



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103228206 B

(45) 授权公告日 2016. 07. 06

(21) 申请号 201180056541. 0

(22) 申请日 2011. 11. 23

(30) 优先权数据

1020086. 3 2010. 11. 26 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 05. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/070843 2011. 11. 23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/069549 EN 2012. 05. 31

(73) 专利权人 海博安有限公司

地址 丹麦灵比

(72) 发明人 R·E·马德森 R·S·詹森

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 鄂迅

(51) Int. Cl.

A61B 5/04(2006. 01)

A61B 5/048(2006. 01)

A61B 5/00(2006. 01)

G06K 9/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101534704 A, 2009. 09. 16,

WO 2009090110 A1, 2009. 07. 23,

WO 2005037092 A1, 2005. 04. 28,

CN 101896115 A, 2010. 11. 24,

审查员 朱莹莹

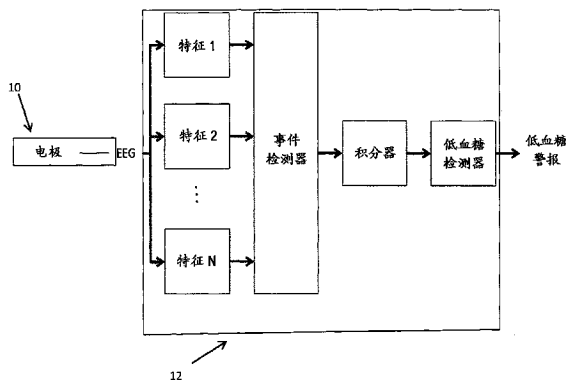
权利要求书2页 说明书9页 附图5页

(54) 发明名称

分析 EEG 信号来检测低血糖

(57) 摘要

一种用于通过 EEG 的分析检测低血糖或即将发生的低血糖的装置, 包含: 用于采集 EEG 信号的至少一个 EEG 测量电极 (10), 以及用于接收所述 EEG 信号的计算机 (12), 其被编程为: 获得多个信号分量, 每个包括不同的频带, 获得每个所述分量的变化强度的度量, 获得每个强度度量的平均值的长期估计, 获得每个强度度量的差异的长期估计, 将每个强度度量进行归一化, 即, 通过从所述强度度量中减去所述平均值的所述长期估计并且将所述结果除以所述差异的所述长期估计以便从每个带生成归一化特征, 使用所述归一化特征的机器分析来获得变化的代价函数, 根据所述代价函数指示低血糖的概率对所述代价函数的值进行分类, 对在选定时间段期间获得的所述概率进行积分, 以及基于所述积分确定所述 EEG 信号指示低血糖正在发生或即将发生。



1. 一种用于分析EEG的计算化装置,包括:
用于接受EEG信号作为输入的装置,
用于从所述信号获得多个分量的装置,其中每个分量包括不同的频带,
用于获得每个所述分量的变化强度的度量的装置,
用于获得每个所述强度度量的平均值的长期估计的装置,
用于获得每个所述强度度量的差异的长期估计的装置,
用于通过算法上相当于从所述强度度量中减去所述平均值的所述长期估计并且将减法结果除以所述差异的所述长期估计的方法来将每个所述强度度量进行归一化以便从每个带生成归一化特征的装置,

用于使用所述归一化特征的机器分析来获得每个时间分段的变化的代价函数的装置,
用于根据所述代价函数指示低血糖的概率对所述代价函数的值进行分类的装置,
用于对在选定时间段期间获得的所述概率进行积分的装置,以及
用于在所述计算化的装置中基于所述积分确定所述EEG信号指示低血糖正在发生或即将发生的装置。

2. 如权利要求1所述的计算化装置,还包括:用于采集EEG信号以便在所述装置中分析的一个或多个EEG测量电极。

3. 如权利要求1所述的计算化装置,其中,用于使用所述归一化特征的机器分析来获得每个时间分段的变化的代价函数的装置包括:用于使用预先设定的加权系数组和所述归一化特征的线性或非线性函数的总和来获得所述代价函数的装置。

4. 如权利要求1所述的计算化装置,其中,
用于根据所述代价函数指示低血糖的概率对所述代价函数的值进行分类的装置包括:
用于将每个所述代价函数分类为是指示低血糖的事件或不是指示低血糖的事件的装置;以及

用于对在选定时间段期间获得的所述概率进行积分的装置包括:用于对在所述选定时间段期间检测到的事件的数目进行积分的装置。

5. 如权利要求1所述的计算化装置,还包括:
用于估计所述代价函数的长期平均值的装置,
用于估计所述代价函数的长期差异的装置,以及
用于通过算法上相当于从所述代价函数中减去所述平均值的所述长期估计并且将减法结果除以所述差异的所述长期估计的方法来将所述代价函数进行归一化以便生成归一化的代价函数的装置;并且

用于根据所述代价函数指示低血糖的概率对所述代价函数的值进行分类的装置包括:
用于对所述归一化的代价函数的值进行分类的装置。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的计算化装置,还包括:
用于检测包含可与低血糖模式混淆的信号污染假象的所述EEG的时间段的装置;以及
用于从生成要被包括在所述积分中的事件中排除所述时间段的装置。

7. 如权利要求6所述的计算化装置,其中,
用于检测包含可与低血糖模式混淆的信号污染假象的所述EEG的时间段的装置包括:
用于通过使用预先设定的加权系数组而获得所述归一化特征的线性或非线性函数的总和

来识别包含信号污染假象的所述EEG的所述时间段的装置;并且

所述计算化装置还包括:

用于获得变化的假象检测代价函数的装置,以及

用于根据所述假象检测代价函数指示所述假象的概率对每个所述假象检测代价函数进行分类的装置。

8.如权利要求7所述的计算化装置,还包括:

用于估计所述假象检测代价函数的长期平均值的装置,

用于估计所述假象检测代价函数的长期差异的装置,以及

用于通过算法上相当于从所述假象检测代价函数减去所述平均值的所述长期估计并且将减法结果除以所述差异的所述长期估计的方法来将所述假象检测代价函数进行归一化以便生成所述归一化假象检测代价函数的装置,并且

用于根据所述假象检测代价函数指示所述假象的概率对每个所述假象检测代价函数进行分类的装置包括:用于对所述归一化的假象检测代价函数进行分类的装置。

9.如权利要求1-5中任一项所述的计算化装置,还包括:

用于将所述EEG信号划分为时间分段序列的装置,以及

用于对于每个时间分段获得所述分量的所述变化强度的所述度量的装置。

10.如权利要求9所述的计算化装置,其中,用于根据所述代价函数指示低血糖的概率对所述代价函数的值进行分类的装置包括:用于对于每个所述时间分段对所述代价函数的所述值进行分类的装置。

11.如权利要求10所述的计算化装置,其中,用于对在选定时间段期间获得的所述概率进行积分的装置包括:用于对在选定数目的先前时间分段上获得的所述概率进行积分的装置,其中所述选定数目的先前时间分段一起组成所述选定时间段。

分析EEG信号来检测低血糖

技术领域

[0001] 本发明涉及一种为例如但不限于糖尿病患者预测并警告低血糖发作的方法。此外,本发明涉及用于为例如但不限于糖尿病患者预测并警告低血糖发作的装置。

背景技术

[0002] 低血糖发作是血糖浓度太低的结果,这对于用胰岛素或其他血糖调节药物治疗的糖尿病患者来说是主要问题。有危险的其他人包括那些具有低血糖的遗传易感性的人。发作可能非常严重并且常常导致失去意识。因此,发作的风险常常限制有关人员的可能的活动,而且这降低了他们的生活质量。发作能够以简单的方式预防,例如,当葡萄糖值临界时通过进食适当的食物。然而,问题是危险人群中的很多人在他们的血糖浓度达到具有发作风险的临界低水平时自身并不能感觉到。危险人群的人员数目大约为1千万。

[0003] 对于不同的人、在不同的情况下以及为了不同的目的,低到足够引起低血糖的血糖水平可能会不同,并且偶尔存有争议。大多数健康成年人保持70mg/dL(3.9mmol/L)以上的空腹葡萄糖水平,并且当葡萄糖降低到55mg/dL(3mmol/L)以下时出现低血糖的症状。

[0004] 神经低血糖症指的是通常由于低血糖而脑中葡萄糖不足(低血糖症)。低血糖症影响神经元的功能,并且改变脑部功能和行为以及引起EEG的变化。长期的神经低血糖可对脑部产生永久损伤。

[0005] 已有用于预测低血糖发作的已知方法和设备。

[0006] 在美国专利第6,572,542号中,描述了一种方法和设备,其除了别的以外还具有警告低血糖发作的目的。这使用指示个人血糖水平的EEG度量和指示血糖浓度的变化率的个人ECG(心电图)信号的组合作为人工神经网络学习处理器的输入,从其获得用于警告用户或控制治疗物质的服用的信号。

[0007] 然而,没有描述获得或分析EEG信号的具体方法,并且也没有给出实现所描述方法的任何结果。

[0008] Gade J.,Rosenfalck A.和Bendtson I.在Meth Inform Med 1994;33:153-6中研究了向患者提供低血糖警告的概率并且描述了与夜间低血糖相关的EEG模式的检测。来自双极EEG表面电极C4-A1和C3-A2的信号被离线数字化并且被划分为2秒时间段。将来自这些的幅度和光谱含量输入未公开类型的贝叶斯(Bayes)概率分类器,其根据无监督学习方法进行训练。观察被分类作为低血糖指示的事件的发生率。结论是患者之间的差异并不允许构造针对所有患者的通用学习设置以及将需要针对所有患者构造个人学习设置。

发明内容

[0009] 在WO 2007/144307中,提供了一种应用于患者的EEG的算法以检测其中指示低血糖事件的模式,考虑到发现:为了获得指示低血糖发作的EEG变化的检测的足够的特异性和灵敏性,仅仅考虑这种变化的发生或它们发生的速率是不足够的。另外,与低血糖一致的偶发EEG事件或这种事件的临时爆发可能导致触发假警报。本发明提供了一种用于这种EEG分

析的改进程序。

[0010] 根据本发明,现在提供有一种用于通过EEG的分析检测低血糖或即将发生的低血糖(或用于确定所观察的EEG是否与低血糖或即将发生的低血糖的状态一致)的基于计算机的方法,包括:向计算机输入EEG信号,在所述计算机中,从所述信号获得多个分量,其中每个分量包括不同的频带,并且获得每个所述分量的变化强度的度量,获得每个所述强度度量的平均值的长期估计,获得每个所述强度度量的差异的长期估计,通过算法上相当于从所述强度度量中减去所述平均值的所述长期估计并且将所述结果除以所述差异的所述长期估计的方法来将每个所述强度度量进行归一化以便从每个带生成归一化特征,使用所述归一化特征的机器分析来获得变化的代价函数,根据所述代价函数指示低血糖的概率对所述代价函数的值进行分类,对在选定时间段期间获得的所述概率积分,和在所述计算机中基于所述积分确定所述EEG信号指示低血糖正在发生或即将发生。

[0011] 根据本发明,低血糖或即将发生的低血糖的检测可通过检测与血糖水平处于或在阈值例如阈值3.5mmol/l以下相关联的EEG信号模式。所述信号的尺寸的度量或强度度量优选为所述信号的绝对值,即,1范数 $\|f\|_1 = \sum_{-\infty}^{\infty} |f(t)| dt$ 。然而,也可采用其他强度度量,诸如2范

数 $\|f\|_2 = \left(\sum_{-\infty}^{\infty} |f(t)|^2 dt \right)^{1/2}$ 。它可以是每个单位时间上所述平方信号的曲线下面的面积。通常

它可以是关于滤波信号的任何长度度量,无论绝对值、平方值或其他距离度量。

[0012] 这里度量的差异的估计可以是其中方差的估计。参数的方差的估计,无论该参数是强度度量还是代价函数,可以基于该参数的更高百分比的倒数,例如,75到85百分比的范围中的百分数。

[0013] 参数(无论该参数是强度度量还是代价函数)的“平均值的长期估计”是在长时间段上频繁采用的参数的度量的平均值的估计,其优选的是至少3小时,更加优选的是至少6小时,更加优选的是至少9小时或更加优选的是12小时。度量的频率优选是平均每分钟至少一次,更加优选的是每分钟至少30次,更加优选的是每秒一次。

[0014] 参数(无论该参数是强度度量还是代价函数)的“差异的长期估计”是在长时间段上频繁采用的参数的度量的差异的估计,其优选的是至少3小时,更加优选的是至少6小时,更加优选的是至少9小时或更加优选的是至少12小时。度量的频率优选的是平均每分钟至少一次,更加优选的是每分钟至少30次,更加优选的是每秒一次。为了本发明的方法或装置一开始使用时是可用的有意义的长期估计,优选的是,平均值被提供用于将在使用的先前会话中获得的所需要的每个值的对应长期估计存储在存储器中,以及先前会话估计在当前会话开始时使用并且随着当前会话进行被逐渐更新。平均值优选被提供用于存储在EEG监控的会话结束时使用的全部长期估计,或者如下所述,从一个算法的使用切换到另一的使用。

[0015] 参数的方差的估计可被计算为从所述更高百分比值p的平均值的长期估计减去参数m的平均值的长期估计获得的值,即,(p-m)或任何算法上的等同值。接着原始信号x的归一化X以 $X = (x-m)/(p-m)$ 获得。

[0016] 所述归一化特征的机器分析优选通过使用通常适用于很多人并且不特定于从其推出分析中的EEG的人的分析参数例如所述加权系数来实现。

[0017] 在根据本发明的方法中,通过使用预先设定的加权系数组,所述代价函数被作为所述归一化特征的线性或非线性函数的总和来获得。

[0018] 每个所述时间分段代价函数可被分类为是指示低血糖的事件或不是指示低血糖的事件,并且所述概率的积分通过积分在所述选定时间段期间检测到的事件的数目来执行。

[0019] 所述方法进一步包含:估计所述代价函数的长期差异,和通过算法上相当于从所述代价函数减去所述平均值的长期估计并且将所述结果除以所述差异的长期估计的方法来对所述代价函数进行归一化以便生成所述归一化代价函数,并且其中在所述分类步骤中被分类的是所述归一化代价函数。

[0020] 所述方法可进一步包含:检测包含可能与低血糖模式混淆的信号污染假象的所述EEG的时间段,和从生成要被包括在所述积分中的事件中排除所述时间段

[0021] 包含信号污染假象的所述EEG的所述时间段可通过使用预先设定的加权系数组获得所述归一化特征的线性或非线性函数的总和来识别以获得变化的假象检测代价函数,和根据所述假象检测代价函数指示所述假象的概率对每个所述假象检测代价函数进行分类。

[0022] 所述分类可以是二进制以便所述代价函数被分类为指示假象或不指示假象。

[0023] 所述方法可进一步包含:估计所述假象检测代价函数的长期平均值,估计所述假象检测代价函数的长期差异,和通过算法上相当于从所述假象检测代价函数减去所述平均值的长期估计并且将所述结果除以所述差异的长期估计的方法来对所述假象检测代价函数进行归一化以便生成所述归一化假象检测代价函数,并且其中在所述分类步骤中被分类的是所述归一化假象检测代价函数

[0024] 所述分类优选通过机器分析的方法来实现,并且所述归一化特征的机器分析优选通过使用通常适用于很多人并且不特定于从其推出分析中的EEG的人的分析参数来实现。

[0025] 可选地,所述EEG信号被划分为时间分段序列,并且对于每个时间分段获得所述分量的强度的所述度量。此外,被分类的所述代价函数的所述值可以是其中每个所述时间分段的值。所述积分可选地在一起组成所述选定时间段的选择数目的先前时间分段上执行。

[0026] 通常,所述EEG信号将在开始时被数字化并且在进一步处理之前采样。

[0027] 通过使用数字滤波器,所述EEG信号可被滤波来提供所述分量,并且根据其如何实现,这可包含所述信号划分为所述时间分段,例如,如果滤波通过使用FIR滤波器来执行的话。然而,优选考虑不将所述信号划分为时间分段。

[0028] 注意,将所述EEG信号划分为时间分段和从所述信号获得其中具有不同频带的多个分量的步骤并不是意图受限于在获得所述多个分量之前执行划分为时间分段的任务。根据所使用的技术,在划分为时间分段之前可分离成各带。每种方式,都获得划分为不同频带和时间段两者。

[0029] 本发明进一步提供了一种计算机,被编程为接收EEG信号作为输入,并且在其上执行步骤:从所述信号获得多个分量,其中每个分量包含不同的频带,获得每个所述分量的变化强度的度量,获得每个所述强度度量的平均值的长期估计,获得每个所述强度度量的差异的长期估计,通过算法上相当于从所述强度度量中减去所述平均值的长期估计并且将所述结果除以所述差异的长期估计的方法来对每个所述强度度量进行归一化以便从每个带生成归一化特征,使用所述归一化特征的机器分析来获得每个时间分段的变化的代价函

数,根据所述代价函数指示低血糖的概率对所述代价函数的值进行分类,对在选定时间段期间获得的所述概率积分,和在所述计算机中基于所述积分确定所述EEG信号指示低血糖正在发生或即将发生。

[0030] 所述计算机可以是开放式的以接收编程或可以是整体或部分由其中必要的编程被固定的固件组成。

[0031] 本发明进一步提供了一种机器指令集,包含指令用于引起可兼容计算机执行步骤:作为输入接收EEG信号,和在其上执行步骤:从所述信号获得多个分量,其中每个包含不同的频带,和获得每个所述分量的变化强度的度量,获得每个所述强度度量的平均值的长期估计,获得每个所述强度度量的差异的长期估计,通过算法上相当于从所述强度度量中减去所述平均值的长期估计并且将所述结果除以所述差异的长期估计的方法来对每个所述强度度量进行归一化以便从每个带生成归一化特征,使用所述归一化特征的机器分析来获得变化的代价函数,根据所述代价函数指示低血糖的概率对所述代价函数的值进行分类,对在选定时间段期间获得的所述概率积分,和在所述计算机中基于所述积分确定所述EEG信号指示低血糖正在发生或即将发生。

[0032] 本发明进一步提供了一种用于提供低血糖或即将发生的低血糖的警报的装置,包含EEG采集电极和用于执行本发明的方法的被适当编程的计算机。

[0033] 与本发明的方法相关地描述的本发明的全部特征或特点可以本发明的被编程的计算机或指令集/计算机程序来实现,其可被编码在机器可读载体或存储器上。

附图说明

[0034] 将参照附图进一步描述和说明本发明,其中:

[0035] 图1示意性地示出根据本发明的装置的结构和其中所使用的EEG信号处理算法;

[0036] 图2示出图1的“特征”框的细节;

[0037] 图3示出图1的“事件检测”框的细节;

[0038] 图4示出图3的每个“检测器”框中根据本发明可选地采用的代价函数归一化的细节;

[0039] 图5示出应用于图3的输出的事件的分量的积分的细节;以及

[0040] 图6示出生成在训练图3的“加权与求和”框中所使用的分类器中所使用的EEG中所使用的血糖水平的时序图。

具体实施方式

[0041] 我们将描述本发明的优选实施方式,其中,单通道EEG信号被处理用于低血糖的检测。然而,下面描述的方案容易被修改为使用多个电极来采集EEG信号。当使用多个电极时,可以对它们的信号进行平均来获得更加鲁棒的证据。备选地,通过使用独立分量分析(ICA)或其他机器学习方法,可以使用它们的信号中的不一致性来识别假象诸如EMG假象的出现。这种单通道EEG信号可以从单个EEG测量电极和一个接地电极或参考电极来获得,在图1中示意性地示出为框10。这些可位于患者的头皮上,或更加优选地,可植入颅骨外部的头皮之下。作为皮下植入的备选,它们可植入颅骨之下。当位于颅骨外部时,在标准EEG 10-20系统中至少优选的电极位置将是诸如(P4-T6)、(P4-T4)、(P3-T5)或(P3-T3)(参见W02007/

144307)。备选地或附加地,电极可位于耳道中。

[0042] 沿直线或曲线隔开的多个电极位置的使用方便了植入电极的使用,因为连接到植入电极的导体可以都沿着共同的路径在相同方向中引出。

[0043] 该或该等电极10产生连续信号流,其应用作为提供信号处理器单元的计算机12的输入,从计算机12输出的是基于EEG信号而指示患者是否处于低血糖状态的信号。

[0044] 该信号处理单元可物理上划分为两个或更多单元,并且特别是划分为内部植入单元和(人体)外部单元,以便在植入单元中执行一些初始信号处理,并且处理的信号从植入单元传输到外部单元用于进一步处理,从而导致基于EEG信号而指示患者是否处于低血糖状态的输出信号的最终产生。

[0045] 在处理的第一阶段中,EEG信号被数字化并且采样来以12位的信号动态范围和设置为 $1\mu\text{V}$ 的一个LSB(最低有效位)的方式每秒提供64个样本。

[0046] 应用信号处理算法,其根据如图1所示的四个框建立。将64Hz采样的EEG数据流输入第一框并且将该流转换为1Hz特征向量流。

[0047] 将每个特征向量输入到事件检测器(分类器),其确定该向量是否具有与即将发生的低血糖相关联的模式。事件检测器将特征向量分类为单个二进制值,1(低血糖)和0(正常)。二进制事件流在积分器框中被积分为反映在过去的X秒期间已经发生的事件数目的数目。如果积分器的输出超过特定阈值,低血糖检测器框发出警报。由低血糖检测器框发出的警报可激活警报信号生成器来输出物理上可察觉的警报信号诸如可由所述装置的用户察觉的声音或振动或温和的电击。备选地或附加地,该警报信号可被传达到远程监控站。

[0048] 该算法的这些组成框将详细描述如下。

[0049] 特征提取和归一化

[0050] 图2中示出了特征提取和归一化功能。(图1中)每个特征归一化框(1:N)接收整个EEG流。在每个特征框中有提取EEG的具体特征的滤波器。可通过各种滤波器结构执行滤波,例如,不同阶的FIR或IIR滤波器结构。在这一实施方式中,有 $N=9$ 个特征框,其中,这些滤波器是具有3dB带宽(1.0Hz-2.5Hz;2.5Hz-4.0Hz;4.0Hz-5.0Hz;5.0Hz-6.0Hz;6.0Hz-7.0Hz;7.0Hz-8.0Hz;8.0Hz-10.0Hz;10.0Hz-12.0Hz;12.0Hz-20.0Hz)的带通滤波器。因此,每个特征框的滤波系数不同于其他框。

[0051] 应用于每个特征的特征估计和归一化的结构如图2中所示。

[0052] 在标为(|X|)的框中,计算滤波信号的绝对值(1范数),其接着在短时AVG框中可选地累加一秒。备选地,短时AVG框可省略。如果有在该短时AVG框中数据速率也被减小到1Hz。该绝对值或短时AVG框的输出被称为原始特征。

[0053] 代替1范数,可以使用如上所述的任何其他强度度量。平均值的长期估计以原始特征的百分之五十来计算,其在“长期AVG”框中在时间上进行平均。该方差的长期估计通过在对应的“长期AVG”框中对原始特征的百分之八十(以上)进行平均来计算。接着该平均值的估计被从百分之八十以上的长期估计中减去以获得方差“x”的倒数的估计。原始特征通过首先减去平均值的估计(长期估计)并接着除以该方差的估计来进行归一化。

[0054] 这对于每个特征都以相同的方式完成,所以产生N个归一化特征。

[0055] 备选地,可以使用FFT或类似的变换,在这种情况下,在将该信号分解为不同频率的分量之前可能发生时间分割(如果执行的话),即,与上面详细描述的方法中包含的顺序

相反的顺序。

[0056] 事件分类和假象排除

[0057] 图3示出低血糖事件分类器连同两个可选的假象检测器。低血糖事件分类器和假象检测器,全部具有相同的结构,其接受输入到该结构中的每个的N个归一化特征作为每种情况下的输入。

[0058] 在事件分类器中,归一化特征首先被第一组系数加权,并接着被加在一起,从而给出从标为“加权与求和”的模块输出到标为“事件检测器”的代价函数。随后将在下面描述第一组系数的推导。

[0059] 每个假象检测器都类似地构成,并且接收相同的归一化特征作为输入,应用相应的第二加权系数或第三组加权系数(下面将进行描述)并且对加权的归一化特征求和以产生通到相应的假象检测器模块的相应的单独的代价函数。因此,有一个代价函数用于事件检测器和两个单独的代价函数用于假象信号的检测,但是可以有更多。这些代价函数将该输入提供到图3中的检测器框。它们中每个具有如图4中所示的结构。

[0060] 这种形式的事件分类器或假象检测器可被认为是人工神经网络(ANN)的近似,尽管这些分类器作为线性分类器操作,一些非线性可从仅仅使用定点数格式具有有限的动态范围,即,当信号达到上限它们不能更大时的事实而推出。这种影响类似于用于一些ANN中激活的sigmoid函数或双曲正切函数的非线性。这些ANN形式也当然可以使用。

[0061] 每个检测器框首先将代价函数进行归一化并且接着基于代价函数(通过图4中的检测器盒的动作)确定事件输出。在基本实现方式中,检测器盒提供二进制输出,但是在事件检测器的另一实现方式中,该输出可以用更多的位进行表达。

[0062] 图3中的假象检测器的每个提供0或1的二进制输出。如果任何假象检测器已发现假象信号,则这两个输出通过逻辑或函数进行,其输出“1”。将或函数的输出与上“事件检测器”的输出,并且这一逻辑函数的输出接着被从“事件检测器”输出中提取出。这些操作的功能仅仅是当假象检测器中的一个已检测到假象时阻止指示低血糖事件的检测的信号输出。因此,低血糖事件将只当EEG中没有假象信号时才被检测到(如假象检测器中的加权与求和方案所定义)。

[0063] 图3的每个事件检测器模块如图4所示。从图3中的加权与求和模块接收的代价函数被如下进行归一化。首先该模块对代价函数的平均值的长期平均估计进行估计,其以百分之五十计算(标为“平均”的盒),其接着被滤波器平均(长期AVG)。该方差的估计以百分之八十计算,其同样在长期上进行平均,随后减去估计的平均值。从代价函数中减去估计的平均值,并且该结果接着除以估计的方差,从而给出“归一化代价函数”。“检测器”的基本实现方式是二进制,意味着当输入在特定阈值以下时检测器的输出为“0”,并且反之为“1”。

[0064] “检测器”还能够以改进的方式实现,其中,输出是可变的(多于1位)。接着,如果输入在特定阈值以下则输出为零,并且相反为输入的函数。推荐的函数是:输出=(输入-const1)*const2+const3。如果该改进的实现方式被用作低血糖事件检测器,则图3中的“与”和“-”应当用如果检测到假象事件则将事件检测器输出设置为零的函数代替。

[0065] 事件的积分

[0066] 如果仅仅考虑单个低血糖事件,低血糖的证据并不足够强。EEG中的假象和噪声类似低血糖EEG模式,并且因此将有被“事件分类器”检测到的假检出事件。当低血糖即将发生

时,低血糖模式将以更高的重复频率的方式重复出现。因此,来自分类器的证据被(数字11R滤波器)积分,其中,考虑过去5分钟的事件证据。积分证据给出对低血糖概率的鲁棒的估计。该滤波方法基本上对过去5分钟的证据求和。

[0067] 实现积分功能的标准方式将通过使用存储器框,其中,过去5分钟的证据被存储在循环存储缓冲器中,并且被加在一起,每次更新一个样本。当通过11R滤波器实现这一积分功能时,存储器要求小,并且这些操作计算上更加简单,同时如果积分功能需要改变的话它允许更大的灵活性。11R滤波器能够以通常产生相同功能的各种方式构建。一种适合的已知类型的实现方式如图5中所示。

[0068] 在图5中,P0、P1、P2、P3和P4是系数。“事件”是进入积分器的新事件(零或一),并且乘以“P0”并接着与来自第一延迟信号的反馈相加,其中,“Z-1”表示该延迟。该数据处理在下面的框中类似。(在“Z-1”框之后)的所有的存储值最后被加在一起,从而产生“积分事件”。

[0069] 警报检测

[0070] 警报检测器持续监控从积分器框的输出。当积分证据超过特定阈值时,即将发生低血糖的证据足够高以便该单元发出低血糖警报信号。

[0071] 因为低血糖EEG模式将一直出现直到大脑再次获得足够的葡萄糖,所以有可能积分器中的证据在随后的数分钟内将持续上涨直到用户设法使他的葡萄糖水平正常。这一问题的解决方案是旁路该警报直到积分证据已减小到警报阈值以下的水平,或者,在该警报已经发出之后旁路该警报持续特定数量的时间。当前优选后一种解决方案。

[0072] 训练分类器

[0073] 我们在上面指出,通过使用相应的参数组,在图3中的“加权与求和”框中将归一化特征经过加权与求和,该参数组确定每个归一化特征应当影响事件检测器和假象检测器的结果到何种程度。这些系数组一旦获得通常可用于所有的患者。这些系数通过在机器学习方法中训练信号处理单元来获得。用随机的初始系数组开始用于图3的事件检测器。

[0074] 人们利用包含来自已经遭受低血糖的很多受治疗者的EEG的数据集。该数据集包括来自正常血糖状态下以及低血糖状态下的受治疗者的EEG记录。这两种状态已在睡眠期间以及当受治疗者清醒时被记录。在记录期间已经采集血液样本,并且已经确定血浆葡萄糖水平以验证受治疗者是否是低血糖。

[0075] EEG记录已被神经生理学家以及睡眠专家分析,他们提供带有低血糖相关EEG变化和睡眠状态的标签的记录。

[0076] 这些EEG记录通过使用上述算法进行分析。开始参数组被改变以提高该算法识别每个EEG中低血糖事件与这些专家一致的程度。

[0077] 图6示出这种典型的EEG记录的时序图,并且被划分为区域A、区域B、区域C、区域D和区域E。在区域A,葡萄糖水平在 $\beta = 3.5 \text{ mmol/l}$ 以上。因此,在EEG的这一区域,该算法不应当检测到事件。在区域B,因为葡萄糖水平下降,可预期特定数目的事件被适当功能的算法发现,但是没有足够的事件以积分到警报信号。在区域C(定义为 T_0 之前的10分钟的时间段, T_0 即当葡萄糖水平降低到根据实验协议的低血糖时的时间点),更多的低血糖事件应当被检测到,从而导致积分到生成警报的水平。在区域D,葡萄糖被服用并且尽管将检测到低血糖事件,它们被假象污染而没有价值。在区域E,葡萄糖水平对于低血糖事件被正确地检测

来说太高。

[0078] 用于事件检测器输出的代价函数定义如下：

[0079] 代价函数 = $+(\Sigma_A \text{事件}) - (\Sigma_B \text{事件}) - (2 \times \Sigma_C \text{事件}) + (\Sigma_E \text{事件})$

[0080] 其中， Σ_A 事件是在时间区域A中被该算法检测到的事件的数目，并且以此类推。这些事件的加权并不需要如该公式所示那样精确，其是示意性的而不是限制性的。

[0081] 开始参数组被调整以优化该代价函数来使它与来自专家分析EEG记录的预期的值一致。

[0082] 有很多优化这种代价函数的方法。适当的方法是计算用于所有参数的梯度，并且使用线性搜索执行梯度下降。

[0083] 当然，如此获得的这组参数通常可适用于很多人，并且这些参数并不特定于从其推出分析的EEG的人。

[0084] 用于图3的假象检测器的各组参数类似地通过训练获得。例如，EEG可被手动标记以显示出与咀嚼动作相关联的特征。接着，假象检测分类器可如上所述训练以当遇到这种标记的特征时输出假象检测信号。此外，如此获得的分析参数通常可适用于很多人，并且并不特定于从其推出分析的EEG的人。

[0085] 其他假象检测器可训练来识别引起可与低血糖混淆的信号的其他形式的活动。这些可包括睡眠假象，以及其他肌肉或EMG噪声源。

[0086] 夜晚和白天算法

[0087] 因为夜晚和白天低血糖的情况不同(EEG在夜晚有很大不同)，可期望的是，使用白天EEG作为训练组而如上所述对事件检测器进行训练以产生第一组事件检测器特征加权参数，并且使用夜晚EEG记录重复练习以产生第二组参数。这提供了患者在白天期间和夜晚期间使用的单独的算法。

[0088] 在一定程度上，当与“错误”种类的数据(夜晚/白天)一起使用时，这两种算法也起作用，然而性能降低。

[0089] 在图2和图4中，将特征和事件分类器代价函数进行归一化的归一化功能是基于之前记录的数据。由于数据统计对于白天和夜晚数据是不同的，归一化功能在白天和夜晚期间具有不同的影响。因此，重要的是白天算法用白天数据统计进行归一化，并且反之亦然。可选地，可以有仅仅在白天期间使用的第一物理设备，和在夜晚期间使用的另一设备。备选地，可以提供在夜晚和白天参数组之间切换并且具有在它的夜晚和白天模式中的每个中使用的适当的初始归一化参数组的单个设备。

[0090] 优选地，当从夜晚和白天算法中的一个切换到另一个时，从要使用的算法的先前会话中加载相关长期估计。

[0091] 该装置的物理结构

[0092] 如W02006/066577和W02009/090110中所述，EEG的分析和任何形式的警报信号的生成，作为任务，可在连接到EEG电极的植入模块和与内部模块通信的外部模块之间分解。为了内部模块能够从经由内部和外部导电线圈的持续电源中得到足够的功率，当前优选的是，内部模块应当接收EEG，执行模数转换，减小采样率和滤出不想要的高频分量并且向所有剩余的步骤在其执行的外部模块传输产生的信号。然而，如果植入的电源诸如足够容量的可充电电池被采用，更多或甚至全部的功能可在植入模块中执行。

[0093] 在本说明书中,除非另有明确说明,术语“或”在算符的意义上使用,当所述条件中的一个或两者满足时其返回真值,与仅仅要求这些条件中的一个满足的算符“异或”相反。术语“包括”在“包含”的意义上使用而不是指“由……组成”。上述所有的现有教导通过引用结合于此。并不认为,这里的任何已公开文献应当被认为是允许或表示其中的教导是这里日期时澳大利亚或其他地方的公知常识。

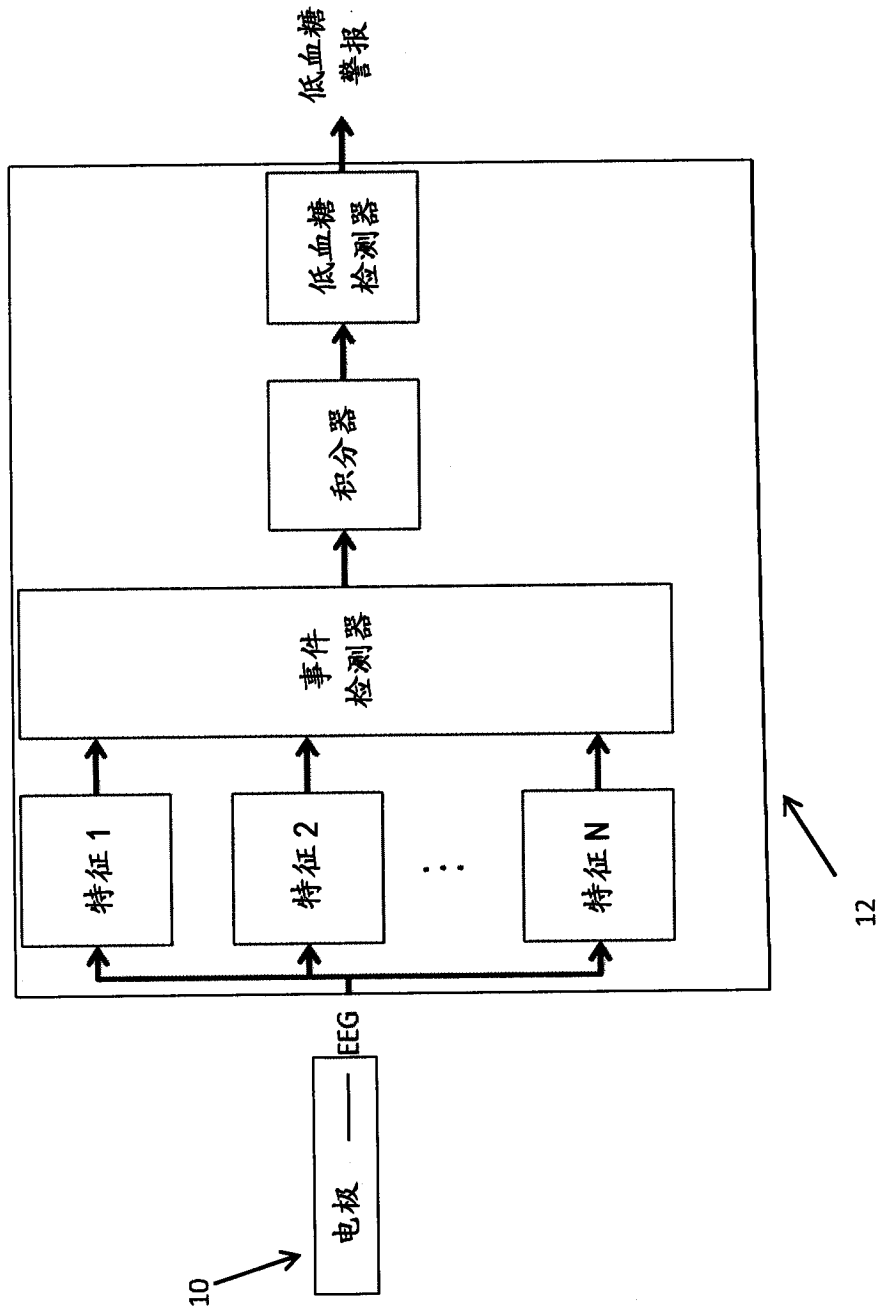


图1

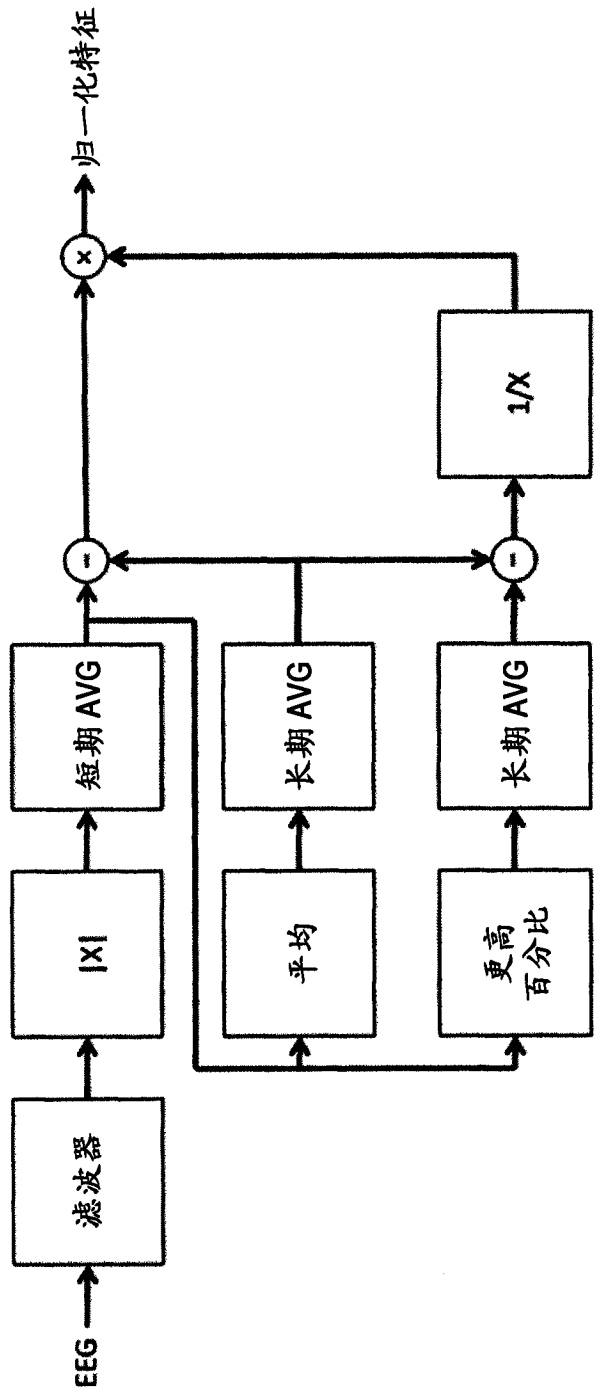


图2

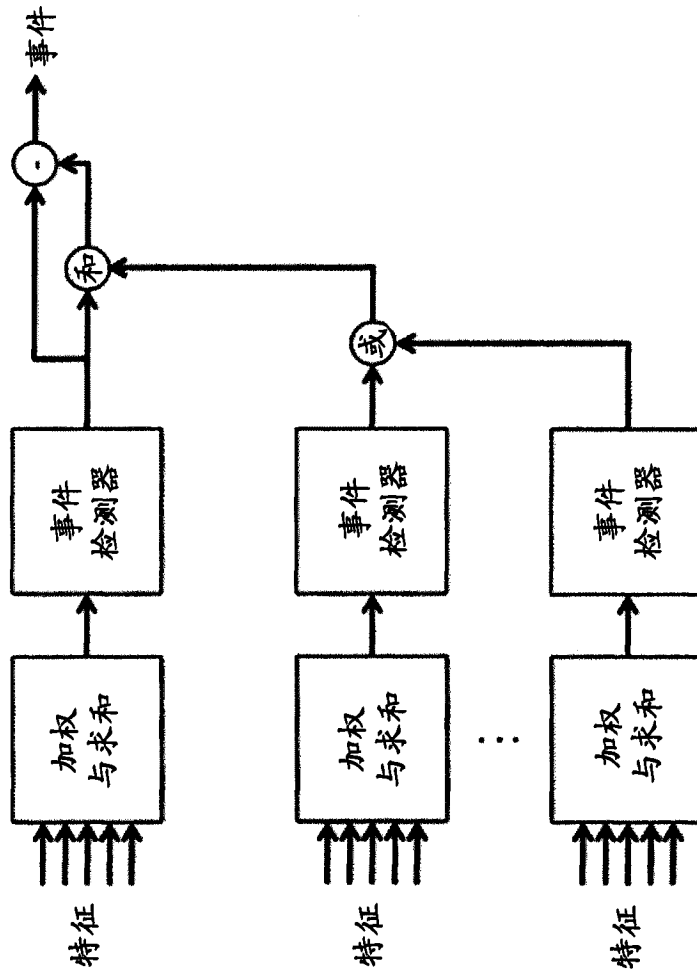


图3

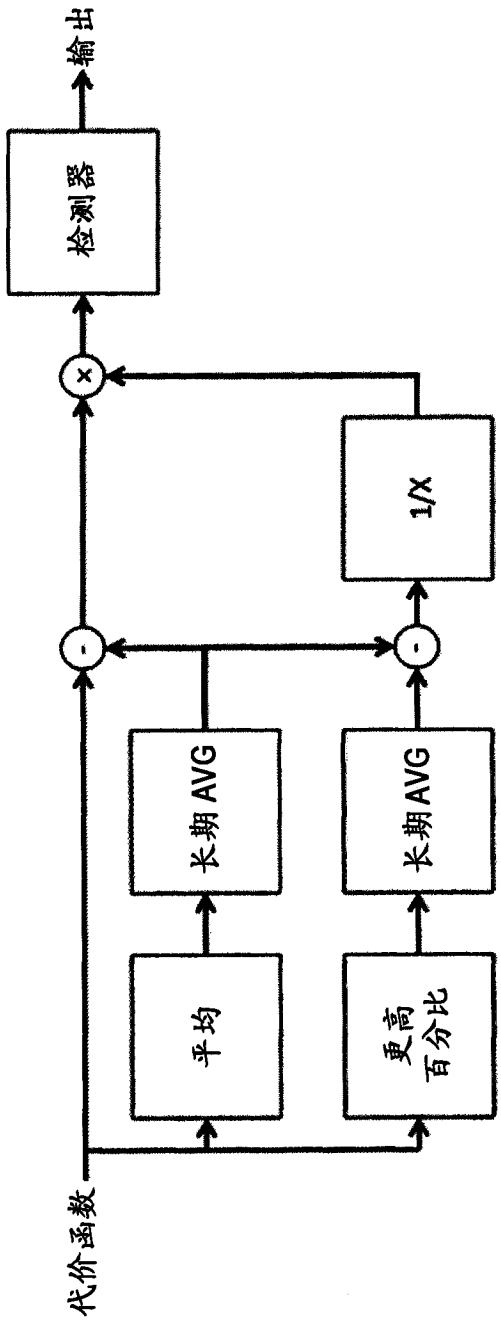


图4

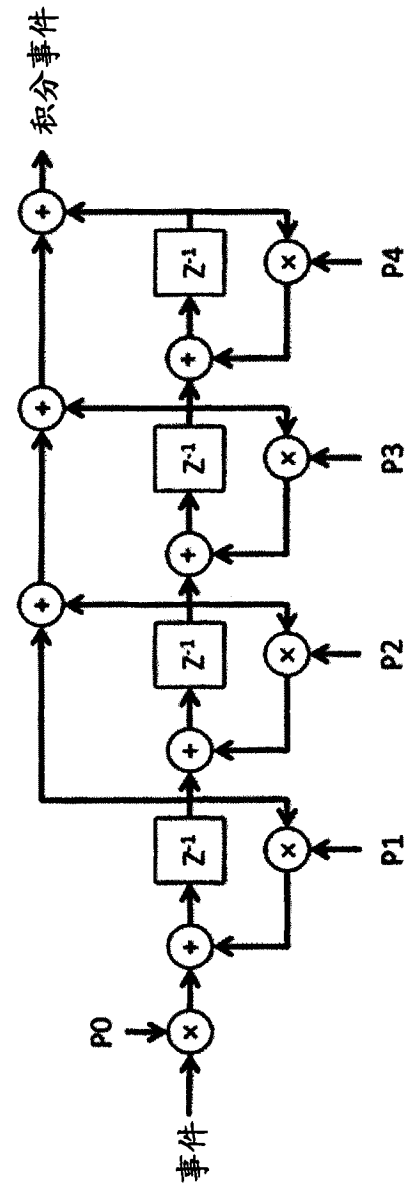


图5

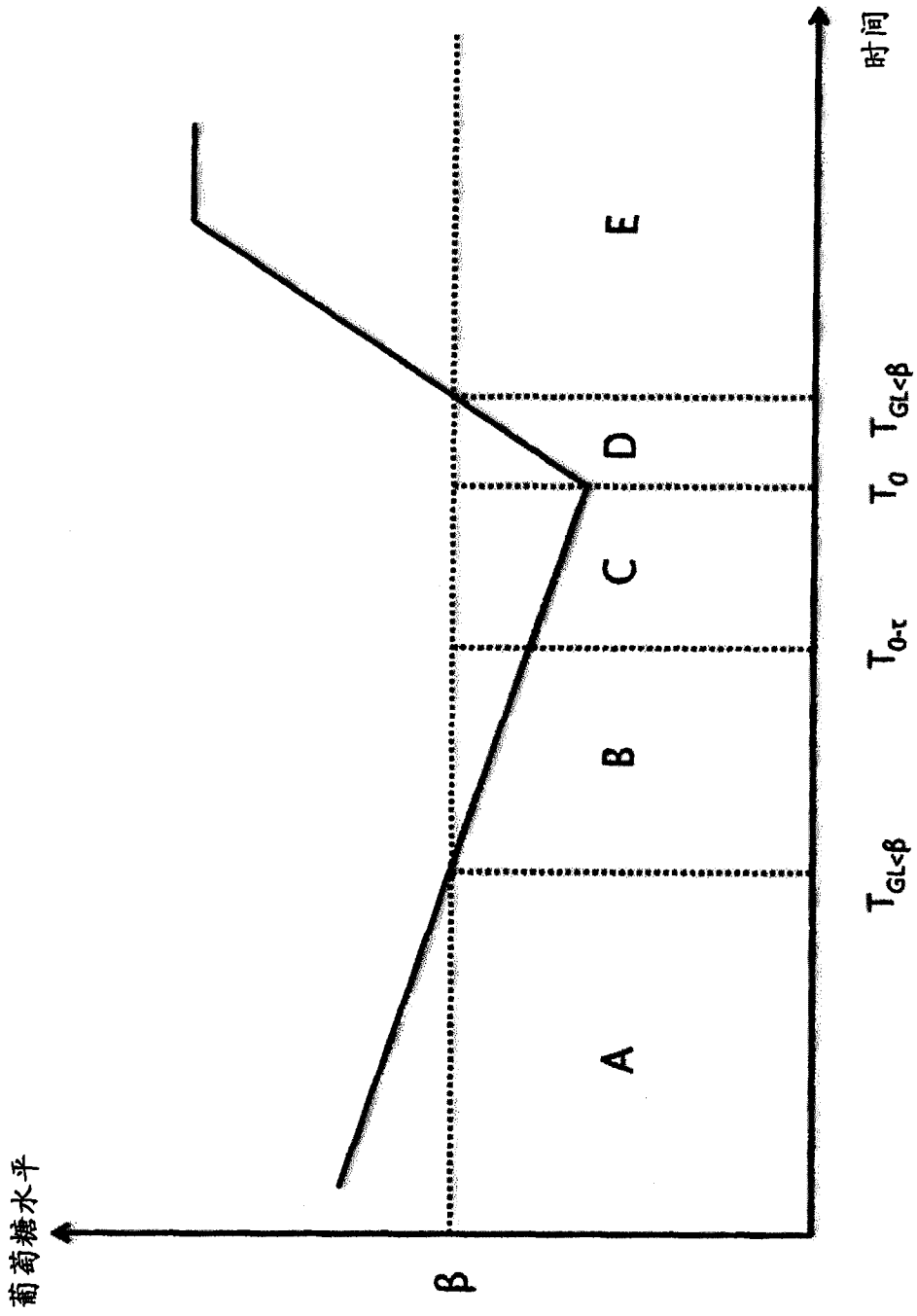


图6

专利名称(译)	分析EEG信号来检测低血糖		
公开(公告)号	CN103228206B	公开(公告)日	2016-07-06
申请号	CN201180056541.0	申请日	2011-11-23
[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	RE马德森 RS詹森		
发明人	R·E·马德森 R·S·詹森		
IPC分类号	A61B5/04 A61B5/048 A61B5/00 G06K9/00		
CPC分类号	A61B5/04018 A61B5/048 A61B5/7264 A61B5/7267 G06K9/00496 G16H50/20 A61B5/04014 A61B5/0478 A61B5/14532		
审查员(译)	朱莹莹		
优先权	2010020086 2010-11-26 GB		
其他公开文献	CN103228206A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种用于通过EEG的分析检测低血糖或即将发生的低血糖的装置，包含：用于采集EEG信号的至少一个EEG测量电极(10)，以及用于接收所述EEG信号的计算机(12)，其被编程为：获得多个信号分量，每个包括不同的频带，获得每个所述分量的变化强度的度量，获得每个强度度量的平均值的长期估计，获得每个强度度量的差异的长期估计，将每个强度度量进行归一化，即，通过从所述强度度量中减去所述平均值的所述长期估计并且将所述结果除以所述差异的所述长期估计以便从每个带生成归一化特征，使用所述归一化特征的机器分析来获得变化的代价函数，根据所述代价函数指示低血糖的概率对所述代价函数的值进行分类，对在选定时间段期间获得的所述概率进行积分，以及基于所述积分确定所述EEG信号指示低血糖正在发生或即将发生。

