



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107106069 A

(43)申请公布日 2017.08.29

(21)申请号 201580072469.9

(22)申请日 2015.11.13

(30)优先权数据

14193106.3 2014.11.13 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.07.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/076629 2015.11.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/075324 EN 2016.05.19

(71)申请人 曼西亚技术公司

地址 法国尚特比

(72)发明人 Q·巴塞勒米 L·马约得

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

代理人 胡春光 张颖玲

(51)Int.Cl.

A61B 5/0482(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书20页

(54)发明名称

基于改进信号分析的评分方法

(57)摘要

本发明涉及一种用于相对于参考状态实时评分受试者的神经信号的方法,所述参考状态由 $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵表征,该方法包括以下步骤:(i)从受试者获得神经信号;(ii)计算所述神经信号的协方差矩阵;(iii)计算协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵之间的黎曼距离;(iv)基于在步骤(iii)中计算的至少一个距离实时计算连续分数 s 。本发明还涉及一种用于自行调制或外部调制受试者的神经活动的系统和方法。

1. 一种用于相对于参考状态实时评分受试者的至少一个神经信号的方法,所述参考状态由 $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵表征,该方法包括以下步骤:

- i. 从受试者获得至少一个神经信号;
- ii. 在至少一个频段中滤波至少一个信号;可选择地,级联至少一个滤波信号;
- iii. 计算所述至少一个滤波的神经信号的协方差矩阵;
- iv. 计算所述协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵之间的黎曼距离 d_k ;

其特征在于,所述方法进一步包括计算分数 s ,所述分数 s 是连续的、实时计算的、限定于两个预定值之间的,并且基于在步骤iv中计算的至少一个距离 d_k 。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,分数进一步基于如下获得的至少一个距离 d_r :

- 获得表征基线状态的 $r=1 \dots R$ 基线协方差矩阵;
- 计算所述 $r=1 \dots R$ 基线协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵之间的黎曼距离 d_r 。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中,分数基于至少一个距离 d_k 、基于距离 d_r 的几何平均值以及基于距离 d_r 的几何标准偏差。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,获得至少两个神经信号,在至少两个频段中滤波至少两个神经信号并级联至少两个神经信号。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中,协方差矩阵是一种时空频率协方差矩阵。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中,在维度等于所述协方差矩阵的维度的对称正定矩阵的黎曼流形中估算黎曼距离。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中, $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵通过黎曼集群方法由来自数据库的表征参考状态的神经信号的 P 协方差矩阵来获得。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中,黎曼集群方法选自均值漂移、 k 均值、平均或主要测地线分析。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中, $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵通过均值漂移如下获得:

i. 从数据库获得神经信号的 $p=1 \dots P$ 协方差矩阵 X_p ,并定义诸如关于 $q=1 \dots Q$ 、 $p=q$ 和 $M_q=X_p$ 的 $Q=P$ 模式的初始值;

ii. 定义超参数 h 和内核窗口 g ;

iii. 对于每种模式 M_q :

a. 计算 M_q 和每个矩阵 X_p 之间的 P 距离 $d(M_q, X_p)$;

b. 估算均值漂移矢量 $m_h(M_q)$ 作为切矢量的加权和

$$m_h(M_q) = \frac{\sum_{p=1}^P g\left(\frac{d^2(M_q, X_p)}{h^2}\right) \text{Log}_{M_q}(X_p)}{\sum_{p=1}^P g\left(\frac{d^2(M_q, X_p)}{h^2}\right)}$$

c. 然后,计算 $M_q = \text{Exp}_{M_q}(m_h(M_q))$,其中指数映射 Exp_{M_q} 具有切向空间上的点到黎曼流形上的点的链接;

d. 当均值漂移矢量 $m_h(M_q)$ 优于阈值时,重复步骤a.到c.

e. 如果均值漂移矢量不如阈值,则保留 M_q 为局部模式;

iv. 通过融合距离不如h的模式来获得K个不同的局部模式。

10. 根据权利要求8所述的方法, 其中, 所述 $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵通过k-均值如下获得:

i. 定义超参数K;

ii. 从数据库获得神经信号的 $p=1 \dots P$ 协方差矩阵 X_p , 并定义 $k=1 \dots K$ 参考 M_k (来自数据库的随机或任意属性) 的初始值;

iii. 对于每个矩阵 X_p :

a. 计算 X_p 和每个矩阵 M_k 之间的K距离 $d(M_k, X_p)$;

b. 使矩阵 X_p 属于给出最小距离的集群 k_p

$k_p = \operatorname{argmin}_{k=1 \dots K} d(M_k, X_p)$

iv. 将K参考矩阵更新为属于它们各自集群的矩阵的黎曼均值:

$$M_k = \text{Riemannian_Average}(\{X_p \text{ s.t. } k_p = k\}_{p=1}^P)$$

v. 重复步骤iii和iv, 直到K参考矩阵不再从一个迭代更改为另一个迭代。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中, $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵进一步包括至少一个特定受试者的协方差矩阵。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法, 其中, 至少一个神经信号通过脑皮层电图、脑电图、脑磁图、磁共振成像、近红外光谱、正电子发射断层显像或立体脑电图来获得。

13. 一种用于自行调制或外部调制受试者的神经活动的系统, 该系统包括:

- 用于从受试者获得至少一个神经信号的获取装置;
- 用于实施根据权利要求1至12中的任一项的方法的计算设备;
- 用于报告分数s的输出装置。

14. 一种用于自行调制受试者的神经活动以达到参考状态的方法, 所述方法包括连续地

- 从受试者获得至少一个神经信号; 和
- 向受试者实时报告由根据权利要求1至12中的任一项的方法获得的分数s。

15. 一种用于外部调制受试者的神经活动以达到参考状态的非治疗方法, 所述方法包括:

- 从受试者获得至少一个神经信号;
- 向操作者实时报告由根据权利要求1至12中的任一项的方法获得的分数s; 和
- 将外部调制施加于受试者, 以将分数s向由参考状态定义的目标分数调整。

16. 根据权利要求15所述的方法, 其中, 外部调制通过深部脑刺激、间接脑刺激、电惊厥治疗、磁惊厥治疗、经颅直流刺激、经颅磁刺激、重复经颅磁刺激或迷走神经刺激来施加。

基于改进信号分析的评分方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种评分方法,尤其是一种基于在黎曼流形(Riemannian manifold)中的神经信号分析对受试者的神经活动进行评分的方法。特别是本发明涉及一种实时评分与参考状态相关的受试者的神经信号的方法。所述方法可被用于外部或自行调制基础脑活动。

背景技术

[0002] 实时确定与参考或目标状态相关的受试者的神经活动的位置仍然是一个挑战并且呈现出许多优势。以分数形式估算的与参考状态相关的所述位置,随后可被用于自行调制或外部调制。关键要素之一是能够可靠和坚定地分析和报告受试者的神经活动。在本发明中,神经信号具有通过描述符命名为协方差矩阵的特征。协方差矩阵构成了受试者的大脑活动的良好指标。

[0003] 所述方法已被用在Barachant等人的(US2012/0071780)中和Similowski等人的(WO2013/164462)中。

[0004] 然而,据申请人所知,没有与参考状态相关的使用在黎曼流形中的协方差矩阵连续评分受试者的大脑活动的现有技术。

[0005] Barachant在US 2012/0071780中公开了一种用于分类神经信号的分类方法,该方法包括以下步骤:

[0006] a) 在确定的时间段内使用多个电极来获得多个神经信号样本;

[0007] b) 在非重叠窗口上估算所述神经信号的协方差矩阵;和

[0008] c) 分类所述神经信号,该分类要么在维度等于所述协方差矩阵的维度的对称正定矩阵的黎曼流形中执行,要么在所述黎曼流形的切线空间中执行。

[0009] Barachant描述了两类和多类分类。尤其是,Barachant描述了一种在黎曼流形中分类神经信号的方法。原则包括在黎曼流形上定义所谓的“分类中心”点,例如对应于两个不同的精神任务的P1和P2:想象移动一只手和想象移动一只脚。在要分类的脑活动试验的协方差矩阵和相应的分类中心点之间计算黎曼距离。如果脑活动试验的协方差矩阵与点P1之间的黎曼距离小于脑活动试验的协方差矩阵与点P2之间的黎曼距离,则所述脑活动试验与第1类(移动手)相关,反之其与第2类(移动脚)相关。最后,分类步骤只考虑分类中心的距离的最小值。

[0010] Similowski公开了一种用于由所述患者的脑电活动的分析来表征患者的生理状态的方法。尤其是,Similowski描述了一种用于检测偏离参考生理状态的患者的生理状态的方法。所述方法首先包括确定对应于参考生理状态的几个参考矩阵,然后循环重复以下步骤:

[0011] a) 实施脑电图信号的实时测量和以不同频段对该测量进行滤波;

[0012] b) 对于每个频段,在窗口/时期(epoch)上估算所述测量的空间协方差矩阵;

[0013] c) 对于每个M最后时期,计算参考生理状态的距离,其被定义为在当前空间协方差

矩阵和参考空间协方差矩阵之间的最小距离的频段上的和；

[0014] d) 将每个M距离与预定阈值进行比较。如果一个M距离高于阈值，则认为检测到异常生理状态。

[0015] Barachant等人公开了一种通过将神经信号分配给具有最小距离的类来分类神经信号的方法，而Similowski等人公开了通过将神经信号和参考状态之间的距离与预定阈值进行比较来检测生理状态的方法。这两种方法应用于协方差矩阵之间距离的基本处理，以最终获得离散值(用于分类的类标签或用于检测的二进制状态)。

[0016] 本发明的目标之一是向受试者实时报告与参考或目标状态相关的其神经活动的位置，并且可选择地使所述受试者能够通过自行调制或外部调制将其神经活动调制到所述目标状态。

[0017] 为此，本发明提供了一种用于评分与参考状态相关的受试者的神经信号的方法，其中该分数被定义为距离的转换，以确保在预定界限之间的连续和有界值。

[0018] 相反，由Barachant等人和Similowski等人提供的原始距离对受试者毫无意义。

[0019] 本发明通过实时报告与参考状态相关的受试者的神经信号的评分来提供受试者的神经活动的连续反馈。

[0020] 与Barachant等人的将神经信号在至少两类之间进行分类以及Similowski等人的检测神经信号是否属于分类(例如，超过阈值)相反；本发明连续和有界地评分与参考状态相关的神经信号，从而连续定位关于单个参考状态的受试者的神经活动。

[0021] 将距离转换成分数通过具有适用于受试者的基线状态的潜在超参数的非线性函数来完成。其允许具有存在于两个预定界限之间的完整范围内的分数，避免了总是给受试者好的分数，或者相反总是给受试者不好的分数。

[0022] 另一点涉及处理的速度和延迟。Barachant等人等待试验结束(约3秒)来提取协方差矩阵并应用其分类。像之前那样，该构架不能达到实时处理。Similowski等人使用4至12秒移动窗口来提取协方差矩阵。此外，检测步骤考虑最后的M矩阵。如果处理是实时的，窗口的时长和所考虑的矩阵的数量M太高而不足以拥有实时响应系统：其提供不适合神经反馈的大脑活动的会话平滑图像。与这些方法相反，本发明在重叠的窗口上，例如在1.5s全部的0.125s的时期，提取协方差矩阵，从而实际上捕获当前的大脑状态。

发明内容

[0023] 本发明公开了一种改进的评分方法。在本发明中，受试者的神经活动被实时分析，并且通过有界连续分数连续并可靠地向所述受试者报告关于参考状态的神经活动的位置。所述受试者可返回调制和修改其神经活动并实时监测所述演变，以便通过自行调制或外部调制将其神经活动导向所述参考状态。

[0024] 本发明尤其涉及一种用于相对于参考状态实时评分受试者的神经信号的方法，所述参考状态由 $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵表征，该方法包括以下步骤：

[0025] i. 从受试者获得神经信号；

[0026] ii. 计算所述神经的协方差矩阵；

[0027] iii. 计算所述协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵之间的黎曼距离 d_k ；

[0028] iv. 基于在步骤iii中计算出的至少一个距离 d_k 来实时计算连续分数 s 。

- [0029] 根据一个实施例,所述分数限定于两个预定值a和b之间。
- [0030] 根据一个实施例,本发明涉及一种用于相对于参考状态实时评分受试者的至少一个神经信号的方法,所述参考状态由 $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵表征,该方法包括以下步骤:
- [0031] i. 从受试者获得至少一个神经信号;
- [0032] ii. 在至少一个频段中滤波至少一个信号;可选择地,级联至少一个滤波的信号;
- [0033] iii. 计算所述至少一个滤波的神经信号的协方差矩阵;
- [0034] iv. 计算所述协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵之间的黎曼距离 d_k ;
- [0035] 其中所述方法进一步包括计算分数s,所述分数s是连续的、实时计算的、限定于两个预定值a和b之间,并且基于在步骤iv中计算的至少一个距离 d_k 。
- [0036] 根据一个实施例,分数进一步基于如下获得的至少一个距离 d_r :
- [0037] -获得表征基线状态的 $r=1 \dots R$ 基线协方差矩阵;
- [0038] -计算所述 $r=1 \dots R$ 基线协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵之间的黎曼距离 d_r 。
- [0039] 根据一个实施例,分数基于至少一个距离 d_k 、基于距离 d_r 的几何平均值以及基于距离 d_r 的几何标准偏差。
- [0040] 根据一个实施例,获得、在至少两个频段中滤波并级联至少两个神经信号。
- [0041] 根据一个实施例,协方差矩阵是一种时空频率协方差矩阵。
- [0042] 根据一个实施例,至少一个神经信号通过脑皮层电图、脑电图、脑磁图、磁共振成像、近红外光谱、正电子发射断层显像或立体脑电图来获得。根据一个实施例,评分s是连续且有界的。根据一个实施例,步骤i还包括预处理所述至少一个神经信号,优选通过滤波来完成。根据一个实施例,协方差矩阵是一种时空频率协方差矩阵。
- [0043] 根据一个实施例,在维度等于所述协方差矩阵的维度的对称正定矩阵的黎曼流形中估算黎曼距离。
- [0044] 根据一个实施例, $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵通过黎曼集群方法由来自数据库的表征参考状态的神经信号的P协方差矩阵获得。根据一个实施例,黎曼集群方法选自均值漂移、k均值、平均或主要测地线分析。
- [0045] 根据一个实施例, $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵通过均值漂移如下获得:
- [0046] i. 从数据库获得神经信号的 $p=1 \dots P$ 协方差矩阵 X_p ,并定义诸如关于 $q=1 \dots Q$ 、 $p=q$ 和 $M_q=X_p$ 的 $Q=P$ 模式的初始值;
- [0047] ii. 定义超参数h和内核窗口g;
- [0048] iii. 对于每种模式 M_q :
- [0049] a. 计算 M_q 和每个矩阵 X_p 之间的P距离 $d(M_q, X_p)$;
- [0050] b. 估算均值漂移矢量 $m_h(M_q)$ 作为切矢量的加权和
- $$[0051] \quad m_h(M_q) = \frac{\sum_{p=1}^P g\left(\frac{d^2(M_q, X_p)}{h^2}\right) \text{Log}_{M_q}(X_p)}{\sum_{p=1}^P g\left(\frac{d^2(M_q, X_p)}{h^2}\right)}$$
- [0052] c. 然后,计算 $M_q = \text{Exp}_{M_q}(m_h(M_q))$,其中指数映射 Exp_{M_q} 具有切向空间上的点到黎曼流形上的点的链接;

- [0053] d. 当均值漂移矢量 $m_h(M_q)$ 优于阈值时, 重复步骤a. 到c.;
- [0054] e. 如果均值漂移矢量不如阈值, 则保留 M_q 为局部模式;
- [0055] iv. 通过融合距离不如h的模式来获得K个不同的局部模式。
- [0056] 根据另一个实施例, $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵通过k-均值如下获得:
- [0057] i. 定义超参数K;
- [0058] ii. 从数据库获得神经信号的 $p=1 \dots P$ 协方差矩阵 X_p , 并定义 $k=1 \dots K$ 参考 M_k (来自数据库的随机或任意属性) 的初始值;
- [0059] iii. 对于每个矩阵 X_p :
- [0060] a. 计算 X_p 和每个矩阵 M_k 之间的K距离 $d(M_k, X_p)$;
- [0061] b. 使矩阵 X_p 属于给出最小距离的集群 k_p
- [0062] $k_p = \arg \min_{k=1 \dots K} d(M_k, X_p)$
- [0063] iv. 将K参考矩阵更新为属于它们各自集群的矩阵的黎曼均值:
- [0064] v. $M_k = \text{Riemannian Average}(\{X_p \text{ s.t. } k_p = k\}_{p=1}^P)$
- [0065] vi. 重复步骤iii和iv, 直到K参考矩阵不再从一个迭代更改为另一个迭代。
- [0066] 根据一个实施例, $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵进一步包括至少一个特定受试者协方差矩阵。
- [0067] 本发明还涉及一种用于自行调制或外部调制受试者的神经活动的系统, 该系统包括:
- [0068] - 用于从受试者获得至少一个神经信号的获取装置;
- [0069] - 用于实施根据本发明的方法的计算设备;
- [0070] - 用于报告分数s的输出装置。
- [0071] 本发明还涉及一种用于自行调制受试者的神经活动以达到参考状态的方法, 所述方法包括连续地
- [0072] - 从受试者获得至少一个神经信号; 和
- [0073] - 向受试者实时报告由根据本发明的方法获得的分数s。
- [0074] 根据一个实施例, 用于自行调制的所述方法是非治疗性的。
- [0075] 本发明还涉及一种用于外部调制受试者的神经活动以达到参考状态的方法, 所述方法连续包括:
- [0076] - 从受试者获得至少一个神经信号;
- [0077] - 向操作者实时报告由根据本发明的方法获得的分数s; 和
- [0078] - 将外部调制施加于受试者, 以便将分数s向由参考状态定义的目标分数调制。
- [0079] 根据一个实施例, 用于外部调制的所述方法是非治疗性的。
- [0080] 根据一个实施例, 外部调制通过深部脑刺激、电惊厥治疗、磁惊厥治疗、经颅直流刺激、经颅磁刺激、重复经颅磁刺激或迷走神经刺激来施加。根据一个实施例, 外部调制还包括间接脑刺激, 诸如任何感觉刺激 (听觉、视觉、体感觉)。
- [0081] 定义说明
- [0082] 在本发明中, 下列术语具有如下含义:
- [0083] - 本文所使用的单数形式“一”、“一个”和“所述”包括复数参考, 除非上下文另有明确规定。

[0084] - 本文所使用的术语“约”是指大约、大致、大概或在…范围内。当术语“约”结合数值范围使用时,其通过延伸所阐述数值的上面和下面边界来修改该范围。通常,本文所使用的术语“约”通过20%的方差、优选5%的方差将上面和下面数值更改为状态值。

[0085] - “基线状态”是指受试者、受试者群体或不是参考状态的非参考状态群体的精神状态。

[0086] - “有界”:如果分数s的值的设置是有界的,则分数s是有界的。换句话说,存在实数b,使得 $|s| \leq b$ 。

[0087] - “校准分数”是指使用其中系数由先前获得的数据导出的数学变换,将均值和标准差设置为期望值的分数s。

[0088] - “计算设备”是指能取得和执行计算机程序的指令的、基于计算机的系统或包含处理器的系统或其他系统。

[0089] - “不舒服”是指轻松或幸福感的缺失或减少。在一个实施例中,不舒服可能与疼痛的存在有关。

[0090] - “疾病、不适或病症”是指有缺陷的健康状况,其中身体或精神系统受到影响。

[0091] - “电极”是指用于与电路的非金属部分建立电连接的导体。例如,EEG电极是通常由不锈钢、锡、金、覆盖有氯化银涂层的银制成的小金属片;以特定位置放置在头皮上。

[0092] - “脑电图”或“EEG”是指通过记录来自头皮的脑部电活动来追踪由脑电图仪产生的脑电波。

[0093] - “脑电图仪”是指用于检测和记录脑电波的设备。

[0094] - “时期”是指在获得神经信号期间所确定时段。

[0095] - “外部或诱导调制”是指不由受试者诱导的大脑活动的调制。所述调制可包括以下方法:

[0096] o 深部脑刺激 (DBS);

[0097] o 电惊厥治疗 (ECT);

[0098] o 磁痉挛治疗 (MST);

[0099] o 经颅直流电刺激 (tDCS);

[0100] o 经颅磁刺激 (TMS);

[0101] o 重复经颅磁刺激 (rTMS); 或者

[0102] o 迷走神经刺激 (VNS)。

[0103] 外部调制还包括本领域的一个技术人员已知的影响脑活动的任何刺激方法,例如,药物(镇静)或干预(机械通气)。这种刺激还可经由感觉神经传入:听觉、视觉、躯体感觉刺激来间接影响大脑。外部调制还可包括以不同的相位频率同时刺激大脑的两半球的元素,以便以感兴趣的频率在大脑的特定区域(例如用于听觉刺激的双耳节拍)引起脑活动。

[0104] - “神经信号”在本文中是指通过测量神经活动而获得的信号。测量所述神经活动可通过:

[0105] o 脑深部电极;

[0106] o 脑皮层电图 (ECoG);

[0107] o 脑电图 (EEG);

[0108] o 脑磁图 (MEG);

- [0109] -磁共振成像(MRI):扩散MRI,灌注MRI,功能性MRI(fMRI);
- [0110] -近红外光谱(NIRS);
- [0111] -正电子发射断层显像(PET);或者
- [0112] -立体脑电图(SEEG)。
- [0113] 本发明涉及至少一个神经信号或多个神经信号的获得和处理。
- [0114] -“实时”是指在时间延迟内给出输出的过程,所述时间延迟被认为是短于充分执行基本调制任务所需的时间延迟。因此,对于自行调制,实时是指在少于700ms、优选少于500ms、更优选少于400ms、甚至更优选少于250ms的时间段内实施的过程。对于外部调制,实时可能是指在少于10min、少于1min、少于30s、少于1s或少于700ms的时间段内实施的过程,这取决于外部调制的频率。
- [0115] -“参考状态”是指实行确定任务诸如睁开眼睛休息、闭上眼睛休息、放松、冥想、专心、专注于特定思想的受试者或受试者群体的脑状态的建模。
- [0116] -“黎曼流形”是指与欧几里德空间局部同胚的可微分拓扑空间,在该拓扑空间上定义足够规则的内积。内积使其能够在黎曼流形上定义黎曼几何。
- [0117] -“分数”是指根据本发明在原始距离上获得或计算的任何值。从本发明的意义上说,分数是关于参考状态的具有受试者的神经活动的位置特征的有界值。分数是受试者可理解的值,存在于两个定义值之间的完整范围内。
- [0118] -“自行调制”是指由受试者诱导的大脑活动的调制。从本发明的意义上说,自行调制具有与神经反馈相同的意义,并且是指受试者通过实时操作分数s来控制其脑电活动的能力。自行调制可包括认知策略,诸如给予受试者的预定义指令。
- [0119] -“受试者”是指哺乳动物,优选人类。从本发明的意义上说,受试者可以是患者,即接受医疗照顾、正在接受治疗或已经接受过治疗或疾病发展被监测的人。
- [0120] -“对称正定(SPD)矩阵”是指其对角线对称(即 $A_{ij}=A_{ji}$)并且具有严格为正的 eigen 值的方形矩阵。 $C \times C$ 维度的SPD矩阵具有 $C(C+1)/2$ 个独立元素;因此其可局部近似于 $C(C+1)/2$ 维度的欧几里得空间。其能够示出SPD空间具有黎曼流形的结构。众所周知协方差矩阵是对称正定矩阵。
- [0121] -“治疗”或“缓解”是指治疗和预防或预防性措施;其中目的是防止或减缓(减轻)目标病理状态或不适。那些需要治疗的患者包括那些已经有不适的患者,以及那些易有不适的患者,或者那些要预防不适的患者。如果根据本发明的方法在接受治疗后,患者示出较低分数,则受试者或哺乳动物被成功地“治疗”。

具体实施方式

- [0122] 本发明涉及一种相对于参考状态实时评分受试者的神经信号的方法,所述参考状态由 $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵表征,该方法包括以下步骤:
- [0123] i. 从受试者来获得神经信号;
- [0124] ii. 计算所述神经信号的协方差矩阵;
- [0125] iii. 计算协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考矩阵之间的黎曼距离;
- [0126] iv. 基于在步骤iii中估算的距离计算连续分数s。
- [0127] 根据一个实施例,神经信号使用磁共振成像(MRI)、优选fMRI、扩散MRI或灌注MRI

来获得。根据另一个实施例,神经信号使用近红外光谱(NIRS)来获得。根据一个实施例,神经信号使用脑磁图(MEG)来获得。根据一个实施例,神经信号使用皮层脑电图(ECoG)来获得。根据一个实施例,神经信号使用脑电图(EEG)来获得。在所述实施例中,不同类型的合适耳机或电极系统可用于获得这种神经信号。例子包括、但不限于:市场上可买到的来自Emotiv的Epoc耳机、市场上可买到的来自Neurosky的Mindset耳机、市场上可买到的来自SenseLabs的Versus耳机、市场上可买到的来自Wearable感测的DSI 6耳机、市场上可买到的来自BrainProducts的Xpress系统、市场上可买到的来自TMSi的Mobita系统、市场上可买到的来自TMSi的Porti32系统、市场上可买到的来自BrainProducts的ActiChamp系统以及市场上可买到的来自EGI的Geodesic系统。根据一个实施例,神经信号使用正电子发射断层显像(PET)来获得。根据一个实施例,神经信号使用立体脑电图(SEEG)来获得。根据一个实施例,神经信号使用植入微电极阵列来获得。根据一个实施例,神经信号使用脑深部植入来获得。根据一个实施例,神经信号使用本领域的一个技术人员已知的任何脑成像技术来获得。根据一个实施例,神经信号使用一组传感器和/或电极来获得。根据一个实施例,神经信号至少通过4、8、10、15、16、17、18、19、20、25、50、75、100、150、200、250电极来获得。

[0128] 根据一个实施例,所分析的神经信号为原始神经信号或重建的神经信号。根据一个实施例,所分析的神经信号在分析之前由原始信号重建。根据一个实施例,神经信号通过本领域一个技术人员所已知的任何方法由重建神经信号获得。根据一个实施例,神经信号使用正电子发射断层显像(PET)来获得。根据一个实施例,信号使用低分辨率脑电磁层析成像(LORETA)来获得。

[0129] 整体采集时间被细分为在本领域中称为时期的周期。每个时期都与代表在所述时期期间获得的时空信号的矩阵 $X \in \mathbb{R}^{C \times N}$ 相关。时空神经信号 $X \in \mathbb{R}^{C \times N}$ 由C波段、电极或传感器以及N个时间样本组成。例如,受试者装有利于神经信号采集的C电极。每个电极 $c=1 \dots C$ 传送作为时间函数的信号 $X_c(n)$ 。将该信号取样以在离散时间操作: $X(c,n)=X_c(n)$,然后将其数字化。这产生了代表神经信号组的矩阵。根据一个实施例,为了确保实时处理,重叠连续的时期。

[0130] 根据一个实施例,协方差矩阵是一种空间协方差矩阵。在实施例中,该空间协方差矩阵可以如下计算:

[0131] $M = \frac{1}{N-1} X^T X$, $N \geq C$, 其中N是在该时期中的每个电极的样本的数量,C是电极的数量。

在另一个实施例中,空间协方差矩阵使用熟练的技术人员所已知的任何方法来计算,诸如Barachant A.在2012年、法国格勒诺布尔大学博士学位论文Commande robuste d'un effecteur par une interface cerveau-machine EEG asynchrone中所公开的方法。

[0132] 根据一个实施例,信号被预处理。根据一个实施例,信号被置于中心。根据一个实施例,信号被滤波。根据一个实施例,信号被去噪。根据一个实施例,信号被清洁。根据一个实施例,信号被频率滤波。根据一个实施例,频率滤波的截止频率是任意选取的。根据另一个实施例,由于初步的频率研究,优化了频率滤波的截止频率。

[0133] 根据一个实施例,协方差矩阵被归一化。根据一个实施例,协方差矩阵被轨迹归一化,这使其轨迹等于1:

$$[0134] \quad M = \frac{M}{\text{trace}(M)}$$

[0135] 根据一个实施例,协方差矩阵被行列式归一化,这使其行列式等于1:

$$[0136] \quad M = \frac{M}{\det(M)^{\frac{1}{C}}}$$

[0137] 归一化步骤,尤其是行列式归一化允许会话到会话和/或受试者到受试者学习迁移:它将部分差异性从一个记录迁移到另一个记录。

[0138] 根据一个实施例,本发明的方法实时评分至少一个神经信号。所述至少一个神经信号在至少一个频段中被滤波。根据一个实施例,本发明的方法实时评分在至少两个频段中滤波的至少两个神经信号。所述至少两个滤波的神经信号被进一步级联。

[0139] 根据一个实施例,信号 $X \in \mathbb{R}^{C \times N}$ 在F频段中被滤波;从而获得 $f=1 \dots F$ 滤波信号 $X_f \in \mathbb{R}^{C \times N}$ 。根据一个实施例,扩展信号 $\tilde{X} \in \mathbb{R}^{CF \times N}$ 被定义为滤波信号的垂直级联:

$$[0140] \quad \tilde{X} = \begin{bmatrix} X_1 \\ \vdots \\ X_f \\ \vdots \\ X_F \end{bmatrix}$$

[0141] 根据一个实施例,协方差矩阵是一种时空频率协方差矩阵。在一个实施例中,时空频率协方差矩阵 $M \in \mathbb{R}^{CF \times CF}$ 如下计算:

$$[0142] \quad \tilde{M} = \frac{1}{N-1} \tilde{X}^T \tilde{X}, \quad N \geq CF, \text{ 其中 } N \text{ 是在该时期中每个电极的样本的数量, } C \text{ 是电极的数量。}$$

根据一个实施例,时空-频率协方差矩阵可如前所述被其轨迹或其行列式归一化。

[0143] 根据一个实施例,计算神经信号的协方差矩阵的步骤包括在重叠窗口上计算所述神经信号的协方差矩阵。

[0144] 根据一个实施例,计算神经信号的协方差矩阵的步骤包括在重叠窗口上计算所述神经信号的时空-频率协方差矩阵,和使所述时空-频率协方差矩阵归一化。

[0145] 与给定时期相关联的每个协方差矩阵都被认为是黎曼流形上的点。为了定位与参考人群有关的受试者的神经活动,需要距离和均值计算。1999年、Förstner W和Moonen B在 A metric for covariance matrices, Quo vadis geodesia, 第113-128页中,已详细说明了协方差矩阵所使用的度量。

[0146] 在实施例中,两个协方差矩阵A和B之间的黎曼距离可被定义为仿射不变性距离:

$$[0147] \quad d(A, B) = [\sum_{i=1}^n \ln^2 \lambda_i(A, B)]^{\frac{1}{2}}, \quad \lambda_i(A, B) \text{ 特征值来自 } |\lambda A - B| = 0.$$

[0148] 在另一个实施例中,黎曼距离使用本领域一个技术人员已知的任何其它距离来计算,诸如 Li Y、Wong KM, 在2013年8月,信号处理专题的IEEE期刊,第7卷,第4号, Riemannian Distances for Signal Classification by Power Spectral Density 中描述的那些距离。

[0149] 根据一个实施例,在维度等于协方差矩阵维度的对称正定矩阵的黎曼流形上估算黎曼距离。

[0150] 根据一个实施例,估算协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考矩阵之间的黎曼距离。

[0151] 根据一个实施例, $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵通过黎曼集群方法由来自数据库的神经信号的P协方差矩阵获得,具有 $P \geq K$ 。所述P协方差矩阵表征参考状态。

[0152] 根据一个实施例,数据库的P协方差矩阵是以用于不同受试者和/或神经信号采集的不同会话的表征参考状态的神经信号的协方差矩阵。

[0153] 根据一个实施例,黎曼集群方法是从均值漂移、k均值、平均或主要测地线分析中选择出来的。

[0154] 根据一个实施例,执行在黎曼流形上的均值漂移。

[0155] 根据一个实施例,执行在黎曼流形上的均值漂移,正如Subbarao等人在Int J Comput Vis、第84卷、第1-20页(2009)的Nonlinear Mean Shift over Riemannian Manifolds中所公开的。

[0156] 根据一个实施例,均值漂移可被迭代地执行。

[0157] 根据一个实施例,K参考协方差矩阵(也称为模式)通过均值漂移来如下获得:

[0158] i. 从数据库获得神经信号的 $p=1 \dots P$ 协方差矩阵 X_p ,并定义诸如关于 $q=1 \dots Q, p=q$ 和 $M_q=X_p$ 的 $Q=P$ 模式的初始值;

[0159] ii. 定义超参数 h 和内核窗口 g ;

[0160] iii. 对于每种模式 M_q :

[0161] a. 计算 M_q 和每个矩阵 X_p 之间的P距离 $d(M_q, X_p)$;

[0162] b. 估算均值漂移矢量 $m_h(M_q)$ 作为切矢量的加权和

$$[0163] \quad m_h(M_q) = \frac{\sum_{p=1}^P g\left(\frac{d^2(M_q, X_p)}{h^2}\right) \text{Log}_{M_q}(X_p)}{\sum_{p=1}^P g\left(\frac{d^2(M_q, X_p)}{h^2}\right)}$$

[0164] c. 然后,计算 $M_q = \text{Exp}_{M_q}(m_h(M_q))$,其中指数映射 Exp_{M_q} 具有切向空间上的点到黎曼流形上的点的链接;

[0165] d. 当均值漂移矢量 $m_h(M_q)$ 的范数优于阈值时,重复步骤a.到c.;

[0166] e. 如果均值漂移矢量不如阈值,则保留 M_q 为局部模式;

[0167] iv. 通过融合距离不如 h 的模式来获得不同的局部模式K;

[0168] 其中:

$$[0169] \quad \text{Exp}_A(B) = A^{\frac{1}{2}} \expm\left(A^{-\frac{1}{2}} B A^{-\frac{1}{2}}\right) A^{\frac{1}{2}}$$

$$[0170] \quad \text{Log}_A(B) = A^{\frac{1}{2}} \logm\left(A^{-\frac{1}{2}} B A^{-\frac{1}{2}}\right) A^{\frac{1}{2}}$$

[0171] 用协方差矩阵的指数和对数函数 Exp_m 和 Log_m (参见Barachant等人在生物医学工程IEEE期刊59,4(2012)920-928的Multi-class Brain Computer Interface Classification by Riemannian Geometry和Congedo M.在2013年、法国格勒诺布尔大学博士学位的EEG Source Analysis)。

[0172] 根据一个实施例,选定阈值以确保算法的收敛,并且该阈值优选在 10^{-1} 至 10^{-3} 的范围内。

- [0173] 根据一个实施例,执行在黎曼流形上的k-均值。
- [0174] 根据一个实施例,执行在黎曼流形上的k-均值,正如Congedo M.在2013年、法国格勒诺布尔大学博士学位的EEG Source Analysis所公开的。
- [0175] 根据一个实施例,k均值可被迭代地执行。
- [0176] 根据一个实施例,K参考协方差矩阵通过k均值如下获得:
- [0177] i. 定义超参数K;
- [0178] ii. 从数据库获得神经信号的 $p=1 \dots P$ 协方差矩阵 X_p ,并定义 $k=1 \dots K$ 参考 M_k (来自数据库的随机或任意属性)的初始值;
- [0179] iii. 对于每个矩阵 X_p :
- [0180] a. 计算 X_p 和每个矩阵 M_k 之间的K距离 $d(M_k, X_p)$;
- [0181] b. 使矩阵 X_p 属于指出最小距离的集群 k_p
- [0182] $K_p = \arg \min_{k=1 \dots K} d(M_k, X_p)$
- [0183] iv. 更新K参考矩阵为属于它们各自集群的矩阵的黎曼均值:
- [0184] $M_k = \text{Riemannian_Average}(\{X_p \text{ s.t. } k_p = k\}_{p=1}^P)$
- [0185] v. 重复步骤iii和iv,直到K参考矩阵不再从一个迭代更改为另一个迭代。
- [0186] 在P.T.Fletcher和S.Joshi、2004年、医学和生物医学图像分析的计算机视觉和数学方法、第87-98页的“Principal geodesic analysis on symmetric spaces: Statistics of diffusion tensors”中,描述了黎曼平均值。
- [0187] 根据一个实施例,至少一个补充参考协方差矩阵是特定受试者。根据一个实施例,至少一个补充参考协方差矩阵通过估算从受试者的校准会话获得的协方差矩阵的黎曼均值来获得。所述实施例能够提供一种在用于受试者的随后会话的活动的可接受和刺激范围之内的反馈。
- [0188] 根据一个实施例, $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵是特定受试者。根据一个实施例, $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵通过估算从受试者的不同会话获得的协方差矩阵的黎曼均值来获得。所述实施例能够提供一种在用于受试者的随后会话的活动的可接受和刺激范围之内的反馈。
- [0189] 根据一个实施例,计算基于每个协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考矩阵之间的估算距离 d_k 的有界连续分数s。根据一个实施例,计算基于每个协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考矩阵之间的估算距离 d_k 中的至少一个的有界连续分数s。根据一个实施例,分数s基于每个协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考矩阵之间的最小距离 d_k 。
- [0190] 根据一个实施例,分数被限定在两个预定值a和b之间。
- [0191] 根据一个实施例,分数s进一步基于基线状态的协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考矩阵之间的估算距离 d_r 。
- [0192] 实际上,为了对受试者有用,分数必须限定在两个预定界限之间。此外,为了确保分数位于可能值的整个范围之间,需要校准从距离到分数的转换。
- [0193] 多亏了校准,才使分数总是位于潜在值的完整范围内,从而避免了给予受试者准恒分数,例如总是好的分数,或者相反,总是不好的分数。优选使用的所述分数值的可用范围极大地增强了神经反馈效率。
- [0194] 根据一个实施例,将分数s进行校准。校准是找到未知量 (在给定时间的任何受试

者的基线活动)与已知量诸如调制设备的操作范围(例如,tDCS设备的电压、扬声器的音量、或显示器的下界限和上界限)之间的关系的校准过程。校准过程通常控制“偏差”(零或均值的平均偏差)和方差(均值/偏差的平方平均偏差)。从统计学上讲,未知数通常以能够由统计学诸如均值和标准偏差来概括的分布(在本例子中,由基线会话计算的黎曼距离的分布)表征。因此,校准程序可以依据找到的将该基线(不被控制的)分布转换成调制设备诸如当前刺激器、扬声器、屏幕等的操作范围的映射函数来表示。特别是,需要限定于在两个值之间的目标分布。为了提高处理效果,还优选最终分布将优选使用操作值的可用范围。从而使这些界限内的方差最大化。

[0195] 根据所述实施例,为了校准分数,使用包括对应于基线状态即非参考或非目标状态的神经信号的 $r=1 \dots R$ 基线协方差矩阵的数据库。所述数据库包括在已知基线状态下从不同受试者和/或神经信号采集的不同会话获得的神经信号。根据一个实施例,数据库包括对应于从受试者的神经信号采集的先前会话获得的基线状态的神经信号的协方差矩阵。因此,分数以特定受试者的方式进行校准。根据另一个实施例,分数 s 以特定受试者的方式进行校准。所述实施例能够提供一种在用于受试者的随后会话的活动的可接受和刺激范围内的反馈。

[0196] 根据一个实施例,分数 s 还基于每个 $r=1 \dots R$ 基线协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考矩阵之间的估算距离 d_r 。根据一个实施例,分数 s 还基于每个 $r=1 \dots R$ 基线协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考矩阵之间的估算距离 d_r 中的至少一个。

[0197] 根据一个实施例,分数基于至少一个距离 d_k 、基于距离 d_k 的几何平均值 d_r 以及基于距离 d_r 的几何标准偏差。

[0198] 根据一个实施例,协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考矩阵 d_k 之间的黎曼距离使用以下公式转换成几何化 z 分数(标准化的,即,一元的且零为中心的正态分布):

$$[0199] \quad z(d_k) = \frac{\log(d_k/\mu)}{\log(\sigma)}$$

[0200] 其中几何平均值 μ 和几何标准偏差 σ 在 $r=1 \dots R$ 基线状态距离 d_r 上被计算为:

$$[0201] \quad \mu = \exp\left(\frac{1}{R} \sum_{r=1}^R \log(d_r)\right)$$

[0202] 和

$$[0203] \quad \sigma = \exp\left(\sqrt{\frac{1}{R} \sum_{r=1}^R (\log(d_r/\mu))^2}\right)$$

[0204] 正如Congedo M.在2013年、法国格勒诺布尔大学博士学位的EEG Source Analysis所公开的。

[0205] 根据一个实施例,分数 s 使用将分数关联到给定的标准化 z 分数的有界函数来估算。根据优选实施例,所述函数属于S型函数族。根据优选实施例,所述函数是一种逻辑函数,优选地:

$$[0206] \quad s = a + \frac{b-a}{1 + \exp(-z(d_k))}$$

[0207] 其中, a 是神经反馈分数的下界限, b 是神经反馈分数的上界限。

[0208] 根据一个实施例,所述界限a、b是预定的(即它们被固定为参数)。

[0209] 根据一个实施例,分数s严格限定于a和b之间,其中a优选等于0,b优选等于10。

[0210] 可以选择另一个非线性函数来由z分数获得分数,诸如广义逻辑函数、双曲正切函数、反正切函数、误差函数以及属于S形函数族的所有其他函数。

[0211] 多亏了z分数标准化和之后的给出适合于受试者的相对状态的分数非线性函数,才可将距离转换成分数。其允许总是有分数存在于潜在值的整个范围内,避免了给予受试者准恒分数,例如总是好的分数,或者相反总是不好的分数。捕获患者的相对状态的演变,对于神经反馈效率,必需优选使用分数值的可用范围。

[0212] 根据另一个实施例,分数s使用逻辑函数来估算,优选地:

[0213]
$$s = 10 \times \frac{2}{1 + \exp(-\lambda \times d_k)} - 1$$
 其中 λ 是如下所述选择的参数

[0214] 根据所述实施例,使用包括对应于非参考或非目标状态的神经信号的基线协方差矩阵的数据库。所述数据库包括在已知基线状态下从不同受试者和/或神经信号采集的不同会话获得的神经信号。估算在所述数据库的每个协方差矩阵和如上所述获得的 $k=1 \dots K$ 参考矩阵之间的黎曼距离。然后,将所述黎曼距离中的最大距离称为 $d_{\max}$ 。可以选择参数 λ ,使得S形函数与距离 $d_{\max}$ 相关联有界分数,优选等于9.5。根据另一个实施例,分数s以特定受试者的方式被校准。根据这种实施例,包括在已知基线状态下从不同受试者和/或神经信号采集的不同会话获得的神经信号协方差矩阵的数据库,被从受试者神经信号采集的先前会话获得的协方差矩阵代替。所述实施例能够提供一种在用于受试者的随后会话的活动的可接受和刺激范围之内的反馈。

[0215] 根据一个实施例,分数s严格限定于a和b之间,其中a优选等于0,b优选等于10。

[0216] 根据一个实施例,分数s不是来自距离阈值的二进制。

[0217] 根据一个实施例,分数s不是来自多级分类的分类标签。

[0218] 在一个实施例中,本发明用存储在计算机可读介质上的用于直接操作计算设备的计算机程序来实现。在一个实施例中,计算机程序包括神经信号采集能力,优选ECoG、EEG、MEG、MRI、NIRS、PET或SEEG采集能力。在另一个实施例中,计算机程序与收集神经信号数据(优选ECoG数据、EEG数据、MEG数据、MRI数据、NIRS数据、PET数据或SEEG数据)的系统通信。

[0219] 本发明还涉及一种用于自行调制受试者的神经活动以达到参考状态的方法,所述方法包括连续地:

[0220] -从受试者获得神经信号;和

[0221] -向受试者实时报告由根据本发明的方法获得的连续分数s。

[0222] 通过向受试者实时报告分数s,受试者能够控制脑电活动,使得分数s可由受试者实时操作。

[0223] 根据一个实施例,在自行调制的会话期间给予受试者指令;所述指令包括但不限于放松、正常呼吸、保持安静、避免眼睛运动、避免肌肉紧张、避免吸吮运动、避免咀嚼、或避免任何运动。

[0224] 根据一个实施例,在自行调制的会话期间不给予受试者指令。

[0225] 本发明还涉及一种用于外部调制受试者的神经活动以达到参考状态的方法,所述方法包括:

[0226] -从受试者获得神经信号;

[0227] -向操作者实时报告由根据本发明的方法获得的分数s;

[0228] -对受试者施加外部调制,以使分数s向由参考状态定义的目标分数调整。优选地施加使分数s减少到最小的外部调制。

[0229] 根据一个实施例,用于外部调制受试者的神经活动以达到参考状态的方法不是治疗性的。

[0230] 根据一个实施例,训练者可以是向受试者施加外部调制的医师或自动化设备。根据一个实施例,外部调制通过间接脑刺激、深部脑刺激(DBS)、电惊厥治疗(ECT)、磁惊厥治疗(MST)、经颅直流刺激(tDCS)、经颅磁刺激(TMS)、重复经颅磁刺激(rTMS)或迷走神经刺激(VNS)来施加。根据一个实施例,外部调制包括间接脑刺激,诸如任何感觉刺激(听觉、视觉、体感觉)。

[0231] 本发明还涉及一种用于自行调制或外部调制受试者的神经活动的系统,所述系统包括:

[0232] -用于从受试者获得神经信号的获取装置;

[0233] -用于实现根据本发明的方法的计算设备;

[0234] -用于报告分数s的输出装置。

[0235] 根据一个实施例,获取装置包括本领域一个技术人员已知的能够获得(即捕获、记录和/或传输)本发明所定义的神经信号的任何装置,优选如上所述的电极或耳机。根据一个实施例,获取装置包括用于放大和/或将神经信号从模拟格式转换成数字格式的放大器单元。

[0236] 根据一个实施例,计算设备包括处理器和软件程序。处理器接收数字化的神经信号,并根据软件程序的指令处理数字化的神经信号以计算分数s。根据一个实施例,计算设备包括存储器。根据一个实施例,计算设备包括能够远程实施根据本发明的方法的网络连接。根据一个实施例,神经信号被无线传递给计算设备。根据一个实施例,输出装置从计算设备无线接收分数s。

[0237] 根据一个实施例,输出装置包括用于报告分数s的任何装置。根据一个实施例,分数s使用受试者的任何感觉:视觉手段、听觉手段、嗅觉手段、触觉手段(例如振动或触觉反馈)和/或味觉手段来报告。优选地,分数s使用显示器诸如屏幕:智能电话、电脑显示器或电视;或头戴式显示器来报告。

[0238] 根据一个实施例,尤其是在自行调制的情况下,分数s的报告使受试者能够意识到训练的正确方向。根据一个实施例,分数s的报告包括视觉报告,其中显示表示受试者实时分数s的目标,所述目标朝着或远离表示参考状态所定义的目标分数的位置运动。

[0239] 根据使用听觉手段来报告分数s的实施例,向受试者报告其振幅由所述分数s直接调制的声音。声音可以是简单的哔哔声、水流声、波浪声、雨声、铛铛声或能够以振幅或频率调制的任何其他声音。

[0240] 根据使用视觉手段来报告分数s的实施例,向受试者报告在屏幕上可由所述分数s调制位置、大小、颜色或任何其他参数的物体。例如,它可以表示其高度由分数s调制的飞机。

[0241] 根据一个实施例,用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法被用在家庭护理

或临床使用中。

[0242] 本发明还涉及用于自行调制或外部调制以减轻受试者的不舒服的系统的使用。根据一个实施例,自行调制方法和/或外部调制方法是用于减轻或用于减轻受试者的不舒服。本发明还涉及一种用于减轻受试者的不舒服的方法,该方法包括本发明的用于自行调制或外部调制的系统的使用。

[0243] 根据一个实施例,不舒服是精神不舒服,诸如焦虑和压力。

[0244] 根据一个实施例,用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法被用于缓解慢性或急性疼痛、偏头痛和抑郁症。

[0245] 根据一个实施例,用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法被用于达到以下目标状态:放松。根据该实施例,要缓解的不舒服可能是压力或焦虑。

[0246] 本发明还涉及用于自行调制或外调制的系统,该系统用于治疗或用于治疗病症、不适或疾病,诸如受试者、优选有需要的患者的在下文所述的那些病症、不适或疾病。根据一个实施例,自行调制方法和/或外部调制方法被用于治疗或缓解患者的病症、不适或疾病。本发明还涉及一种用于治疗有需要的受试者的病症、不适或疾病的方法,该方法包括本发明的用于自行调制或外部调制的系统的使用。

[0247] 使用本发明的自行调制方法和/或外部调制方法可治疗的病症、不适或疾病的实例包括但不限于,神经退行性病症、不适或疾病、精神病症、疾病或不适、原发性失眠、慢性或急性疼痛、癫痫、抽动秽语综合症、偏头痛和抑郁症。

[0248] 根据一个实施例,待治疗的所述病症、不适或疾病是神经退行性病症、不适或疾病,诸如帕金森病或阿尔茨海默氏病。根据一个实施例,用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法能够使用表面和侵入性基于EEG的神经标记物来治疗帕金森病,以减少 β 活性过剩。根据一个实施例,用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法能够治疗阿尔茨海默氏病以减少观察到的阿尔茨海默病神经标志物并增加脑适应性。

[0249] 根据一个实施例,待治疗的所述病症、不适或疾病是精神病症、疾病或不适,诸如注意力缺陷/多动症、广泛性发育障碍、孤独症、创伤后压力症、成瘾和睡眠障碍。根据一个实施例,用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法能够通过减轻用于外部刺激的抑制/滤波电路的压力和振幅来治疗创伤后压力症。根据一个实施例,用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法能够通过集中的神经调节和脑通路的学习来治疗注意力缺陷/多动症。

[0250] 根据一个实施例,待治疗的所述病症、不适或疾病来自原发性失眠、慢性或急性疼痛、癫痫、抽动秽语综合症、偏头痛和抑郁症。根据一个实施例,用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法能够通过识别入睡前的不同阶段和所述阶段的动态反馈来治疗原发性失眠。根据一个实施例,用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法能够通过减少抑制症神经标记物和平衡对称EEG活动来治疗抑郁症。

[0251] 根据一个实施例,用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法被用于改善重症监护室、手术室或普通病房的镇静。因此,本发明还涉及一种用于改善重症监护室、手术室或普通病房的镇静的的方法,该方法包括本发明的用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法的使用。

[0252] 根据一个实施例,用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法被用于通过在反

磁刺激之前激活和重新执行运动前神经网络来进行躯体康复。本发明还涉及一种躯体康复的方法,该方法包括本发明的用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法的使用。

[0253] 根据一个实施例,用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法被用于改善一些患者的特定脑活动意义。因此,本发明还涉及一种用于改善患者的特定的脑活动意义的方法,该方法包括本发明的用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法的使用。

[0254] 根据一个实施例,用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法被用于改善受试者诸如健康受试者(即,没有呈现诸如上文列出的任何不舒服或疾病、不适或病症的受试者)的技能,例如精确度。

[0255] 因此,本发明还涉及用于改善特定脑活动意义和/或用于改善受试者技能的方法,该方法包括本发明的用于自行调制和/或外部调制的系统和/或方法的使用。

[0256] 鉴于以上详细描述的观点,本领域技术人员可实施根据本发明的方法。尤其是,实施该方法可使用以下工具:

[0257] -用于线性代数的C++模板库,诸如可在2014年11月13日检索到的http://eigen.tuxfamily.org/index.php?title=Main_Page上得到的;

[0258] -专用于协方差矩阵估算和操作的一组函数:(i) 诸如可在2014年11月13日检索到的<http://github.com/alexandrebarachant/covariancetoolbox>上得到的Matlabs;(ii) 诸如可在<http://github.com/alexandrebarachant/pyRiemann>上得到的Python;

[0259] -用于OpenViBE平台的一组扩展,诸如可在2014年11月13日检索到的<http://code.google.com/p/openvibe-gipsa-extensions/>得到。OpenViBE平台是一种BCI(脑机接口)和实时神经科学的软件。其提供了用于数字信号处理和使EEG信号可视化的部件。其可以用C++、Matlab和Python的模块进行扩展。

[0260] 示例

[0261] 本发明通过下面的例子来进一步说明。

[0262] 示例1-用于自行调制受试者的神经活动的系统和方法的验证

[0263] 在详细说明中提出的用于自行调制(即神经反馈)的系统和方法已经在实际数据上进行了验证。目标精神状态是放松,即受试者是不紧张和不焦虑的状态。

[0264] EEG数据由特定受试者的会话组成,其中每个会话被分为两部分:放松和专注。该技术的目的是在训练集(在放松期间随机选择的一些EEG时间窗口)上提取参考矩阵,并将这些参考应用于测试数据(未包括在训练集内的EEG时间窗口)。如果参考模型准确地从未看见的数据(即,测试集)上识别出放松周期,则本方法将被认为是成功的。

[0265] 材料和方法

[0266] 记录

[0267] 脑电图(EEG)数据使用Emotiv EPOC耳机来收集:14个电极大致定位于扩展的10/20位置AF3、F7、F3、FC5、T7、P7、O1、O2、P8、T8、FC6、F4、F8、AF4。EPOC耳机使用在F4位置的共模传感器(CMS)电极和在F3位置的右腿驱动(DRL)电极,这些在更常规的采集系统中可与接地和参考相关。电极阻抗用EPOC控制面板来可视地控制,使得所有传感器显示“绿色”。信号以2048Hz(16位)被内部数字化,然后在传输到采集模块之前被低通滤波并被下采样为128Hz。该耳机被无线连接到参与者笔记本电脑,并与NeuroRT套件连接。

[0268] 数据由通过显示在主屏上的用户的方向分为两部分的61个会话组成:

[0269] i.眼睛睁开,放松1分钟;和

[0270] ii.眼睛睁开,专注1分钟:保持强烈的思想,受试者从100间隔7倒数。

[0271] 群体

[0272] EEG数据采集于巴黎和雷恩(法国)的来自61位年龄介于23至34岁之间的健康参与者。

[0273] 数据处理

[0274] 我们提供的方法是典型的单级:我们正在尝试对一个活动进行建模,而不是尝试区分两者。因此,只考虑有将放松数据用于训练和用于每个放松会话:

[0275] -在6个频段(1-4-8-12-16-32Hz)内滤波原始信号;

[0276] -在2s的所有0.0625s的重叠时期提取时空-频率协方差矩阵,并使其正则化;和

[0277] -在称为受试者平均矩阵的放松部分上计算黎曼平均协方差矩阵。然后将该平均矩阵归一化,即轨迹归一化或行列式归一化。

[0278] 最后,获得总共达到61个独立矩阵的每个参与者的一个平均矩阵。

[0279] 交叉验证程序

[0280] 使用留一法交叉验证程序意味着将61个受试者平均矩阵分为两个集:由 $P=60$ 矩阵组成的训练集,由如下所述导出性能度量的单个留下矩阵组成的测试集。该程序被重复61次。最终报告所有61次尝试的性能及其变化,以允许在技术与估算统计重要性之间进行对比。

[0281] 数据集群

[0282] 目的是通过集群在训练集上提取参考矩阵,并在测试集上测试它们。如果测试的受试者在放松部分期间比在专注部分期间更接近于参考,则认为根据本发明的方法是成功的。

[0283] 1.应用集群算法(黎曼平均、黎曼K均值、黎曼均值漂移)以在训练集上估算K参考矩阵。

[0284] 2.考虑到与测试矩阵相关的EEG会话,在如前所述的放松部分和专注部分的时期上提取时空-频率协方差矩阵,并将其归一化。记录K参考矩阵与每个时期的协方差矩阵之间的最小距离。

[0285] 性能评估

[0286] 对于每个测试的受试者,计算放松部分的距离几何平均值,然后计算专注部分的距离几何平均值。如果放松期间的距离几何平均值低于专注期间的距离几何平均值,则认为神经反馈是有效的。这项评估是对61位测试受试者进行的。

[0287] 归一化

[0288] 已经对协方差矩阵测试了两种类型的归一化:对其结果进行比较的行列式和轨迹归一化。

[0289] 与现有技术的比较

[0290] 常规qEEG技术被认为是现有技术,并且如下所述被用于检测(benchmark)我们的技术。先前的验证过程被应用于相同的光谱功率。其在所有电极和先前选择的6个频段(1-4-8-12-16-32Hz)的重叠时期上被计算。

[0291] 对于每个放松会话,计算称为受试者平均频谱的平均频谱。在留一法过程中,计算

训练集的受试者平均频谱的平均值和标准偏差。考虑到与测试的受试者相关的EEG会话,如前所述,在放松部分和专注部分的时期上提取频谱。然后使用在训练集上估算的平均值和标准偏差将它们转变为z分数。每个z分数频谱的Frobenius范数被记录为关于放松qEEG模型的距离。

[0292] 对于每个测试的受试者,计算放松部分的距离均值,然后计算专注部分的距离均值。如果放松期间的距离均值低于一个专注期间的距离均值,则认为神经反馈是有效的。该评估使用与先前描述的61位受试者完全相同的倍数来进行。

[0293] 结果

[0294] 下面以成功会话的百分比(即,“放松”会话的平均测地距离低于一个受试者专注的平均测地距离的会话百分比)的形式,给出该验证框架的结果。

[0295] 关于表1和2,行列式归一化给出了比轨迹归一化更好的结果。通过行列式归一化似乎提供了两种精神状态之间的更好辨识力。此外,k均值方法似乎是测试的黎曼集群方法中最有效的算法。

[0296] 关于表3,由黎曼集群获得的结果优于由传统qEEG获得的结果;从而验证了根据本发明的方法的关联性和效率。

[0297] 表1:用矩阵的轨迹归一化得到的结果

[0298]

集群方法	黎曼平均值	黎曼k均值	黎曼均值漂移
性能百分比	63.9	67.2	62.2

[0299] 表2:用矩阵的行列式归一化得到的结果

[0300]

集群方法	黎曼平均值	黎曼k均值	黎曼均值漂移
性能百分比	67.2	70.5	62.2

[0301] 表3:比较传统qEEG和黎曼几何的结果

[0302]

方法	qEEG	黎曼k均值
性能百分比	59.02	70.5

[0303] 结论

[0304] 本实验验证了本发明提出的神经反馈方法。根据该结果,黎曼集群提供了较好的受试者之间的归纳,因为在训练中估算的参考矩阵充分地应用到了不同受试者的测试数据。实际上,使用相同的输入参数,基于神经反馈,由黎曼集群获得的结果优于传统qEEG获得的结果,我们认为这是神经反馈程序的现有技术。平均来说,测试的受试者在放松部分期间比在专注部分期间更接近于参考。这为无需校准的有效神经反馈技术铺平了道路。

[0305] 示例2-自行调制

[0306] 在受试者群体中,特定的记录方式(EECoG、EEG、MEG、MRI NIRS或PET)允许收集神经信号的数据。分析该数据以适用于定义目标活动(即,参考状态)的模型。实时地,受试者的特定活动可与根据本发明的方法的目标进行比较,并且脑活动可自行调制以达到期望的目标。对于每个应用程序,会话的频率和时长将根据具体情况而有所不同。

[0307]

群体	方式	目标活动	调制	目标	频率/时长
帕金森患者	表面 EEG	健康 EEG	神经反馈	延缓 Alzheimer 病情的进展	每天 1 小时
ADHD 患者	表面 EEG	专注	神经反馈	提高基线集中	每隔一天 30 分钟
精密的运动员(射击运动员、射箭运动员、高尔夫运动员)	表面 EEG	预成功发射 (shots) EEG	神经反馈	提高运动精确度	在实践期间
原发性失眠	表面 EEG	健康 EEG	神经反馈	有利于睡眠	每天 20 分钟

[0308] 示例3-外部调制

[0309] 在受试者群体中,特定的记录方式 (ECoG、EEG、MEG、MRI NIRS或PET) 允许收集神经信号的数据。分析该数据以适用于定义目标活动的模型。实时地,受试者的特定活动可与根据本发明方法的目标进行比较,并且可外部调制脑活动以达到期望的目标。对于每个应用程序,会话的频率和时长将根据具体情况而有所不同。

[0310]

群体	方式	目标活动	调制	目标	频率/时长
Alzheimer 疾病患者	正面 EEG	健康 EEG	正面 tDCS	延缓 Alzheimer 病情的进展	每天 1 小时
帕金森患者	深度 EEG	健康的重建深度 EEG	哔哔声脑刺激	调整对客观症状的刺激,以节省植入电池和延缓疾病的进展	连续的
躯体康复	感觉运动区域	肌动活动	经颅脑刺激	增强神经网络	每天 1 小时
重症监护室	表面 EEG	缺乏呼吸系统障碍	改变机械通风设置	优化机械通气参数与患者舒适度	连续的 (在重症监护室

[0311]

					中)
抑郁症	表面 EEG	健康 EEG	VNS	针对患者状态调整刺激模式	连续的
淡漠性抑郁症	表面 EEG	健康 EEG	rTMS	平衡脑活动 (左/右) 并减少症状	每周一次

[0312] 现在我们呈现了使用所述建模技术的两个应用程序。一个应用程序示例了在临床

环境中的使用,而另一个专注于家庭的解决方案。

[0313] 示例4-ADHD(注意力缺陷多动障碍)的详细实例

[0314] 首先,在特定条件下例如睁眼、闭眼、专注或放松条件下,从健康志愿者群体收集EEG数据。完成此参考数据集的收集一次,并尝试同样地覆盖应用程序的感兴趣的年龄范围。每个受试者的记录将足够继续约30分钟,并将使用传统EEG采集系统,诸如如上文所述的那些,尤其是市场上可买到的来自Emotiv的Epoc。

[0315] 来自该数据集的每个2s-长时间窗口将被转换为协方差矩阵,并被置为黎曼流形中的点。这些假象周期将被迭代地识别。然后,将根据如上所述的黎曼集群方法来确定参考(即, $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵)的中心。

[0316] ADHD儿童和青少年通常是处理合并症诸如阅读困难的医疗及辅助医疗从业人员。ADHD的治疗主要包括药物治疗,但最近的证据表明,这些患者显示出不同的EEG图案,并由此实施神经反馈协议以将其更正为脑的更正常的电活动。我们提供使用更准确和直观的反饋达到使用上述参考状态的正常活动。

[0317] 患者来到安装EEG数据收集系统的医生诊所。这可使用具有需要单独设置的20个或更多电极的临床或研究EEG系统来完成。整个安装程序可能需要花费多达20分钟的时间。还可以使用另外的EEG系统以显著减少安装时间。

[0318] 应用程序控制信号,并确保数据被充分收集。尤其是,基线记录确保信号不超出可接受的限额被伪造。如果是这样,则以听觉和视觉指令的形式向操作者提供反馈,以指示如何解释它。操作者决定了神经反馈会话的时长,并选定了反馈类型,其中由根据本发明的方法获得的分数 s 可被表示为(非穷举列表):

[0319] -声音,其振幅由分数 s 、协方差矩阵与 $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵之间黎曼距离的函数直接调制;声音可以是简单的哔哔声、水流声、波浪声、雨声、铛铛声或可以幅度或频率调制的任何其他声音;

[0320] -在屏幕上的可调制位置、大小、颜色或任何其他参数的物体;例如,其可以表示飞机,其高度由分数 s 、协方差矩阵和 $k=1 \dots K$ 参考协方差矩阵之间的黎曼距离的函数调制。

[0321] 在会话结束时,将给医生和患者一些早期的结果:会话的总结、不同会话之间的演化、与健康群体或具有类似模式的一组患者的比较。该数据最终用于校准模型,并提供一种在用于随后会话的活动的可接受和刺激范围之内的反馈。

[0322] 示例5-原发性失眠的详细实例

[0323] 非常类似的程序可用在作为其他医疗条件的家庭。原发性失眠是一种与任何有机来源无关的失眠类型。结果表明,原发性失眠患者群体在入睡前会增加额叶区域的 β 活性。因此,这个群体是神经反馈协议的良好候选者,其真正的影响只能在家庭应用中看到。

[0324] 在自愿的基础上或者遵循医学剂量学,每次会话应发生在就寝之前不久。受试者将使用我们将学习安装在他身上的、易于使用的普通消费者EEG设备。他登录到连接EEG耳机的安全网站,并检索他个人数据和参数。数据流传输到远程的实时分析服务器,并且提取的信息发送回Web应用程序,例如,该应用程序可显示指导受试者获得良好的信号质量的信息:例如信号质量的实时2或3D局部解剖热力图。计算出好的信号需要花费不到5分钟的时间。

[0325] 一旦完成,受试者就可在完全像上述应用程序一样操作的几个反馈应用程序之间

进行选择。实时地将他的大脑活动与先前识别的参考协方差矩阵进行比较,并且以视觉或听觉的反馈形式(以描述为临床ADHD的类似方式)返回对其计算的距离。患者可以选择会话的时长。在协议结束时,网页存储并显示与性能、分数s的演变以及与群体和/或其他受试者的比较有关的信息。

专利名称(译)	基于改进信号分析的评分方法		
公开(公告)号	CN107106069A	公开(公告)日	2017-08-29
申请号	CN201580072469.9	申请日	2015-11-13
[标]发明人	Q 巴塞勒米 L 马约得		
发明人	Q·巴塞勒米 L·马约得		
IPC分类号	A61B5/0482 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0482 A61B5/7246 A61B5/7264 G16H50/20 A61B5/04012 A61B5/0042 A61B5/0075 A61B5/04008 A61B5/04014 A61B5/048 A61B5/165 A61B5/4082 A61B5/4088 A61B6/037 A61B6/5217		
代理人(译)	胡春光		
优先权	2014193106 2014-11-13 EP		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种用于相对于参考状态实时评分受试者的神经信号的方法，所述参考状态由 $k = 1 \dots K$ 参考协方差矩阵表征，该方法包括以下步骤：(i)从受试者获得神经信号；(ii)计算所述神经信号的协方差矩阵；(iii)计算协方差矩阵和 $k = 1 \dots K$ 参考协方差矩阵之间的黎曼距离；(iv)基于在步骤(iii)中计算的至少一个距离实时计算连续分数 s 。本发明还涉及一种用于自行调制或外部调制受试者的神经活动的系统和方法。

$$m_h(M_q) = \frac{\sum_{p=1}^P g\left(\frac{d^2(M_q, X_p)}{h^2}\right) \text{Log}_{M_q}(X_p)}{\sum_{p=1}^P g\left(\frac{d^2(M_q, X_p)}{h^2}\right)}$$