标 148。此外，在一个实施方式中，研究分析模块 110 适合于将响应特定病人的症状或收集

的生物学的、临床的以及人口统计数据的指标 148 提供给报告生成模块 108。典型地，研究分析模块 110 可以是基于处理器的平台比如服务器、主机、个人电脑、或个人数字助理（PDA）。研究分析模块 110 可以包括处理器 152、分析工具 154、内部研究数据库 156、公共研究数据库 158、和标准数据库 160。根据本发明，可以将其他组件与研究分析模块 110 一起使用。

处理器 152 可以处理通过研究分析模块 110 收集的或接收的研究资料和数据。处理器 152 可以将研究资料或数据索引和/或存储在相关的数据库中用于随后的检索、或者使用一种或多种分析工具 154 处理研究资料和数据。通过分析工具 154 可提供或导出一个或多个指标 148，并且处理器 152 可视需要将任何指标 148 传送给报告生成模块 108。

至少一个分析工具 154 可被研究分析模块 110 利用。典型地，分析工具 154 可以是利用研究资料和数据以确定用于特定症状的一个或多个指标 148 的算法。

内部研究数据库 156 可以通过特定的或第三方供应商提供的研究资料和论文的集合。典型地，系统 102 的运行可提供其自身的研究和一定范围症状的论文。例如，从内部研究数据库中可获得的信息包括，但不限于，电子数据库、科学的和学术性的刊物、在线来源、图书馆、标准教科书和参考书、以及在线的及印刷的学术委员会和董事会的报告等。

公共研究数据库 158 可以通过一个或多个第三方提供的研究资料和论文的集合。典型地，研究资料及论文可以免费地或付费地来自各种在线的或以其他方式可获得的来源。例如，从公共研究数据库 156 中可获得的信息包括，但不限于，电子数据库、科学的和学术性的刊物、在线来源、图书馆、标准教科书和参考书、以及在线的及印刷的学术委员会和董事会的报告等。

标准数据库 160 可以是电子数据库、科学的和学术性的刊物、在线来源、图书馆、标准教科书和参考书、在线的及印刷的学术委员会和董事会的报告等的集合。

通过莱克西克医学技术有限公司（奥古斯塔，乔治亚州）可实施另一用以收集并分析用于分析和评估使用者、病人、或个体的痴呆或痴呆型紊乱的 EEG 数据测定的实施例系统。其它用以收集 EEG 数据测定的合适的系统和组件已经被如下文件公开：2006 年 11 月 30 日提交的美国申请序列 No.11/565,305，题目为“使用脑电图（EEG）测定用于分析和评估抑郁症及其他情绪失调的系统和方法”；2005 年 2 月 8 日提交的美国申请序列 No. 11/053,627，题目为“用于管理生物学数据并形成数据解释工具的相关系统和方法”，其是 2003 年 2 月 18 日提交的要求 2002 年 2 月 19 日提交的美国临时专利申请 No.60/358,477 的优先权的美国申请序列 10/368,295 的延续部分，该美国申请序列 10/368,295 的题目为“用

于管理生物学数据并形成数据解释工具的系统和方法”。可以存在根据本发明的其他实施方式运行的各种构造中的包括其他组件的其他系统实施方式。

在一个实施方式中，数据收集模块，比如图 1 中的 106，可如图 1 所述接收 EEG 数据。该数据收集模块可以与报告生成模块，比如图 1 中的 108 一起运行，以根据上述方法、工艺、步骤、和技术中的一些或全部处理 EEG 数据。报告生成模块 108 可以包括相关的报告及通讯，用以为各个保健提供者、专家、研究院、或其他使用者提供电子的和/或印刷的报告。在一个实施方式中，各种报告可经由网络，比如图 1 中的因特网或网络 104 提供。

各种传统方法与本发明的实施方式的比较概要如下表 1 所示。表 1 中的各行数据代表特定的逻辑回归模型的应用。表 1 中所示的所有模型用于检测年龄在 50~85 岁的人群中具有轻微程度到严重程度的 AD 和/或 VAD 以及 MCI (N=111 个；33 个痴呆病人和 78 个年龄匹配的成人)。表 1 的第四列中的  $R^2$  的相对更高值表明，用从最小值 0 (0%的变化) 到最大值 1 (100%的变化) 的模型解释时，痴呆的内科诊断相对于正常成人具有更大的变化；并且第五列中相对更高的总精度是相对更高的灵敏度与特异性的指示值。如表 1 所示，各个常规方法的相对总精度从约 65%渐进增加到约 80%，与本发明的实施方式相关的具有最高的总精度 (约 92%)，本发明的实施方式用于实施并整合 EEG 数据、存在的一种或多种与痴呆相关的特定的心血管 (CV) 风险因素、以及阿尔茨海默氏病评估标度 (ADAS-Cog) 的认知区的非线性型分析。

表 1 传统方法与本发明的实施方式的比较概要。

神经心理学测试	病史	生物学数据	$R^2$	总精度
ADAS-Cog	无	无	0.29	65%
ADAS-Cog	CV 风险因素	无	0.32	70%
ADAS-Cog	CV 风险因素	MRI/CT	0.32	70%
ADAS-Cog	CV 风险因素	EEG 的线性分析	0.66	85%
ADAS-Cog	CV 风险因素	EEG 的非线性分析	0.84	92%

缩写的关键词：ADAS-Cog，阿尔茨海默氏病评估标度的认知部；CV，心血管；CT，计算层析成像象；MRI，核磁共振成像；EEG，脑电图。

由表 1 可知，包含的心血管风险因素和神经心理学测试可在总精度和  $R^2$  值方面提供总的改进。如第三行数据所示，在与第二行数据中的模型相比时，对心血管风险因素和神经心理学测试附加 MRI/CT 数据对总精度和  $R^2$  相对地几乎没有改进。如第四行数据所示，在与第一行数据、第二行数据以及第三行数据中的模型相比时，对心血管风险因素和神经心理学测试附加线性型分析 EEG 数据可改进总精度和  $R^2$ 。EEG 数据的非线性型分析在与心

血管风险因素和神经心理学测试结合时，与表 1 中的所有其他模型相比时，其对总精度和  $R^2$  具有相对更大的改进。

在利用 EEG 数据的非线性型分析的上述实施方式中，利用的神经心理学测试是 ADAS-Cog。在其它实施方式中，可以使用任何合适的记忆力、语言、行为的测定或神经心理学测试的其他测定。此外，对上述实施方式来说，特定的心血管 (CV) 风险因素比如中风史、暂时性缺血情况、心肌梗塞、酗酒、动脉旁路手术和/或显著的动脉堵塞通过分析选取。在其它的实施方式中，其他合适类型的相似风险因素可以用作前兆值并且可以以相似的性能起作用，比如高血压、高胆固醇、糖尿病、未经治疗的糖尿病、慢性阻塞性肺病、肺气肿、戒酒、超重、男性、以及非婚状态（寡居、离异、或单身）。

在如表 1 所示的分析中，MRI/CT 用以与 EEG 数据的不同分析、以及具有更大相对预测精确度的 EEG 数据（在眼睛闭合时的位置点 T5 处记录的）的非线性分析进行比较。本发明的其它实施方式可以实施来自其他电极位置点或任何其他位置点的组合的 EEG 以及其他类型的合适的记录要求和分析技术。

在另一实施方式中，将神经心理学测试和非线性的 EEG 数据与代替心血管风险因素的 MRI/CT 一起实施，从而具有约 0.79 的  $R^2$  值和约 88% 的总精度。在有些情况下，MRI/CT 信息与心血管风险因素信息可重叠，并且可在本发明的其他实施方式中代替其他信息使用。在其它情况中，心血管风险因素可优于 MRI/CT 信息被使用，这是由于其提高的总精度以及临床实用性，即，与收集一组新的 MRI 或 CT 数据以确定显示心血管疾病的任何异常或特性相比，通过参照主体的上述病史和/或评估病人的调查表来确定心血管风险因素对保健提供者、专家或其他个体来说是更有效的并更经济的。

预测用于本发明的实施方式的概率。由图 2 中的柱状图可观察到，本发明的实施方式可自大量的正常人群中分离出大量的痴呆标本（AD、VAD、混合痴呆、以及 MCI）。表 2 所示的柱状图使用年龄约 50~85 岁的成人 (N=111 个) 中的痴呆病人和正常人群的样本。

参照图 2 中的柱状图 200、202，各个评估个体可以获得用以预测痴呆人群的成员的 0~1 的计算概率。显示的被评估的痴呆样本可以根据严重程度从轻微认知损伤跨越到严重痴呆，并且可以包括作为痴呆子类型的 AD 和 VAD。使用者比如合格的临床医师能使用如图 3 所示的受试者工作特性 (ROC) 曲线 300 以及相关的制表结果以解释数据。数据可以形成用于各个精选的概率取舍点 (probability cutoff) 的灵敏度和特异性值。图 3 所示的 ROC 曲线 300 来源于临床数据库。

在该实施例中，ROC 曲线 300 被显示在对角基准线 302 的上方。通常，ROC 曲线 300

高于基准线 302 的上方越多，精确度越大。定量地说，在所示的 ROC 曲线 300 下方的面积约为 0.967，这代表随机选取的痴呆病人的概率结果将超过随机选择的正常成人的概率结果。

显示的 ROC 曲线 300 的概率取舍点的制表结果的样本如表 2 所示。

表 2 ROC 概率取舍点结果

痴呆的概率大于或等于如下值	灵敏度	1-特异性
.0000000	1.000	1.000
.0063473	1.000	.821
.0145871	1.000	.603
.0149825	1.000	.577
.0192227	1.000	.551
.0293244	1.000	.526
.0354062	1.000	.500
.0360116	1.000	.474
.0381704	1.000	.449
.0447128	1.000	.423
.0519001	1.000	.397
.0543357	1.000	.372
.0682979	.970	.359
.0788769	.970	.333
.1171722	.970	.308
.2657227	.939	.115
.3388205	.909	.103
.5480675	.848	.051
.6541104	.818	.026
.6738702	.758	.013
.7111013	.727	.013
.7819441	.727	.000
.8206846	.697	.000
.9322908	.576	.000
.9663375	.515	.000
.9918616	.455	.000
.9995869	.273	.000
1.0000000	.000	.000

使用逻辑回归模型，标准概率取舍点是约 0.5 的计算概率。如上述实施方式所示，通过使用临床数据库（N=111 个）的随机分为一半的交叉证实，可确定灵敏度为约 87%，特异性为约 93%，并且总精度为约 91%。这些值是表示本发明中对分开的抽样人群使用逻辑回归模型的实施方式的性能的实施例。

为进一步参考，通过用于正常成人及子类型的痴呆的本发明的实施方式，使用用于总的数据库的导出的个体概率，对痴呆诊断的预测精确度如表 3 所示。

表 3 小组的预测精确度

小组	精确度
正常成人	94%
阿尔茨海默氏疾病	100%
血管痴呆	73%
混合痴呆(AD 和 VAD)	100%
轻微的认知损伤	60%
整体	91%

用于分析和评估痴呆的方法。本发明的实施方式可以提供用于分析和评估痴呆及痴呆型紊乱的系统和方法，包括根据图 4 的如下所述的方法 400。在图 4 中的实施方式中，可以使用至少三种数据收集子处理，包括 EEG 数据收集分析子处理 402、神经心理学或认知数据收集分析子处理 404、以及病史或风险因素数据收集分析子处理 406。本发明的其它实施方式可以包括这些子处理中的一些或全部、或其他子处理。此外，如下所述子处理中的一些或全部可以与按照本发明的其他实施方式的其他方法一起使用，而不考虑子处理的元件顺序或实施每一子处理的进行顺序。

EEG 数据收集分析。如图 4 所示，方法 400 包括几个子处理，包括 EEG 数据收集分析子处理 402、神经心理学或认知数据收集分析子处理 404、以及病史或风险因素数据收集分析子处理 406。

EEG 数据收集分析子处理 402 自模块 408 开始。在模块 408 中，来自主体的 EEG 数据被系统比如图 1 中的 102 记录和数字化。在该实施方式中，与系统比如 102、或生物学数据收集器比如 128 相关的电极可设置在例如使用电极设置的国际 10-20 系统定位的主体身体的位置点 T5 点处。在其它实施方式中，电极或其他器件可以位于主体身体的其他部分上。在其它实施方式中，EEG 数据可通过其他合适的器件、技术、或方法来收集。

此外，主体的身体区域可以使用合适的 EEG 数据标本清洁剂和酒精来清洁。一旦电极被恰当地或适当地放置，就可使用注射器在精选的位置点向主体身体，比如其头皮，注射导电凝胶。可以检查主体身体上的位置点以确信从该位置中可获得精确的或合适的测定。

可以在主体的眼睛闭合以及主体的眼睛开启的时间周期内进行 EEG 数据收集。例如，可以在主体的眼睛闭合时收集 EEG 数据约 10 分钟（约 315 个时间点），并可在主体的眼睛开启时收集 EEG 数据约 10 分钟（约 315 个时间点）。

模块 408 之后紧随着模块 410，其中具有最小伪相的 EEG 数据被选取用于进一步的分析。在该实施方式中，系统，比如 102，可以利用各种器件、技术、和方法以筛选收集的任何伪相的 EEG 数据，并且视需要，修正或除去任何受影响的时间点。

模块 410 之后紧随着模块 412，其中使用至少一种平均型方法分析 EEG 数据。在所示的实施方式中，通过系统，比如 102，对 EEG 数据应用分形维数方法。分形维数方法测定通常实质上分形的（自我相似）几何对象的复杂度。几何对象可以用式  $N=r^D$ 、或等同的  $D=\log(N)/\log(r)$  定义。如果对象具有分形维数  $D$ ，并且其线性尺度在每个空间维数内减小至原先的  $r$  分之一，那么测定的其长度、面积、或体积将增加至原先的  $N$  倍（当根据新的尺度测定时）。对于纯线性的欧几里得几何（Euclidean）对象，比如线条、正方形、或立方体，该维数将取整数值（1、2 或 3）；对于直线的长度而言，测定的值与测定装置的尺度无关。在非线性对象比如分形曲线、英国海岸线、或 EEG 时间序列的情况中，该维数  $D$  将不是整数值。例如，如果使用给定长度的直尺进行英国海岸线的测定，然后使用上述长度一半的直尺进行随后的测定，那么第二次测定可提供大于第一次测定的估计的海岸长度。因此，可以根据  $D = \log(N)/\log(r)$  确定  $D$ 。对于英国海岸线实施例、以及任何 EEG 时间序列，可获得在 1~2 之间的  $D$ 。至于另一实例，又名雪花分形的 Koch 曲线具有约 1.26 的分形维数。如果将线性尺度减小至原先的三分之一，将其长度增加至原先的 4 倍，那么  $4=3^D$  并且  $D=\log(4)/\log(3) = 1.26$ 。

一种供所示的实施方式使用的用以测定 EEG 时间序列的分形维数的合适的算法是数盒子（BC）法。数盒子（BC）法可用盒子中的小网格覆盖时间序列并计算包含至少一个序列点的网格中的盒子数。可以对 EEG 数据在其处被记录的各个位置点、预先确定的位置点、或用于伪相分析后的各个时间点的精选位置点处进行该算法。所示的实施方式中的各个时间点包括约 256 个数据点。

使用原始的 EEG 数据，而不首先归一化该数据、两个数据点之间的距离，于是，网格尺寸由于轴上的标度差及单位差而具有一些意义或没有意义。因此，在开始 BC 算法之前，

应该对来自特定位置和时间点的 EEG 数据进行归一化。时间数据可以转换为约两秒的单元，于是代替从 0 运行到 2，时间从 0 运行到 1，这是用于该算法的 EEG 数据的时间点的秒长。通过首先用给定值减去最小数据点，然后用该结果除去数据范围、或按化学式：

$$V_{\text{norm}}=(V-V_{\text{min}})/(V_{\text{max}}-V_{\text{min}})$$

可归一化各个电压值。

该步骤可以产生处于单元正方形（X 轴上的从 0~1 的时间，以及 Y 轴上的从 0~1 的归一化电压）的数据组中的一些或全部数据点。

一旦数据被归一化，网格就可覆盖在用于时间点分析的数据组中的一些或全部上。在如上所述的实施方式中，电极位置点，T5，是具有优选的预测功效的位置点。对于 256 个点的时间点，用于网格尺度的优选范围为由 16~1024 个盒子形成的每次减小至原先的二分之一（1/4、1/8、1/16、1/32）的约 1/4~1/32。该范围通过在最终的对数坐标图上具有良好的线性相关。各个盒子的底部和左侧不包括在盒子的面积内，盒子的顶部和右侧使每个数据点被包括在至少一个盒子中，但没有数据点被包括在超过一个的盒子上。以该方式设置网格可在各个边长清楚均匀地分隔时间点时形成相对容易的时间坐标的分隔（由于  $256=2^8$ ）。当对各个边长计算包含数据点的盒子的数目时，可绘制结果（ $\ln(\text{数目})$ 对  $\ln(1/\text{边长})$ ）并且绘制获得的回归线的斜率可用于估算用于时间点的分形维数。使用边长的倒数的原理在于，这改变了斜率的符号，从而形成非负数的分形维数。

可以对伪相处理之后包含的一些或全部时间点重复进行该处理。对主体最后估算的分形维数是被包括的时间点的分形维数的平均。如上所述的平均处理可以降低任何边远的数据点对主体的总的分形维数的影响，从而降低显著误差的概率。

模块 412 之后紧随着模块 414，下面将对其进行更详细地说明。

神经心理学或认知数据收集分析。如图 4 所示，该方法 400 包括神经心理学或认知数据收集分析子处理 404。子处理 404 自模块 416 开始。

在模块 416 中，神经心理学或认知数据源自主体。在图 4 的实施方式中，可以由例如合格的专家对主体进行或实施神经心理学或认知测试来获得神经心理学数据。合适的神经心理学或认知测试可以包括，但不限于，ADAS-Cog 测试。神经心理学或认知数据可以包括，但不限于，与记忆力相关的数据、与行为相关的数据、与语言能力相关的数据、以及 ADAS-Cog 型数据。在一个实施方式中，可以通过医学专家或保健提供者对主体进行 ADAS-Cog 测试。

模块 416 之后紧随着模块 418，其中对主体的测试得分被计算。在图 4 的实施方式中，

系统，比如 102，可以计算或获得测试得分以提供对主体的神经心理学测试的一些或全部结果。例如，主体的神经心理学或认知测试的总得分可以为方法 400 提供合适的主体信息。例如，可至少部分地基于主体的记忆力、行为、以及语言能力导出神经心理学或认知测试得分。在一个实施方式中，ADAS-Cog 测试得分可通过系统获得。在任何情况下，该测试得分可用如下说明的逻辑回归模型获得。在另一实施方式中，个体的 ADAS-Cog 记忆力变化可用逻辑回归模型获得。在其它的实施方式中，来自其他类型的神经心理学或认知测试，比如记忆力测试的结果可用逻辑回归模型获得。在一个实施方式中，总的 ADAS-Cog 测试得分可用逻辑回归模型获得，并可根得分数据库被标准化。在一个实施例中，得分数据库可以包括与 50~85 岁的正常成人相关的得分。

模块 418 之后紧随着模块 420，其中可以使用标准数据库标准化该测试得分。在所示的实施方式中，系统比如 102 可以使用标准数据库将测试得分标准化成 Z 分值。本领域的技术人员将识别出需要根据各种类型的数据库或数据的其他集合而将测试得分标准化的技术。

模块 420 之后紧随着模块 414，在下面将对其进行更详细地说明。

病史数据收集分析。如图 4 所示，该方法 400 包括病史或风险因素数据收集分析子处理 406。子处理 406 自模块 422 开始。

在模块 422 中，可以接收与主体相关的病史。在所示的实施方式中，系统比如 102 可以接收与主体相关的病史，例如，来自病人档案和调查表的病史可以被收集并被输入到系统比如 102 中。

模块 422 之后紧随着模块 424，其中至少部分地基于收集的医学数据可确定至少一种风险因素。在所示的实施方式中，系统比如 102 可参照与主体相关的一些或全部病史，比如来自病人档案的数据和/或在调查表中收集的数据，确定至少一种心血管风险因素。在其它的实施方式中，系统比如 102 可以确定超过一种的心血管风险因素或其他相似类型的因素。

风险因素可以包括，但不限于，心血管风险因素、中风、短暂性缺血性发作、心肌梗塞、酗酒、动脉旁路手术、和/或明显的动脉堵塞。这些风险因素中的各个先前已被证明是个体最终患 AD 和/或 VAD 的相对危险的征兆 (de la Torre, 2001)。在一个实施方式中，这些风险因素中的一些或全部可以表示为心血管风险因素。

在其它实施方式中，至少部分地基于收集的医学数据，系统比如 102 可以确定至少一种风险因素比如一系列的心血管风险因素和/或大脑风险因素。这种风险因素数据可以包

括，但不限于，高血压、糖尿病、未经治疗的糖尿病、年龄、吸烟、脑损伤、偏头痛、性别、教育水平、体重指数、超重、久坐的生活方式、C-反应蛋白、纤维蛋白原、脂蛋白(a)、同型半胱氨酸、血脂、遗传、家族史、高胆固醇、慢性阻塞性肺病、肺气肿、戒酒、以及非婚状态（寡居、离异、或单身）。

在另一实施方式中，至少部分地基于收集的医学数据，比如脑显像（MRI/CT）数据，系统比如 102 能确定至少一种风险因素，从而能检测特定主体患心血管疾病的证据。

在另一实施方式中，至少部分地基于遗传性试验数据，比如 APOE-4 等位基因，系统比如 102 可确定至少一种风险因素，这能被用于确定主体患痴呆的概率。

在另一实施方式中，至少部分地基于痴呆或相似紊乱的家族史，系统比如 102 可确定至少一种风险因素，这能为特定主体提供合适的遗传信息。

模块 424 之后紧随着模块 414，在下面将对其进行更详细地说明。

整合处理和分析。在模块 414 中，数据收集分析子处理 402、404、406 中的一些或全部已经被进行，接收的或收集的数据中的一些或全部被输入到至少一个统计学模型中。在图 4 所述的实施方式中，数据收集分析包括 EEG 数据收集分析、神经心理学或认知数据收集分析、以及病史或风险因素数据收集分析。在一个实施例中，系统比如 102 可将各种数据输入逻辑回归模型或另一合适的统计型模型中，所述数据包括：例如，一种记录约 10 分钟的在主体身体上 T5 位置点处测得的眼睛闭合休息数据的 EEG 数据，该数据涉及变量比如根据 EEG 数据计算获得的复杂度；来自涵盖主体相关病史的综述和/或调查表的关于风险因素的数据，该数据作为二分法变量输入，即如果不存在特定的风险因素，则输入值为 0 并且如果存在特定的风险因素，则输入值为 1；以及来自主体的神经心理学或认知测试（ADAS Cog）的具有由测试中计算获得的得分比如总分的数据。

模块 414 之后紧随着模块 426，其中主体患痴呆的概率被确定。在图 4 所述的实施方式中，系统比如 102 可确定来自逻辑回归模型的输出或其他信号，比如特定的目标主体将患痴呆（AD 和/或 VAD）、轻微的认知损伤（MCI）、或其他的痴呆型紊乱的概率测定。在一个实施方式中，概率结果可由例如临床医师，使用代表临床数据库，比如具有与年龄为 50~85 岁的痴呆病人及正常成人相关的数据的数据库的 ROC 曲线解释。在该实施方式中，ROC 曲线和相关表格可提供灵敏度和特异性结果，这可由临床医师通过将结果与临床医师完成的临床评估及实验室测试结合在一起进行解释，在一个实施方式中，临床医师可以选取单个概率取舍点作为对痴呆病人的筛选。例如，临床医师可选择约 0.5 的概率取舍点来筛选相对正常成人的痴呆病人。利用根据临床数据库比如具有与年龄为 50~85 岁的

痴呆病人及正常成人相关的数据的数据库的计算，约 0.5 的概率取舍点可提供约 85% 的正的预测功效以及约 94% 的负的预测功效。在一个实施方式中，临床医师可以选择至少两个概率取舍点：用以代表大多数正常成人分布的取舍点、以及用以代表大多数痴呆病人分布的取舍点。例如，使用根据临床数据库比如具有与年龄为 50~85 岁的痴呆病人和正常成人相关的数据的数据库的计算，选取小于约 0.2 的概率取舍点作为用于正常成人的选择可提供约 97% 的负预测功效。此外，用于痴呆病人的大于约 0.8 的概率取舍点的选择可提供约 100% 的正预测功效。具有概率值大于约 0.2 以及小于约 0.8 的所有剩下的主体可被临床医师表示为“不确定”、“处于风险中”、或类似的术语。

在模块 428 中，概率值可被返回或输出，于是方法 400 结束。

虽然上述说明包含了许多特例，但这些特例不应被看作是对本发明的保护范围的限制，而仅作为公开的实施方式的例证。本领域的那些技术人员可预先到许多其他可能的演变，这些演变均在本发明的保护范围内。

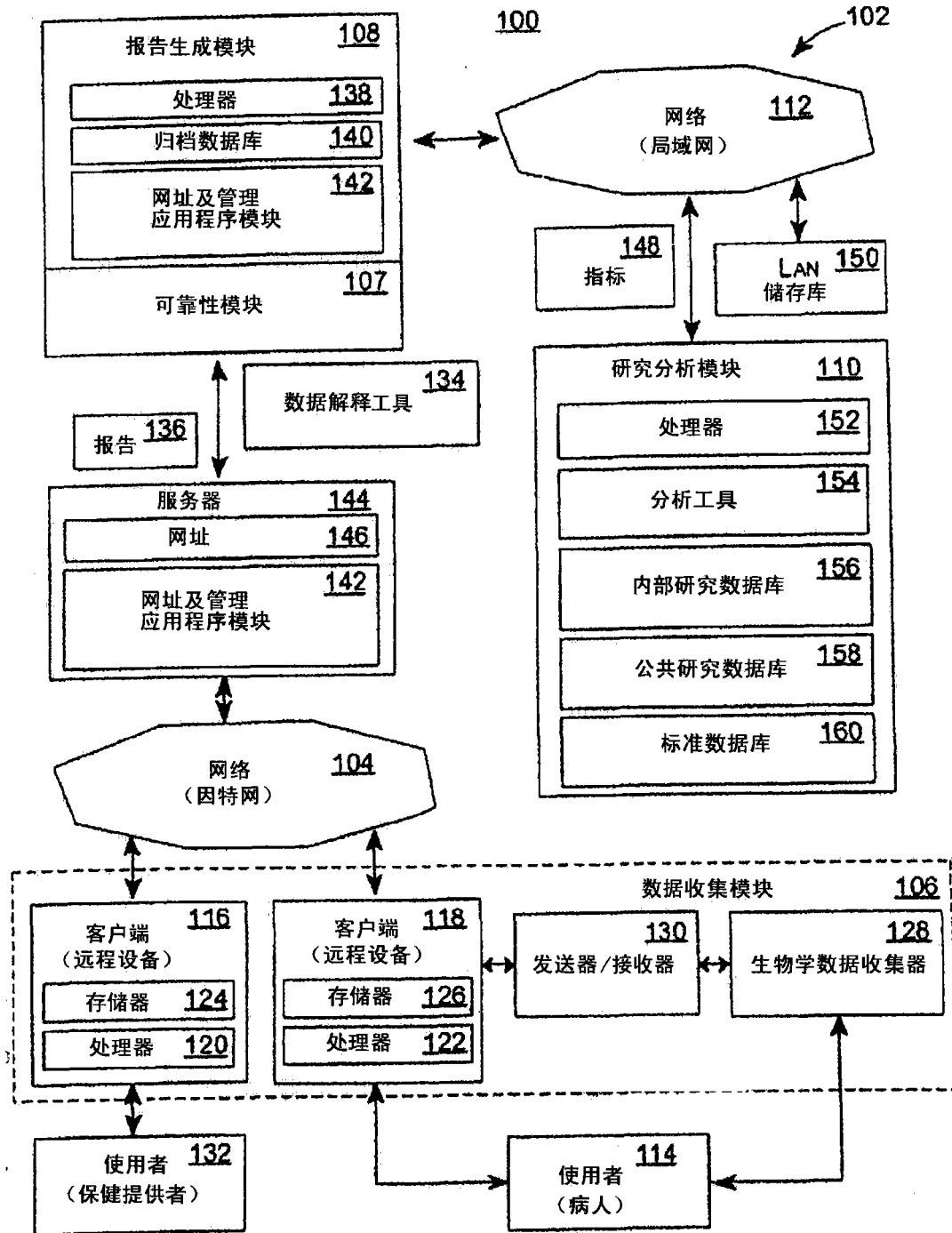


图 1

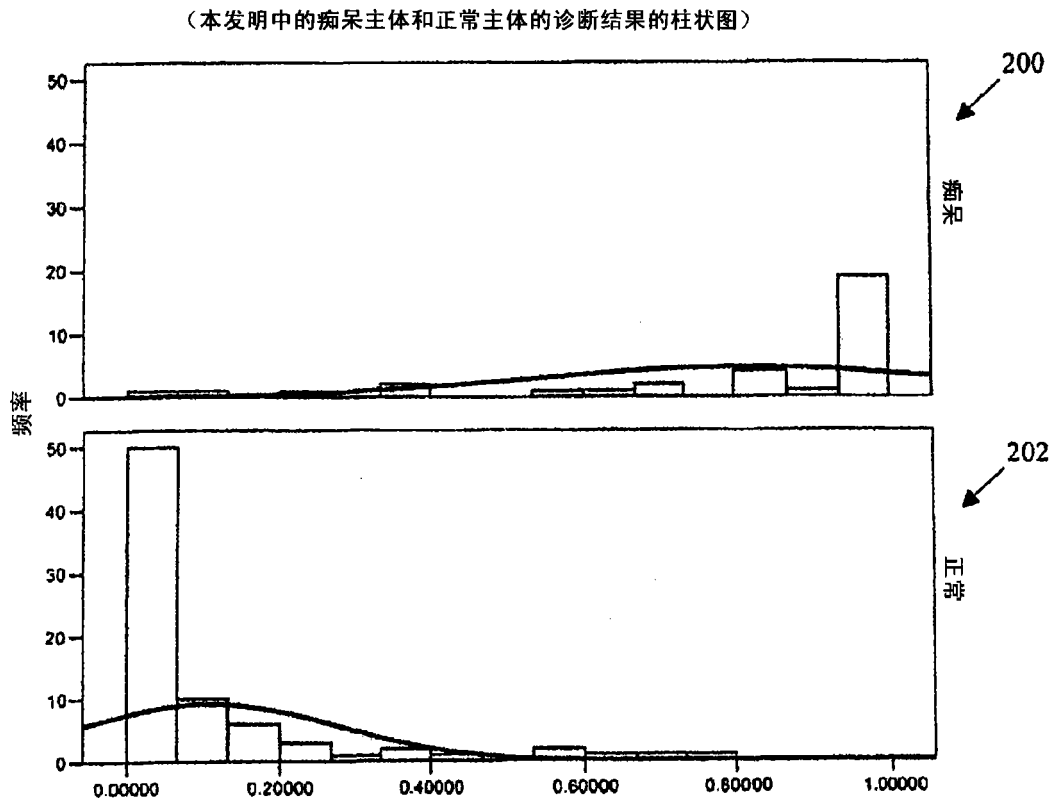


图 2

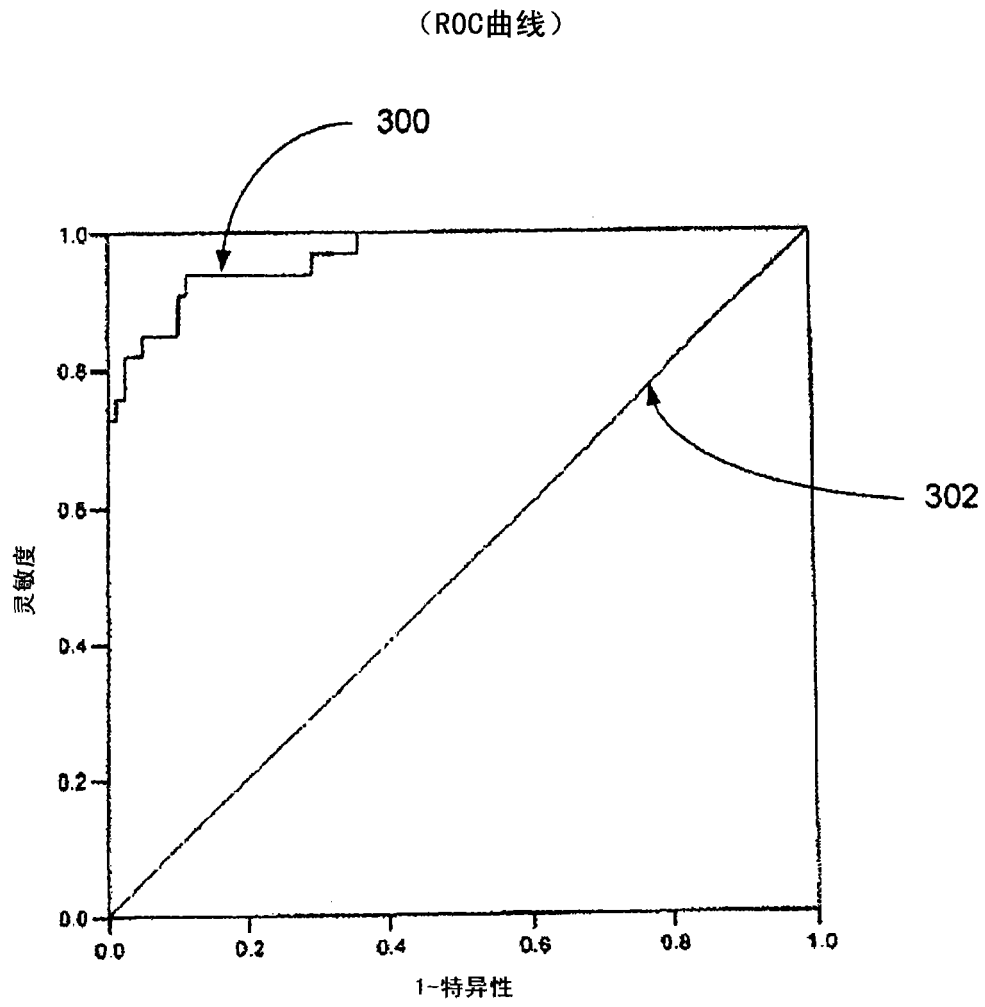


图 3

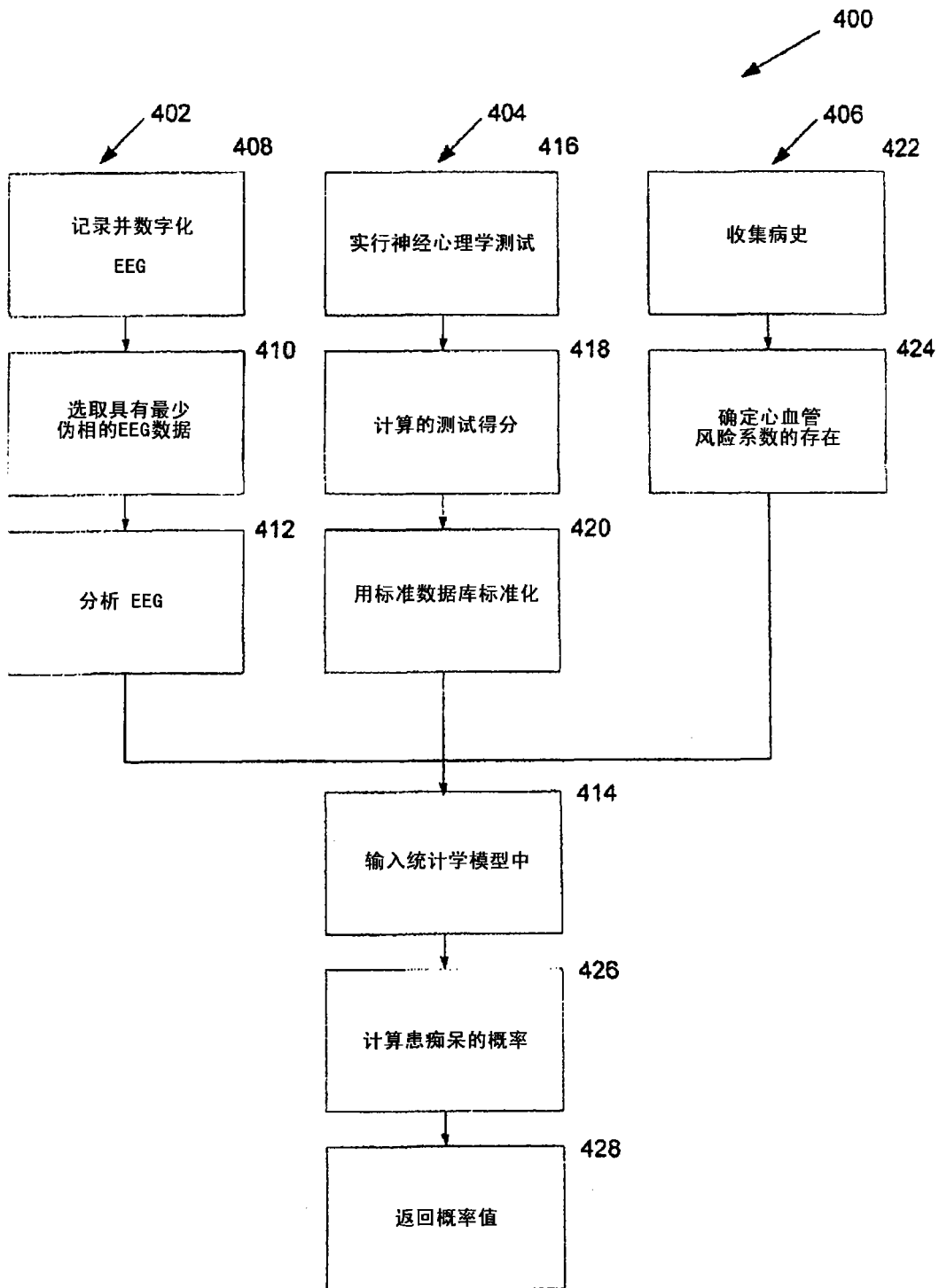


图 4

专利名称(译)	评估痴呆与痴呆型紊乱		
公开(公告)号	<a href="#">CN101478912A</a>	公开(公告)日	2009-07-08
申请号	CN200780022870.7	申请日	2007-06-21
[标]申请(专利权)人(译)	莱克西克医疗技术有限公司		
申请(专利权)人(译)	莱克西克医疗技术有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	莱克西克医疗技术有限公司		
[标]发明人	史蒂文M斯奈德 詹姆斯D福尔克		
发明人	史蒂文·M·斯奈德 詹姆斯·D·福尔克		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/02 A61B5/04		
CPC分类号	G06F19/345 A61B5/0476 A61B5/7275 A61B5/16 A61B5/165 A61B5/4088 G16H50/20		
代理人(译)	涂勇		
优先权	60/815373 2006-06-21 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明的实施方式通过结合使用脑电图(EEG)、神经心理学或认知测试数据、以及心血管风险因素数据,可提供用于分析和评估痴呆及痴呆型紊乱的系统和方法。本发明的实施方式可以提供用于早期检测痴呆、以及其他痴呆型紊乱的系统和方法,该痴呆包括阿尔茨海默氏病(AD)、血管性痴呆(VAD)、混合痴呆(AD和VAD)、MCI。相对于常规的系统和方法,本发明的实施方式可提供如下改进中的一些或全部,包括:(1)提高灵敏度、特异性、以及总精度;(2)检测AD、VAD和混合痴呆;以及(3)除了检测从中度痴呆到严重痴呆以外,还可精确地检测轻微痴呆以及轻微认知损伤的一些情况。

