

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁸ (11) 공개번호 10-2006-0007001
A61B 5/00 (2006.01) (43) 공개일자 2006년01월23일

(21) 출원번호 10-2005-7014136
(22) 출원일자 2005년07월29일
 번역문 제출일자 2005년07월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/002472 (87) 국제공개번호 WO 2004/068114
 국제출원일자 2004년01월29일 국제공개일자 2004년08월12일

(30) 우선권주장 10/353,849 2003년01월29일 미국(US)
60/445,495 2003년02월06일 미국(US)

(71) 출원인 비코르 테크놀로지스 인코포레이티드
미국 플로리다주 33432 보카 레이튼 수트 123 노스웨스트 코포레이트 블러바드 2300

(72) 발명자 스키너 제임스
미국 펜실베이니아주 18013-5543 반고르 어텀 드라이브 399
안친 제리
미국 사우스 캐롤라이나주 29401 찰레스턴 킹스트리트 아파트 C216

(74) 대리인 한인열
김진학
임세혁

심사청구 : 없음

(54) 뇌의 장애 같은 생물학적 이형을 감지 및/또는 예견하기위한 개선된 방법 및 시스템

요약

뇌 이상과 같은 생물학적 이상은 데이터 처리루틴을 이용하여 생물학적 또는 물리적 입력 데이터를 분석하여 검출 및/또는 예측된다. 데이터 처리루틴은 생물학적 이상과 상관된 생물학적 데이터와 연관된 응용인자 세트를 포함한다. 데이터 처리루틴은 예를들면 PD2i 데이터 시리즈를 생성하기 위한 알고리즘을 사용한다. 데이터 시리즈는 생물학적 이상 발병을 검출하거나 예측하기 위하여 적용된다. 데이터 시리즈에서 노이즈를 줄이기 위하여, 기울기가 소정값보다 작으면 소정수치로 세팅된다. 더욱 노이즈를 줄이기 위하여, 데이터 시리즈 내 노이즈 간격이 결정되고, 만일 노이즈 간격이 소정범위 내 있으면, 데이터 시리즈는 다른 소정 수치로 나누어지고, 새로운 데이터 시리즈가 생성된다.

대표도

도 1A

색인어

생물학적 이상, 뇌 이상, 검출 및 예측

명세서

기술분야

이 출원은 2003년 1월 29일에 출원한 미국 실용신안 출원 제10/353,849호와 2003년 2월 6일에 출원한 미국 가출원 제 60/445,495의 우선권 주장 출원이다. 이들 출원은 참조로 이 출원에 포함될 것이다.

배경기술

이 발명은 생물학적 또는 물리적인 자료를 평가하는 시스템 및 방법에 관한 것이다. 더욱 상세하게는 이 발명은 뇌의 장애 같은 생물학적 이형을 감지 및/또는 예견하기 위한 개선된 방법 및 시스템에 관한 것이다.

생리 전위 기록은 스트링 검류계의 발명 이래로 의학 분야에서 사용되어 왔다. 1930년대 이래, 생리전위는 심장 상해나 뇌 간질을 진단하는데 유용하였다.

현대의 의학 수준은 심장 전위도에서 관찰된 전자 뇌엑스 엑스레이 사진에서 보여지는 R-R 인터벌 또는 피크 분석은 갑작스런 뇌사나 간질 발작과 같은 장애 임상적인 결과를 예측할 수 있다. 이러한 분석이나 예측은 통계적으로 예측적인 결과를 나타내거나 나타내지 않는 큰 환자 그룹 사이의 결과를 분별하는데 사용될 때 중요하나, 알려진 분석 방법은 개개인 환자에 사용될 때 매우 정확하지가 않다. 종래의 분석적인 조치의 일반적인 실수는 많은 잘못된 예측 때문이다, 즉 상기 조치는 그 예측의 낮은 특성과 낮은 통계적인 감도를 가진다.

생리적 시스템에서 병리적인 것이 연구되고 있다는 것은 잘 알려져 있지만, 현재 이용되는 분석적인 방법은 개인 환자에 이용되기에는 구체적이지 못하고 민감하지도 않다.

이러한 종래 기술에서의 정확하지 못한 문제들은 현재의 분석 방법 때문이며, 현재의 분석 방법은 (1)확률론적이며(즉, 데이터에서 랜덤 변위에 기초하며), (2) 고정성을 요구하며(즉, 자료를 생성하는 시스템은 기록하는 동안 변할 수 없으며), 그리고 (3) 선형적(즉, '혼란'이라고 하는 자료에서의 비선형성에 민감하지 못한)이다.

많은 'D0'(하우스돌프(Hausdorff) 디멘전), 'D1'(정보 디멘전) 그리고 'D2'(상호작용 디멘전)과 같은 많은 이론적인 디멘전(Dimension)에 대한 기술이 알려져 있다.

D2는 어떤 시스템의 평가나 생성된 데이터의 평가로부터 자유도의 수의 평가를 가능하게 한다. 몇몇 연구자는 생리학적인 데이터에서 D2를 사용해 왔다. 그러나 데이터 고정성의 가정은 만족될 수 없다는 것으로 나타났다. 또 다른 이론적인 기술, 포인트와이즈 스케일 디멘전(Pointwise scaling dimension) 또는 'D2i',은 뇌, 심장 또는 골격 근육으로부터 유래된 자료에서의 비고정성에 덜 민감하도록 개발되었다. 이것은 상기 D2 보다 생물학적 자료의 디멘전 평가에 보다 유용하다. 그러나 D2i는 여전히 비고정성 자료에 관련된 평가에 있어서 상당한 에러(Error)를 가지고 있다. 점 상관관계 디멘전 알고리즘(PD2)가 개발되었으며, 상기 PD2는 비고정성 데이터(즉, 여러 혼란한 생성자들로부터 연결된 하위 기간(Subepoch)에 의하여 만들어지는 데이터)의 디멘전 변화를 감지하는데 D2와 D2i보다 우수하다.

개선된 PD2 알고리즘 - 그 시간 의존성을 강조하기 위하여 'PD2i'라고 한다 - 이 개발되었다. 이것은 분별적이고 데이터에 발생된 변화에 기초한 분석적인 측정을 사용한다. 상기 알고리즘은 데이터 고정성을 필요로 하지 않으며 실제로 데이터 내의 비 고정적인 변화를 따라간다. 또한 상기 PD2i는 혼란하지 않은 선형 데이터는 물론 혼란한 데이터에 민감하다. 상기 PD2i는 상기 상호관련 디멘전을 평가하기 위한 알고리즘인 이전의 분석적인 측정에 기초하나, 비고정성 데이터에 민감하지 않다. 이러한 특성 때문에 상기 PD2i는 다른 측정 수단들이 할 수 없으며 고도의 구체성과 민감성으로 임상 결과를 예측할 수 있다.

상기 PD2i는 여기에서 참조로 포함시키는 미국특허 제5,709,214와 제5,720,294에 상세하게 기술되어 있다. 쉽게 이해할 수 있도록 하기 위하여 아래에서 PD2i를 기술하고 및 PD2i와 다른 방법들을 비교하여 기술한다.

PD2i의 모델은 $C(r,n,ref*) \sim r \exp D2i$ 이며, 여기에서 ref*는 받아들일 수 있는 많은 m 차원 기준 벡터를 만드는 기준점이며, 이들은 선형성(LC)과 수렴(CC) 범주를 만족시키는 최대 길이(PL)의 스케일링(scaling) 영역을 가지기 때문이다. 각 ref*는 각 m-디멘전 기준 벡터들에서 새로운 좌표를 가지고 시작하기 때문에 그리고 이러한 새로운 좌표는 어떤 값이 될 수 있었기 때문에, 상기 PD2i들은 통계 목적에 대해서는 서로 독립적이다.

PD2i 알고리즘은 선형적인 스케일링 영역 위에서 작은 대수 r 값을 한정하며, 수렴은 플롯 길이(Plot Length)라고 하는 매개 변수에 의해서 판단된다. 상기 기입된 값은 각 로그-로그 그래프에 대하여 작은 $\log r$ 끝을 결정하고, 선형 스케일링 영역을 넘는 점들의 비율이 찾아진다.

비고정성 데이터에서, 말하자면 로렌즈(Lorenz) 하위 기간 내에서 다수의 j -벡터로부터 뺄 때, 하위 기간 내에서 즉 한 사인 곡선에서 고정된 기준 벡터(i -벡터) 사이에서, 특히 더 높은 임베딩(embedding) 디멘전에서, 작은 $\log-r$ 은 많은 작은 벡터-차이 길이를 만들지 않을 것이다. 즉, 로렌즈 하위 기간에 대한 j -벡터가 사인 곡선 하위 기간으로 대신한다면, 만들어지는 것들에 대하여 상대적으로 작은 $\log-r$ 벡터 차이 길이는 충분하지 않을 것이다. 비 고정성 데이터로부터의 모든 벡터 차이 길이가 함께 혼합되어 차례로 순위가 정해질 때, 기준 벡터를 포함하는 하나에 대한 고정성의 하위 기간들 사이에서 단지 이들 작은 $\log-r$ 이 스케일링 영역 즉, 선형성과 수렴에 대하여 시험될 영역에 기여할 것이다. 만약 다른 비고정성 하위 기간에 의한 이들 작은 $\log-r$ 영역의 중요한 오염이 있다면, 그때 선형성과 수렴 범주는 작동하지 않을 것이며, 그리고 평가는 PD2i 평균으로부터 거절될 것이다.

본 발명의 PD2i 알고리즘은 선형 스케일링 영역의 가장 작은 초기 부분도 데이터에 비고정성이 존재하면(즉, 그들이 항상 생물학적 데이터이기 때문에) 고려하여야 한다는 아이디어를 소개하였다. 이것은 j -벡터가 같은 종류인 데이터의 하위 기간에 놓여 있을 때 i -벡터가 가장 작은 $\log-r$ 벡터가 충분하게 만들어 질 것이며, 데이터 길이는 커지게 되기 때문이다. 기준 벡터가 있는 그 종류에 대하여 비고정성 데이터 중에 의한 코릴레이션 적분에서 오염을 피하기 위하여, 본 발명의 통상의 지식을 가진 자는 '프로피 테일(floppy tail)을 넘는 짧은 거리에 놓인 코릴레이션 적분에서 기울기를 관찰하여야 한다.

상기 프로피 테일은 유한 데이터 길이로부터 나오는 코릴레이션 적분의 이 부분에서 점들의 결핍에 의하여 선형 스케일링이 일어나지 않는 가장 작은 $\log-r$ 영역이다. 그래서 PD2i 스케일링을 프로피 테일의 가장 작은 $\log-r$ 영역으로 제한함으로써, PD2i 알고리즘은 데이터 비고정성에 민감하지 않게 된다. D2i는 비 고정성이 데이터 안에 존재 한다면 오염될 수 있는 전체 선형 스케일링 영역을 항상 사용한다는 것에 주목하라.

도1A 는 $\log C(r,n,nref^*)$ 대 $\log r$ 을 도시한 것이다. 이것은 PD2i 알고리즘 뒤의 결정적인 아이디어를 나타내는 것이다. 만약 데이터 비 고정성이 존재한다면 선형 스케일링 영역의 가장 작은 초기 부분이 고려되어야만 한다. 이러한 경우 데이터는 사인 곡선의 하위 기간 1200 점 데이터, 로렌즈(Lorenz) 데이터, 사인 곡선, 헨온(Henon) 데이터, 사인 곡선, 그리고 무작위 노이즈를 결부시킴으로써 만들어진다. 상기 기준 벡터는 로렌즈 하위 기간에 있다. 개입되는 디멘전=1인 코릴레이션 적분에 대하여 프로피 테일 부분은 $LC=0.30$ 의 선형 범위에 의하여 회피된다; 전체 간격(D2i)에 대한 상기 선형 스케일링 영역은 플롯 길이(Plot length) $PL=1.00$, 수렴 범주 $CC=0.40$ 그리고 최소 스케일링 $MS=10$ 점들에 의하여 결정된다. i 와 j -벡터가 모두 로렌즈 데이터(PD2i)인 상기 종류의 구체적인 스케일링 영역은 플롯 길이를 $PL=0.15$ 또는 그 이하로 변화시킴으로써 정해진다. 개입 디멘전 대 기울기 수렴이 발생한 후 더 높은 개입 디멘전(예를 들면 $m=12$)에서, 상기 PD2i 부분에 대한 기울기는 D2i의 기울기와 다르다는 것을 주목하라. 이것은 D2i 부분(D2i-PD2i)의 상부 부분이 비고정성 $i-j$ 벡터 차에 의하여 오염되기 때문이다, 여기에서 상기 j -벡터는 i -벡터가 있는 종류에 대하여 비고정성 데이터 종류에 있다.

PD2i에 대하여 이러한 짧은 거리 기울기 평가는 선형 영역의 어떤 \log - \log 플롯에 대하여 완전하게 유용하다; 기울기를 결정하기 위하여 모든 데이터를 사용하였는지 단지 초기 부분 만을 사용하였는지는 중요하지 않다. 그래서 프로피 테일 위로 작은 인터벌까지 플롯 길이를 경험적으로 정함에 의해서(후자는 선형 범주를 정함에 의해서 회피된다.), 비 고정성은 단지 작은 에러와 함께 데이터 내에서 추적될 수 있다. 상기 에러는 전체적으로 유한 데이터 길이 때문이며, 비 고정성에 의한 오염 때문이 아니다.

그래서 (1)선형 범주(LC), (2) 최소 스케일링 범주(MS), 그리고 (3) 플롯 길이(PL)에 의해서 결정되는, 프로피 테일 바로 위의 스케일링 영역의 부분 만을 시험하기 위한 알고리즘에서의 적당한 조정에 의하여, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 데이터 비 고정성 측정의 민감성을 제거할 수 있다.

이것은 i -벡터가 있는 같은 데이터 종류에서 j -벡터를 어떻게 오게 하는 트릭이며, 그리고 이것은 i -벡터와 j -벡터에 그래픽 마커를 놓음으로써 그리고 상기 마커를 코릴레이션 적분에서 관찰함으로써 경험적으로 증명할 수 있다. 이 스케일링 영역의 초기 부분은 수학적으로 단지 제한적으로 오염되지 않은 것으로 보이게 되나, 실질적으로 말하면 그것은 유한 데이터에 대하여도 잘 작용한다. 이것은 통합 데이터와 함께 계산적으로 증명될 수 있다. 상기 PD2i가 사인, 로렌즈, 헨온 그리고 다른 형태의 선형 그리고 비선형 데이터 생성자에 의해서 만들어진 연결된 하위 기간에서 사용될 때, 상기 짧은 스케일링 부분은 서로에 대하여 고정적인 단지 i -벡터와 j -벡터에 의해서 만들어지는 벡터 차를 가질 수 있다; 즉 1200 점들의 하위 기간에 대한 에러들은 한계에서 5.0%보다도 작은 것으로 알려진다, 그리고 이들 에러는 유한 데이터 길이 때문이며 스케일링 오염 때문이 아니다.

도1B는 점 코릴레이션 디멘전(PD2i)와 포인트와이즈 스케일링 디멘전(D2i)인 두 비선형 알고리즘 데이터 시리즈의 자유도를 계산하여 비교한 것이다. 이 두 알고리즘은 시간 의존적이며, 비 고정성 데이터를 사용할 때 전통적인 D2 알고리즘보다 정확하다. 시스템이 조직되는 방법(메카니즘이 비선형적이기) 때문에 대부분의 생리적인 데이터는 비선형적이다. 생리적인 시스템은 제한되지 않는 신경 통제 때문에 선천적으로 비 고정적이다, 예를 들면 조용하게 앉아 있으면서 갑자기 공포스런 어떤 것을 생각한다.

비 고정적인 데이터는 다른 통계적인 특성을 가지는 수학적 생성자에 의해서 생성되는 분리된 데이터 시리즈를 연결함으로써 노이즈가 없도록 할 수 있다. 물리적인 생성자는 항상 약간의 저 레벨 노이즈를 갖는다. 도1B에 도시된 데이터는 사인(S), 로렌즈(L), 헨온(Henon) 그리고 무작위(R)의 수학적 생성자의 하위 기간으로부터 만들어진 것이다. 각 하위 기간(S, L, H, R)이 다른 확률론적 특성, 즉 다른 표준 편차 그러나 비슷한 평균을 가지기 때문에 상기 데이터 시리즈는 정의에 의해서 비 고정적이다. 데이터에 대하여 계산된 PD2i와 D2i는 그 아래로 두개의 궤적에 나타나며, 매우 다르다. D2i 알고리즘은 PD2i 알고리즘에 가장 가까운 알고리즘이다, 그러나 PD2i가 하는 것처럼 D2i는 코릴레이션 인테크럴에서 작은 $\log-r$ 스케일링 영역을 제한하지 않는다. 이 스케일링 제한은 PD2i가 비 고정성 데이터에서 잘 작용하게 한다.

디폴트(default) 매개변수(LC=0.3, CC=0.4, Tau=1, PL=0.15)를 사용한 도1B에 도시된 PD2i 결과는 하위 기간의 1,200 데이터 점들에 대한 것이다. 각 하위 기간 PD2i의 평균은 (긴 데이터 길이를 사용하여) 각 데이터 형태에 대하여 계산한 D2의 알려진 값의 4% 이내이다. 상기 S, L, H 그리고 R 데이터에 대하여 알려진 D2 값은 각각 1.00, 2.06, 1.26 그리고 무한대이다. D2i 값을 살펴보면, 아주 다른 값이 보인다(즉, 허위의 결과). 시간 의존적이기 때문에 D2i는 PD2i에 가장 가까운 알고리즘이라는 것을 주목하라. 그러나 D2 값이 요구하는 것처럼, D2i는 데이터 고정성을 요구한다. 고정적인 데이터에 대하여, $D2=D2i=PD2i$ 이다. 단지 PD2i가 비 고정성 데이터에 대하여 자유도의 정확한 값을 추적한다. 같은 비 고정성 데이터에 대하여 계산된 D2의 한 값은 보여진 D2i의 평균과 거의 같다.

PD2i에 의한 분석에 대하여, 전기생리적인 신호는 증폭(이득이 1,000)되고 숫자화(1,000hz)된다. 상기 숫자화된 신호는 처리되기 전에 더 줄여진다(예를 들면 RR 인터벌 데이터에 대한 ECG 데이터 변환). RR-인터벌 분석은 반복적으로 다른 병리적인 결과(예를 들면 심실 섬유성 연축(VF) 또는 심실 심박 급속증)를 가지는 큰 그룹 사이에서 위험 예측을 가능하게 하는 것으로 알려져 왔다. 높은 위험성을 가지는 환자들로부터 샘플링한 RR 데이터를 사용하여, PD2i는 VF로 진행하지 않을 환자들로부터 VF로 진행할 환자들을 구분할 수 있었다.

최고의 저 노이즈 프리앰프(preamp)와 빠른 1,000Hz 디지털라이저와 함께 얻어지는 디지털 ECG로부터 만들어지는 RR-인터벌 데이터에 대하여, 비선형 알고리즘에 대한 문제를 일으킬 수 있는 저 레벨 노이즈가 여전히 있다. 상기 RR-인터벌을 만드는데 사용되는 알고리즘은 노이즈를 증가시킬 수 있다. 모든 RR-인터벌의 자장 정확한 탐지기는 3점 작동(running) 컨벡서티 오퍼레이터(convexity operator)를 사용한다. 예를 들면 전체 데이터를 통하여 가는 작동 윈도우에서 3점은 R-웨이브 피크를 두 다리로 버틸 때 그 출력을 최대화하려고 조정될 수 있다; 점 1은 이전의 R-웨이브 베이스 라인 위에 있고, 점 2는 R-웨이브의 꼭대기에 있으며, 점 3은 다시 R-웨이브의 베이스 라인에 있다. 점 2의 위치는 상기 윈도우가 데이터를 통과할 때 R-웨이브의 피크를 정확하게 나타낸다. 이러한 알고리즘은 R-웨이브의 dV/dt 가 최대일 때 감지되는 또는 R-웨이브가 어떤 레벨을 넘을 때 시간을 측정하는 알고리즘보다 상당히 더 많은 노이즈 없는 RR 데이터를 생산할 것이다. 최고의 알고리즘으로 계산된 RR-인터벌도 정점에서 정점까지 약 ± 5 정수로 관찰되는 저 레벨 노이즈를 가질 것이다. 이 10 정수 범위는 평균 R-웨이브 피크의 1000 정수로부터이다(즉, 1% 노이즈이다). 불량한 전극 준비, 강한 주변 전자기 영역, 통상의 노이즈 프리앰프, 또는 더 낮은 디지털라이징 율과 함께, 저 레벨 노이즈는 쉽게 증가한다. 예를 들면, 사용자가 데이터 획득 과정에서 부주의하다면, 1 정수가 1msec(즉, 폴스테일 12 비트 디지털라이저에 대하여 25% 이득)인 이득에서, 이 최고의 1% 노이즈 레벨은 쉽게 두배 또는 세배가 될 수 있다. 노이즈에서의 이들 증가는 바쁜 임상 세팅에서 나타날 것이며, 노이즈 레벨의 데이터 획득 후 고려는 만들어져야만 한다.

그래서 노이즈를 고려하는 개선된 분석적인 측정이 필요하다. 의학계에서 예를 들면 뇌의 장애와 같은 생물학적 이형을 감지하는 그런 측정에 대한 요구가 있다.

본 발명의 목적, 효과 및 특징은 도면을 참조하여 설명하면 더욱더 명백해 질 것이다.

예시적인 실시 예에 따르면, 데이터 처리 절차를 사용하여 생물적인 또는 물리적인 입력 데이터를 분석하여 생물적인 이형은 감지 및/또는 예측된다. 상기 데이터 처리 절차는 생물적인 이형과 상호 관련된 생물적인 데이터와 결합된 한 V의 적용 매개 변수를 포함한다.

상기 데이터 처리 절차는 데이터 시리즈, 예를 들면 PD2i 데이터 시리즈를 생산하는 알고리즘을 사용한다, 여기에서 PD2i 데이터 시리즈는 생물적인 이형의 나타남을 감지 또는 예고하는데 사용한다.

본 발명의 한 특성에 따르면, 데이터 시리즈에 있는 노이즈를 줄이기 위하여, 만약 정해진 값, 예를 들면 0.5 보다 작다면 상기 기술기는 미리 결정된 값, 예를 들면 0로 정해진다.

본 발명의 다른 특성에 따르면, 데이터 시리즈 내에서 노이즈 인터벌은 결정된다, 그리고 노이즈 인터벌이 미리 결정된 범위 내이면, 데이터 시리즈는 또 다른 미리 결정된 값, 예를 들면 2로 나누어진다, 그리고 새 값들인 데이터 시리즈에 대하여 생산된다.

예시적인 실시 예에 따르면, 데이터 시리즈 내의 노이즈를 줄이면 심장 부정맥, 뇌간질 발작 그리고 심근 축소와 같은 생물적인 이형을 예측/감지를 향상시킨다.

본 발명에 따르는 방법 및 장치는 또한 인간의 프라이온(prion) 질병(자콕크루츠헨드 질병) 그리고 알츠하이머 질병을 포함하는 다양한 치매(심장혈관의, 외상성의, 유전성의)의 개시를 예측 또는 감지하는데 사용될 수 있다. 본 발명에 따르는 방법은 또한 소의 스폰지형 뇌염, 양 스크레이피(Scrapie) 그리고 사슴 소모성 질병을 예측 및 감지할 수 있다.

도면의 간단한 설명

도1A 는 종래 PD2i에 대한 $\log r$ 대 $\log C(r,n,ref^*)$ 의 그래프이다.

도1B 는 노이즈 없는 비 고정성 데이터에 적용될 때 두 개의 시간 의존 알고리즘에 의한 자유도의 계산을 도시한 그래프이다.

도2A 와 도2B 는 저 레벨 노이즈이 상기 비 고정성 데이터에 부가될 때 PD2i의 성능을 도시한 것이다.

도3 은 두 개의 디지털 ECG로부터 만들어지는 두 세트의 R-R 인터벌에서 저레벨 노이즈 시험을 도시한 것이다.

도4A 내지 도4F 는 급성 심근 파열을 가진 환자를 제어하는 R-R 인터벌에서의 저 레벨 노이즈(삽입)을 도시한 것이다.

도4G 내지 도4L 은 불규칙적인 사망 환자의 R-R 인터벌에서의 저 레벨 노이즈를 도시한 것이다.

도5A 는 심장학 ECG 데이터에 적용된 NCA의 로직에 대한 예시적인 흐름도를 도시한 것이다.

도5B 는 신경생리학의 관련된 ECG 데이터 및 개념에 적용된 NCA의 로직에 대한 예시적인 흐름도를 도시한 것이다.

도6 은 예시적인 실시 예에 따르는 소프트웨어에서 수행된 NCA의 예시적인 흐름도이다.

도7 은 나이에 어울리는 정상의 것에 비교하여 10년 후까지 확인되지 않는 초기 치매를 가진 환자의 심장 박동의 PD2i를 도시한 것이다.

도8 은 초기 또는 후기 단계의 소파 스폰지 형태의 뇌염을 가진 소의 심장 박동의 PD2i를 도시한 것이다.

실시예

예시적인 실시 예에 따르면, PD2i와 같은 비선형 분석 방법에 대한 저 레벨 노이즈의 기여를 제거하기 위한 기술이 개발되어 왔다.

왜 노이즈이 중요한지 보기 위하여, 기준이 도2A 와 도2B에 만들어진다. 도2A 와 도2B 에서 상기 데이터는 도1B에 대하여 기준으로 기술된 같은 S, L, H 그리고 R 자료이다. 당연히 이 데이터는 수학적인 생성자에 의해서 만들어지는 어떤 노이즈를 가지고 있지 않다.

도2A 에서, 저레벨 노이즈의 $\sqrt{5}$ 정수들은 비고정성 데이터 시리즈에 더하여진다. 각 하위 범위에 1200 데이터 점들 중에 몇몇 큰 값이 있더라도 각 하위 범위에 대한 PD2i의 평균값은 중요하게 변하지 않는다.

그러나 $\sqrt{14}$ 정수들의 노이즈를 더하면 위조된 PD2i값으로 나타나며, 도2B에 나타난 바와 같이 평균값은 거의 같다.

예시적인 실시 예에 따르면, 상기 NCA(노이즈 고려 알고리즘, Noise consideration algorithm)은 저레벨 노이즈를 고확대하여 시험하고(예를 들면 y 축은 40 정수 폴스케일이며, x 축은 20 심장박동 폴스케일이다.), 노이즈이 미리 설정된 범위를 넘었는지 여부를 결정한다. 예를 들면 노이즈의 동적 범위가 $\sqrt{5}$ 정수보다 큰지 여부를 결정한다. 큰 경우에는 상기 데이터들은 다신 $\sqrt{5}$ 정수 범위내로 들도록 어떤 수에 의하여 나눈다. 이 예에서 상기 12 비트 정수 데이터 중에서 단지 저레벨 비트(bit)가 상기 노이즈를 포함하기 때문에 상기 데이터들은 2로 나눈다.

저 레벨 노이즈(예를 들면 $\sqrt{5}$ 정수의 동적 범위를 가지는)에서 만들어질 때, $m=12$ 보다 작은 디멘전에서 계산된 상호관련 인테그럴(integral)의 선형 스케일링 영역은 0.5보다 작은 기울기를 가지므로, 저 레벨 노이즈와 실제 작은 기울기 데이터를 구분하는 것은 불가능하다. 편리하게도 0.5보다 작은 기울기는 생물학적 데이터에서 거의 만날 수 없기 때문에, (코릴레이션 인테그럴에서 관찰된) 어떤 0.5 보다 작은 기울기를 0으로 세팅하는 알고리즘은 이러한 작은 자연적인 기울기를 제거할 것이며, PD2i 값에 저 레벨 노이즈의 기여를 제거할 것이다. 노이즈에 없는 데이터에 더하여질 때 -5 에서 5 사이 간격 내에서 노이즈 결핍의 효과를 설명하고 경험적인 데이터를 설명하는 것은 알고리즘 현상이다(도2A). 그러나 약간 더 큰 진폭을 가지는 노이즈는 비선형 알고리즘과 함께 나타날 것으로 기대되는 노이즈 효과를 보일 것이다(예를 들면 도2B).

생리적인 데이터에 적용에 의하면, 저 레벨 노이즈는 항상 고려되어야만 하고, 어느 정도 $\sqrt{5}$ 정수 사이와 같은 소정의 범위 내 또는 경험적인 데이터에 기초한 관련된 범위 안에 유지되어야 한다. 이러한 고려는 도2B에 도시된 바와 같이 저 디멘전 데이터(예를 들면 몇 자유도를 갖지 않은 데이터)에 대한 PD2i의 위조된 증가를 방지할 것이다. 개념의 증명은 간단한 설명에 있다('알고리즘 현상'), 그러나 NCA의 사용을 지원하는 경험적인 데이터가 더 설득력있다. 이들 데이터를 보일 것이다.

도3 의 상부는 비규칙적인 사망에 의하여 사망한 환자로부터의 임상 RR 인터벌 데이터이다. RR 인터벌 데이터의 작은 부분인 20 심장 박동은 확대되어 도3 의 하부에 나타내었다. 업엔드다운 튜브 변화는 노이즈를 나타내는 반면에 선형적인 티보는 데이터 부분에서 신호의 느린 변화를 나타낸다. ECG와 RR은 비슷하게 나타난다, 그러나 데이터의 저 레벨 관찰(20 심장 박동, 40 정수 y 축)은 하나는 ± 5 정수 영역의 데이터 변화를 가지며(OK) 나머지는 ± 10 정수(너무 크다) 영역의 데이터 변화를 갖는다는 것을 보여준다. 더 큰 진폭 부분은 확인되지 않으며 수정되지 않아 도2B에서와 같이 PD2i 값은 허위로 커질 것이다. 허위로 더 커진 PD2i 값의 결과는 PD2i에 기초한 시험이 치명적인 비규칙적인 발생에 대한 환자 심장의 취약성에 대하여 잘못된 임상 예측을 할 것이다.

예시적인 실시 예에 따르면, 도3 에 나타난 것과 같은 더 큰 진폭 부분은 NCA를 사용하여 확인되고 수정될 수 있다.

표1-4 는 NCA 개념을 지원하는 연구의 부분으로서 얻어진 임상 데이터를 보여준다. 표1-4 에 나타난 연구의 목적은 각 환자로부터 디지털 ECG 위에서 수행된 PD2i 시험으로부터 비규칙적인 사망의 발생을 예측하는 것이다. 하바드 의대 프로코콜과 함께 응급실에서 심장 고통을 나타내는 높은 심장 위험 상태인 320명의 환자에 대한 연구에서, 대략 3명중 1명은 의미 있는 데이터를 제공하기 위하여 NCA의 적용을 필요로 하였다. 만약 NCA가 개발되어 적용되지 않았다면, 이들 환자들로부터 얻어진 자료는 저 레벨 노이즈이 너무 큰 것으로서 의미가 없었을 것이다.

표1A 는 예측적인 AD 결과(즉, 참정(true positive), 참역(true negative), 거짓정(false positive), 거짓역(false negative))와 몇몇 비선형 분별 알고리즘(PD2i, DFA, 1/f-slope, ApEn)으로 분석한 데이터 세트에 대한 상대 위험 통계(Rel)를 보여준다. 표1B는 예측적인 AD결과와 더 일상적인 선형 확률론적 알고리즘(SDNN, meanNN, LF/HF, LF(ln))으로 분석한 데이터 세트에 대한 Rel을 보여준다.

표1A 와 표1B는 응급부에서 가슴 통증을 나타내는 그리고 급성 MI>7% 위험을 가진 것으로 평가되는 320 명의 높은 위험 환자(N)에서의 HRV 알고리즘의 비교를 나타낸다. 모든 주제들은 12개월동안 추정해서 완성하여 기록한 ECG를 가지고 있다. 정의된 비규칙적인 사망 결과는 정 또는 역 HRV 시험(P 또는 N)에 의하여 참(True) 또는 거짓(False) 예측(T 또는 F)으로 표시된다. 표에서 약자들은 다음과 같이 표현된다 : SEN=감도(%); SPE=구체성(%); REL=상대 위험 통계 ; SUR=대용 거절 ; OUT=아웃라이어(outlier) 거절(>3 SD) ; AF=심방 피브(fib) 거절.

비선형 분별 알고리즘

PD2i≤1.4	PD2i>1.4	DFAOUT	DFA IN	1/FS≤1.07	1/FS>1.07	ApEn≤1	ApEn>1
TP = 19	TN = 140	TP = 6	TN = 52	TP = 6	TN = 158	TP = 4	TN = 166
FP = 96	FN = 1*	FP = 227	FN = 14	FP = 75	FN = 14	FP = 61	FN = 16
SEN = 95**	SUR = 65	SEN = 30	SUR = 15	SEN = 30	SUR = 65	SEN = 20	SUR = 65
SPE = 59**	OUT = 0	SPE = 19	OUT = 6	SPE = 68	OUT = 2	SPE = 73	OUT = 8
REL >>23**	N = 320	REL = 0.12	N = 320	REL = 0.91	N = 320	REL = 0.80	N = 320

표 1A

선형 확률론적 알고리즘

SDNN≤65	SDNN>65	MNN≤750	MNN>750	LF/HF≤1.6	LF/HF>1.6	LF(ln)≤5.5	LF(ln)>5.5
TP = 19	TN = 59	TP = 19	TN = 163	TP = 7	TN = 196	TP = 19	TN = 96
FP = 202	FN = 6	FP = 98	FN = 6	FP = 63	FN = 18	FP = 163	FN = 6
SEN = 76	AF = 29	SEN = 76	AF = 29	SEN = 28	AF = 29	SEN = 76	AF = 29
SPE = 23	OUT = 5	SPE = 62	OUT = 5	SPE = 76	OUT = 7	SPE = 37	OUT = 7
REL = 0.93	N = 320	REL = 4.57*	N = 320	REL = 1.19	N = 320	REL = 1.78	N = 320

표 1B

** p<0.001; 생리학 확률 시험; 다중 시험 알파(alpha)-현상(요구되는 알파 레벨은 8-폴드(fold) 더 작다.); (P+ Q)ⁿ × 8-폴드 보호는 p=0.00016을 암시한다, 여기에서 p<0.001이다.; 또한 2×2 부수 사고 표에서 행 대 열 관계에 대한 피셔(Fisher)의 정밀 실험에 의하여 p<0.001; 모든 다른 생리학적 확률 시험에 의해서 중요하지 않다.

* p<0.001 피셔의 정밀 시험 뿐; 즉 생리학적 확률 시험에 의해서 중요하지 않다.

PD2i = 점 코르레이션 디멘전(12 PD2i 값들보다 많은 체계적인 저 디멘전 운동과 함께 만약 최소 PD2i≤1.4디멘전이면 양(positive)); 무작위 상 대리 거부(SUR)의 경우는 FN≤33%의 경우와 동일하다.

DFA-OUT = 역방향 변동 분석(0.85 에서 1.15인 표준 범위 밖이면 a1[단기간]은 양(positive); 무작위 연속 대리 거부(SUR).

1/f S = 1/f 기울기(0.04Hz에서 0.4Hz까지 통합된 log[마이크로전위²/Hz] 대 log[Hz]의 기울기에 대하여 ≤-1.075이며, 양).

ApEn = 개략적인 엔트로피(기울기 거리, 컷포인트(cut-point)≤1.0단위와 함께 양).

SDNN = 정상 박동의 표준 편차(TP=17, ≤50msec이면 양, ≤65이면 양).

MNN = 정상 RR-인터벌의 평균(≤750msec이면 양).

LF/HF = 저주파 출력(0.04에서 0.15Hz까지)/고주파 출력(0.15에서 0.4Hz까지)(≤1.6이면 양).

LF(ln) = 자연 로그에 의하여 정상화된 저주파 출력(0.04에서 0.15Hz까지), (≤5.5이면, 양).

이 한 AD 환자는 79일에 죽었다 그리고 참 FN은 아닐 것이다; 상기 디지털 ECG는 세번째 양 ECG를 뒤따라서 두 개의 정상 임상 ECG에 앞서 기록되었다(즉, 환자는 ECG가 기록되는 때에 TN이 될 수 있었던 '진화하는 급성 MI'로 분류될 수 있었다).

표1A 와 표1B에 나타난 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 단지 PD2i 알고리즘 만이 응급실 일대에서 통계적으로 중요한 민감성, 구체성 그리고 상대 위험 통계를 가졌다.

표2 는 높은 위험성의 심장병 환자의 다른 하부 그룹에 대한 상대 위험 통계를 보여준다. 표2 에 나타난 데이터로부터 PD2i는 다른 것에 비하여 최고로 수행한다.

표2 는 응급실에서 320명의 높은 위험성의 심장병 환자에 대하여 비규칙적인 사망의 알고리즘적인 예측에 대한 상대 위험을 보여준다.

	AMI	Non-AMI	post-MI	non-post-MI
PD2i	7.39**	>12.17**	>4.51*	>16.85**
DFA	0.70	0.44	0.63	0.48
1/f Slope	1.67	0.56	0.87	0.90
ApEn	0.50	1.44	0.00	0.72
SDNN	0.68	1.75	0.83	1.34
MNN	1.94	>20.82**	3.00	3.61*
LF/HF	1.08	0.66	2.52	0.61
LF(ln)	1.08	>5.13*	0.73	2.09

표2

** p≤0.001, *p≤0.05, 2×2 열과 행 부수 사고 표에 대한 피셔 정밀 시험; >표는 FN=0이기 때문에 RR이 무한대로 가는 것을 의미한다; FN=1로 사용되어 보여지는 값. 상대 위험=참양(true positive)/거짓 음 × [참 음 + 거짓 음/참 양 + 거짓 양].

표3 은 RR-인터벌 데이터에서 NCA를 사용하거나 사용하지 않은, 응급실에서의 320명의 높은 위험을 가지는 심장병 환자의 비규칙적인 사망을 예측한 PD2i의 수행을 보여준다.

NCA 사용		NCA 미사용	
PD2i≤1.4	PD2i>1.4	PD2i≤1.4	PD2i>1.4
TP = 19	TN = 140	TP = 12	TN = 140
FP = 96	FN = 1#	FP = 96	FN = 8
REL >>23**	N = 320	REL = 1.8#	N = 320

표3

** p≤0.001

통계적으로 중요하지 않음.

표3 은 NCA의 사용과 사용하지 않음이 어떻게 연구 결과를 변화시킬 수 있는지 보여준다. 노이즈의 고려 없이, 상기 PD2i 는 주목할 만한 예측적인 수행을 할 수 없을 것이며, 다른 알고리즘의 어떤 것도 잘 작동되지 않을 것이다.

표4 는 역시 AD 예측에 잘 작동하는 또 다른 PD2i 측정 범주를 도시한다. 표4 는 16 명의 비규칙적인 사망 환자에 대한 3 에서 0 사이의 자유도의 비율을 보여준다. 환자 각각은 ECG 기록 그리고 대응하는 관리의 180일 이내에 사망하였으며, 문서화된 급성 심근 경색을 가지고 있었으나 뒤따르는 1년 동안 사망하지 않았다. 두 그룹의 평균은 통계적으로 매우 중요하다(P<0.0000001, t-시험).

비규칙적인 사망 대응하는 관리

(180일 이내) (AMI, no AD 1년)

환자식별번호 3 < %PD2i > 0 환자식별번호 3 < %PD2i > 0

Bn032	95	Ct024-n	13
Bn078	90	Gr077-n	7
Bn100	90	Bn126	0
Bn090	90	Bn157	0
Bn113	70	Bn138	1
Bn137-n	90	Bn160	0
Bn159	98	Bn167	*3
Bn141-n	97	Ct001	0
Bn162	80	B216	0
Bn215-n	55	C002	5
Gr012	98	Bn220	1
Bn226-n	95	Ct005	6
Gr064	99	Ct008-n	0
B227	95	Ct022-n	0
Gr076	99	Ct009	1
Gr056-n	65	Gr047	5
Gr107	40	C021	0
Gr111	90	Gr090	0

평균±표준편차 83±20** 평균±표준편차** 2.3±3.6**

표4

*이 값들은 3 에서 0의 범위에서 스케일링을 생산하는 과도한 정규장소 밖의 박동 때문이다.

**P<0.0000001, t-시험; 모든 AD 주제는 PD2i≤1.4 LDE와 0<PD2i > 3.0범주를 만족시켰다; 민감도=100%, 구체성 = 100%

표4 에서 알 수 있는 바와 같이, 사망하지 않은(음 시험, negative-test) 높은 위험의 ER 환자들에서, 그들 PD2i의 대다수는 (자유도) 3 디멘전 이상이다. 사망한(양 시험, positive-test) 환자들에서, 그들 PD2i의 대다수는 3 디멘전 이하이다. 이 %PD2i<3 범주는 완전하게 급성 심근 경색을 가지는 환자들 그러나 AD로 사망하지 않은 환자들의 대응하는 관리로부터 AD 환자들을 분리시킨다(민감도 = 100%; 구체성 = 100%). 오버래핑(overlapping)으로부터의 분포와 100% 에서의 민감도와 구체성을 유지하기 위하여 이러한 결과들은 NCA의 사용에 완전하게 좌우된다.

노이즈 비트(bit)가 제거되는 즉, 그들의 RR-인터벌에서 저 레벨 노이즈이 너무 높았기 때문에 이들 주제는 그들의 파일 이름 끝에 -n으로 나타낸다.

비규칙적인 사망을 예측하기 위한 PD2i 범주

표1 내지 4의 각각은 저 디멘전 운동(LDE)의 관찰 또는 PD2i가 1.4 보다 작은 값에 대한 관찰에 기초한 것이다. 즉, PD2i < 1.4가 AD 예측의 범주이었다. 이 범주를 사용하여 거짓-음(FN) 예측은 없었다. 환자가 '당신은 괜찮습니다'라고 듣지만 환자는 수일 또는 수주 안에 AD 때문에 사망하기 위하여 집으로 가기 때문에 상기 FN 경우는 의학에는 저주이다. 거짓 양 (false positive) 경우는 일단이 급성 심근 경색, 모노모픽(monomorphic) 정규장소 밖의 병소, 그리고 다른 높은 위험의 진단을 가지는 환자의 높은 위험 때문에 대다수 기대된다. 이러한 양-시험 환자는 확실하게 위험하여 입원하여야 하지만 그들은 약과 외과의 개입으로 인하여 사망하지 않을 것이다. 다른 말로 하면, FP 분류는 의학에게는 저주가 아니다. 이러한 ER 환자들에게 PD2i의 적용에 대하여 중요한 것은 1) 모든 AD가 양-시험 환자들에게 나타난다는 것, 그리고 2) 아무도 그 다음의 해에는 사망하지 않기 때문에 음-시험 환자의 51%는 안전하게 병원으로부터 퇴원할 수 있다는 것이다. 이러한 모든 임상 결과들은 의미 있으나, 100% 에서의 민감도와 구체성 그리고 높은 상대 위험을 유지하는 NCA의 사용에 완전히 좌우된다.

도 4A-4L은 PD2i<1.4 LED 및 %PD2i<3 표준(기준)을 도시한 것이고, 이들은 어떤 경우에 NCA가 적용되지 않으면 상당히 변동되었을 것이다. 이들은 상호 관련된다 할지라도, NCA 실험 데이터에서 양 표준을 적용하는 것은 고위험성 심장병 환자들 중에서 AD를 예측하기 위한 아마도 최상 및 최적의 보편적 방법이다. 이러한 결합은, AD 환자들 및 그들의 급성 MI 대조군에서 알 수 있듯이 (표4; 도4A-4L), 통계적 민감도 및 특이성을 100%로 유지한다.

도 4A-4F는 여섯 급성 심근경색(급성 MI) 대조군 환자들의 RR 간격에서의 저-수준 노이즈를 도시하고, 도 4G-L은 여섯 아리스믹(arrhythmic, 급성) 사망(AD) 환자들의 RR 간격에서의 저-노이즈를 도시한다.

각 판넬에서 긴 세그먼트는 15 분 ECG에서 모든 RR 간격들을 표시한다. 짧은 세그먼트는 더 높은 게인(gain)에서 작은 20 비트(beat) 세그먼트에서의 저-수준 노이즈를 표시한다. 따라서, 각 판넬에서, 노이즈는 더 큰 동적 활성화도 (activity)상에 겹쳐진다. 모든 게인은 모든 환자들에 대하여 동일하다 (긴 RR 트레이스=500 내지 1000 정수; 짧은 RR 트레이스=0 내지 40 정수).

√5 정수들 (1 msec=1 정수) 보다 크다고 판단되는 노이즈 범위의 환자들에 대하여 PD2i 계산전에 노이즈 감안 알고리즘 (NCA)이 수행되었다. 따라서, 예를들면, NCA는 도 4B, 4C 및 4F 로 대표되는 대조군 환산들에 대하여, 도 4K 및 4L로 대표되는 AD 환자들에 대하여 적용되었다.

각 RRi에 해당되는 PD2i 값은 0 내지 3 차원 (자유도)에 표시된다. AD 환자들에 대하여, 도 4G-4L로 표시된 바와 같이, 3.0 보다 작은 다수의 PD2i 값들이 있다. 표 4는 모든 환자들에 대하여 PD2i의 평균 83%가 3.0 보다 낮다는 것을 보인다.

임상 데이터용 예측도 결과는 데이터의 노이즈를 감안하지 않으면 통계적으로 의미가 없을 수 있다. 상기 모든 응용에서 실질적으로 사용된 NCA는 1) 노이즈 동적 범위가 10 정수 간격 밖에 있는지 여부를 관찰하고, 그리고, 만일 그렇다면, 2) RR 폭을 충분히 감소시켜 과잉 노이즈를 제거한다. 환자의 약 1/3 정도에서 NCA가 요구되었다. 각 데이터 포인트를 노이즈 동적범위를 10 정도 이하로 줄일 수 있는 값과 곱하기 보다는, 승수는 0.5 였다 (즉, 이것은 12-비트 데이터의 전 비트 (whole bit)를 제거하였다).

모든 NCA 응용은 데이터 결과를 깨닫지 못하도록 수행되었다 (급성사망은 NCA와 함께 PD2i 분석이 완료된 후에만 결정되었다). 이러한 절차는 실험자 편견 가능성을 배제하여 통계적 분석에서 필수적인 디자인이다.

바람직한 실시예에 의하면, 상기 기술된 바와 같은 노이즈 감안 알고리즘이 소프트웨어로 구현될 수 있다. 노이즈 간격 결정이, 예를들면 컴퓨터 모니터상에서 표시된 데이터에 기초하여 시각적으로 이루어질 수 있다. 데이터는 고정 확대범위에서, 예를들면 표시된 세그먼트 평균이 중심되도록 √ 40 정수들 풀-스케일에서 표시될 수 있다. 만일 값들이 ±5 정수범위 밖에 있으면, 사용자는 데이터 시리즈를 소정값으로 나눌 것인지를 결정할 수 있고, 제법은 자동으로 수행될 수 있다.

도 5A는 ECG 데이터에 적용된 NCA 로직을 위한 바람직한 플로우 다이어그램을 도시한 것이다. 바람직한 실시예에 의하면, 환자들로부터의 ECG가 종래 증폭기에 의해 수집, 디지털화되며 분석용 컴퓨터에 입력값으로 주어진다. 먼저, RR 및 QT 간격이 ECG 데이터에서 만들어진다; 그후 이들은 PD2i 소프트웨어 (PD2-02.EXE) 및 ATvsRR-QT 소프트웨어 (QT.EXE) 에 의하여 분석된다.

바람직한 실시예에 의하면, NCA는 예를들면, PD2i 및 QT vs RR-QT 소프트웨어 실행에서 및 PD2i 및 QT vs RR-QT 소프트웨어 실행 후에, 두 포인트에서 적용된다. 예를들면, NCA는 PD2i 및 QT vs RR-QT 소프트웨어 실행 중에 적용되어, 기울기가 0.5 보다 작고 0 보다 큰 경우, $\log c(n,r,nref^*)$ vs. $\log r$ 기울기는 0으로 세팅된다. 또한 NCA는 PD2i 및 QT vs RR-QT 소프트웨어 실행 후에 적용되어, 만일 저-수준 노이즈가 소정값 간격 밖에 있다면, 예를들면 -5 및 5 사이의 간격 밖, PD2i 데이터 시리즈를 소정의 정수로 나눈다. 이러한 제법이 발생되면, PD2i 및 QT vs RR-QT 소프트웨어를 다시 실행시켜 나누어진 데이터를 위한 PD2i 계산은 반복된다.

PD2i 및 QT vs RR-QT 소프트웨어 실행이 종료된 후, 포인트 상관 차원이 시간 함수로 계산되고 표시된다. QT vs RR-QT 플롯(plot)도 만들어져 표시될 수 있다. 그래픽 보고서는 위험도를 평가하기 위하여 만들어진다. 디지털화된 ECG는 저장되도록 오프로드된다.

상기한 바는 치명적 심장 급성(arrhythmias) 예측용으로 ECG 데이터에서 얻어지는 비-정적 (non-stationary) 심장박동 간격에서 결정적인 저-차원적 발생(excursions)을 검출하는 검출/예측을 개선하기 위한 것과 아주 관련된다. 상기는 또한 치명적 심장 동적 급성 예측용으로서, 앞서 관찰된 예외 범위에서, QT vs RR-QT 결합되어 플롯된 심장박동 서브 간격의

다이나믹스를 개선하기 위한 것과 관련된다. 그러나, 본 발명은 EEG (electroencephalographic) 데이터를 이용하여 기타 생물학적 변동의 검출/예측을 개선할 수도 있을 것이다. 예를들면, NCA는 변경되어 인식된 상태의 측정으로서 비-정적 EEG 데이터로부터 얻어지는 결정적 차원의 재건(reconstruction)에서 계속되는 변경의 검출을 개선하기 위하여 적용될 수 있다. NCA는 또한 초기 파록시스말(paroxysmal) 간질 활동의 예측용으로써 가능한 EEG에서 결정적 차원의 변형 (variations)에 확대된 변위(variance) 검출을 개선하기 위하여 적용될 수 있다.

도 5B는 신경분석이 수행되는 간질환자 또는 정상 환자에 대한 NCA 알고리즘을 구현하기 위한 바람직한 실시예이다. 환자들로부터의 ECG가 종래 증폭기에 의해 수집, 디지털화되며 분석용 컴퓨터에 입력값으로 주어진다. PD2i.exe 소프트웨어(PD2-02.EXE)가 실행되고, 기울기가 필요하다면 즉 0으로 세팅된다. 다음, 저-수준 노이즈가 소정 간격 밖에 있다면, PD2i 데이터 시리즈는 소정의 정수로 나누어지고, PD2i 및 QT vs RR-QT 소프트웨어를 다시 실행시켜 나누어진 데이터를 위한 PD2i 계산은 반복된다.

포인트 상관 차원은 그후 플롯되고, 그래픽 보고서는 간질 포시(focii) 및/또는 인식 상태 변형 위치를 평가하기 위하여 이루어진다.

NCA는 예로서 마이크로컴퓨터에 구현될 수 있다. 도 5A 및 도 5B에 도시된 하나 또는 모든 요소는 개별 요소로 도시된다고 할지라도 CPU에 구현될 수 있다.

상기 축점이 주로 ECG 데이터 및 EEG 데이터 평가에 있었다고 할지라도, 본 발명의 기타 유사 적용이 가능할 것이다. 전기생리적 신호 원천은 다를 수 있고, 그래픽 보고서 구조는 의료 및/또는 생리적 목적에 따라 특정될 수 있다. 모든 분석은 PD2i 알고리즘 및 소프트웨어 형태로 NCA를 사용할 수 있고, 기타 확인 분석에 의해 달성될 수 있다.

본 발명은 또한 뇌 이상 발병 검출 또는 예측 방법을 제공하며, 데이터 시리즈를 생성하기 위하여 생물학적 또는 물리적 입력 데이터를, 뇌 이상과 상관된 생물학적 데이터와 연관하는 응용인자들 세트를 포함한 데이터 처리루틴으로 분석하는 단계, 데이터 시리즈의 기울기가 소정값보다 작은지를 결정하는 단계, 만일 기울기가 소정값보다 작으면, 기울기를 소정수치로 세팅하는 단계; 뇌 이상 발병을 검출 또는 예측하기 위하여 데이터 시리즈를 이용하는 단계들로 구성된다.

도 6은 바람직한 실시예로서 NCA가 소프트웨어로 구현될 수 있는 방법이 도시된 플로우 차트이다. 플로우는 데이터 수집에서 시작된다. 데이터로부터, i- 및 j- VECTOR가 만들어지고, 이들에서 감산된다(i-j DIFF). 이들 벡터 차이 길이가, 이들 값에 따라(X, 1-1000), 사용 차원 (m, 1-12)이 임베딩(embedding) MXARAY에 입력된다. 이 엔트리는 각 MXARAY에서 카운터 증분으로서 생성된다.

벡터 차이 길이 생성이 완료된 후, 카운터 수들(3, 7, 9, 8, 2, 6, 7, 4..)은 각 임베딩 차원에 대한 상관 간격을 생성하기 위하여 사용된다; 이것은 각 m.sub.1에서 X의 함수으로써 누적 히스토그램을 생성하고, 이들의 누적 값들(즉, PLOT log C (n,r) vs log r)의 log-log 플롯을 생성하여 이루어진다. 누적 히스토그램은 각 임베딩 차원 (m) 에 대하여 상관 간격에서 플롯된 log-log 데이터를 준다.

상관 간격은 다섯 표준에서 테스트된다. 먼저, 각 m에서 기울기가 0.5 보다 작은가가 결정된다. 기울기가 0.5보다 작으면, 0으로 세팅된다. 다음, 선형 표준 linearity criterion, LC) 내에 있는 가장 긴 선형 스케일링 구역이 찾아진다. 이것은 LC에 따라 각 상관 인테그랄을 검사하여 이루어져, 세트 인자 한계 (LC=0.3은 평균 기울기가 15% +, 1 편차내에 있다는 것을 의미) 내에 있는 제2 델리버티브(derivative)의 가장 긴 세그먼트를 찾는다; 이 반복상 (iterative) LC 테스트는 '플로피 테일(floppy tail)'(예로서, 한정적 데이터 길이로 인하여 불안정한 가장 작은 log-r 구역) 위의 범위를 찾고, LC 표준이 넘을 때까지(상부 상관 인테그랄의 진한 섹션 (bold section)) 상관 인테그랄을 돌린다(run up).

다음, 세그먼트가 플롯 길이 표준 (PL) 내에 있는지가 결정된다. 그렇다면, 상관 인테그랄(integral) 스케일링 구역은 PL 표준에 의해 다시 세팅된다; 이 값은 상관 인테그랄에서 가장 작은 데이터 포인트에서 표준값 (예로서, 15%, 상부 상관 인테그랄에서 두번째 괄호)까지 세팅된다. 이 구역에서 상부 및 하부 한계들은 관찰되어 이들이 최소한 최소 스케일링 (MS) 표준, 즉, 10에 의해 요청되는 데이터 포인트 수를 가지는지를 본다. 모든 상관 인테그랄들 (m-1 에서 m=12)의 선택 구역은 플롯되어 CC에 의해 검사되고 더 높은 임베딩 차원 (즉, m=9 에서 m=12)에서 수렴되었는지를 본다; 즉, 선택 구역이 실질적으로 평균 주위의 표준편차가 CC에 의해 세팅된 한계값 (즉, CC=0.40은 평균에서의 변차가 평균값에서 +, - 20% 라는 의미)내에 있는 것과 동일한 기울기를 가지는지를 본다. 만일 CC 표준이 지나면, 그후 평균 기울기 및 표준편차는 파일에 저장되고, 즉 표시된다.

마지막으로, 저-수준 노이즈는 사용자에게 의해 검사되어 동적 범위가 -5에서 +5 간격 밖에 있는지를 테스트한다. 그렇다면, 노이즈 비트는 데이터 파일에서 제거되고 (즉, 각 데이터 포인트 값은 2로 나누어진다), 변경된 파일은 다시 계산되고, 표시되며, 저장된다.

만일 플로우 내에서 어떤 초기 표준 (LC, PL, MS)에서 오류가 생기면, 프로그램은 끝나고 PD2i 참조백터를 다음 데이터 포인트로 옮기고 다시 시작된다. 만일 CC에서 실패되면, 이것은 다음에 CC가 변경되기를 원하는 경우이므로, 즉 CC는 PD2i (즉, m=9에서 m=12의 평균 기울기)가 다음 그래픽 루틴에서 플롯될 것인지를 결정하는 필터이므로, 나가지 않고 (without exiting) 평균 및 표준편차는 저장된다.

본 출원인은 HRV 자유도를 연구하였고, 심장이식(4)된 사람들에서 심장박동 변동이 매우 규칙적이고 거의 변하지 않는 것을 알았다. 이들 이식 수용자들에서 HRV 비선형 분석은 단지 1.0 자유도를 나타내었다. 반대로, 정상환자에서 변동은 많았고, 3 내지 5 자유도를 가졌다. 디넨베이트드(denervated) 심장에서의 이러한 결과는 심장으로의 뇌-프로젝트 신경 활성화도는 우선 HRV를 생성한다는 것을 제안한다.

심장박동 다이내믹스의 비선형분석은 근본적인 다이내믹스의 민감한 검출기이다. 이것은 명백하게 기타 HRV 측정으로 알 수 없는 치명적 급성발생 민감성을 검출할 수 있다 (5). 또한, 내재적 심장 심경계 만이 심장박동 간격을 조절하는 것이 가능하거나 (6,7), 전엽 (frontal lobes)이 포함된 더 높은 인식 시스템이 개재될 때, 조절성 뉴런에서의 변경을 검출할 수 있다.

HRV 및 인식 기능

노인에서 HRV, 인식기능 및 매일의 생활기능 활성화도의 연관성은 명백하지 않다(9). HRV의 전체적인 능력 (즉, 능력 스펙트럼의 LF 및LF/HF 비율)은 노인환자의 치매성 부류에서 정상보다 상당히 낮다고 알려져 있다 (9). 따라서 HRV 감소와 관계되는 것은 개인 나이가 아니다. 오히려, 이런 결과는 HRV를 감소시키는 것은 심장과 관련된 더 높은 신경 활성화의 부족이라는 것을 보여준 디넨베이션(denervation) 연구와 일치한다.

점진적인 세계적 신경관련 연구에서 HRV가 실질적으로 변화하기 시작하는 포인트가 무엇인지를 아는 것이 중요하다. 변동의 폭 또는 주기적 능력 변화는 하강 신경 절개 (descending nerve transection)와 동일한 총 신경 개재와 함께, 늦은 결과 및 의학적으로 아주 필요하지 않을 수도 있다. 아마도 더 민감한 변화가 자유도에서의 변화에 따라 수행되는 방법에서 초기 발생된다. 초기 세계적 도전은, BSE 및/또는 알츠하이머 병 시작 단계에서와 같이, 총 뉴런 수에 영향을 주고 따라서 HRV 자유도 수는 상당히 감소될 것 같다. 만일 그렇다면, HRV의 이러한 비선형적 측정을 통하여 질병 진행에서 10년 후의 결과가 무엇인지의 예측이 가능할 것이다.

한 노인 환자, SGW가 연구되었다. 이 환자는 건강한 상태이었고 (주당 3회 테니스 함), 인식적인 손상이 없었다. 비록 이 환자가 멀리있는 자의 이름 (예를들면, 다양한 발행지의 저자들) 기억에 약간의 문제는 있었으나, 기타 단기 또는 장기 기억상실 또는 치매성의 어떤 사인도 없었다. 이 환자의 HRV는, 그러나, 당시 2.0 내지 1.0 차원사이의 범위 값으로 아주 감소되었다. 이러한 비선형적 차원 (자유도)에서의 감소는 명백히 그 나이의 대조군이 5 내지 3이고, 기타 정상환자인 젊은 이들도 동일한 범위로 보아 나이에 따른 것은 아니었다. SGW 및 그 나이의 정상인s 사이의 평균 PD2i 값 차이는 통계적으로 아주 큰 것이었다 (t-test, p<0.001). 이러한 10년 연구에서의 가장 중요한 관찰은 10년이 지난 후, 이 특별한 환자 (SGW)는 심각한 단기 기억 상실이 명백하고 여러 심각한 치매를 보였다는 것이다.

HRV의 자유도 (차원, dimension) 지속적 감소는 신경성 치매가 온다는 것에 대한 장기 예측자라고 해석된다. 동일한 메카니즘이 10년 소요되는, 가축 초기단계에서 보빈 스폰지오폴 엔세파라티스(Bovine Spongiform Encephalitis) 검출 및 인간의 유사한 프리온 질병(Jacob-Cruetzfeld Disease)와 유사할 수 있다.

선행 연구에서 HRV 평가에 적용된 능력 스펙트라 알고리즘은 선형 확률적 모델을 가정한 것이고, 이것은 다시 호흡 조절 (respiratory regulation) 변동이 평균 주위에서 불규칙하게 분포되고 정적 데이터 시리즈라는 것을 요구한다. 이러한 가정들 어떤 것도 생리적 데이터 시리즈에서 유효하지 않으며, 왜냐하면, 어떤 행동도 호흡과 간섭될 수 있고 데이터에서 비선형적이고 비-정적 변경을 생성할 수 있기 때문이다.

출원인은 비선형 결정적 모델에 기초된 비선형 알고리즘, 포인트 상관 차원 (PD2i)이 비-정적 데이터 문제를 치유할 수 있다는 것을 보였다. 또한 이것은 정확하게 비-정적 데이터 시리즈의 변동 자유도에서의 변동을 추적할 수 있다 (10). 선행 연구 (1) 에서 적용된 능력 스펙트럼은 데이터가 정적일 것이 요구되고, 이것은 인식적 행동 동물에서는 존재할 것 같지 않다.

PD2i 알고리즘을 고-위험성 심장병 환자에게서의 임상적 심장박동 변동가능성 연구에 적용하여, PD2i 알고리즘이 통상 분야에서 적용된 능력 스펙트럼을 포함한 기타 알고리즘 (11,12)과 비교하여 급성 치사 결과를 예측함에 상당히 우월하였다.

산업상 이용 가능성

본 발명은 인간에 있어서 심장박동 변동가능성에서 PD2i 감소는 뇌관련 치매의 경우에 점진적 뇌 이상을 예측할 수 있음을 보인다. 이런 동일한 비선형 심장박동 측정은 유사하게 동물에게 점진적 뇌 질환을 예측할 수 있고, 특히 보빈 스포지오폴 엔세파리티스에 감염된 가축의 경우에 그러하다. 심장박동의 뇌 조절은 더 높은 차원의 PD2를 제공한다고 알려져 있다 (4). 엔세파리티스가 진행함에 따라 PD2i 차원 감소와 정량적 관련이 있다고 더욱 개시된다 (도 8). 동일한 예측성은 기타 인간에게 만연된, 제한되지 않지만 인간 프리온 질병 (Jacob-Creutzfeld Disease) 및 알츠하이머 질병을 포함한 다양한 치매 (심장 혈관 질환, 외상의, 유전적인)를 포함한 뇌 이상의 초기 단계 검출에 적용될 수 있다.

본 기술은 또한 동물에게서의 유사한 동일한 질병, 보빈 스포지오폴 엔세파리티스, 양 스크래피, 엘크 웨이스팅 질병을 포함하여, 에 적용할 수 있다.

심장박동 간격 변동을 생리학적 병리성을 점진적이고 세계적인 질병 초기 단계에 접목시킬 수 있는 것은 이것이 심장박동을 조절되도록 경쟁하는 다양한 구심성 및 원심성 루프의 '협력성(cooperativity)'을 측정하기 때문이다 (10). 이러한 구심성-원심성 루프는 심장에 내포된 내재적 신경 시스템 (6,7)에서 전엽(8)을 통해 도는 것에까지 전반적으로 진행된다. 따라서, 본 기술은 심장박동 자율 조절에서 주변 신경시스템 뿐 아니라 중앙 신경시스템의 모든 레벨을 샘플링하는 것이다.

HRV 변화를 정량적으로 기술함에 있어 PD2i 알고리즘의 내재적 정확성은 이것이 비선형적 결정적 모델에 기초하고 데이터 문제를 비-정적으로 처리하는 것에 기초한 결과이다.

본 발명은 특정 실시예를 참조하여 기술되었지만, 본 발명의 변형 및 변경이 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 가능하다. 예를들면, NCA는 PD2i 데이터 시리즈에 적용하여 기술되었으나, NCA는 또한 기타 타입의 알고리즘, 예를들면 D2, D2i, 도는 기타 다른 예측 알고리즘에서 노이즈를 줄이는데 유용하다.

상기 기재 및 도면은 단지 예시로서 이해되어야 한다. 다양한 변형이 가능하나 본 발명의 범위 및 정신을 벗어나지 않는다.

상기 기재는 단지 예로써 의도된 것이며 어떠한 경우에도 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

본 출원을 통하여, 다양한 간행물이 인용된다. 전체로써 이들 간행물의 개시는 본 발명에 참조로 고려되어 본 분야를 더욱 완전하게 기술한다. 공개된 간행물은 또한 참조번호가 언급된 문장에서 논의된 내용에 개별적으로 및 특정하게 이에 참조된다.

인용사항

CITATIONS

1. Pomfrett, CJD, Austin, AR, Bovine spongiform encephalopathy (BSE) disrupts heart rate variability (HRV). *J. Physiol.* 501:69P, 1997
2. Austin AR, Pawson L, Meek S, Webster S. Abnormalities of heart rate and rhythm in bovine spongiform encephalopathy. *Vet Rec* 141(14):352-7, Oct. 5, 1997
3. Braun U, Abgottspon S, Gubler E, Schweizer T. Decreased sedation by xylazine and high blood pressure in cows with BSE. *Vet Rec* 144(26):715-7, Jun 26, 1999.
4. Meyer, M., Marconi, C., Ferretti, G., Flocchi, R., Cerretelli, P., Skinner, J.E. Heart Rate Variability in the Human Transplanted Heart: Nonlinear Dynamics and QT -vs- RR-QT Alterations During Exercise Suggest a Return of Neurocardiac Regulation in Long-Term Recovery. *Integ.Physiol. Behav. Sci.* 31:289-305, 1996.
5. Skinner, J.E., Pratt, C.M., Vybiral, T. A reduction in the correlation dimension of heart beat intervals precedes imminent ventricular fibrillation in human subjects. *Am. Heart J.*, 125(3):731-743, 1993.
6. Skinner, J.E., Nester, B.A., and Dalsey, W.C. Nonlinear dynamics of heart rate variability during experimental hemorrhage in ketamine-anesthetized rats. *Amer. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.*, 297:H1669-H1678, 2000.
7. J.E.; Wolf, S.G.; Kresh, J.Y.; Izrailtyn, I., Armour, J.A., Huang, M-He. Application of Chaos Theory to a Model Biological System: Evidence of Self-Organization in the Intrinsic Cardiac Nervous System. *Integ. Physiol. Behav. Sci.*, 31(2):122-146, 1996.
8. Skinner, J. E., and Reed, J. C. Blockade of a frontocortical- brainstem pathway prevents ventricular fibrillation of the ischemic heart in pigs. *Am. J. Physiol.*, 240: H156-H163, 1981.
9. Murakami S, Yamanaka T, Kubo Y, Wada T, Yano S, Nishimura Y, Shinagawa M, Matsubayashi K, Otsuka K, Ohkawa S, Kawata H. Heart rate variability analysis and neurobehavioral function in community-dwelling older people aged 75 or older. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*;39(5):520-6, Sept. 2002.
10. Skinner, J.E., Molnar, M. Event-related dimensional reductions of the primary auditory cortex of the conscious cat are revealed by new techniques for enhancing the nonlinear dimensional algorithms. *Int. J. Psychophysiol.*, 34:21-35, 1999.
11. Skinner JE, Pratt CM, Vybiral T (1993) A reduction in the correlation dimension of heart beat intervals precedes imminent ventricular fibrillation in human subjects. *Amer Heart* 125:731-743, 1993.
Also see, Vybiral, T; Skinner, JE. The point correlation dimension of RR-intervals predicts sudden cardiac death among high- risk patients. *Computers in Cardiology*, 257-260, Sept. 2002.
12. Skinner, JE, Zebrowski, JJ, Kowalik, ZJ. (1997) New nonlinear algorithms for analysis of heart rate variability: low-dimensional chaos predicts lethal arrhythmias. In, Mayer-Kress, G, Kantz, H, Kurths, J (Eds.) *Nonlinear Techniques in Physiological Time Series Analysis*, Springer, New York, 1-37.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

데이터 시리즈를 생성하기 위하여 생물학적 또는 물리적 입력 데이터를, 생물학적 이상과 상관된 생물학적 데이터와 연관하는 응용인자들 세트를 포함한 데이터 처리루틴으로 분석하는 단계;

데이터 시리즈의 기울기가 소정값보다 작은지를 결정하는 단계;

만일 기울기가 소정값보다 작으면, 기울기를 소정수치로 세팅하는 단계; 및

생물학적 이상 발병을 검출 또는 예측하기 위하여 데이터 시리즈를 이용하는 단계로 구성된, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 데이터 처리루틴은 데이터 시리즈 PD2i를 생성하기 위하여 하기 알고리즘을 사용하는, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

$$PD2i \subseteq \log C(n, r, nref*)/\log r$$

여기서, ϵ 는 스케일을 의미하고, C는 PD2i를 위한 상관 인테그랄이며, n은 데이터 길이와 같고, r은 스케일링 범위와 같고, nref*는 비-정적 데이터 효과가 걸여된 제한된 작은 $\log-r$ 범위에서 $\log C/\log r$ 의 스케일링 구역 기울기를 측정하기 위한 참조벡터의 위치와 같다.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 소정값은 약 0.5인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 소정 수치는 0인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 5.

제1항에 있어서,

데이터 시리즈 내에서 노이즈 간격을 결정하는 단계; 및

만일 노이즈 간격이 소정 범위 내에 있으면, 데이터 시리즈를 다른 소정 수치로 나누고 새로운 데이터 시리즈 값을 생성하기 위하여 분석단계를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 6.

제5항에 있어서, 상기 소정 수치는 2인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 7.

제5항에 있어서, 상기 소정범위는 $-x$ 에서 $+x$ 이고, x 는 모든 수치인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 8.

제7항에 있어서, 상기 소정범위는 -5 에서 + 5인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 9.

제1항에 있어서, 입력 생물학적 또는 물리적 데이터는 전기생리학적 데이터를 포함하는, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서, 상기 생물학적 또는 물리적 데이터는 심장성 급성(cardiac arrhythmias) 및 뇌 치매성 발작 (cerebral epileptic seizure) 의 최소한 하나의 발병을 검출하거나 예측하도록 및/또는 심근 국소빈혈(myocardial ischemia)의 심 각성을 측정하도록 분석되는 ECG 데이터를 포함하는, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 11.

데이터 시리즈를 생성하기 위하여 생물학적 또는 물리적 입력 데이터를, 생물학적 이상과 상관된 생물학적 데이터와 연관 하는 응용인자들 세트를 포함한 데이터 처리루틴으로 분석하는 단계;

데이터 시리즈 내 노이즈 간격을 결정하는 단계;

만일 노이즈 간격이 소정범위 내 있으면, 데이터 시리즈를 소정수치로 나누고 새로운 데이터 시리즈 값을 생성하기 위하여 분석 단계를 반복하는 단계; 또는

만일 노이즈 간격이 소정범위 밖에 있으면, 생물학적 이상 발병을 검출 또는 예측하기 위하여 데이터 시리즈를 사용하는 단계로 구성된, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 12.

제11항에 있어서, 상기 데이터 처리루틴은 데이터 시리즈 PD2i를 생성하기 위하여 하기 알고리즘을 사용하는, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

$$PD2i \subseteq \log C(n, r, nref^*) / \log r$$

여기서, \subseteq 는 스케일을 의미하고, C는 PD2i를 위한 상관 인테그랄이며, n은 데이터 길이와 같고, r은 스케일링 범위와 같고, nref*는 비-정적 데이터 효과가 걸여된 제한된 작은 $\log-r$ 범위에서 $\log C / \log r$ 의 스케일링 구역 기울기를 측정하기 위한 참조벡터의 위치와 같다.

청구항 13.

제11항에 있어서, 상기 소정 수치는 2인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 14.

제11항에 있어서, 상기 소정범위는 -x 에서 + x이고, x는 모든 수치인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 15.

제14항에 있어서, 상기 소정범위는 -5 에서 +5인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 16.

제11항에 있어서,

데이터 시리즈 기울기가 소정값보다 작은지를 결정하는 단계; 및

만일 기울기가 소정값보다 작다면, 기울기를 다른 소정수치로 세팅하는 단계를 더욱 포함하는, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 17.

제16항에 있어서, 상기 소정값은 약 0.5인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 18.

제16항에 있어서, 상기 다른 소정수치는 0인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 19.

제11항에 있어서, 생물학적 또는 물리적 데이터는 전기생리학적 데이터인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 20.

제19항에 있어서, 상기 전기생리학적 데이터는 심장성 급성(cardiac arrhythmias) 및 뇌 치매 (cerebral epilepsy) 의 최소한 하나의 발병을 검출하거나 예측하도록 및/또는 심근 국소빈혈(myocardial ischemia)의 심각성을 측정하도록 분석되는 ECG 데이터를 포함하는, 생물학적 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 21.

데이터 시리즈를 생성하기 위하여 생물학적 또는 물리적 입력 데이터를, 생물학적 이상과 상관된 생물학적 데이터와 연관하는 응용인자들 세트를 포함한 데이터 처리루틴으로 분석하는 수단

데이터 시리즈의 기울기가 소정값보다 작은지를 결정하는 수단;

만일 기울기가 소정값보다 작으면, 기울기를 소정수치로 세팅하는 수단; 및

생물학적 이상 발병을 검출 또는 예측하기 위하여 데이터 시리즈를 이용하는 수단으로 구성된, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 22.

제21항에 있어서, 상기 데이터 처리루틴은 데이터 시리즈 PD2i를 생성하기 위하여 하기 알고리즘을 사용하는, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

$$PD2i \subseteq \log C(n, r, nref*)/\log r$$

여기서, \subseteq 는 스케일을 의미하고, C는 PD2i를 위한 상관 인테그랄이며, n은 데이터 길이와 같고, r은 스케일링 범위와 같고, nref*는 비-정적 데이터 효과가 결여된 제한된 작은 $\log-r$ 범위에서 $\log C/\log r$ 의 스케일링 구역 기울기를 측정하기 위한 참조벡터의 위치와 같다.

청구항 23.

제21항에 있어서, 상기 소정값은 약 0.5인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 24.

제21항에 있어서, 상기 소정 수치는 0인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 25.

제21항에 있어서,

데이터 시리즈 내에서 노이즈 간격을 결정하는 수단; 및

만일 노이즈 간격이 소정 범위 내에 있으면, 데이터 시리즈를 다른 소정 수치로 나누고 새로운 데이터 시리즈 값을 생성하기 위하여 나누어진 데이터 시리즈를 분석수단에 제공하는 수단을 더욱 포함하는, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 26.

제25항에 있어서, 상기 소정 수치는 2인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 27.

제25항에 있어서, 상기 소정범위는 $-x$ 에서 $+x$ 이고, x 는 모든 수치인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 28.

제27항에 있어서, 상기 소정범위는 -5 에서 $+5$ 인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 29.

제21항에 있어서, 입력 생물학적 또는 물리적 데이터는 전기생리학 데이터 포함하는, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 30.

제29항에 있어서, 상기 생물학적 또는 물리적 데이터는 심장성 급성(cardiac arrhythmias) 및 뇌 치매 (cerebral epilepsy) 의 최소한 하나의 발병을 검출하거나 예측하도록 및/또는 심근 국소빈혈(myocardial ischemia)의 심각성을 측정하도록 분석되는 ECG 데이터를 포함하는, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 31.

데이터 시리즈를 생성하기 위하여 생물학적 또는 물리적 입력 데이터를, 생물학적 이상과 상관된 생물학적 데이터와 연관하는 응용인자들 세트를 포함한 데이터 처리루틴으로 분석하는 수단;

데이터 시리즈 내 노이즈 간격을 결정하는 수단;

만일 노이즈 간격이 소정범위 내 있으면, 데이터 시리즈를 소정수치로 나누고 새로운 데이터 시리즈 값을 생성하기 위하여 나누어진 데이터를 분석수단에 제공하는 수단; 및

만일 노이즈 간격이 소정범위 밖에 있으면, 생물학적 이상 발병을 검출 또는 예측하기 위하여 데이터 시리즈를 사용하는 수단으로 구성된, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 32.

제31항에 있어서, 상기 데이터 처리루틴은 데이터 시리즈 PD2i를 생성하기 위하여 하기 알고리즘을 사용하는, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

$$PD2i \subseteq \log C(n, r, nref*) / \log r$$

여기서, \subseteq 는 스케일을 의미하고, C는 PD2i를 위한 상관 인테그랄이며, n은 데이터 길이와 같고, r은 스케일링 범위와 같고, nref*는 비-정적 데이터 효과가 결여된 제한된 작은 $\log-r$ 범위에서 $\log C / \log r$ 의 스케일링 구역 기울기를 측정하기 위한 참조벡터의 위치와 같다.

청구항 33.

제31항에 있어서, 상기 소정 수치는 2인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 34.

제31항에 있어서, 상기 소정범위는 $-x$ 에서 $+x$ 이고, x는 모든 수치인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 35.

제34항에 있어서, 상기 소정범위는 -5 에서 $+5$ 인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 36.

제31항에 있어서,

데이터 시리즈 기울기가 소정값보다 작은지를 결정하는 수단; 및

만일 기울기가 소정값보다 작다면, 기울기를 다른 소정수치로 세팅하는 수단을 더욱 포함하는, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 37.

제36항에 있어서, 상기 소정값은 약 0.5인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 38.

제36항에 있어서, 상기 다른 소정수치는 0인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 39.

제31항에 있어서, 생물학적 또는 물리적 데이터는 전기생리학적 데이터인, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 40.

제39항에 있어서, 상기 전기생리학적 데이터는 심장성 급성(cardiac arrhythmias) 및 뇌 치매 (cerebral epilepsy) 의 최소한 하나의 발병을 검출하거나 예측하도록 및/또는 심근 국소빈혈(myocardial ischemia)의 심각성을 측정하도록 분석되는 ECG 데이터를 포함하는, 생물학적 이상 검출 또는 예측 장치.

청구항 41.

데이터 시리즈를 생성하기 위하여 생물학적 또는 물리적 입력 데이터를, 뇌 이상과 상관된 생물학적 데이터와 연관하는 응용인자들 세트를 포함한 데이터 처리루틴으로 분석하는 단계;

데이터 시리즈의 기울기가 소정값보다 작은지를 결정하는 단계;

만일 기울기가 소정값보다 작으면, 기울기를 소정수치로 세팅하는 단계; 및

뇌 이상 발병을 검출 또는 예측하기 위하여 데이터 시리즈를 이용하는 단계로 구성된, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 42.

제41항에 있어서, 상기 뇌 이상은 보빈 스포지오폴 엔세파리티스인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 43.

제41항에 있어서, 상기 뇌 이상은 알츠하이머 질병인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 44.

제41항에 있어서, 상기 데이터 처리루틴은 데이터 시리즈 PD2i를 생성하기 위하여 하기 알고리즘을 사용하는, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

$$PD2i \subseteq \log C(n, r, nref*)/\log r$$

여기서, \subseteq 는 스케일을 의미하고, C는 PD2i를 위한 상관 인테그랄이며, n은 데이터 길이와 같고, r은 스케일링 범위와 같고, nref*는 비-정적 데이터 효과가 걸여된 제한된 작은 $\log-r$ 범위에서 $\log C/\log r$ 의 스케일링 구역 기울기를 측정하기 위한 참조벡터의 위치와 같다.

청구항 45.

제41항에 있어서, 상기 소정값은 약 0.5인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 46.

제41항에 있어서, 상기 소정 수치는 0인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 47.

제41항에 있어서,

데이터 시리즈 내에서 노이즈 간격을 결정하는 단계; 및

만일 노이즈 간격이 소정 범위 내에 있으면, 데이터 시리즈를 다른 소정 수치로 나누고 새로운 데이터 시리즈 값을 생성하기 위하여 분석단계를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 48.

제47항에 있어서, 상기 소정 수치는 2인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 49.

제47항에 있어서, 상기 소정범위는 $-x$ 에서 $+x$ 이고, x 는 모든 수치인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 50.

제49항에 있어서, 상기 소정범위는 -5 에서 $+5$ 인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 51.

제41항에 있어서, 입력 생물학적 또는 물리적 데이터는 전기생리학적인 데이터를 포함하는, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 52.

데이터 시리즈를 생성하기 위하여 생물학적 또는 물리적 입력 데이터를, 뇌 이상과 상관된 생물학적 데이터와 연관하는 응용인자들 세트를 포함한 데이터 처리루틴으로 분석하는 단계;

데이터 시리즈 내 노이즈 간격을 결정하는 단계;

만일 노이즈 간격이 소정범위 내 있으면, 데이터 시리즈를 소정수치로 나누고 새로운 데이터 시리즈 값을 생성하기 위하여 분석 단계를 반복하는 단계; 또는

만일 노이즈 간격이 소정범위 밖에 있으면, 뇌 이상 발병을 검출 또는 예측하기 위하여 데이터 시리즈를 사용하는 단계로 구성된, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 53.

제52항에 있어서, 상기 뇌 이상은 보빈 스포지오폴름 엔세파라티스인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 54.

제52항에 있어서, 상기 뇌 이상은 알츠하이머 질병인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 55.

제52항에 있어서, 상기 데이터 처리루틴은 데이터 시리즈 PD2i를 생성하기 위하여 하기 알고리즘을 사용하는, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

$$PD2i \subseteq \log C(n, r, nref*) / \log r$$

여기서, \subseteq 는 스케일을 의미하고, C는 PD2i를 위한 상관 인테그랄이며, n은 데이터 길이와 같고, r은 스케일링 범위와 같고, nref*는 비-정적 데이터 효과가 결여된 제한된 작은 $\log-r$ 범위에서 $\log C / \log r$ 의 스케일링 구역 기울기를 측정하기 위한 참조벡터의 위치와 같다.

청구항 56.

제52항에 있어서, 상기 소정수치는 2인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 57.

제52항에 있어서, 상기 소정범위는 $-x$ 에서 $+x$ 이고, x는 모든 수치인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 58.

제57항에 있어서, 상기 소정범위는 -5 에서 $+5$ 인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 59.

제52항에 있어서,

데이터 시리즈 기울기가 소정값보다 작은지를 결정하는 단계; 및

만일 기울기가 소정값보다 작다면, 기울기를 다른 소정수치로 세팅하는 단계를 더욱 포함하는, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 60.

제59항에 있어서, 상기 소정값은 약 0.5인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 61.

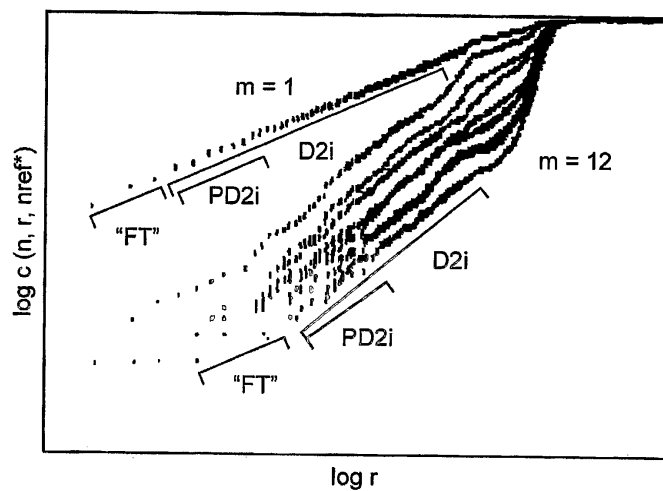
제59항에 있어서, 상기 다른 소정수치는 0인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

청구항 62.

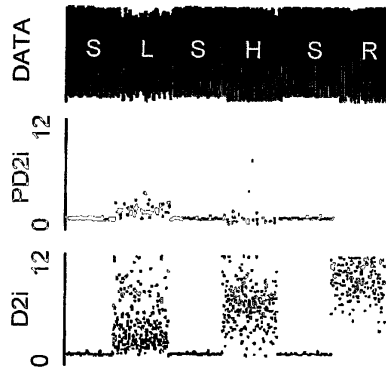
제52항에 있어서, 생물학적 또는 물리적 데이터는 전기생리학적인 데이터인, 뇌 이상 검출 또는 예측 방법.

도면

도면1A



도면1B



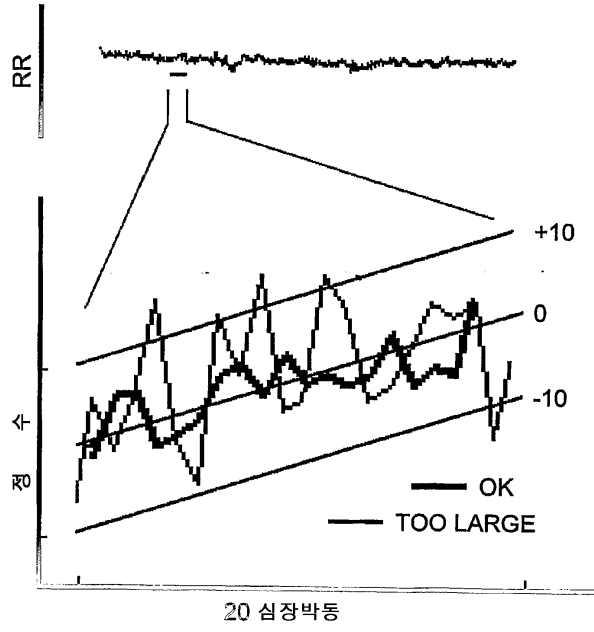
도면2A



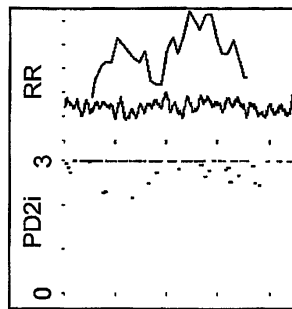
도면2B



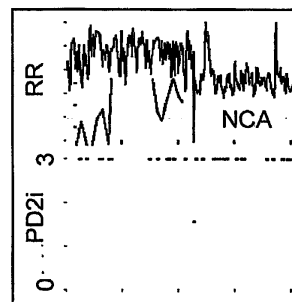
도면3



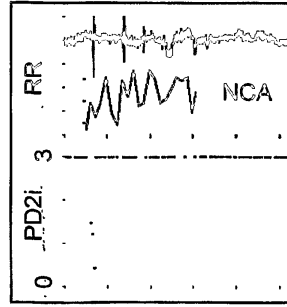
도면4A



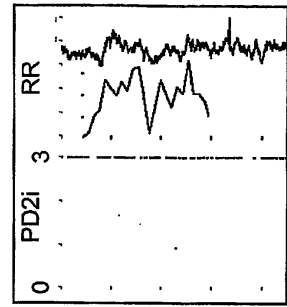
도면4B



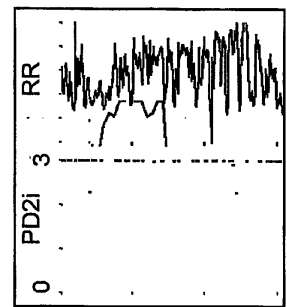
도면4C



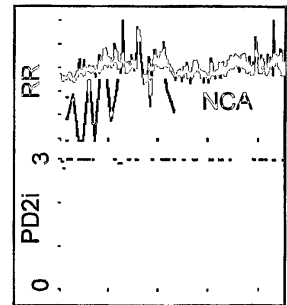
도면4D



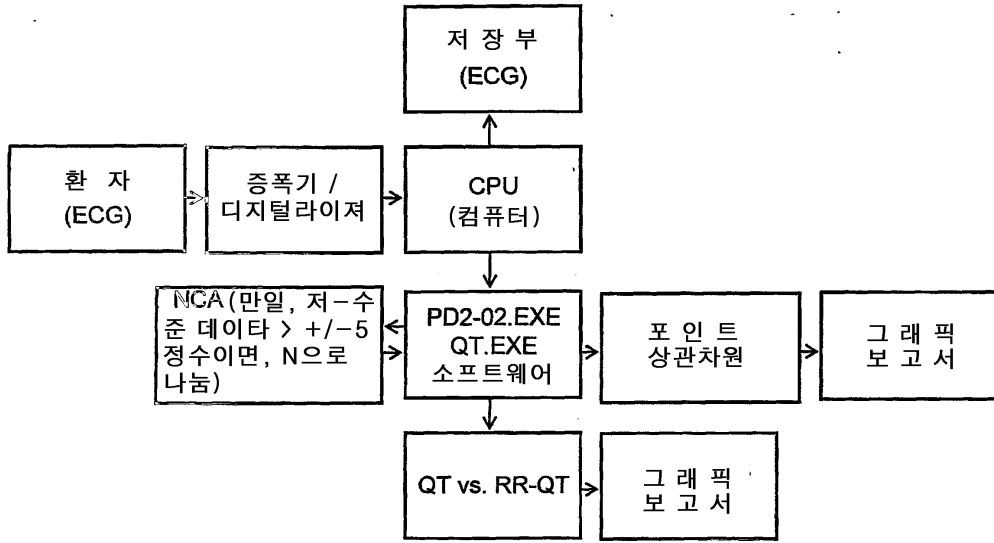
도면4E



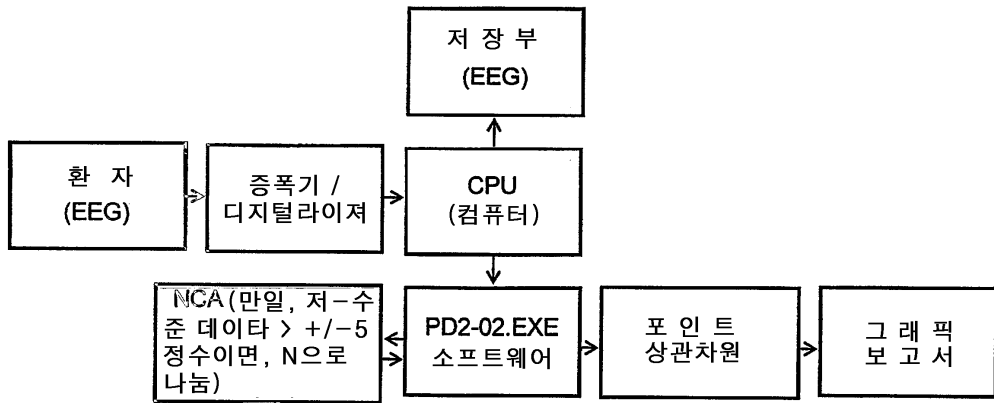
도면4F



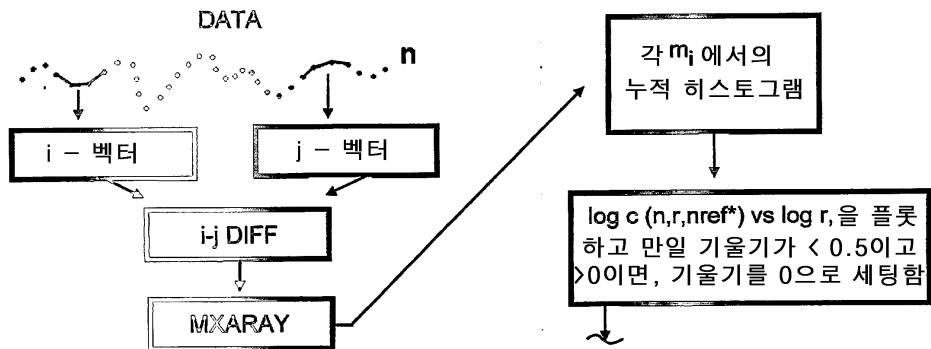
도면5A



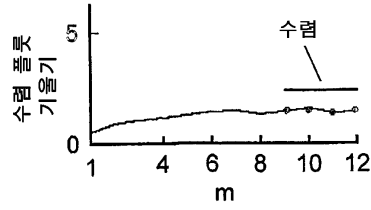
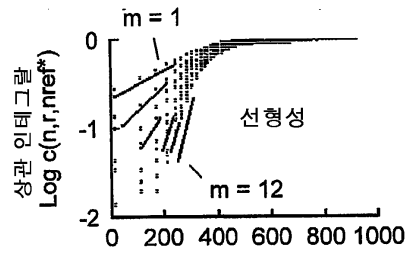
도면5B



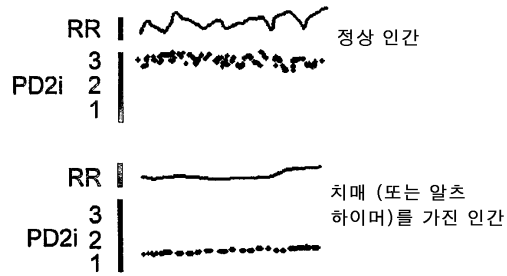
도면6A



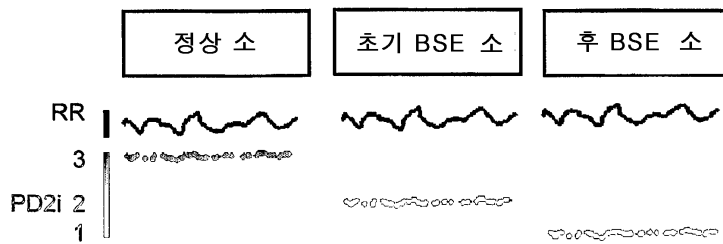
도면6D



도면7



도면8



专利名称(译)	用于检测和/或预测诸如脑疾病的生物畸形的改进的方法和系统		
公开(公告)号	KR1020060007001A	公开(公告)日	2006-01-23
申请号	KR1020057014136	申请日	2004-01-29
申请(专利权)人(译)	非考技术的激光炮的鼻子		
当前申请(专利权)人(译)	非考技术的激光炮的鼻子		
[标]发明人	SKINNER JAMES 스키너제임스 ANCHIN JERRY 안친제리		
发明人	스키너제임스 안친제리		
IPC分类号	A61B5/00 A61B5/04 A61B5/0452 A61B5/0456 A61B5/046 A61B5/0464 A61B5/048		
CPC分类号	A61B5/04012 A61B5/0452 G06F19/3487 G06F19/3437 G06F19/345 A61B5/02405 A61B5/0456 A61B5/7203 A61B5/046 A61B5/048 G06F19/363 A61B5/0464 A61B5/4082 G16H10/20 G16H15/00 G16H50/20 G16H50/50		
代理人(译)	KIM , 金HAK		
优先权	10/353849 2003-01-29 US 60/445495 2003-02-06 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

生物学或更像是大脑的异常使用数据处理程序分析物理输入数据，并且预测它和/或检测它的生物学。数据处理例程包括或更多，生物学，相关生物学数据和与之相关的应用因子集。数据处理例程可以由用于创建例如PD2i数据序列的算法形成。为了数据系列检测生物或更多的发作或预测它的应用。在数据系列中，为了降低噪声，如果倾斜度小于指定值，则将倾斜度设置为固定值。更多，为了降低噪声，设置噪声间隙内的数据序列。如果它具有与固定范围内的噪声间隙，则数据系列被分成另一个固定值。生成新数据系列。生物学或更多，大脑的异常，以及检测和预测。

