



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101896115 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 24

(21) 申请号 200780022357. 8

代理人 王茂华

(22) 申请日 2007. 06. 07

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61B 5/00 (2006. 01)

0611872. 3 2006. 06. 15 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 12. 15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/055628 2007. 06. 07

(87) PCT申请的公布数据

W02007/144307 EN 2007. 12. 21

(71) 申请人 海博安有限公司

地址 丹麦尼堡

(72) 发明人 H·贝克-尼尔森 R·E·马德森

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

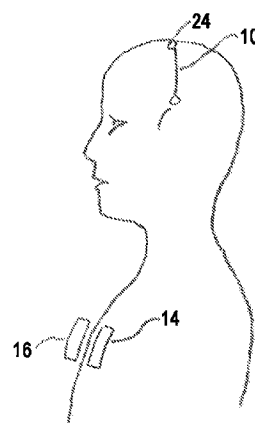
权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 6 页

(54) 发明名称

用于检测低血糖症的 EEG 信号分析

(57) 摘要

通过以下步骤来检测 EEG 信号中指示低血糖症的特征：- 将 EEG 信号划分成为时间段序列；- 针对每个时间段来确定是否出现指示低血糖症的 EEG 信号图案，以及当确定将在一个时间段中出现指示低血糖症的 EEG 信号的图案时，将其记录为事件；- 集成在所选择数量的先前时间段期间所记录的事件数量，所选择数量的先前的时间段一起构成所选择的时段，优选的是以时间加权的方式；以及 - 当所述集成事件的数量超过预设阈值数量和 / 或当随着时间而集成的曲线与先前建立的指示低血糖症的所述曲线的理想模型之间存在匹配的阈值水平时，基于所述集成来确定所述 EEG 信号指示出现低血糖症的。



1. 一种用于分析 EEG 信号以在其中检测指示低血糖症的特征的方法,包括:
 - 将 EEG 信号划分成为时间段序列;
 - 针对每个时间段来确定是否出现指示低血糖症的 EEG 信号图案,当确定将在一个时间段中出现指示低血糖症的 EEG 信号的图案时,将其记录为事件,
 - 集成在所选择数量的先前时间段期间所记录的事件数量,所选择数量的先前的时间段一起构成所选择的时段,以及
 - 基于所述集成来确定所述 EEG 信号指示出现低血糖症。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中当所述集成事件的数量超过预设阈值数量和 / 或当随着时间而集成的曲线与先前建立的指示低血糖症的所述曲线的理想模型之间存在匹配的阈值水平时,确定所述 EEG 信号指示出现低血糖症。
3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述集成实现为加权的集成,其中对在较早时间的时间段中检测到的事件给出的权重比在更新近的时间段中检测到事件的权重更小。
4. 根据权利要求 3 所述的方法,其中使用线性加权函数或者正弦曲线加权函数来执行所述加权集成。
5. 根据前述权利要求的任一项所述的方法,其中通过向所述信号应用以下内容来确定在一个时间段中是否出现指示低血糖症的 EEG 信号图案,所述内容即:先前训练的 Bayes 分类器、支持向量机 (SVM)、相关性向量机 (RVM)、高斯处理分类器、基于 Fisher 判别式的分类器、引导式分类器、**naïve** Bayes 分类器、K 最近邻居分类器、二进制判定树、Parzen Window 分类器或者神经网络。
6. 根据权利要求 5 所述的方法,其中使用 Bayes 高斯分类器来实现所述确定。
7. 根据权利要求 6 所述的方法,其中在监控 EEG 信号的时段期间,实现对随时间的高斯模型的平均和协方差参数的重新估计。
8. 根据权利要求 7 所述的方法,其中所述分类器是二次 Bayes 高斯分类器。
9. 根据权利要求 5 至 8 的任一项所述的方法,其中将先前训练的分类器应用至所述信号,其中所述分类器是由所监督的学习所训练的分类器。
10. 根据前述权利要求的任一项所述的方法,对原始 EEG 信号进行频谱分析,以便从中提取至少四个频带的功率平均值,基于此来确定在所述信号的时间段中确定是否出现指示低血糖症的 EEG 信号图案,。
11. 根据权利要求 10 所述的方法,其中所述至少五个频带覆盖从 2Hz 至 32Hz 的频率。
12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述频带包括大约以下频率的频带:2Hz-5Hz、5Hz-8Hz、8Hz-11Hz、11Hz-14Hz 以及 14Hz-32Hz,其中所述频带的所有边界可以有上至 20% 的变化。
13. 根据权利要求 10 至 12 的任一项所述的方法,其中在所述频谱分析之前,识别并且消除所述 EEG 信号中的伪像或者噪声元素。
14. 根据前述权利要求的任一项所述的方法,其中从定位在由 FC3-FC1-C1-CP1-P1-P03-P5-CP5-C5 标准 EEG 电极位置所界定的区域中和 / 或在环绕 C4 的等效区域中的一个或者多个电极获得所述 EEG 信号。
15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中所述电极定位在由 FC3-FC1-C1-CP1-CP3-C5 位置所界定的区域中和 / 或环绕 C4 的等效区域中。

16. 根据权利要求 14 所述的方法,其中所述电极定位在由 FC3-C1-CP3-C5 位置所界定的区域中和 / 或在环绕 C4 的等效区域中。

17. 根据权利要求 14 至 16 的任一项所述的方法,其中从至少大约定位于所述 C3 和 / 或 C4 或者 P3 和 / 或 P4 标准 EEG 电极位置的一个或者多个电极中获取所述 EEG 信号。

18. 根据权利要求 14 至 17 的任一项所述的方法,其中参考从大约定位于前沿枕骨中线处的参考电极获得的信号来测量所述信号。

19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中所述参考电极大约处于所述 Cz 或者 Pz 标准 EEG 电极位置。

20. 根据前述权利要求的任一项所述的方法,其中调整所述时段以优化所述确定的灵敏度和特定性,在所述确定中所述获得的信号指示所述信号来源的个体是低血糖症。

21. 根据前述权利要求的任一项所述的方法,其中通过建立随时间的所述集成的曲线与先前建立的指示存在低血糖症的所述曲线的理想模型之间相匹配的阈值水平,来确定 EEG 信号指示低血糖症,其中通过对所述测量曲线以及理想曲线的数学卷积来实现所述匹配。

22. 根据前述权利要求的任一项所述的方法,进一步包括:一旦确定所述 EEG 信号指示低血糖症,则激活警报。

23. 一种用于在根据前述权利要求的任一项所述的方法中使用并且包括预编程计算装置的设备,所述预编程计算装置包括用于从 EEG 电极接收 EEG 信号的输入,并且还包括用于以下操作的装置:

- 将所述 EEG 信号划分成为时间段的序列,
- 针对每个时间段来确定是否出现指示低血糖症的 EEG 信号图案,当确定将在一个时间段中出现指示低血糖症的 EEG 信号的图案时,将其记录为事件,
- 集成在所选择数量的先前时间段期间所记录的事件数量,所选择数量的先前时间段一起构成所选择的时段,
- 当所述集成的事件数量超过预置的阈值数量时,确定所述 EEG 信号指示出现低血糖症,以及
- 提供指示已经超过所述阈值数量的输出。

24. 根据权利要求 23 所述的设备,其中所述输出采取警报的方式。

25. 根据权利要求 23 或者权利要求 24 所述的设备,进一步包括:定位在用户上的用于接收 EEG 信号的一个或者多个电极。

用于检测低血糖症的 EEG 信号分析

技术领域

[0001] 本发明涉及一种对例如包括但不限于糖尿病患者的人群预测和警告低血糖症发作的方法。而且,本发明涉及一种对诸如包括但不限于糖尿病患者的人群预测和警告低血糖症发作的设备。

背景技术

[0002] 低血糖症发作是由于血糖浓度过低而导致的,这主要是糖尿病患者的问题,糖尿病患者使用胰岛素或者其他血糖调节医学药物来进行治疗。面临这一风险的其他人群包括具有低血糖遗传性易患病体制的人。病情发作可能非常严重并且通常伴随不省人事。由此,病情发作的风险通常限制了人们所涉及的可能活动,由此降低了这些人的生活质量。可以通过一种简单方式来防止病情发作,例如通过当葡萄糖值变为临界时摄入适当的食物。然而,问题在于,许多处于风险的人群自身不能意识到他们的血糖浓度何时到达病情发作风险临界的低水平。处于风险的人群数量大约是一千万。

[0003] 存在用于预测低血糖症发作的已知方法和设备。

[0004] 在美国专利 No. 6, 572, 542 中描述了一种方法和设备,其具有警告低血糖症发作等目的。其使用 EEG 测量(用于指示个体人员的血液葡萄糖水平)和个体人员的 ECG(心电图)信号(用于指示血糖浓度的变化率)的组合来作为对人工神经网络学习处理器的输入,从该处理器中来获取用于告警用户或者控制治疗材料的管理的信号。

[0005] 然而,没有描述获取或者分析 EEG 信号的具体方法,并且也没有给出所描述方法的任何实践结果。

[0006] Gade J.、Rosenfalck A. 以及 Bendtson I.、Meth Inform Med 1994 ;33 :153-6 对以下问题进行了研究:可以向患者提供低血糖症警报,并且描述了关于夜间低血糖症的 EEG 图案检测。对来自双极 EEG 表面电极 C4-A1 和 C3-A2 的 EEG 信号进行离线数字化,并且将其划分成为 2 秒的时间段。将来自这一信号的幅度和频谱内容馈送至未公开类型的 Bayes 概率分类器,所述 Bayes 概率分类器是根据无人监督的学习处理来进行训练的。观察分类为指示低血糖症的事件的出现率。可以得出这样的结论:患者间的可变性不允许构造用于所有患者的公共学习集合,并且对于所有患者来说需要构建个人学习集合。

[0007] 已经发现,为了获取指示低血糖症发病的足够具体并且足够灵敏的 EEG 变化检测,仅考虑出现此类变化或者出现此类变化的比率是不够的。否则,与低血糖症相一致的零星 EEG 事件或者此类事件的暂时突发将导致触发错误的警报。

发明内容

[0008] 因而,现在本发明提供了一种用于分析 EEG 信号以便检测其中指示低血糖症的特征的方法,该方法包括:

[0009] - 将 EEG 信号划分成为时间段序列;

[0010] - 针对每个时间段来确定是否出现指示低血糖症的 EEG 信号图案,以及当确定将

在一个时间段中出现指示低血糖症的 EEG 信号的图案时,则将其记录为事件,

[0011] - 集成在所选择数量的先前时间段期间所记录的事件数量,所选择数量的先前的时间段一起构成所选择的时段,以及

[0012] - 基于所述集成来确定所述 EEG 信号指示出现低血糖症,例如当所述集成事件的数量超过预设阈值数量和 / 或当随着时间而集成的曲线与先前建立的指示低血糖症的所述曲线的理想模型之间存在匹配的阈值水平时。将所述确定基于所述集成避免了由于包含事件的零星时间段或者此类时间段的零星群集所引起的伪阳性结果。由此,当出现此类事件发生率升高的特征时,进行所述确定。

[0013] 优选的是,所述集成实现为加权的集成,其中对在较早时间的时段中检测到的事件给出的权重比在更新近的时段中检测到的时间的权重更小。可以使用线性加权函数或者正弦曲线加权函数或者其他加权函数来执行这种加权集成。

[0014] 优选的是,通过向所述信号应用以下内容来确定在一个时间段中是否出现指示低血糖症的 EEG 信号图案,所述内容包括:先前训练的 Bayes 分类器、支持矢量机 (SVM)、相关性矢量机 (RVM)、高斯处理分类器、基于 Fisher 判别式的分类器、引导式 (boosted) 分类器、**naïve** Bayes 分类器、K 最近邻居分类器、二进制判定树、Parzen Window 分类器或者神经网络。适用的 Bayes 分类器可以是 Bayes 高斯分类器。

[0015] 优选的是,在监控 EEG 信号的时段期间,执行随时间的高斯模型的平均和协方差参数的重新估计。这可以用于补偿这些参数中的漂移。

[0016] 优选的是,所述分类器是二次 Bayes 高斯分类器。

[0017] 应用至所述信号的先前训练的分类器优选为由所监督的学习所训练的分类器,然而,还可以使用未监督的学习训练的分类器。监督的 Bayes 分类器可以使用高斯 PDF (概率密度函数) 作为模型、或者使用高斯 PDF 的混合作为模型。

[0018] 优选的是,对原始 EEG 信号进行频谱分析,以便从中提取至少四个频带的功率平均值,基于此来确定在所述信号的时间段中是否出现指示低血糖症的 EEG 信号图案。优选的是,所述至少五个频带覆盖从 2Hz 至 32Hz 的频率,并且针对所述频道的适用值包括大约以下频率的频带:(2Hz-5Hz)、(5Hz-8Hz)、(8Hz-11Hz)、(11Hz-14Hz) 以及 (14Hz-32Hz),其中所述频带的所有边界可以有上至 20% 的变化。理想频带数量及其各自的覆盖范围可以随不同人而有所变化,并且可以针对个体进行优化。

[0019] 优选的是,在所述频谱分析之前,识别并且消除所述 EEG 信号中的伪像或者噪声元素。

[0020] 可以从施加到表面或者头皮表面的电极来获取 EEG 信号,但是为了降低噪声并获得更为恒定的输出,优选的是使用皮下植入式电极。附加地或者备选地,可以将电极插入脑自身中。这些电极的位置将影响信号的内容,所述信号受到血糖状态的调制、以及还受到由于诸如原动 (motor) 活动的非相关信号发生器的噪音量的调制。

[0021] 优选的是,从定位于由 FC3-FC1-C1-CP1-P1-P03-P5-CP5-C5 标准 EEG 电极位置所界定的区域中和 / 或在环绕 C4 的等效区域中的一个或者多个电极获得所述 EEG 信号。参考图 2 中示出的这些位置。

[0022] 更优选的是,所述电极定位于由 FC3-FC1-C1-CP1-CP3-C5 位置所界定的区域中和 / 或环绕 C4 的等效区域中,以及更为优选的是,所述电极定位在由 FC3-C1-CP3-C5 位置所界

定的区域中和 / 或在环绕 C4 的等效区域中。

[0023] 由此,最优选的是,从大约定位于所述 C3 和 / 或 C4 的一个或者多个电极中获取所述 EEG 信号,然而在 P3 和 / 或 P4 标准 EEG 电极位置处的电极也是可接受的。

[0024] 优选的是,参考从大约定位在前沿枕骨中线处的参考电极获得的信号来测量所述信号,例如,大约在所述 Cz 或者 Pz 标准 EEG 电极位置。

[0025] 可选的是,从沿着“线路” T3、C5、C3、C1、Cz、C2、C4、C6、T4、或者线路 TP7、CP5、CP3、CP1、CPz、CP2、CP4、CP6、TP8 或者线路 T5、P5、P3、P1、Pz、P2、P4、P6、T6 的多个电极 (适合于上至 5 个) 来获取信号。使用两个以上的差分电极允许使用诸如独立分量分析 (ICA) 技术来寻找伪像噪声,并且将此噪声从 EEG 信号中去除,这如下文进一步叙述。使用沿着直线或者曲线间隔的多个电极位置有助于将植入式电极用作连接至其上的导体,所有这些都将导致沿着公共路径的相同方向。

[0026] 优选的是,调整所述时段以优化所述确定的灵敏度和特定性,在该确定中获得的信号指示所述信号来源的个体是低血糖症。还可以通过调整一个时间段与下一时间段的重叠或者时间段的持续时间来执行类似的个体优化,所述调整例如可以在 0-50% 的范围内进行。时间段还可以彼此间隔,其中忽略时间段之间的信号。

[0027] 可选的是,通过建立随时间的所述集成的曲线与先前建立的指示存在低血糖症的所述曲线的理想模型之间相匹配的阈值水平,来确定 EEG 信号指示低血糖症,其中通过对所述测量曲线和理想曲线的数学卷积来实现所述匹配。在下文描述备选的图案匹配技术。用作比较基础的理想曲线可以是应用于所有用户的通用曲线,或者可以基于观察特定用户的低血糖症发作的曲线特征形状而单独确定。

[0028] 在下文示例的方法中,基于针对每个电极的时间段中每个频带 (通常是五个) 的功率平均值所构成的特征,来考虑每个时间段包含低血糖症的事件特征。存在由所讨论的分类器操作的特征。尽管发现这已经足够,但对系统中的噪声备选方法可以证明更具鲁棒性。这些备选方法可以包括:通过使用与低血糖症事件中的 EEG 信号的特征形式相匹配的滤波器,来将信号划分成为多个频带。备选的是,可以使用通过对该时间段期间的实际 EEG 信号与低血糖症时期的 EEG 信号的理想形式进行卷积而找到的特征。备选的是,可以对从以下方式找到的特征进行使用,该方式即来自所测量曲线的小波变换、或者来自单一值分解、或者由独立分量分析找到的特征、或者从非零矩阵因式分解 (NMF)、或者其他矩阵因式分解或者分解技术找到的特征。

[0029] 优选的是,本方法包括一旦确定 EEG 信号指示低血糖症,则激活警报。警报可以采用适用于警告用户或者佩戴者的任何方式。尤其是,所述警报可以是可听的、可视的、适度的电击和 / 或振动警报。

[0030] 本发明包括一种用于在所述方法中使用并且包括预编程计算装置的设备,所述预编程计算装置包括用于从 EEG 电极接收 EEG 信号的输入,并且还包括用于以下操作的装置:

[0031] - 将所述 EEG 信号划分成为时间段的序列;

[0032] - 针对每个时间段,确定是否出现指示低血糖症的 EEG 信号图案,以及当确定在一个时间段中将出现指示低血糖症的 EEG 信号的图案时,将其记录为事件,

[0033] - 集成在所选择数量的先前时间段期间所记录的事件数量,所选择数量的先前时

间段一起构成所选择的时段，

[0034] - 基于所述集成来确定所述 EEG 信号指示出现低血糖症，以及

[0035] - 提供指示已经超过所述阈值数量的输出。

[0036] 优选的是，所述输出采取上述警报的形式。

[0037] 所述设备可以包括一个或者多个定位在用户上的电极、或者实际位于用户处的电极，从所述电极可以获取此类 EEG 信号。

[0038] 用于触发给出警报的条件可以根据在监控期间用户是处于清醒还是睡眠而不同地设置。一方面存在来自清醒用户的 EEG 信号，另一方面存在来自睡眠用户的 EEG 信号，这两种信号在从 EEG 信号的其他特征中辨别与低血糖症相关联的 EEG 变化中都呈现不同的复杂因素。由此，来自清醒用户的 EEG 信号容易受到与运动功能相关的伪像信号的较高度度的干扰。另一方面，当用户睡眠时，由睡眠导致的 EEG 变化将在某些程度上模拟由于低血糖症造成的变化，使得在辨别由于低血糖症而造成的 EEG 变化的任务更难以实现。由此，用户的清醒 / 睡眠状态可以作为设备中用于计算的输入，从而对于集成的阈值水平或者集成曲线与理想曲线（或者理想曲线的形状）相匹配的程度造成影响。

[0039] 在确定集成的阈值水平或者集成曲线与理想曲线（或者理想曲线的形状）相匹配的程度时，还可以包括其他因素。所述其他因素可以包括：一天中的时间、心率、在皮肤表面处测量的温度以及其他相关输入。然而，优选的是，在本发明的设备或者方法中，不将 ECG 信号用作输入。通常，低血糖症条件的确定通常将唯一地基于 EEG 信号。

[0040] 为了进一步帮助确定低血糖症何时开始，可以通过将所测量的集成曲线形状与指示低血糖症的先前建立的该曲线的特征化理想形状进行匹配，来补充上述的集成阈值方法。可以将与理想曲线的匹配实现为将所测量曲线与理想曲线进行数学卷积、或者模板匹配、或者交叉相关。由此，为了确定将要出现低血糖症、以及为了触发警报信号，可能需要到达集成阈值、或者需要在集成曲线与理想曲线之间存在足够程度的匹配、或者需要两者。本方法包括一种用于监控用户的血糖状态的方法，包括：附接或者植入电极以采集包含与血糖状态相关信息的 EEG 信号，捕获所述 EEG 信号，以及使所述信号经历如上文所述的分析方法。

附图说明

[0041] 将参考附图并通过下文对优选实施方式的描述来进一步示出和解释本发明，在附图中：

[0042] 图 1 示意性示出了装备有根据本发明的用于检测低血糖症发病的设备示例的人员；

[0043] 图 2 示出了从上方看到的添加在 EEG 电极位置的标准地图上的图 1 设备的电极阵列；

[0044] 图 3 示出了来自自由信号变化计算所识别的伪像（最低跟踪）所标记的 16 个 EEG 通道的信号；

[0045] 图 4 示出了去除了主要伪像之后的相同信号；

[0046] 图 5 示出了对去除了主要伪像之后的 EEG 信号的 16 个通道执行的独立分量分析（ICA）的结果；

- [0047] 图 6 示出了进一步清除了由 ICA 识别的伪像的 EEG 信号；
- [0048] 图 7 示出了来自六个个体志愿者的 EEG 信号分析结果，其中已经在所选择时段之上识别并且集成了与低血糖症出现有关的事件；
- [0049] 图 8 示出了基于图 7 所示结果的信号分析针对每个志愿者的 ROC 曲线；以及
- [0050] 图 9 示出了变化所选择时段对一个志愿者的集成结果的影响。

具体实施方式

[0051] 如图 1 中所示，根据本发明的设备可以包括皮下 EEG 电极 20、22（图 2）以及 24 的阵列，其由植入式电极连接线 10 来连接至植入式信号处理 / 传输单元 14，所述植入式信号处理 / 传输单元 14 定位在外部佩戴信号处理 / 警报单元 16 的附近。

[0052] 可以从单元 16 来向单元 14 供电，例如由磁性感应来供电，并且单元 16 其自身可以由传统可充电电池来供电。

[0053] 电极阵列 10 可以包括任何期望数量的电极。另外，尽管示出的设备使用了植入式皮下电极，但备选的是，还可以使用皮肤表面电极，或者可以使用外部电极和皮下电极或者颅内植入式电极相结合。为方便起见，期望的是将电极数量降低至能够产生可靠结果的最小值。由此，如所示出，优选的是所述阵列包括三个电极，所述三个电极沿由一组电导体定义的路径设置，所述电导体平行放置并且彼此紧密相邻，如图 2 中所示。在此，两个信号电极 20 和 22 分别大约定位在 C3 和 C4 的位置，并且参考电极 24 定位于 Cz 的位置，在此，引用了针对 EEG 电极的标准国际 10-20 位置映射，例如在 Rowan 以及 Tolunsky (Butterworth Heinemann) 所著的“Primer of EEG with a Mini-Atlas”一文第 1 章、图 1-1 至图 1-6 中所述；或者在 Williams 和 Wilkiks 所出版的 Ebersole 和 Pedley Ed、Lippincott 所著的“Current Practice of Clinical Electroencephalography”第三版的第四章中第 72-74 页所述的扩展 10-20 系统中所述。

[0054] 尽管优选的是这些位置，但这些位置并非关键的并且可以有所变化。例如，在由 FC3-FC1-C1-CP1-P1-P03-P5-CP5-C5 位置（以及类似地在 C4 周围）所界定区域内部的任何位置，例如在由 FC3-FC1-C1-CP1-CP3-C5 位置（以及类似地在 C4 周围）所界定区域内部，尤其是在由 FC3-C1-CP3-C5（以及类似地在 C4 周围）所环绕的区域内部，以上区域在本发明的优选实践中都是可接受的。适合的备选具体电极位置可以是 P3 和 P4。对于参考电极，优选的是在 Fz 和 P0z 之间的任何位置，尤其是在 FCz 和 Pz 之间的位置。

[0055] 如下文详细描述，在本发明的方法和设备中，对从电极获取的原始 EEG 信号进行适当放大和计算机处理是必要的。这可以在植入式单元 14 中、或者在外部佩戴单元 16 中实现，或者可以以任何期望的方式在多个单元之间分割。

[0056] 可以以标准方式实现 EEG 电极信号的放大，例如通过 op-amp 仪器放大器来实现。可以以已知方式将所述信号从模拟形式转换为数字形式以用于进一步处理和分析。可以将数字化的信号分段成为适合的从 0.5 至 2 秒的时间段或者时期 (epoch)，优选的是 1 秒。如上文所述，时间段可以重叠，以便可以在下一时段中重用来自一个时段末端的数据，或者所述时间段可以是间隔的，以便不使用某些数据。在优选设备中，将 1 秒的时间段进行子采样至 64Hz 的频率。每个段包括来自两个不同记录的通道 (C4-Cz) 以及 (C3-Cz) 的数据，在每个段中给出了 128 位数据。

[0057] 所述设备在单元 14 中或者在单元 16 中或者分割在两个单元之间包括用于实现以下操作的计算装置。

[0058] 伪像去除

[0059] 原始 EEG 信号包括从由血糖状态所调制的大脑活动性获取的信号元素,还包括涉及无关事项(尤其是包括眼球运动的体育运动)的噪声或者伪像信号元素。在一种方案中,在进一步的信号分析之前拒绝包含过多噪声/伪像信号的时间段。在另一方案中,校正时间段内部的数据以便排除伪像信号而并不损失相关信号。在处理所述信号时,可以包括这些方案中之一或者两者。

[0060] 为了进行伪像去除,可以使用各种方案。在一个优选方法中,估计每个时间段中的信号(针对每个 EEG 通道的平均功率的最大值)的变化(variance)或者采样变化。拒绝具有超过阈值水平变化的时间段。可以设置阈值,以便拒绝大约 10%或者 20%的数据。

[0061] 一种更为精细的备选在于,在上述方案以外或者代替上述方案,可以对 EEG 信号应用一种算法,以便识别伪像信号图案并且用以更为特定地将其去除。此类算法的一个示例遵循以下内容:以无人监督方式操作并且将 EEG 信号其自身作为其整个分析的基础。这种类型的算法大多称为盲源分离(BSS)以及独立分量分析(ICA)。在分析 EEG 信号时已经使用了这些算法,以便找到大脑中的 EEG 源,但是未知的是,先前将这些算法用于清除关于低血糖症的信号。当存在多个输入维度(在此是 EEG 电极信号)时,ICA 运行良好,但是当使用较少电极时运行状况不佳。由此,当参见上文使用比 C3 和 C4 电极更多的电极时,偏爱此方案。例如,在从 C3 到 C4 的线之上、或者在所述线附近可以提供更多电极。在电极数量较少(例如,仅有 C4、Cz 和 C3)情况下的一个备选方案是使用“稀疏衰退(sparseregression)”,这种技术假定存在很少使用的信号分量的基础子空间。稀疏衰退有时还称作:基追踪(basis pursuit)、原子分解以及稀疏分量分析。

[0062] 一个选项是提供其他电极用于信号收集,以便使用 ICA 来识别和去除伪像,并且继而将低血糖症的检测基于来自更有限电极集合(诸如,仅 C3、C4 和 Cz)的经清除的信号。将示出这样的示例。图 3 示出了在 3000 秒期间的来自 16 个通道的 EEG 信号,对所述 EEG 信号进行变化分析以识别包含伪像的时段(主要与眼部运动相关联)。底部信号(伪像)示出了其中由于高 EEG 信号变化而检测到伪像的时间段。去除 EEG 信号的这些部分(在此实例中占 20%)。这些大的伪像可以关联于诸如下颚运动的主要原动活动。通过使用拒绝分数 0.2 来进行 EEG 信号功率柱状图分析,从而确定被去除的 20%的 EEG 信号。

[0063] 在图 4 中示出了在去除了图 3 中所识别的伪像之后的剩余信号。然而,信号仍然在某一程度上受到伪像的损害,这些伪像主要与更微小的原动活动(例如眼部运动)相关,并且这些伪像进一步通过使用 ICA 来减少。

[0064] 在此情况下,通过使用最大似然独立分量分析(ICA)算法来确定源自主体眼部运动的伪像部分。ICA 算法找到来自 16 个 EEG 信号的 16 个独立信号分量。这些独立信号分量中的三个直接涉及眼部运动。通过从原始 EEG 信号中减去这三个分量来去除他们,以便不去除剩余的 EEG 时间片。图 5 示出了在 EEG 信号中找到的 16 个独立分量。在此,前三个独立分量直接涉及眼部运动。可以通过考虑眼球运动在来自前沿电极的信号中出现的程度、或者通过在当要求主体进行大量眼部运动或者频繁眨眼时所获得的信号进行比较,来识别关于眼部运动的分量。在去除三个最活跃的眼部运动分量之后,对于将要应用机器学习算

法（将在下一章节中描述）来说，通常 EEG 信号已充分清除了伪像。图 6 示出了经清除的 EEG 信号。仍然可以发现对来自眼部运动伪像的跟踪，但是对于将要应用的机器学习算法来说，所述信号是足够清洁的。

[0065] 特征提取

[0066] 在伪像去除之后，期望提取在整个信号内部的单独频带中包含的信息。已经发现，优选的是使用如下 5 个频带（其中每个频带的宽度为 3Hz）：2-5Hz、5-8Hz、8-11Hz、11-14Hz 以及 14Hz-32Hz。

[0067] 当然，可以使用多个其他频带划分模式。一旦低血糖症发病，则在 EEG 中观察到的一般模式是：在 delta 频带（1-4Hz）、更尤其在 theta 频带（4-8Hz）中出现功率增加，而在出现最大功率的 alpha 频带（8-12Hz）中出现分量的频率降低。在来自 C3 和 C4 区域的 EEG 信号中，这些影响尤其引人注目。

[0068] 先前的工作通常专门关注于 theta 和 alpha 波带中的信息，然而已经发现，更为有利的是以更为精细的方式来对频率进行子划分。另外，通过不考虑 2Hz 以下的频率可以获得较好的结果。然而，可以产生良好结果的频率划分备选方式如下：0.8Hz-1.3Hz、1.3Hz-2.2Hz、2.2Hz-3.6Hz、3.6Hz-5.9Hz、5.9Hz-9.5Hz、9.5Hz-15.6Hz、15.6Hz-25.6Hz 以及 25.6Hz-32Hz。至少在某些情况下，通过使用例如 3.6-5.9Hz 以及 5.9-9.8Hz 的较少频带，也可以实现良好的结果。上文指示的对每个频带的限制仅仅是示例性的，并且可以在例如 ±10% 至 20% 的范围内自由变化。

[0069] 相对于将频率划分成为 alpha、beta、theta 以及 delta 频带的传统划分方式，如上文所述，在两个通道 C3-Cz 以及 C4-Cz 的每个中将信号划分成为 5 至 8 个频率仓 (bin) 的方式可增强在下一阶段中获取的分类结果。然而，仅使用两个频带将导致过于普通的模型，所述普通模型可用作主体间模型，而不需要针对每个个体的模型进行训练。可以使用较少频带和更普通的可应用模型来用于更为“典型”的人员，并且使用更多的频带以及更为独特的训练的模型来用于不适合普通模型的用户。

[0070] 还可以将在所包含最大功率的 2-12Hz 范围中的频率值包括在数据中，发现在低血糖症期间这一频率值将会降低。

[0071] 事件检测

[0072] 下面将描述从发送低血糖症事件的已频率滤波信号进行提取，在一种情况下是使用二次 Bayes 高斯分类器 (QBGC)，而在另一情况下是使用神经网络。应该理解，可以使用上述已知类型的多种其他分类器来将信息分类为以时间片的、频率划分的信号。可以从多种来源获取用于实现分类以识别相关事件的软件，所述来源例如，<http://www.11.mit.edu/IST/lnknet/>。

[0073] 在所述 QBGC 中，EEG 信号的分类部分地基于等式 1 中所示的二次测量，等式 1 定义了具有对角线协方差矩阵的贝叶斯 (Bayesian) 正态分布分类器，这是完整二次分类器的简化。应该注意，在等式中的所有参数均为矢量。

[0074]

$$\text{二次测量} = \frac{(x - \mu_{pos})^2}{\sigma_{pos}^2} - \frac{(x - \mu_{neu})^2}{\sigma_{neu}^2}$$

[0075] 所述二次测量用于在低血糖症和中性事件之间进行简单区分。以二进制方式将每

一秒（或者其他所选择的时间段或者时期的长度）的数据分类为低血糖症或者中性。中性事件是没有出现指示低血糖症事件的信号的事件。变量（ x 、 μ 以及 σ ）均为矢量大小（通道 \times 每通道的特征）。在此，“特征”是针对每个通道的每个时间段中每个频带内的总功率或者平均功率。

[0076] 在二次测量中，所有通道中的特征对于测量的所有贡献相等。由此当使用二次测量用于分类时，好特征和差特征（相关特征以及不相关特征）同等地表示。作为替代，为了获取较好的特征加权，可以使用基于神经网络的测量，其中根据所述特征对在低血糖症和中性事件之间进行区分的能力来对所述特征进行加权。神经网络分类器找到输入的最佳组合，其中二次分类器用作平均的输入组合。

[0077] 一个适合的人工神经网络的示例是规格化的两层前馈神经网络，具有用于隐藏层的双曲线正切函数以及用于输出层的逻辑 S 形函数。可以使用利用在先对权重的高斯函数增强的交叉熵误差函数来对权重进行优化。适当的是，可以是 7-10 个隐藏单元网络。更多的隐藏单元可以导致训练过度，而较少的单元可能给出较低的灵活性。隐藏单元的优化数量取决于训练数据的数量，这意味着，如果存在更多的可用训练示例，则使用稍微较多的单元可以给出较好结果。

[0078] 使用受监督的学习来训练 Bayes 分类器或者神经网络。在从个体人员获得的信号中人工标记指示低血糖症的事件。在 EEG 的使用中由专家来进行标记操作，专家可以从视觉上检测到他们认为是相关 EEG 信号的图案。使用数百个数据的时间段来用于训练，并且在这些时间段中，必须存在至少一个表示低血糖症事件。

[0079] 继而，以实时方式使用所训练的分类器来对从 EEG 电极的信号提取的、并且数字化的、经清洁的特征进行分类。

[0080] 确定低血糖症的发病

[0081] 在分类为中性的事件流之中，将间隔地出现分类为低血糖症的事件。为了形成用于判定真实低血糖症条件正在发展但具有足够特定性和灵敏度的可靠基础，依赖于一个此类分类事件的出现、甚至依赖于确定当此类事件出现超过某些阈值水平的比率，都是不够的。即使在当不存在实际低血糖症条件时，也可以零星地检测到此类事件，并且对于一个时段可以以高比率出现一串此类事件。

[0082] 由此，根据本发明，所述设备集成在所选择的时段中所检测的事件。当从出现事件开始已经经历了足够时间时，停止对集成中的事件的计数。根据本发明的优选实践，事件随时间而衰落，在集成中对它们给出逐渐减小的加权。可以根据正弦函数来进行适当的加权，例如根据以下等式：

[0083]

$$\text{权重} = \sin\left(\frac{\pi \times T_d}{600}\right)$$

[0084] 其中 T_d 是从发生分类为低血糖症的事件开始的以秒为单位的时间，其中仅考虑最后 300 秒内的事件。更一般地，由 $2 \times T_p$ 来代替“600”，其中 T_p 是所选择的时段。

[0085] 备选的是，可以使用在 T_p 上从 1 至 0 逐渐减小的线性加权。

[0086] 如果事件是新近发生而不是在一定时间之前发生的话，则这些方案将事件处理分类为更具预测性的低血糖症值。

[0087] 可以使用更为复杂的加权方案,其中如果在那时出现事件的比率较高,则将对过去更早的事件给出降低的加权。例如,如果到那时为止集成的事件数量仅仅为 1,则可以对三分钟以前出现的事件给出 1.0 的加权,然而,如果到那时为止所集成事件的数量较高,则对连续变化的标度应用降低的加权,例如,如果到那时为止所集成事件的数量是 2,则应用 0.66 的加权,以及如果到那时为止所集成事件的数量是 3,则应用 0.5 的加权。当事件不遵循真实信号发送低血糖症的图案时,这将导致集成函数的恶化,其中事件出现的比率将大约以指数方式特征显著增加。

[0088] 在图 7 以及图 8 中可以看到事件集成以及 QBGC 使用效果的示例。图 7 示出了从由匿名大写字首 AP、AS、BL、EK、GL 以及 HY 所识别的 6 个个体所获取的结果。在血糖水平引起下降时段针对每个志愿者收集数据。血糖测量在每个志愿者的结果的面板较上部绘制。在此,在本发明操作的模拟中,用于每个个体的分类器已经针对一半的可用数据进行训练,所述可用数据针对四个 3Hz 宽度的频带(从 2Hz 向上,加上 14Hz-32Hz 频带)而划分成为非重叠的 1 秒时间段;并且已经将其用来以离线方式分类剩余一半的数据。使用上述正弦加权在 600 秒的时段内绘制事件的集成曲线。指示了 5 个事件阈值的设置效果。由于加权处理,阈值当然可以设置为非整数值。实心曲线示出了分类器的输出,而虚线的集成曲线示出了基于人工标记的结果。

[0089] 在图 8 中示出了针对每个志愿者的 ROC 曲线。对于曲线下的区域,高的数字(大约 1.0)指示较好的结果,0.5 有效地表示最坏的可能结果。

[0090] 可以看到,对于每个志愿者来说,集成曲线的大体形状是类似的。由事件出现的上升频率来指示低血糖症,这对集成曲线给出了提高,这一提高大致是指指数形式。对于在该点处给出的警报来说,5 个事件的阈值在时间上是交叉的,在低血糖症使用户不能采取行动之前,这允许用户有充分时间来采取用于升高血糖的行动。

[0091] 然而,可以观察到,用户 HY 的集成曲线示出了比较渐进的升高。在图 9 中示出了对于该集成的所选择时段进行调整的影响。在此,使用如下集成长度(所选择的时段):300、600 以及 900 秒。当将 300 秒的集成(左上)与 600 秒的集成(右上)以及 900 秒的集成(左下)进行比较时,发现较长的集成时段产生的曲线更为类似于如图 7 中所示的其他 5 个主体的曲线。

[0092] 在本发明的范围内可以实现具体描述的设备的多种变型。例如,计算装置不必由用户佩带。尤其是针对在床附近以及在夜间使用来说,计算装置可以包含在单独的(例如,床边)单元中,用于接收未处理形式或者部分处理形式的 EEG 信号。

[0093] 信号处理以及警报功能可以均在植入式单元 14 中实现,并且用于上述功能的电池功率可以是外部源可充电的、或者是不可充电的类型。当连续检测到警报条件时,警报信号可以逐渐增强。如果设备进入其不能提供对用户血糖状态进行精确监控的状态,则可以提供第二形式的警报以通知用户这一信息。

[0094] 此外,作为警报的补充,上述用于确定低血糖症发病的设备可以与用于监控血糖控制物质的设备互联。例如,可以将上述设备与胰岛素泵互联,以便将在胰岛素泵以及其自己的血糖测量设备出现故障的情况下,在检测到低血糖症时防止胰岛素泵的动作。

[0095] 在此说明书中,除非明确指示,使用词语“或者”旨在于表示以下情况:在当所声明条件的其中之一或者两者满足时,运算符返回真值的;这相对于运算符“异或”,“异或”仅需

要满足条件之一。使用词语“包含”旨在于表示“包括”而不是“由... 构成”。

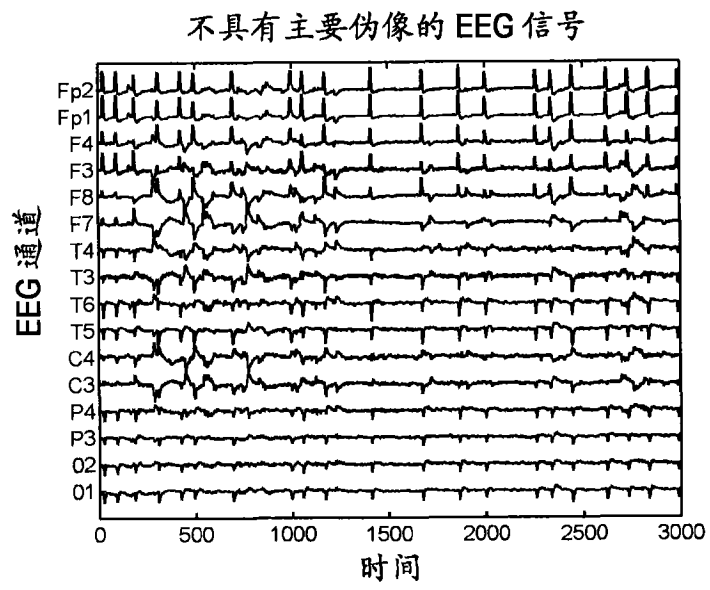


图 4

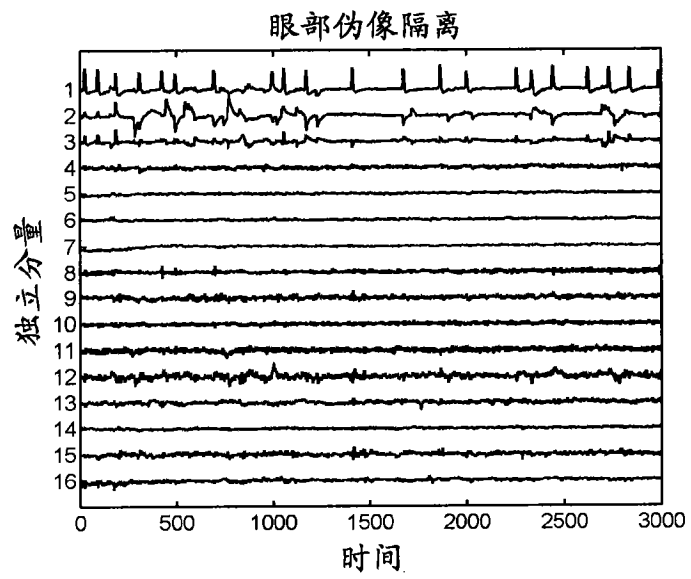


图 5

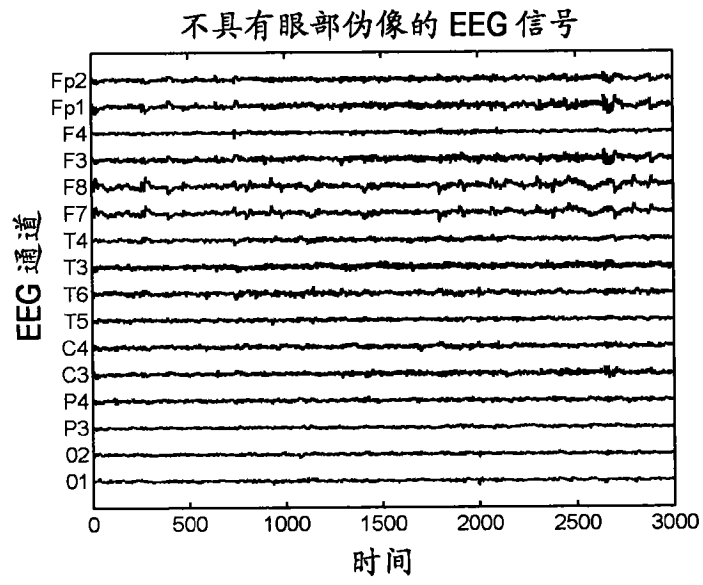


图 6

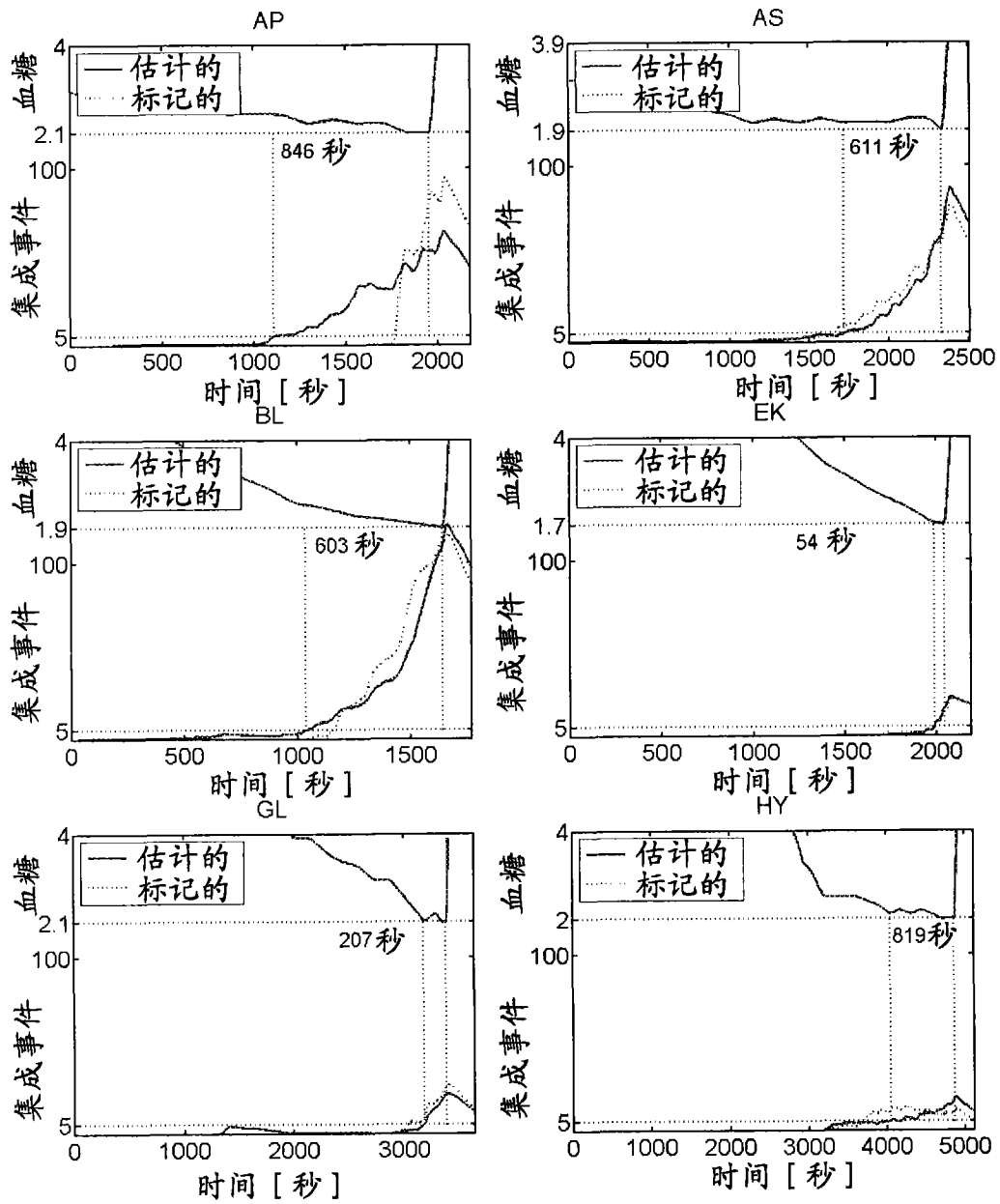


图 7

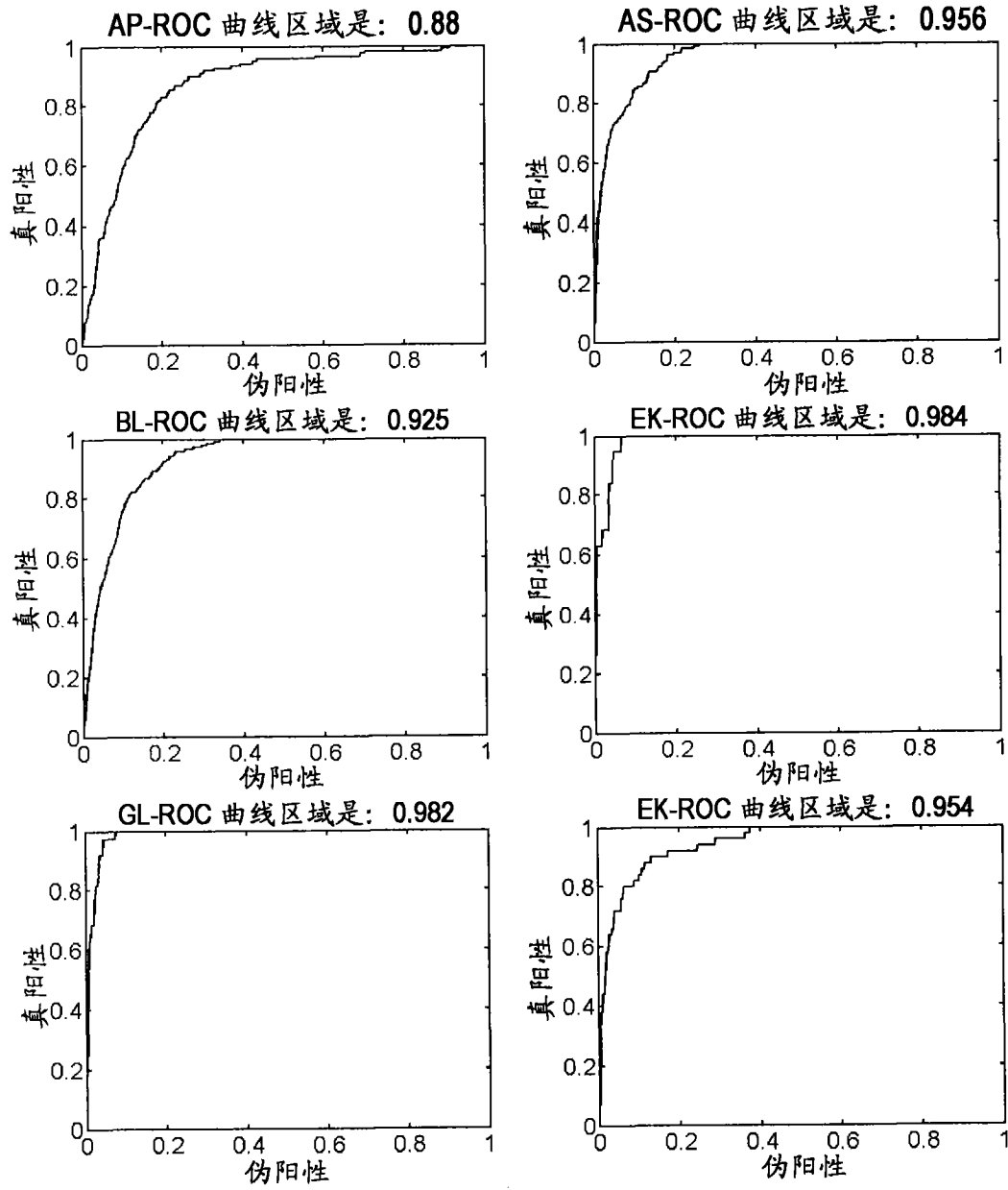


图 8

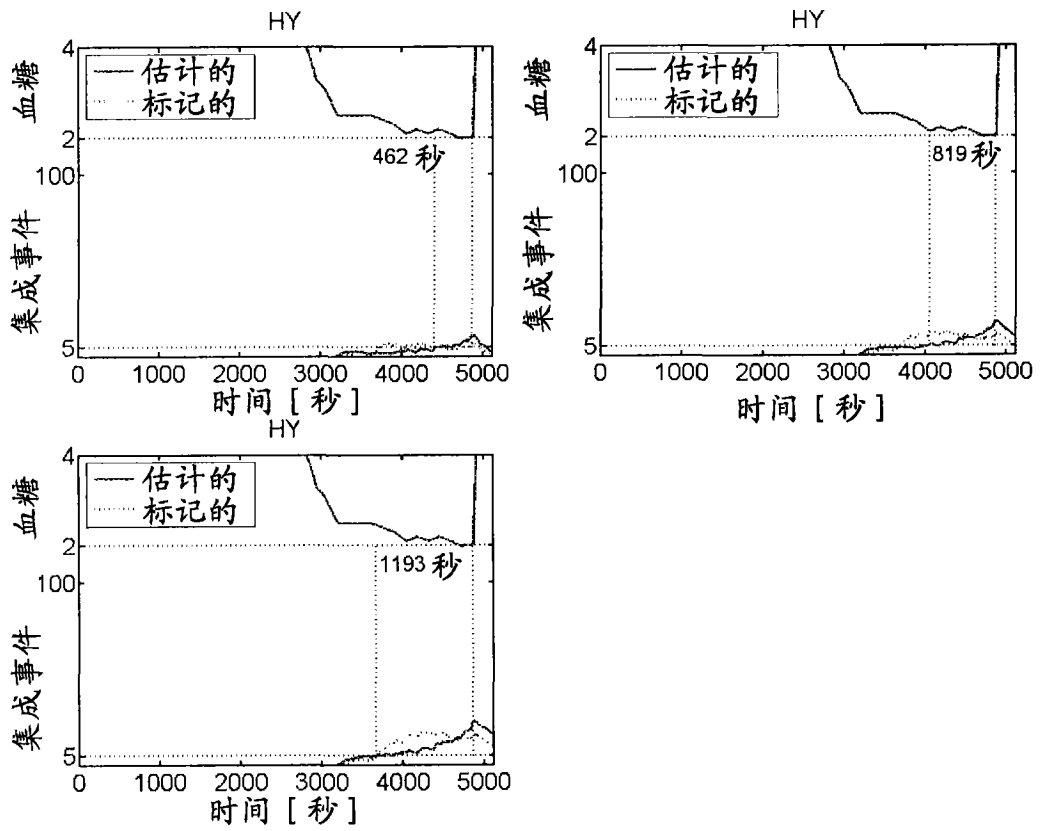


图 9

专利名称(译)	用于检测低血糖症的EEG信号分析		
公开(公告)号	CN101896115A	公开(公告)日	2010-11-24
申请号	CN200780022357.8	申请日	2007-06-07
[标]申请(专利权)人(译)	海博安有限公司		
申请(专利权)人(译)	海博安有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	海博安有限公司		
[标]发明人	H贝克 尼尔森 RE马德森		
发明人	H·贝克-尼尔森 R·E·马德森		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0476 A61B5/14532 A61B5/726 A61B5/7267		
代理人(译)	王茂华		
优先权	2006011872 2006-06-15 GB		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

通过以下步骤来检测EEG信号中指示低血糖症的特征：-将EEG信号划分为时间段序列；-针对每个时间段来确定是否出现指示低血糖症的EEG信号图案，以及当确定将在一个时间段中出现指示低血糖症的EEG信号的图案时，将其记录为事件；-集成在所选择数量的先前时间段期间所记录的事件数量，所选择数量的先前的时间段一起构成所选择的时段，优选的是以时间加权的方式；以及-当所述集成事件的数量超过预设阈值数量和/或当随着时间而集成的曲线与先前建立的指示低血糖症的所述曲线的理想模型之间存在匹配的阈值水平时，基于所述集成来确定所述EEG信号指示出现低血糖症的。

