



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118139576 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 04

(21) 申请号 202280069531.9

(22) 申请日 2022.08.19

(30) 优先权数据

63/236,193 2021.08.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2022/057803 2022.08.19

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2023/026156 EN 2023.03.02

(71) 申请人 生命解析公司

地址 加拿大安大略省

(72) 发明人 E·兰格 F·法西恩

(74) 专利代理机构 北京律和信知识产权代理事

务所(普通合伙) 11446

专利代理师 郝文博

(51) Int.Cl.

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/11 (2006.01)

A61B 5/024 (2006.01)

A61B 5/318 (2006.01)

G16H 50/20 (2006.01)

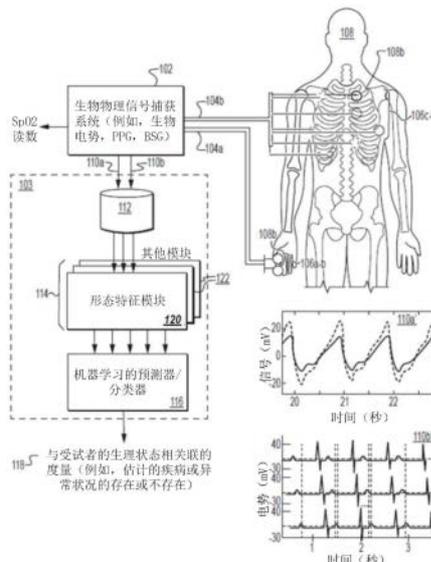
权利要求书3页 说明书25页 附图13页

(54) 发明名称

用于将来自生物物理信号的心脏波形特征工程化以用于表征生理系统的方法和系统

(57) 摘要

公开了一种临床评价系统和方法,其有助于使用从诸如心脏信号或生物电势信号之类的生物物理信号确定的一个或多个基于形态学心房除极波形的特征或参数,在优选实施例中,该生物物理信号是当患者处于休息状态时从放置在患者身上的表面传感器非侵入性地获取的。基于形态学心房除极波形的特征或参数可以在模型或分类器中使用,以估计与患者的生理状态相关的度量,包括疾病、医疗状况或其中任一者的指征的存在或不存在。所估计的度量可以用于帮助医生或其他医疗保健提供者诊断疾病或病症的存在或不存在和/或严重性和/或定位或者治疗所述疾病或病症。



1. 一种用于非侵入性评估受试者的疾病状态或异常状况的方法,所述方法包括:
  - 由一个或多个处理器获得所述受试者的信号数据集,包括一个或多个心脏信号的生物物理信号数据集;
  - 由所述一个或多个处理器根据所述一个或多个心脏信号确定心房扩大的一个或多个波形相关联属性的值;以及
  - 由所述一个或多个处理器部分地基于所述一个或多个波形相关联属性的所确定的值来确定对于所述疾病状态或异常状况的存在的估计值,其中所述对于疾病状态或异常状况的估计值被用于模型中来非侵入性地估计预期疾病状态或状况的存在,
  - 其中所述估计值随后被输出以用于所述预期疾病状态或状况的诊断或用于指导所述预期疾病状态或状况的治疗。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述一个或多个波形相关联属性的值与左心房扩大(LAE)、右心房扩大(RAE)、双心房扩大(BAE)或其中两个或更多的组合相关联,并且根据在所述一个或多个心脏信号中的至少一个中识别的心房除极相关联波形来评估。
3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中确定心房扩大的一个或多个波形相关联属性的值的步骤包括:
  - 由所述一个或多个处理器确定心房除极相关联波形;
  - 由所述一个或多个处理器确定所述心房除极相关联波形中的基准特征点;以及
  - 由所述一个或多个处理器确定使用所述基准特征点提取的一个或多个特征的一个或多个值。
4. 根据权利要求1-3中的任一项所述的方法,其中所述一个或多个特征选自由以下组成的组:
  - 与在所述心房除极相关联波形中确定的峰的幅度相关联的特征;
  - 与在所述心房除极相关联波形的确定部分的持续时间相关联的特征;
  - 与在所述心房除极相关联波形的确定部分的评估面积相关联的特征;以及
  - 与在所述心房除极相关联波形的形态相关联的特征。
5. 根据权利要求1-4中的任一项所述的方法,其中所述一个或多个特征包括与在所述心房除极相关联波形的确定部分的评估面积相关联的特征,其中所述评估面积包括以下至少之一:
  - 评估的第一波的评估面积;
  - 评估的第二波的评估面积;
  - 第一波和第二波的总面积;以及
  - 从所述第一波和第二波的评估面积导出的比率。
6. 根据权利要求1-5中的任一项所述的方法,其中所述一个或多个特征包括与在所述心房除极相关联波形的确定部分的持续时间相关联的特征,
  - 其中,所述持续时间包括i)从所述波形中的最大峰到所述波形中的评估的起始或偏移特征点的持续时间;
  - 其中,所述持续时间包括i)从所述波形中的评估的相交特征点到所述波形中的评估的起始或偏移特征点的持续时间;以及
  - 其中,所述持续时间包括i)从所述波形中的最大峰到所述波形中的评估的起始特征点

或评估的第二最大峰的持续时间。

7. 根据权利要求1-6中的任一项所述的方法,其中所述一个或多个特征包括与所述心房除极相关联波形的形态相关联的特征,其中与所述心房除极相关联波形的形态相关联的所述特征生成对于一个或多个心房扩大标准的多个连续索引值,其中所述多个连续索引值中的每一个对心房扩大标准进行编码。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述多个连续索引值对用于心房除极相关联波形的评估的单相形形态、心房除极相关联波形的评估的双相形形态、心房除极相关联波形的评估的双歧形形态以及所述心房除极相关联波形的评估的下双歧形形态的索引值进行编码。

9. 根据权利要求7或8所述的方法,其中针对选自Frank导联X、Frank导联Y、Frank导联Z、Dower变换导联I、Dower变换导联II、Dower变换导联V1、PLSV变换导联I、PLSV变换导联II和PLSV变换导联V1组成的组的给定导联配置,对所述多个连续索引值进行编码。

10. 根据权利要求1-9中的任一项所述的方法,其中所述一个或多个特征包括使用与以下各项相关联的一个或多个特征执行的聚类算子确定的特征:i) 与在所述心房除极相关联波形中确定的峰的幅度相关联的特征,ii) 与所述心房除极相关联波形的确定部分的持续时间相关联的特征,iii) 与所述心房除极相关联波形的确定部分的评估面积相关联的特征;以及iv) 与所述心房除极相关联波形的形态相关联的特征,

其中,基于所述受试者的性别对数据集执行所述聚类算子。

11. 根据权利要求1-10中的任一项所述的方法,还包括:

通过所述一个或多个处理器,使得生成对于疾病状态或异常状况的存在的估计值的可视化,其中所生成的可视化被渲染并显示在计算设备的显示器处和/或呈现在报告中。

12. 根据权利要求1-11中的任一项所述的方法,其中在选自线性模型、决策树模型、随机森林模型、支持向量机模型、神经网络模型组成的组的模型中使用心房扩大的一个或多个波形相关联属性的值。

13. 根据权利要求1-12中的任一项所述的方法,其中所述模型还包括选自以下各项组成的组的特征:

- 一个或多个除极或复极波传播相关联特征;
- 一个或多个除极波传播偏差相关联特征;
- 一个或多个周期变异性相关联特征;
- 一个或多个动态系统相关联特征;
- 一个或多个心脏波形拓扑和变化相关联特征;
- 一个或多个PPG波形拓扑和变化相关联特征;
- 一个或多个心脏或PPG信号功率谱密度相关联特征;
- 一个或多个心脏或PPG信号视觉相关联特征;以及
- 一个或多个可预测性特征。

14. 根据权利要求1-13中的任一项所述的方法,其中所述疾病状态或异常状况选自以下各项组成的组:冠状动脉疾病、肺高血压、肺动脉高压、由于左心疾病导致的肺高血压、导致肺高血压的罕见病症、左心室心力衰竭或左侧心力衰竭、右心室心力衰竭或右侧心力衰竭、收缩性心力衰竭、舒张性心力衰竭、缺血性心脏病和心律失常。

15. 根据权利要求1-14中的任一项所述的方法,还包括:

通过测量系统的一个或多个采集电路在一个或多个通道上采集电压梯度信号,其中所述电压梯度信号是以大于约1kHz的频率采集的;以及

通过所述一个或多个采集电路根据所采集的电压梯度信号生成所获得的生物物理数据集。

16. 根据权利要求1-15中的任一项所述的方法,还包括:

通过测量系统的一个或多个采集电路采集一个或多个光电体积描记信号;以及

通过所述一个或多个采集电路根据所采集的电压梯度信号生成所获得的生物物理数据集。

17. 根据权利要求1-16中的任一项所述的方法,其中所述一个或多个处理器位于云平台中。

18. 根据权利要求1-16中的任一项所述的方法,其中所述一个或多个处理器位于本地计算设备中。

19. 一种系统,包括:

处理器;以及

其上存储有指令的存储器,其中所述处理器对所述指令的执行使得所述处理器执行根据权利要求1-18所述的方法中的任一项。

20. 一种非暂时性计算机可读介质,其上存储有指令,其中所述处理器对所述指令的执行使得所述处理器执行根据权利要求1-18所述的方法中的任一项。

## 用于将来自生物物理信号的心脏波形特征工程化以用于表征生理系统的方法和系统

[0001] 相关申请

[0002] 本PCT申请要求以下申请的优先权和权益:美国临时专利申请No.63/236,193,于2021年8月23日提交,标题为“Methods and Systems for Engineering Cardiac Waveform Features From Biophysical Signals for Use in Characterizing Physiological Systems”,其全部内容通过引用并入本文。

### 技术领域

[0003] 本公开总体上涉及用于从生物物理信号工程化特征或参数以用于诊断应用的方法和系统;特别是,用于表征一个或多个生理系统及其相关功能、活动和异常的基于形态学心房除极波形的特征的工程化和使用。这些特征或参数还可用于监视或跟踪、控制医疗设备,或指导疾病、医疗状况或其中任一者的指征的治疗。

### 背景技术

[0004] 存在多种用于协助医疗保健专业人员诊断疾病的方法和系统。其中一些涉及使用侵入性或微创技术、辐射、运动或应力,或药物制剂,有时结合使用,具有随之而来的风险和其他缺点。

[0005] 舒张性心力衰竭是发病和死亡的主要原因,被定义为代偿(preserved)左心室功能的患者的心力衰竭症状。其特点是左心室僵硬,顺应性降低,舒张(relaxation)受损,导致左心室舒张末压增加,左心室舒张末压是通过左心导管插入术测量的。当前诊断肺高血压(PH),特别是肺动脉高血压(PAH)的临床护理标准特别涉及心脏右侧的心导管插入术,其直接测量肺动脉中的压力。冠状动脉造影是当前用于评估冠状动脉疾病(CAD)的护理标准,通过治疗医生描述的冠状动脉病变来确定。磁共振成像和计算机断层扫描等非侵入性成像系统需要专门的设施来获取患者血流和动脉阻塞的图像,并由放射科医生进行检查。

[0006] 期望有一种能够帮助医疗保健专业人员诊断心脏病和各种其他疾病和病症而没有上述缺点的系统。

### 发明内容

[0007] 公开了一种临床评价系统和方法,其有助于使用一个或多个基于形态学心房除极波形的特征或参数(本文也称为“形态学特征或参数”或“生理特征或参数”),所述基于形态学心房除极波形的特征或参数根据诸如例如心脏信号或生物电势信号之类的生物物理信号确定,在优选实施例中,在患者处于休息状态时从放置在患者身上的表面传感器非侵入性地采集(acquire,获取)所述生物物理信号。基于形态学心房除极波形的特征或参数可以用在模型或分类器(例如,机器学习分类器)中来估计与患者的生理状态相关联的度量,包括疾病、医疗状况或其中任一者的指征的存在或不存在。所估计的度量可以用于帮助医生或其他医疗保健提供者诊断疾病或病症的存在或不存在和/或严重性和/或定位,或者治疗

所述疾病或病症。疾病、病症或其中任一者的指征的存在或不存在的估计或所确定的可能性可以取代、增强或替代用于评估疾病或医学病症的其他评价或测量方式。在某些情况下，确定可以采取数值分数和相关信息的形式。当比较健康心房和病理性心房时，心房除极波形的形态可能明显不同。左心房扩大 (LAE)、右心房扩大 (RAE) 和双心房扩大 (BAE) 表现为独特的形态，可能与健康的人和不健康的人有所偏离。

[0008] 如本文所使用的，术语“特征”（在机器学习和模式识别的背景下以及如本文所使用的）一般指的是被观察的现象的单独可测量的性质或特性。特征是通过分析来定义的，并且可以结合来自公共模型或分析框架的其他特征来分组确定。

[0009] 如本文所使用的，“度量”是指对无论是在一个或多个生理系统中的一种或多种疾病、病症或指征的存在、不存在、严重性和/或定位（如果适用）的估计或可能性。值得注意的是，示例性的方法和系统可用于本文描述的某些实施例中以获取生物物理信号和/或以其他方式从患者收集数据并在信号处理和分类器操作中评价这些信号和/或数据以对疾病、病症或指征进行评价，其可以通过一个或多个度量取代、增强或替代其他评价方式。在某些情况下，度量可以采用数值分数和相关信息的形式。

[0010] 如本文所使用的，术语“信号”和“波形”可互换使用。信号数据集可以包括相似的（例如，来自相同或不同采集装置的不同通道）或不同模态（在集成或单独的采集装置上）的两个或更多个信号或波形。

[0011] 在心血管和呼吸系统的背景下，与这些度量相关的疾病和病症的例子包括，例如：(i) 心力衰竭（例如，左侧或右侧心力衰竭；射血分数保留 (HFpEF) 的心力衰竭），(ii) 冠状动脉疾病 (CAD)，(iii) 各种形式的肺高血压 (PH)，包括但不限于肺动脉高血压 (PAH)，(iv) 左心室射血分数异常 (LVEF)，以及各种其他疾病或病症。某些形式的心力衰竭的一个示例指标是是否存在升高或异常的左心室舒张末压 (LVEDP)。某些形式的肺高血压的一个示例指标是是否存在升高或异常的平均肺动脉压 (mPAP)。

## 附图说明

[0012] 并入本说明书并构成本说明书的一部分的附图示出了实施例，并且与描述一起用于解释方法和系统的原理。

[0013] 当结合附图阅读时，通过以下详细描述可以更好地理解本发明的实施例。这些实施例仅用于说明性目的，描绘了本发明的新颖且非显而易见的方面。附图包括以下图：

[0014] 图1是根据说明性实施例的示例模块或组件的示意图，其被配置为非侵入性地计算基于形态学心房除极波形的特征或参数以生成与患者的生理状态相关联的一个或多个度量。

[0015] 图2示出了根据说明性实施例的示例生物物理信号捕获系统或组件及其在临床环境中非侵入性地收集患者的生物物理信号中的用途。

[0016] 图3-4各自示出了根据说明性实施例的在诊断、治疗、监测或跟踪的实际应用中使用的基于形态学心房除极波形的特征或参数或其中间数据的示例方法。

[0017] 图5是示出根据说明性实施例的心房除极的平衡或对称单相和双歧形态以及心房除极的不平衡和不对称单相和双歧形态的图。

[0018] 图6示出了根据说明性实施例的示例形态学心房除极波形特征计算模块。

[0019] 图7A、图7B和图7C各自示出了根据说明性实施例的图6的形态学心房除极波形特征计算模块的示例操作方法。

[0020] 图8示出了根据说明性实施例的基于形态的特征的示例类型。

[0021] 图9和图10各自示出了根据说明性实施例的形态学心房除极波形特征计算模块的详细实现方式。

[0022] 图11A示出了根据说明性实施例的用于确定隔离的AD波形中的基准点的示例方法。

[0023] 图11B示出了根据说明性实施例的示例双相波形和使用图11A的方法在其中识别的特征点。

[0024] 图11C示出了根据说明性实施例的连同起始-偏移线建立的初始起始基准点和初始偏移基准点。

[0025] 图12A示出了根据说明性实施例的示例性临床评价系统的示意图,该系统被配置为使用基于形态学心房除极波形的特征或参数以及其他计算的特征来生成与患者的生理状态相关联的一个或多个度量。

[0026] 图12B示出了根据说明性实施例的图12A的示例临床评价系统的操作的示意图。

### 具体实施方式

[0027] 本文描述的每个特征以及两个或更多个这样的特征的每个组合都包括在本发明的范围内,只要包括在这样的组合中的特征不是相互矛盾的。

[0028] 虽然本公开涉及在心脏相关病理和病症的诊断、跟踪和治疗中对生物物理信号(例如,原始或预处理的光电体积描记信号、生物电势/心脏信号等)的实际评估,这样的评估可以应用于生物物理信号参与生命体的任何相关系统的任何病理或状况的诊断、跟踪和治疗(包括但不限于手术、微创、生活方式、营养和/或药物治疗等)。该评估可用于医疗设备或可穿戴设备的控制或监测应用(例如,报告基于PPG波形的特征、参数或本文讨论的中间输出)。

[0029] 如本文所使用的术语“受试者”和“患者”通常可互换地使用以指代已经经历了由示例性系统和方法执行的分析的那些人。

[0030] 本文使用的术语“心脏信号”是指与心血管系统的结构、功能和/或活动直接或间接相关的一种或多种信号——包括该信号的电/电化学传导的方面——例如,其引起心肌收缩。在一些实施例中,心脏信号可以包括生物电势信号或心电图信号,例如通过心电图(ECG)采集的那些,心脏和光电体积描记波形或本文稍后描述的信号捕获或记录仪器、或其他模态。

[0031] 本文使用的术语“生物物理信号”包括但不限于一种或多种心脏信号、神经学信号、心冲击描记信号和/或光电体积描记信号,但其更广泛地还涵盖可以从中获得信息的任何生理信号。不旨在受示例限制,可以将生物物理信号分类为可以包括例如以下的类型或类别:电(例如,可以通过诸如测量在诸如时间和/或频率的各个域的电压/电势(例如,生物电势)、阻抗、电阻率、电导率、电流等的等技术观察、识别和/或量化的某些心脏和神经系统相关信号)、磁、电磁、光学(例如,可以通过诸如反射、干涉测量、光谱、吸光度、透射率、视觉观察、光电体积描记法等技术观察、识别和/或量化的信号)、声学、化学、机械(例如,与流体

流动、压力、运动、振动、位移、应变相关的信号)、热和电化学(例如,与某些分析物(例如葡萄糖)的存在相关的信号)。在某些情况下,生物物理信号可以在生理系统的背景下描述(例如,呼吸、循环(心血管、肺)、神经、淋巴、内分泌、消化、排泄、肌肉、骨骼、肾/泌尿/排泄、免疫、外皮/外分泌和生殖系统),一个或多个器官系统(例如,心脏和肺协同工作时可能特有的信号),或组织背景(例如,肌肉、脂肪、神经、结缔组织、骨)、细胞、细胞器、分子(例如水、蛋白质、脂肪、碳水化合物、气体、自由基、无机离子、矿物质、酸和其他化合物、元素及其亚原子成分)。除非另有说明,否则术语“生物物理信号采集”一般指从生理系统(例如哺乳动物或非哺乳动物生物体)采集生物物理信号的任何被动或主动方式。被动和主动生物物理信号采集通常是指对身体组织的自然或感应的电、磁、光和/或声发射度(acoustics emittance)的观察。被动和主动生物物理信号采集装置的非限制性示例包括例如电压/电势、电流、磁、光、声和观察身体组织的自然发射度并且在一些情况下诱导这样的发射度的其他非主动方式。被动和主动生物物理信号采集装置的非限制性示例包括例如超声波、无线电波、微波、红外和/或可见光(例如,用于脉搏血氧测定法或光电体积描记法)、可见光、紫外光和其他主动询问身体组织、不涉及电离能量或辐射(例如X射线)的方式。主动生物物理信号采集可以涉及激发-发射光谱(包括例如激发-发射荧光)。主动生物物理信号采集还可以涉及将电离能量或辐射(例如,X射线)(也称为“电离生物物理信号”)传输到身体组织。被动和主动生物物理信号采集装置可以与侵入性程序(例如,通过手术或侵入性放射介入方案)相结合而执行,或者非侵入性地(例如,通过成像、消融、心脏收缩调节(例如,通过起搏器)、导管插入术等)来执行。

[0032] 本文使用的术语“光电体积描记信号”是指从光学传感器获取的一个或多个信号或波形,其对应于含氧和脱氧血红蛋白的光吸收的测量变化,例如具有红色和红外光谱中的波长的光。在一些实施例中,光电体积描记信号包括经由脉搏血氧计或光电体积描记图(PPG)获取的原始信号。在一些实施例中,从现成的、定制的和/或专用的设备或电路获取光电体积描记信号,所述设备或电路被配置为获取这样的信号波形以用于监测健康和/或诊断疾病或异常状况的目的。光电体积描记信号通常包括红色光电体积描记信号(例如,主要具有大约625至740纳米的波长的可见光谱中的电磁信号)和红外光电体积描记信号(例如,从可见光谱的标称红色边缘延伸高达约1mm的电磁信号),但是根据所采用的PPG的类型和/或模式,可以以不同的组合使用其他光谱,例如近红外、蓝色和绿色。

[0033] 如本文所使用的,术语“心冲击描记信号”指的是通常反映通过整个身体的血液流动的信号或信号组,其可以通过振动、声学、运动或定向来观察。在一些实施例中,心冲击描记信号由可穿戴设备采集,例如基于振动、声学、运动或定向的心震图(SCG)传感器,其可以测量由安装在靠近心脏的传感器记录的身体的振动或定向。心震图传感器通常用于获取“心震图”,其在本文中与术语“心冲击描记图”可互换使用。在其他实施例中,心冲击描记信号可以通过外部设备获取,例如测量诸如当血液在头部和脚之间的纵向方向上来回移动时的体重变化之类的现象的基于床或基于表面的设备。在这样的实施例中,每个位置中的血量可以动态地变化并且反映在床上的每个位置处测量的重量以及该重量的变化率中。

[0034] 另外,本文的各个实施例中描述的方法和系统不限于此,并且可以在活体的另一个或多个生理系统、器官、组织、细胞等的任何背景下使用。仅作为示例,可用于心血管背景的两种生物物理信号类型包括可通过常规心电图(ECG/EKG)设备采集的心脏/生物电势信

号、可从诸如本文描述的那些的其他设备采集的双极宽带生物电势(心脏)信号,以及可以通过诸如光电体积描记术的各种体积描记技术获取的信号。在另一个示例中,两种生物物理信号类型可以通过心冲击描计技术进一步增强。

[0035] 图1是根据说明性实施例的示例模块或组件的示意图,其被配置为非侵入性地计算基于形态学(morphologic)心房除极波形的特征或参数以经由分类器(例如,机器学习分类器)生成与患者的生理状态相关联的一个或多个度量。所述模块或组件可用于所述基于形态学心房除极波形的特征和其他类别特征的生产或开发中。

[0036] 本文描述的示例性分析和分类器可以用于协助医疗保健提供者诊断和/或治疗心脏和心肺相关的病理和医疗状况,或一者的指标。实例包括严重的冠状动脉疾病(CAD)、一种或多种形式的心力衰竭,例如射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)、充血性心力衰竭、各种形式的心律失常、瓣膜衰竭、各种形式的肺高血压、以及本文公开的各种其他疾病和病症。

[0037] 另外,存在疾病或病症的可能的指标,例如升高的或异常的左心室舒张末压(LVEDP)值,因为其与某些形式的心力衰竭有关,异常的左心室射血分数(LVEF)值,因为它们与某些形式的心力衰竭有关,或升高的平均肺动脉压(mPAP)值,因为它与肺高血压和/或肺动脉高血压有关。此类指标异常/升高或正常的可能性的指标,例如由本文描述的示例分析和分类器提供的那些指标,可以帮助医疗保健提供者评估或诊断患者患有或不患有给定的疾病或病症。除了与疾病状态或病症相关联的这些度量之外,医疗保健专业人员可以在做出诊断时采用其他测量值和因素,例如体检和/或其他测试的结果、患者的病史、当前的药物治疗,等等。对疾病状态或医疗状况存在或不存在的确定可以包括这种疾病的指征(或在诊断中使用的量度度量)。

[0038] 在图1中,组件包括至少一个非侵入性生物物理信号记录器或捕获系统102以及位于例如云或远程基础设施中或本地系统中的评估系统103。在该实施例中,生物物理信号捕获系统102(也称为生物物理信号记录器系统)被配置为例如获取(acquire,采集)、处理、存储和传输同步获取的患者的电信号和血液动力学信号作为一种或多种类型的生物物理信号104。在图1的示例中,生物物理信号捕获系统102被配置为同步捕获两种类型的生物物理信号,示出为从测量探头106(例如,示出为探头106a和106b,例如,包括用于血液动力学信号104a的血液动力学传感器,以及探头106c-106h,包括用于电/心脏信号104b的导联(lead))获取的第一生物物理信号104a(例如,与其他第一生物物理信号同步采集)和第二生物物理信号104b(例如,与其他生物物理信号同步获取)。探头106a-h例如通过粘附放置到患者108的表面组织(在患者位置108a和108b处示出)上或靠近患者108的表面组织(在患者位置108a和108b处示出)放置。患者优选是人类患者,但也可以是任何哺乳动物患者。所获取的原始生物物理信号(例如,106a和106b)一起形成生物物理信号数据集110(在图1中分别示出为第一生物物理信号数据集110a和第二生物物理信号数据集110b),其可以例如优选地存储为单个文件,该文件可通过记录/信号捕获号码和/或通过患者姓名和医疗记录号码来识别。

[0039] 在图1的实施例中,第一生物物理信号数据集110a包括与测量的来自位置108a处的患者的氧合和/或脱氧血红蛋白的光吸收的变化相关联的一组原始光电体积描记或血液动力学信号,并且第二生物物理信号数据集110b包括与心脏的电信号相关联的一组原始心脏或生物电势信号。尽管在图1中,示出了在患者的手指处采集原始光电体积描记图或血液

动力学信号,但是也可以替代地在患者的脚趾、手腕、前额、耳垂、颈部等处采集信号。类似地,尽管示出了心脏或生物电势信号是通过三组正交导联采集的,也可以使用其他导联配置(例如,11导联配置、12导联配置等)。

[0040] 绘图110a'和110b'分别示出第一生物物理信号数据集110a和第二生物物理信号数据集110a的示例。具体而言,绘图110a'示出了采集的光电体积描记图或血液动力学信号的示例。在绘图110a'中,光电体积描记信号是时间序列信号,其具有从两个光源(例如,红外光源和红光源)获取的、作为时间函数的信号电压电势。绘图110b'示出了包括3通道电势时间序列图的示例心脏信号。在一些实施例中,生物物理信号捕获系统102优选地经由非侵入性装置或部件采集生物物理信号。在替代实施例中,侵入性或微创装置或部件可用于补充或替代非侵入性装置(例如,植入的压力传感器、化学传感器、加速计等)。在又一替代实施例中,能够收集生物物理信号的非侵入性和非接触式探头或传感器可以用于以任何组合(例如,被动式(passive,无源)温度计、扫描仪、相机、X射线、磁性或本文讨论的非接触或接触能量数据收集系统的其他装置)补充或取代非侵入性和/或侵入性/微创装置。在信号采集和记录之后,生物物理信号捕获系统102然后将所采集的生物物理信号数据集110(或从中导出或处理的数据集,例如,经滤波或预处理的数据)提供给评估系统103的数据储存库112(例如,基于云的存储区域网络),例如通过无线或有线通信系统和/或网络发送。在一些实施例中,直接发送所获取的生物物理信号数据集110到评估系统103进行分析或者通过安全临床医生门户上传到数据储存库112。

[0041] 在一些实施例中,生物物理信号捕获系统102配置有电路和计算硬件、软件、固件、中间件等,以获取、存储、传输和可选地处理所获取的生物物理信号以生成所述生物物理信号数据集110。示例性生物物理信号捕获系统102和所采集的生物物理信号数据集110在标题为“Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition”的美国专利No.10,542,898或标题为“Method and Apparatus for Wide-Band Phase Gradient Signal Acquisition”的美国专利公开No.2018/0249960中进行了描述,上述每一篇均通过引用整体并入本文。

[0042] 在一些实施例中,生物物理信号捕获系统102包括两个或更多个信号采集组件,包括用于采集第一生物物理信号(例如,光电体积描记信号)的第一信号采集组件(未示出)并且包括用于采集第二生物物理信号(例如,心脏信号)的第二信号采集组件(未示出)。在一些实施例中,电信号以数千赫兹速率采集几分钟,例如在1kHz到10kHz之间。在其他实施例中,在10kHz与100kHz之间采集电信号。可以例如在100Hz到1kHz之间采集血液动力学信号。

[0043] 生物物理信号捕获系统102可以包括用于采集信号的一个或多个其他信号采集组件(例如,诸如机械声学、冲击描记(ballistographic)、心冲击描记等的传感器)。在信号捕获系统102的其他实施例中,信号采集组件包括常规心电图(ECG/EKG)设备(例如,Holter设备、12导联ECG等)。

[0044] 在一些实施例中,评估系统103包括数据储存库112和分析引擎或分析器(未示出——参见图12A和图12B)。评估系统103可以包括特征模块114和分类器模块116(例如,ML分类器模块)。在图1中,评估系统103被配置为例如从数据储存库112检索所获取的生物物理信号数据集110,并将其用在特征模块114中,特征模块114在图1中示出为包括形态学心房除极波形特征模块120(示出为“形态特征模块”120)和其他模块122(本文稍后描述)。特

征模块114计算特征或参数的值,包括基于形态学心房除极波形的特征的值,以提供给分类器模块116,分类器模块116计算与患者的生理状态(例如,疾病状态、医疗状况或其中任一者的指征的存在或不存在的指示)相关联的度量的输出118(例如,输出分数)。在一些实施例中,输出118随后被呈现在医疗保健医师门户(未示出——参见图12A和12B)处,以由医疗保健专业人员用于诊断和治疗病理或医疗状况。在一些实施例中,门户可以被配置(例如,定制)以供例如患者、护理人员、研究人员等访问,其中输出118被配置用于该门户的预期受众。其他数据和信息也可以是输出118的一部分(例如,获取的生物物理信号或其他患者的信息和病史)。

[0045] 分类器模块116(例如,ML分类器模块)可以包括基于算法开发的传递函数、查找表、模型或算子,例如但不限于决策树、随机森林、神经网络、线性模型、高斯过程、最近邻、SVM、朴素贝叶斯等。在一些实施例中,分类器模块116可以包括基于在以下文献中描述的ML技术开发的模型:美国临时专利申请No.63/235,960,于2021年8月23日提交,标题为“Method and System to Non-Invasively Assess Elevated Left Ventricular End-Diastolic Pressure”,律师案卷号为10321-048pv1;美国专利公开No.20190026430,标题为“Discovering Novel Features to Use in Machine Learning Techniques,such as Machine Learning Techniques for Diagnosing Medical Conditions”;或美国专利公开No.20190026431,标题为“Discovering Genomes to Use in Machine Learning Techniques”,以上每一篇均通过引用整体并入本文。

[0046] 示例生物物理信号采集。

[0047] 图2示出了根据说明性实施例的生物物理信号捕获系统102(示出为102a)及其在临床环境中非侵入性地收集患者的生物物理信号中的使用。在图2中,生物物理信号捕获系统102a被配置为在患者休息时从患者108捕获两种类型的生物物理信号。生物物理信号捕获系统102a同步地(i)使用正交放置的传感器(106c-106h;106i是第7共模参考导联)从躯干采集患者的电信号(例如,对应于第二生物物理信号数据集110b的心脏信号)和(ii)使用光电体积描记传感器(例如,收集信号106a、106b)从手指采集患者的血液动力学信号(例如,对应于第一生物物理信号数据集110a的PPG信号)。

[0048] 如图2所示,电信号和血液动力学信号(例如,104a、104b)通过应用于患者皮肤的市售传感器被动地(passively)收集。可以有利地获取信号,而无需患者暴露于电离辐射或放射性造影剂,并且无需患者锻炼或使用药物应激源(pharmacologic stressor)。生物物理信号捕获系统102a可以用在有利于医疗保健专业人员(例如技术人员或护士)的任何环境中,以获取必要的信息并且可以在其中建立蜂窝信号或Wi-Fi连接。

[0049] 使用沿参考导联跨患者胸部和背部布置的三个正交配对的表面电极来收集电信号(例如,对应于第二生物物理信号数据集110b)。在一些实施例中,使用低通抗混叠滤波器(例如,~2kHz)以数千赫兹速率(例如,对于六个通道中的每一个通道每秒8000个样本)采集电信号几分钟(例如,215秒)。在替代实施例中,可以连续/间歇地获取生物物理信号以用于监测,并且所获取的信号的部分用于分析。使用放置在手指上的光电体积描记传感器来收集血液动力学信号(例如,对应于第一生物物理信号数据集110a)。在一些实施例中,在相同时间段内以每秒500个样本的速率记录红光(例如,600-750nm之间的任何波长)和红外光(例如,850-950nm之间的任何波长)的光吸收。生物物理信号捕获系统102a可以包括减少信

号中的共模环境噪声的共模驱动器。同时采集每位患者的光电体积描记信号和心脏信号。数据中的抖动(模态间抖动)可小于约10微秒( $\mu\text{s}$ )。心脏信号通道之间的抖动可以小于10微秒,例如大约十飞秒(fs)。

[0050] 包含患者元数据和信号数据的信号数据包可以在信号采集过程完成时被汇编(compile)。该数据包可以在生物物理信号捕获系统102a将该包传输到数据储存库112之前被加密。在一些实施例中,数据包被传输到评估系统(例如,103)。在一些实施例中,在信号采集过程完成之后发起传输,而无需任何用户干预。在一些实施例中,数据储存库112托管在云存储服务上,该云存储服务可以为患者的数据包提供安全、冗余、基于云的存储,例如亚马逊简单存储服务(Amazon Simple Storage Service)(即“Amazon S3”)。生物物理信号捕获系统102a还为从业者提供接口以接收不正确信号采集的通知,以警告从业者立即从患者采集附加数据。

[0051] 示例操作方法

[0052] 图3和图4各自示出了在诊断、治疗、监测或跟踪的实际应用中使用基于形态学心房除极波形的特征或参数或其中间输出的示例方法。

[0053] 疾病状态或指示状态的存在的估计。图3示出了方法300a,其采用基于形态学心房除极波形的参数或特征来确定疾病状态、医疗状况或其中任一者的指征的存在的估计器,例如以帮助诊断、跟踪或治疗。方法300a包括从患者获取(302)生物物理信号(例如,心脏信号、光电体积描记信号、心冲击描记信号)的步骤,例如,如关于图1和图2以及本文描述的其他示例所描述的。在一些实施例中,所获取的生物物理信号被传输用于远程存储和分析。在其他实施例中,所获取的生物物理信号在本地存储和分析。

[0054] 如上所述,心脏背景中的一个实例是对异常左心室舒张末压(LVEDP)或平均肺动脉压(mPAP)、显著冠状动脉疾病(CAD)、异常左心室射血分数(LVEF)和一种或多种形式的肺高血压(PH)(例如肺动脉高压(PAH))的存在的估计。可以估计的其他病理或指示状况包括例如一种或多种形式的心力衰竭,例如射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)、心律失常、充血性心力衰竭、瓣膜衰竭以及本文公开的各种其他疾病和医疗状况。

[0055] 方法300a还包括:检索(retrieving)(304)数据集并确定基于形态学心房除极波形的特征或参数的值的步骤。参考本文稍后将讨论的图5-11提供了确定基于形态学心房除极波形的特征或参数的值的示例操作。方法300a还包括:基于将所确定的基于形态学心房除极波形的特征应用于估计模型(例如,ML模型),来确定对于(306)疾病状态、医疗状况或其中任一者的指征的存在的估计值的步骤。结合图12A和图12B提供了示例实现方式。

[0056] 方法300a进一步包括:在报告中输出(308)关于疾病状态或异常状况的存在的估计值(例如,用于疾病状态、医疗状况或其中任一者的指征的诊断或治疗)的步骤,例如,如关于图1、图15A和图15B以及本文描述的其他示例所描述的。

[0057] 使用基于形态学心房除极波形的特征进行诊断或状况监测或跟踪。图4示出了方法300b,其采用基于形态学心房除极波形的特征或参数用于监测,或控制医疗设备或健康监测装置。方法300b包括:从患者获得(302)生物物理信号(例如,心脏信号、光电体积描记信号、心冲击描记信号等)的步骤。该操作可以连续或间歇地执行,例如,以提供报告的输出或作为医疗设备或健康监测装置的控制。

[0058] 方法300b还包括:根据所获取的生物物理数据集确定(310)基于形态学心房除极

波形的特征或参数,例如,如关于图5-11所描述的。该确定可以基于对移动窗口上连续采集的信号的分析。

[0059] 方法300b还包括:输出(312)基于形态学心房除极波形的特征或参数(例如,在用于诊断的报告中或作为用于控制的信号)。为了监测和跟踪,输出可以通过可穿戴装置、手持装置或医疗诊断设备(例如,脉搏血氧计系统、可穿戴健康监测系统)来提供与健康相关的增强数据。在一些实施例中,输出可用于复苏系统、心脏或肺压力测试设备、起搏器。

[0060] 形态学心房除极波形特征

[0061] 示例性方法和系统被配置为评估心房除极波形的形状特性并识别波形内心房扩大特征的存在或不存在。

[0062] 当将健康心房的波形与病理心房的波形进行比较时,心房除极波形的形态(morphology)可能明显不同。左心房扩大(LAE)、右心房扩大(RAE)和双心房扩大(BAE)可以提供具有独特波形形态的表现,可以将其作为特征或参数进行评估。Dower变换导联II或PLSV变换导联II中的健康心房通常具有单相形态,这意味着两个心房一致收缩时存在单个正峰。当心房偏离统一时,可以观察到两个峰。具有两个正峰的波的形态通常称为“双歧”(bifid)。Dower变换导联V1或PLSV变换导联V1中的健康心房通常具有平衡的双相形态,使得初始凸部(initial convex portion)和终末凹部(terminal concave portion)之间在持续时间和幅度方面存在平衡。心房扩大会导致这种平衡发生移动(shift),并且幅度会在初始、终末或这两个部分期间增加。

[0063] 图5的图示出了根据说明性实施例的具有单相和双歧形态502的平衡或对称心房除极以及具有单相和双歧形态504的不平衡和不对称心房除极。在图5中,示出了与左心房扩大(LAE\_II和LAE\_V1)(506、508)、右心房扩大(RAE\_II和RAE\_V1)(510、512)和双心房扩大(BAE\_II和BAE\_V1)(514、516)相关联的不平衡和不对称形态,并且它们指示了波形中指示病理性心房的形态。具体而言,表明心脏病理学的左心房或右心房扩大与某些不平衡或不平衡波形形态相关。

[0064] 生理特征计算模块

[0065] 图6示出了根据说明性实施例的示例生理相关特征计算模块,总共两个示例模块,其被配置为确定生理特征或参数的值。具体地,图6示出了形态学心房除极特征计算模块600,其可以根据所获取的生物电势/心脏信号来确定与异常心房除极相关联的特征或参数。评估模块103,更具体地是其中的分析引擎或分析器,可以针对给定的临床应用整体或部分地调用这些模块600中的任何一个内的特定特征功能,如下所述。

[0066] 形态学心房除极特征

[0067] 图6示出了作为特征或参数类别的示例形态学心房除极特征计算模块600,其被配置为评估指示病理性心房的左心房扩大(LAE)、右心房扩大(RAE)和双心房扩大(BAE)波形的存在。具体地,模块600可以隔离或描绘三个正交导联配置(例如, Frank导联配置)和12导联ECG导联配置(例如,使用Dower变换或PLSV变换)中的心房除极波形,以评估与左心房扩大(LAE\_II、LAE\_V1)或双心房扩大(BAE\_II、BAE\_V1)相关联的波形形态,并根据这些波形形态计算特征或参数。为了评估波形,模块600可以确定心房除极波形中的基准点并使用基准点来确定诸如波形幅度、波形持续时间和形状之类的特征。在图6的示例中,这些特征或参数包括所隔离的波形中的峰的幅度、其持续时间、波形面积和/或Dower变换导联I、II、V1或

PLSV变换导联I、II、V1中左心房扩大(LAE\_II、LAE\_V1)或双心房扩大(BAE\_II、BAE\_V1)的存在。

[0068] 表1示出了15个可提取形态学心房除极特征的汇总列表,其可以针对3正交导联配置、Dower变换导联I、II、VI和PLSV变换导联I、II、V1生成。这15种特征类型可以分为4类:基于幅度、基于持续时间、基于面积和基于波形形状(例如,如关于图6所描述的)。可以针对Dower或PLSV变换导联I、II、V1和3导联正交波形中的每一个或一些来计算2个基于幅度的特征、2个基于持续时间的特征和4个基于面积的特征(表1),以提供总共36个特征。可以针对9个导联(即Dower变换导联I、II和VI、PLSV变换导联I、II和V1以及3导联正交波形的导联X、Y和Z)来确定4个心房扩大特征(LAE\_II、LAE\_V1、BAE\_II、BAE\_V1)、形态学形状特征和形态学指数(index)特征,总共6种特征类型(表1),以提供总共54个特征(连续输出)。4个心房扩大特征(LAE\_II、LAE\_V1、BAE\_II、BAE\_V1)可包括用于Dower变换导联II和VI以及PLSV变换导联II和VI的二进制输出,以提供多达16个附加特征。相对于三正交导联配置,用于心房扩大的二进制定义是不必要的。4个心房扩大特征(LAE\_II、LAE\_V1、BAE\_II、BAE\_V1)以及形态和指数特征(总共6个)可以根据性别组(例如,男性、女性和两者)进一步评估,其中每个特征表示(i)集群组中特征的二进制存在,以提供多达42个特征。

[0069] 在表1中,用符号“\*”指定的特征已通过实验确定在评估至少一种心脏病、医疗状况或其中任一者的指征的存在或不存在方面具有显著效用,诸如确定是否存在LVEDP升高。在表1中,用符号“\*\*”指定的特征已通过实验确定在评估至少一种心脏病、医疗状况或其中任一者的指征的存在或不存在方面具有显著效用,诸如确定是否存在冠状动脉疾病。表7和表8分别提供了被确定在评估是否存在异常或升高的LVEDP以及是否存在显著CAD方面具有显著效用的具体特征的列表。

[0070] 表1

[0071]	导联/通道的 AD 波形中的特征	特征类型
--------	------------------	------

[0072]	第一峰的幅度 (例如初始峰) ***	幅度
	第二峰的幅度 (例如, 终末峰) **	
	第一段的持续时间	持续时间
	第二段的持续时间	
	第一段的波形面积**	面积
	第二段的波形面积***	
	AD 波形总面积**	
	AD 波形面积比***	
	X、Y、Z 导联的形态形状; Dower 变换 I、II、V1; PLSV 变换 I、II、V1	波形形状和心房扩大
	PLSV 变换导联 II 或 V1 中的 LAE_II、LAE_V1、BAE_II、BAE_V1 (二进制输出) **	
	Dower 变换导联 II 或 V1 中的 LAE_II、LAE_V1、BAE_II、BAE_V1 (二进制输出)	
	X、Y、Z 导联中的形态指数; Dower 变换 I、II、V1; PLSV 变换 I、II、V1 (连续输出) * **	
	PLSV 变换导联 II 或 V1 中的 LAE、BAE 或 RAE (二进制输出)	聚类
Dower 变换导联 II 或 V1 中的 LAE、BAE 或 RAE (二进制输出)		

[0073] 图7A、图7B、图7C示出心房除极波形的示例 (示为双歧AD波形702a、双相AD波形702b和单相AD波形702c) 和示例波形形态特征 (例如, 基于幅度、基于持续时间和基于面积的特征), 其可以由模块600从给定导联配置中的此类波形中提取。这些特征基于基准点, 例如AD起始、AD终末或结束, 以及波形中确定的局部峰。模块600可以对每个波形类型应用相同的基准点检测器, 并针对对于该波形不存在的特征输出空值。

[0074] 图7A、图7B和图7C各自示出起始 (onset) 基准点704 (分别示为704a、704b、704c) 和终末 (terminal) 基准点706 (分别示为706a、706b、706c)。局部峰可以通过峰检测器确定。在图7A中, 可以针对双歧心房除极波形702a确定局部峰708a、710a、712a。在图7B中, 可以针对双相心房除极波形702b确定局部峰708a和710b。在图7C中, 针对单相心房除极波形702c确定单个峰708c。可以在起始基准点 (分别示出为704a、704b、704c) 和终末基准点 (分别示出为706a、706b、706c) 之间确定交叉线714 (示出为714a、714b、714c)。交叉线714可以界定各个波形区域的面积——单相波形具有单个区域, 而双歧波形和双相波形具有两个区域——可以针对它们计算基于持续时间和基于面积的特征。交叉线714定义对于双相波形的交点717。

[0075] 基于幅度的特征。表1显示了两种类型的基于幅度的特征 (即, 第一峰和第二峰幅度)。对于图7A和图7B中的双相和双歧波形, 可以针对第一局部峰708a、708b (也称为“初始峰”) 和第二局部峰710a、710b (也称为“终末峰”) 确定基于幅度的特征。第一局部峰708a、708b可被确定作为第一局部峰 (例如, 708a、708b) 与交叉线 (例如, 714a、714b) 之间的距离 (示出为716a、716b)。第二局部峰710a、710b的幅度可以被确定作为第二局部峰 (例如, 710a和710b) 与交叉线 (例如, 714a和714b) 之间的距离 (示出为718a和718b)。对于图7C中的单相波形, 第一局部峰708c的幅度可以被确定作为第一峰708c与交叉线714c之间的距离。

[0076] 基于持续时间的特征。表1显示了四种类型的基于持续时间的特征(即第一段和第二段持续时间、AD波形总持续时间和AD波形比率)。在图7A中的双歧波形的示例中,可以在起始点704a和第一峰708a之间确定第一持续时间720;可以在第一峰708a和第二峰710a之间确定第二持续时间722。在图7B中的双相波形的示例中,可以在起始点704b和交点717之间确定第一持续时间724;第二持续时间726可以被定义在交点717和终末点(terminal)706b之间。在图7C中的单相波形的示例中,可以在AD起始点704c和峰708c之间确定第一持续时间728;可以在峰708c和终末点706c之间确定第二持续时间730。持续时间值可以用时间或指数(index)来表示。

[0077] 基于面积的特征。表1给出了四种基于面积的特征(即第一段波形面积、第二段波形面积、AD波形总面积和AD波形面积比例)。

[0078] 对于图7A中的双歧波形,可以在波形702a和起始点704a与第一峰708a之间的交叉线714a之间确定第一面积特征732;可以在峰708a和第二峰710a之间确定第二面积特征742;可以在起始点704a和终末点706a之间确定总面积特征。面积比率特征可以被确定为第二面积(734)与第一面积和第二面积(732、734)之和的比率。

[0079] 对于图7B中的双相波形,可以在波形702b和起始点704b与交点717之间的交叉线714b之间确定第一面积特征736;可以在交点717和终末点706b之间确定第二面积特征738;可以确定起始点704b和终末点706b之间的总面积特征。面积比率特征可以被确定为第二面积(738)与第一面积和第二面积(736、738)之和的比率。

[0080] 对于图7C中的单相波形,可以在波形702c和起始点704c与峰708c之间的交叉线714c之间确定第一面积特征740;可以在峰708c和终末点706c之间确定第二面积特征742;可以在起始点704c和终末点706c之间确定总面积特征(或者作为第一面积特征740和第二面积特征742的总和)。面积比率特征可以被确定为第二面积(742)与第一面积和第二面积(740、742)之和的比率。

[0081] 基于形态学的特征。图8和表2显示了4种示例类型的基于形态学的特征(即,形态学/波形形状、形态学指数和心房扩大(二进制和连续)特征)。

[0082] 第一种类型的特征,形态/波形形状,提供形态学/波形代码。表2显示了对于不同形状/形态的示例分类代码。每个AD波形都可以对于给定的导联配置/通道而分配值。可以基于从幅度和持续时间特征确定的逻辑来确定形状。

[0083] 表2

[0084]

代码	形状/形态
1	单相
2	双相
3	双歧
4	下双歧

[0085] 第二种类型的特征,即形态指数,提供由等式1定义的连续值的形态指数。

[0086]

$$MI = -\left(\frac{1}{2} - \frac{1}{1+e^{-\alpha}}\right) \text{ 形态指数}$$

$$\text{其中 } \alpha = \begin{cases} 0 & \text{numPeak} = 1 \\ \text{sign}(ab)(|b| / |a|) & \text{numPeak} = 2 \end{cases} \quad (\text{等式 1})$$

[0087] 在等式1中,基于持续时间的特征t和t'以及基于幅度的特征a和b如图8所示。

[0088] 第三类基于形态的特征,作为心房扩大特征,提供AD波形中LAE\_II、LAE\_V1、BAE\_II和BAE\_V1的存在的二进制且连续的输出/值。连续心房扩大特征LAE\_II、LAE\_V1、BAE\_II和BAE\_V1可以根据表3进行计算。二进制心房扩大特征为给定的导联配置数据集提供LAE\_II、LAE\_V1、BAE\_II和BAE\_V1存在的单个二进制指示。

[0089] 表3

特征	特征描述
LAE_II	$f_{LAE\_II} = MI \left( \frac{tt'}{t+t'} \right)$
LAE_V1	$f_{LAE\_V1} = MI \left( \frac{ b t'}{ b +t'} \right) = MI \times \beta$ 其中 b 是末端波 (terminal wave) 幅度, 单位为 $\mu V$ 。 若无二次波: $f = 0$
BAE_II	$f_{BAE\_II} = MI \left( \frac{ a t}{ a +t} \right)$ 其中 a 是初始波幅度, 单位为 $\mu V$ 。
BAE_V1	$f_{BAE\_V1} = MI \left( \frac{ a t'}{ a +t'} \right) \left( \frac{ b t'}{ b +t'} \right)$ 其中 a 和 b 是初始波幅度和二次波幅度, 单位为 $\mu V$ 。

[0091] 在表3中,形态指数MI根据等式1确定,参数a、b、t和t'对应于等式1的描述中的那些。可以针对dower和PLSV导联配置数据集确定心房扩大特征;正交X、Y、Z导联配置没有对于心房扩大特征的二进制定义。

[0092] 基于聚类的特征。表1显示了用于心房扩大的基于聚类的特征 (LAE\_II、LAE\_V1、BAE\_II、BAE\_V1) 以及按性别 (例如男性、女性或两者) 分层的形态特征。聚类特征可用于表示患者的特征在所有特征上与其他患者的比较。与基于信号的特征评估不同,K均值聚类 (例如,使用k-中心点 (k-medoids)) 可用于将数据集划分为k个组或簇。在k-中心点聚类中,每个簇由簇中的数据点之一或簇的中心 (即簇中心点) 表示。

[0093] 可以去除相关性高于0.95的特征。可以使用形态学和心房扩大特征的绝对值。特征可以减少到前10个PCA分量。可以为任意数量的簇 (例如7) 生成K中心点。可以对男性、女性和两性患者组进行聚类。

[0094] 当信号基于最近的簇质心 (centroid) 位于给定簇号 (例如,簇[1..7]) 中时,二进制特征可以被分配值“1”,或者当信号不位于簇号中时,二进制特征可以被分配值“0”。中

[0095] 对于信号,可以分配距离每个簇质心 (例如,簇[1..7]) 的相对距离特征。相对距离可以具有从“0”到“1”的范围,其中“0”值表示距离质心最近,而“1”值表示距离质心最远。

[0096] 示例计算方法

[0097] 图9示出了根据说明性实施例的形态学心房除极特征计算模块600的详细实现方

式(900),其可以全部或部分地用于生成形态学心房除极波形特征或参数以及它们的输出以用于机器学习分类器,来确定与所研究患者的生理系统相关联的度量。为了确定表1的示例特征,方法900在一些实施例中包括(i)生成(902)感兴趣的导联配置(例如,从获取的三正交导联配置生成Dower和/或PLSV导联配置)(ii)从相应的导联配置信号中隔离(906)心房除极波形,(iii)在所隔离的或描绘的心房除极波形中描绘(908)特征点,以及(iv)使用检测到的特征点提取(910)特征。

[0098] Dower/PLSV变换(902)。方法900(例如,经由模块600)可以从所获取的三通道正交导联配置数据集或Frank导联配置数据集生成Dower变换导联I、II、V1和PLSV变换导联I、II和VI。可以生成12导联配置的其他导联。表4和表5各自示出了将用于三正交通道数据集的信号值分别转换为Dower导联配置等效和PLSV导联配置等效的转换因子。在表4中,转换因子被示为通过Dower变换将三正交通道数据集(显示为“通道X”、“通道Y”和“通道Z”)转换为包含通道“I”、“II”、“III”、“AVR”、“AVL”、“AVF”、“V1”、“V2”、“V3”、“V4”、“V5”和“V6”的12导联配置。在表5中,转换因子被示为通过PLSV变换将三正交通道数据集转换为包含通道“V1”、“V2”、“V3”、“V4”、“V5”、“V6”、“I”和“II”的12导联配置中的8个导联。

[0099] 表4

	<b>Dower 导联</b>	<b>通道 X</b>	<b>通道 Y</b>	<b>通道 Z</b>
[0100]	I	0.632	-0.235	0.059
	II	0.235	1.066	-0.132
	III	-0.397	1.301	-0.191
	AVR	-0.434	-0.415	0.037
	AVL	0.515	-0.768	0.125
	AVF	-0.081	1.184	-0.162
[0101]	V1	-0.515	0.157	-0.917
	V2	0.044	0.164	-0.139
	V3	0.882	0.098	-1.277
	V4	1.213	0.127	-0.601
	V5	1.125	0.127	-0.086
	V6	0.831	0.076	0.230

[0102] 表5

	<b>PLSV导联</b>	<b>通道X</b>	<b>通道Y</b>	<b>通道Z</b>
[0103]	VI	0.147	0.023	0.184
	V2	0.058	0.085	0.163
	V3	0.037	0.003	0.190
	V4	0.139	0.033	0.119
	V5	0.232	0.060	0.023
	V6	0.226	0.104	0.043
	I	0.199	0.146	0.085
	II	0.018	0.503	0.130

[0104] 在一些实施例中,可以执行诸如取子信号(sub-signaling)、下采样和基线去除之

类的预处理操作。取子信号是指从分析中去除信号的第一部分或其他部分以消除过渡期。

[0105] 心房除极波形隔离(904)。为了隔离或描绘心脏信号数据集中的心房除极波形,方法900(例如,通过模块600)可以执行基于小波的描画器(delineator)操作。图10示出了示例性的基于小波的描画器算子904a,其可用于从所采集的心脏或生物电势信号中识别/隔离心房除极波形。一旦建立了与心房除极波形相关联的时间段,例如,对于三通道正交导联数据集,就可以在PLSV变换和Dower变换导联I、II、V1的分析中参考相同的时间段。

[0106] 在图10中,方法904a包括波形准备操作(1002)、峰检测操作(1004)、起始和偏移检测操作(1006)以及波形识别操作(1008)。为了执行波形准备操作(1002),模块600可以首先将多通道信号(例如,表示为 $y_x$ 、 $y_y$ 、 $y_z$ 的三个通道)通过 $\hat{y} = \sqrt{y_x^2 + y_y^2 + y_z^2}$ 转换为单个时间序列 $\hat{y}$ 。然后,模块904a可以通过对 $\hat{y}$ 的每个周期中的心室除极(VD)峰(也称为QRS峰)执行峰检测来识别(1004)单个时间序列 $\hat{y}$ 信号中的峰。在一个示例中,可以使用局部最大值,例如Matlab中的findpeak函数。然后,模块904a可以使用小波变换算子(例如,连续1-D Morlet小波、高斯小波、墨西哥帽(Mexican Hat)小波、样条(Spline)小波和Mayer小波作为母小波)来检测(1006)对于每个检测到的VD峰的起始和偏移区域的初始集合。模块600可以应用小波变换算子和带通滤波器,并且当累积功率下降到作为VD起始和VD偏移的动态阈值(例如,累积功率的前25个百分位)以下时分配时间索引。可以例如使用偏移-起始校正器来校正错误检测到的基准点,该偏移-起始校正器执行与心脏信号数据集的每个通道相对应的每个信号的导数。然后,方法904a可以在VD起始和下一个连续周期VD起始之间分割(1008)与心房除极相关联的波形。从孤立的片段(segment)中,片段的2/3可以被分配给与心室复极(T波)相关联的波形区域,或者被忽略,而剩余的1/3可以被分配给心房除极(P波)。可以使用其他分割/特征点描绘,例如,D.B.Dubin,Rapid Interpretation of EKG's:An Interactive course,6th ed.tampa:Cover Pub,2000中描述的分割/特征点描绘。

[0107] 心房除极特征点确定(906)。参考图9,为了确定(906)所隔离的或描绘的心房除极波形中的基准点,模块600包括这样的逻辑:其用于识别所隔离的AD波形中的初始基准点(例如,起始、偏移和峰点)并且然后基于面积和幅度计算调整基准点,来解释(account for)波形不对称性。该操作可以针对3个正交通道、Dower变换导联I、II、V1和PLSV变换导联I、II、V1中的每一个独立执行。

[0108] 图11A示出了用于确定所隔离的AD波形中的基准点的示例方法906(示为906a)。基准点检测器(操作方法906a)被配置为:通过(i)首先平滑(1102)所隔离的AD波形,(ii)在所隔离的AD波形中建立(1104)初始起始和偏移基准点(示为1104a、1104b)以及(iii)使用面积和幅度计算来调整(1106)基准点(示出为1106a-1106f)(起始、偏移和峰),来输出一输入波形1008中的特征点索引1010。图11B示出了示例双相波形和使用图11A的方法在其中识别的特征点。

[0109] 方法906(示为906a)首先执行一组平滑操作(1102)。所述平滑操作减少或防止噪声在随后的特征点检测操作中被错误地识别为值得注意的峰。示例平滑操作(1102)是动态高斯滤波器。根据形态(双歧、双相、单相),无噪声的心房除极预计具有3到5个峰/谷。使用10-50个峰/谷的初始范围,可以将每个波形值作为高斯平滑因子进行测试,以确定将所得峰的数量减少到预期范围的平滑因子。

[0110] 每个操作(1104b-1104d、1010、1012)使用不同的方法来测量起始/偏移准确度。如

果找到更准确的时刻,则更新起始-偏移线。下一个操作将这些更新后的点作为输入。如果某个操作没有发现任何改进,则最新的更新将传递到下一个操作。该线始终在1106a处更新,但1106b和1106c并不总是触发更新。

[0111] 在图11A所示的示例中,首先建立起始偏移线1104a。然后可以执行特征点(landmark,界标)检测算子(1004)以建立(1104b)心房除极波形中的初始起始基准点1114(参见图11B)和偏移基准点1116(参见图11B)。心房除极的开始(即起始基准点)具有易于检测的显著偏转。如果在信号开始处没有发现(1104c)偏转峰,则特征点检测算子的逻辑可以在加窗波形的开始处设置(1104d)具有默认值的起始基准点。另外,在某些物理边界之外确定的起始值(例如,距离终末基准点小于35毫秒检测到的)可以被认为是不可靠的并且因此被省略,并且可以将起始点设置(1104d)为加窗波形的默认开始。在确定初始起始和初始偏移基准点之后,可以确定(1106a)更新的起始偏移线(本文中也称为交叉线)。

[0112] 心房除极的结束(即,偏移基准点)可能被更大程度的噪声包围,因此可能难以准确检测。为了找到偏移基准点的可靠位置,特征点检测算子(1004)可以包括基于面积的检测逻辑(1010)和基于幅度的检测逻辑(1012)。可以首先执行基于面积的检测逻辑1010,随后执行基于幅度的检测逻辑(1012)。基于面积的检测逻辑可以确定当前起始点和每个检测到的峰之间的面积。在图11B中,可以在峰1104a、1104b和1104c与初始起始点1114之间确定面积1120(示出为“面积1”1120a、“面积2”1120b、“面积3”1120c和“面积4”1120d)。可以使用考虑波形下方的面积的各种面积逻辑算子,例如由MathWorks制造的算子“trapz()”。然后,特征点检测算子(1004)可以将与之前的计算相比具有低面积差异的部分分类为噪声,并相应地丢弃(drop)峰或移动偏移点。在图11B的示例中,“面积4”1120d由于计算出的面积差异较低,而作为偏移的潜在位置被丢弃(drop)。

[0113] 图11C示出了与起始-偏移线1122一起建立(经由操作1104a)的初始起始基准点(1118)和初始偏移基准点(1120)。一旦设置了初始起始和偏移基准点,方法906可以使用面积计算、然后使用幅度计算来调整(1106)基准点(1108)(示为1108a-1108f)(起始和偏移)。特征点检测算子(1004)可以将每个AD波形划分/分段为20ms的段,包括前向“波开始-结束”段和向后“波结束-开始”段。前向和后向幅度箱(bin)中“segmentAmplitude”与“waveAmplitude”之比小于4的段可被视为偏移基准点。可以选择来自前向箱的最小x轴值和来自后向箱的最大x轴值,然后可以选择这两个值中的较大者(向下舍入)作为新的偏移。特征点检测算子1004可以选择(i)来自前向箱的最小x轴值和(ii)来自后向箱的最大x轴值,然后选择这两个值中的较大者(向下舍入)作为新的校正的偏移1116。在图11B所示的示例中,初始偏移基准点设置在点1108处。

[0114] 最后,特征点检测算子1004被配置为使用在校正的起始点(1014)和校正的偏移点(1016)之间生成的更新的起始/偏移线(1018)来检测(830)更新的交点。当在波形与更新的起始/偏移线相交的精确时间索引处的x轴索引中不存在基准特征点时,特征点检测算子1004被配置为选择与真正的交点相距最小距离的x轴索引。在图9B所示的示例中,因为在真实交点处不存在基准特征点,所以选择最近的基准点作为交点(1112)。因此,交点(1112)没有从先前确定的位置移动。

[0115] 一旦建立了基准点和交叉线,就可以计算关于图1描述的幅度、面积、持续时间和基于形态的特征。

### [0116] 实验结果和示例

[0117] 已经进行了一些开发研究来开发特征集,进而开发可用于估计疾病、医疗状况或其中任一个的指征的存在或不存在、严重性或定位的算法。在一项研究中,开发了用于对异常或升高的LVEDP进行非侵入性评估的算法。如上所述,异常或升高的LVEDP是各种形式的心力衰竭的指标。在另一项开发研究中,开发了用于冠状动脉疾病非侵入性评估的算法和特征。

[0118] 作为这两项开发研究的一部分,使用生物物理信号捕获系统并根据图2中描述的方案从成人患者收集临床数据。信号采集后,受试者接受心导管插入术(用于CAD和异常LVEDP评价的当前的“金标准”测试),并评价导管插入结果,用于CAD标签和升高的LVEDP值。收集的数据被分为不同的群组:一个群组用于特征/算法开发,另一个群组用于验证。

[0119] 在特征开发阶段内,开发了特征,包括形态学心房除极特征或参数,以从旨在表示心血管系统的特性的生物电信号(作为本文讨论的心脏信号的示例)和光吸收信号(作为本文讨论的血液动力学或光电体积描记法的示例)提取分析框架中的特性。还使用分类器模型、线性模型(例如Elastic Net)、决策树模型(XGB分类器、随机森林模型等)、支持向量机模型和神经网络模型开发了相应的分类器,以非侵入性地估计升高或异常的LVEDP的存在。进行单变量特征选择评估和交叉验证操作,以识别用于感兴趣的特定疾病指征的机器学习模型(例如分类器)的特征。机器学习训练和评估的进一步描述参见2021年8月23日提交的、标题为“Method and System to Non-Invasively Assess Elevated Left Ventricular End-Diastolic Pressure”的美国临时专利申请No.63/235,960,其全部内容通过引用并入本文。

[0120] 单变量特征选择评估评价了许多场景,每个场景使用t检验、互信息和AUC-ROC评价由阴性和阳性数据集对(dataset pair)定义。t检验是一种统计检验,可以确定方差未知的两个总体的两个样本均值之间是否存在差异。此处,t检验是针对零假设进行的,即这些组中的特征均值之间没有差异,例如,正常LVEDP与升高(用于LVEDP算法开发);CAD-与CAD+(用于CAD算法开发)。小p值(例如, $\leq 0.05$ )表明有强有力的证据反对零假设(null hypothesis)。

[0121] 进行互信息(MI)操作以评估LVEDP升高或异常或显著冠状动脉疾病对某些特征的依赖性。MI分数大于1表明所评价的变量之间的依赖性较高。MI分数小于1表明此类变量的依赖性较低,而MI分数为零表明没有此类依赖性。

[0122] 接受者工作特性曲线或ROC曲线示出了二元分类器系统在其辨别阈值变化时的诊断能力。ROC曲线可以通过在各种阈值设置下绘制真阳性率(TPR)相对于假阳性率(FPR)的关系来创建。AUC-ROC量化了接受者工作特征(ROC)曲线下的面积——该面积越大,模型在诊断上越有用。当95%置信区间的下限大于0.50时,ROC和AUC-ROC值被认为具有统计显著性。

[0123] 表6示出了单变量特征选择评估中使用的阴性和阳性数据集对的示例列表。具体而言,表6显示阳性数据集,其被定义为具有大于20mmHg或25mmHg的LVEDP测量值,而阴性数据集被定义为具有小于12mmHg的LVEDP测量值或属于被确定为具有正常LVEDP读数的受试者组。

[0124] 表6

[0125]	阴性数据集	阳性数据集
	$\leq 12$ (mmHg)	$\geq 20$ (mmHg)
	$\leq 12$ (mmHg)	$\geq 25$ (mmHg)
	正常LVEDP	$\geq 20$ (mmHg)
	正常LVEDP	$\geq 25$ (mmHg)

[0126] 表7示出了已被确定为在临床评价系统中执行的算法中估计是否存在升高的LVEDP方面具有效用的形态学心房除极特征的列表。表7的特征以及相应的分类器已经被验证具有与测量升高的LVEDP的金标准侵入性方法相当的临床性能。

[0127] 表7

	特征_名称	t 检验	AUC	MI
	dower_waveDuration_II	0.0026	0.5636	1.1548
	areaRatio_X	0.0284	0.5886	1.5740
	dower_area_secondWave_V1*	0.0103	0.5819	1.4089
[0128]	dower_dist_terminalSegment_I	n/s	n/s	1.2019
	morphology_X	n/s	0.5441	3.2187
FA 场景 = LVEDP $\leq 25$ (N=95) vs CADHealth G2 (N=37)				
* = LVEDP $\leq 20$ (N=95) vs CADHealth G1 (N=122)				

[0129] 表8示出了已被确定为在临床评价系统中执行的算法中估计显著CAD的存在和不存在方面具有效用的基于功率谱的特征的列表。表8的特征以及相应的分类器已经被验证具有与测量CAD的金标准侵入性方法相当的临床性能。

[0130] 表8

特征_名称	t 检验	AUC	MI
ampIntialPeak_X	n/s	n/s	1.2688
ampIntialPeak_Z	n/s	n/s	1.3339
ampTerminalPeak_Z	0.0145	0.5202	1.0331
area_firstWave_Z	0.0094	0.5402	1.2690
area_secondWave_Z	n/s	0.5128	1.1828
areaRatio_Z	n/s	0.5215	n/s
BAE_II_Z	0.0067	0.5132	1.2666
BAE_V1_Z	n/s	0.5159	1.1682
LAE_II_Z	0.0034	0.5254	n/s
LAE_V1_Z	0.0403	0.5222	n/s
totalArea_Z	0.0320	0.5181	n/s
MI_Z	0.0013	0.5311	1.2020
PLSV_ampTerminalPeak_V1	n/s	n/s	1.1353
PLSV_area_firstWave_V1	0.0098	0.5299	n/s
PLSV_area_secondWave_II	n/s	n/s	1.1348
PLSV_areaRatio_V1	n/s	n/s	1.1104
PLSV_BAE_V1_inV1	n/s	n/s	1.0921
PLSV_dist_initialSegment_V1	0.0067	n/s	n/s
PLSV_morphology_I	n/s	n/s	1.3266
PLSV_totalArea_V1	0.0129	0.5454	n/s
dower_ampIntialPeak_V1	0.0112	n/s	n/s
dower_ampTerminalPeak_I	0.0306	n/s	n/s
dower_area_firstWave_V1	0.0326	0.5014	n/s
dower_area_secondWave_V1	n/s	n/s	1.0831
dower_BAE_II_inII	0.0218	0.5277	n/s
dower_BAE_II_inV1	n/s	n/s	1.0143
dower_BAE_V1_inII	n/s	0.5306	n/s
dower_dist_terminalSegment_II	n/s	n/s	1.0081
dower_LAE_II	0.0333	n/s	1.6387
dower_LAE_II_inII	0.0189	0.5277	n/s
dower_LAE_V1_inII	n/s	0.5267	n/s
dower_MI_II	0.0037	0.5297	1.2306
dower_morphology_II	0.0029	n/s	1.6914
dower_totalArea_V1	n/s	0.5088	1.2726
FA 场景=显著 CAD (例如, 定义为>70%阻塞和/或 FFR<0.8) (N=464; 232 名 CAD 阳性和 232 名 CAD 阴性(1/2单支血管疾病和1/2多支血管疾病) (1/2为男性, 1/2为女性))			

[0132] 某些形态学心房除极特征在估计升高的LVEDP的存在和不存在或显著的CAD的存在和不存在中具有临床效用的确定提供了使用这些形态学心房除极特征或参数以及本文描述的其他特征在估计其他疾病、医学状况或特别是但不限于本文描述的心脏病或状况的其中任一者的指征的存在或不存在和/或严重性和/或定位中使用的基础。

### [0133] 示例性临床评价系统

[0134] 图12A示出了示例临床评价系统1200(也称为临床和诊断系统),其实现了图1的模块以非侵入性地计算形态学心房除极特征或参数以及其他特征或参数,以根据实施例经由分类器(例如,机器学习分类器)生成与患者或受试者的生理状态相关联的一个或多个度量。实际上,特征模块(例如,图1、图5-11的)通常可以被视为系统(例如,临床评价系统1200)的一部分,其中可以针对疾病状态、医疗状况、其中任一者的指征或感兴趣的其组合利用任何数量和/或类型的特征,例如,不同的实施例具有不同的特征模块配置。这在图12A中另外示出,其中临床评价系统1200是模块化设计,其中特定于疾病的附加模块1202(例如,评估升高的LVEDP或mPAP、CAD、PH/PAH、异常LVEF、HFpEF和本文描述的其他)能够单独或在多个实例中与单一平台(即,基本系统1204)集成以实现系统1200的完整操作。模块化允许临床评价系统1200被设计为利用相同的同步采集的生物物理信号和数据集以及基础平台来评估多种不同疾病的存在,因为开发了这种特定于疾病的算法,从而减少了测试和认证时间和成本。

[0135] 在各种实施例中,不同版本的临床评价系统1200可以通过包括不同的特征计算模块来实现评估系统103(图1),所述不同的特征计算模块可以针对给定的疾病状态、医疗状况或感兴趣的指征状态进行配置。在另一实施例中,临床评价系统1200可以包括多于一个评估系统103,并且可以选择性地用于生成特定于该引擎103的分类器116的不同分数。以此方式,图1和图12的模块在更一般意义上可以被视为模块化系统的一种配置,其中可以根据所需模块的配置来使用具有不同和/或多个相应分类器116的不同和/或多个引擎103。因此,可以存在图1的模块的任何数量的实施例,具有或不具有形态学心房除极特定特征均可。

[0136] 在图12A中,系统1200可以使用机器学习的特定于疾病的算法来分析一个或多个生物物理信号数据集(例如,110),以评估病理或异常状态的升高的LVEDP(作为一个示例)的可能性。系统1200包括硬件和软件组件,它们被设计为组合在一起工作,以促进使用算法来分析和呈现估计分数,以允许医生使用该分数,例如,评估是否存在疾病状态、医疗状况或其中任一者的指征。

[0137] 基础系统1204可以提供功能和指令的基础,每个附加模块1202(其包括特定于疾病的算法)然后基于该功能和指令进行接口以评估病理或指示状况。如图12A的示例所示,基础系统1204包括基础分析引擎或分析器1206、网络服务数据传输API 1208(示为“DTAPI”1208)、报告数据库1210、门户网站服务模块1213和数据储存库111(示出为112a)。

[0138] 数据储存库112a可以是基于云的,存储来自信号捕获系统102(示为102b)的数据。在一些实施例中,生物物理信号捕获系统102b可以是被设计为单个单元的可重复使用的设备,牢固地附接有(即,不可移除)七通道导联组和光电体积描记图(PPG)传感器。信号捕获系统102b连同其硬件、固件和软件一起提供用户界面以收集输入其中的患者特定的元数据(例如,姓名、性别、出生日期、病历号、身高和体重等)以同步采集患者的电信号和血液动力学信号。信号捕获系统102b可以将元数据和信号数据作为单个数据包直接安全地传输到基于云的数据储存库。在一些实施例中,数据储存库112a是基于云的安全数据库,其被配置为接受和存储特定于患者的数据包并允许分析引擎或分析器1206或1214对其进行检索。

[0139] 基础分析引擎或分析器1206是安全的基于云的处理工具,其可以执行所获取的信

号的质量评估(经由“SQA”模块1216执行),其结果可以在护理点传达给用户。基础分析引擎或分析器1206还可以对所获取的生物物理信号(例如,110-参见图1)执行预处理(通过预处理模块1218示出)。门户网站1213是安全的基于网络的门户,被设计为向医疗保健提供者提供对他们的患者报告的访问。门户网站1213的示例输出由可视化1236示出。报告数据库(RD)1212是安全的数据库并且可以与其他系统安全地接口和通信,例如医院或医生托管的、远程托管的、或远程电子健康记录系统(例如,Epic、Cerner、Allscripts、CureMD、Kareo等),以便输出分数(例如,118)和相关信息可以整合到患者的一般健康记录中并与其一起保存。在一些实施例中,门户网站1213由呼叫中心访问以通过电话提供输出临床信息。数据库1212可以由能够生成要通过邮件、快递服务、个人递送等递送的报告的其他系统访问。

[0140] 附加模块1202包括与基础分析引擎(AE)或分析器1206一起操作的第二部分1214(本文中也称为分析引擎(AE)或分析器1214并且示为“AE附加模块”1214)。分析引擎(AE)或分析器1214可以包括特定于给定疾病的算法的主功能循环,例如特征计算模块1220、分类器模型1224(示出为“集合(ensemble)”模块1224),以及异常值评估和拒绝模块1224(示为“异常值(outlier)检测”模块1224)。在某些模块化配置中,分析引擎或分析器(例如,1206和1214)可以在单个分析引擎模块中实现。

[0141] 主功能循环可以包括指令以(i)验证执行环境以确保所有需要的环境变量值都存在,以及(ii)执行分析管道(pipeline,流水线),该分析管道分析包括所获取的生物物理信号的新信号捕获数据文件以使用特定于疾病的算法来计算患者分数。为了执行分析管道,AE附加模块1214可以包括并执行用于如关于图1所描述的各种特征模块114和分类器模块116的指令,来确定与患者的生理状态相关联的度量的输出分数(例如,118)。AE附加模块1214中的分析管道可以计算特征或参数(示出为“特征计算”1220)并且通过基于特征提供异常值相对于非异常值的信号级响应的异常值检测返回来识别所计算的特征是否是异常值(示出为“异常值检测”1222)。可以针对用于建立(例如,模块116的)分类器的训练数据集来评估异常值。AE附加模块1214可以使用特征和分类器模型的计算值来生成患者的输出分数(例如,118)(例如,经由分类器模块1224)。在用于估计升高的LVEDP的评价算法的示例中,输出分数(例如,118)是LVEDP分数。对于CAD的估计,输出分数(例如,118)是CAD分数。

[0142] 临床评价系统1200可以使用网络服务DTAPI 1208(在一些实施例中也可以称为HCPP网络服务)来管理组件内和跨组件的数据。DTAPI 1208可用于从数据储存库112a检索所获取的生物物理数据集并将信号质量分析结果存储到数据储存库112a。还可以调用DTAPI 1208来检索所存储的生物物理数据文件并将其提供给分析引擎或分析器(例如,1206、1214),并且分析引擎对患者信号的分析结果可以使用DTAPI 1208传送到报告数据库1210。DTAPI 1208还可以根据医疗保健专业人员的请求用于将特定患者数据集取回到门户网站模块1213,门户网站模块1213可以向医疗保健从业者提供报告,以在安全的网络可访问界面中进行查看和解释。

[0143] 临床评价系统1200包括一个或多个特征库1226,其存储形态学心房除极特征120和特征模块122的各种其他特征。特征库1226可以是附加模块1202(如图12A所示)或基本系统1204(未示出)的一部分,并且在一些实施例中由AE附加模块1214访问。

[0144] 模块的模块化和各种配置的进一步细节在于2021年8月19日提交的标题为“Modular Disease Assessment System”的美国临时专利申请No.63/235,960中提供,其全

部内容通过引用并入本文。

[0145] 模块化临床评价系统的示例操作

[0146] 图12B示出了根据说明性实施例的图12A的临床评价系统1200的分析引擎或分析器(例如,1206和1214)的操作和工作流程的示意图。

[0147] 信号质量评估/拒绝(1230)。参考图12B,基础分析引擎或分析器1206在分析管道正在执行时经由SQA模块1216评估(1230)所获取的生物物理信号数据集的质量。评估结果(例如,通过/失败)立即返回到信号捕获系统的用户界面以供用户读取。满足信号质量要求的采集信号数据被认为是可接受的(即“通过”),并由AE附加模块1214进一步处理和分析,用于确定与病理或指示状态相关联的度量的存在(例如,升高的LVEDP或mPAP、CAD、PH/PAH、异常LVEF、HFpEF)。被认为不可接受的所获取的信号被拒绝(例如,“失败”),并且立即向用户发送通知以通知用户立即从患者获取另外的信号(参见图2)。

[0148] 基础分析引擎或分析器1206执行两组信号质量评估,一组针对电信号,一组针对血液动力学信号。电信号评估(1230)确认电信号具有足够的长度,不存在高频噪声(例如,高于170Hz),并且不存在来自环境的电源线噪声。血液动力学信号评估(1230)确认血液动力学数据集中的异常值的百分比低于预定义的阈值,并且血液动力学数据集的信号被跟踪(railed)或饱和的百分比和最大持续时间低于预定义的阈值。

[0149] 特征值计算(1232)。AE附加模块1214执行特征提取和计算以计算特征输出值。在LVEDP算法的示例中,在一些实施例中,AE附加模块1214确定属于18个不同特征族(例如,在模块120和122中生成)的总共446个特征输出,包括形态学心房除极特征(例如,在模块120中生成)。对于CAD算法,AE附加模块1214的示例实现方式确定一组特征,包括对应于相同的18个特征族的456个特征。

[0150] 各种特征的附加描述,包括那些在LVEDP算法中使用的特征以及其他特征及其特征族,在以下文献中进行了描述:美国临时专利申请No.63/235,960,于2021年8月23日提交,标题为“Method and System to Non-Invasively Assess Elevated Left Ventricular End-Diastolic Pressure”,律师案卷号为10321-048pv1;美国临时专利申请No.63/236,072,于2021年8月23日提交,标题为“Methods and Systems for Engineering Visual Features From Biophysical Signals for Use in Characterizing Physiological Systems”,律师案卷号为10321-049pv1;美国临时专利申请No.63/235,963,于2021年8月23日提交,标题为“Methods and Systems for Engineering Power Spectral Features From Biophysical Signals for Use in Characterizing Physiological Systems”;美国临时专利申请No.63/235,966,于2021年8月23日提交,标题为“Method and System for Engineering Rate-Related Features From Biophysical Signals for Use in Characterizing Physiological Systems”,律师案卷号为10321-051pv1;美国临时专利申请No.63/235,968,于2021年8月23日提交,标题为“Methods and Systems for Engineering Wavelet-Based Features From Biophysical Signals for Use in Characterizing Physiological Systems”;美国临时专利申请No.63/130,324,标题为“Method and System to Assess Disease Using Cycle Variability Analysis of Cardiac and Photoplethysmographic Signals”;美国临时专利申请No.63/235,971,于2021年8月23日提交,标题为“Methods and Systems for Engineering

photoplethysmographic Waveform Features for Use in Characterizing Physiological Systems”;美国临时专利申请No.63/235,974,于2021年8月23日提交,标题为“Methods and Systems for Engineering Conduction Deviation Features From Biophysical Signals for Use in Characterizing Physiological Systems”,律师案卷号为10321-056pv1,上述每一篇均特此通过引用全文并入本文。

[0151] 分类器输出计算(1234)。AE附加模块1214然后使用分类器模型(例如,机器学习的分类器模型)中计算的特征输出来生成一组模型分数。AE附加模块1214汇合构成模型集中的该组模型分数,在一些实施例中,构成模型的集合对分类器模型的输出进行平均,在LVEDP算法的示例中如等式2所示。

$$[0152] \quad \text{集合估计} = \frac{\text{模型}_1 + \text{模型}_2 + \dots + \text{模型}_n}{n} \quad (\text{等式 2})$$

[0153] 在一些实施例中,分类器模型可以包括基于以下文献中描述的ML技术开发的模型:题为“Discovering Novel Features to Use in Machine Learning Techniques, such as Machine Learning Techniques for Diagnosing Medical Conditions”的美国专利公开No.20190026430;或题为“Discovering Genomes to Use in Machine Learning Techniques”的美国专利公开No.20190026431,以上每一篇均通过引用整体并入本文。

[0154] 在LVEDP算法的示例中,十三(13)个机器学习分类器模型均使用计算出的特征输出进行计算。这13个分类器模型包括4个ElasticNet机器学习分类器模型[9]、4个RandomForestClassifier机器学习分类器模型[10]和5个极限梯度提升(XGB)分类器模型[11]。在一些实施例中,可以使用患者的元数据信息,例如年龄、性别、BMI值。集合估计的输出可以是连续分数。通过减去用于在门户网站内呈现的阈值,可以将分数移至零阈值。可以将阈值选择为敏感性和特异性之间的权衡。阈值可以在算法内定义并用作测试阳性(例如,“可能升高的LVEDP”)和测试阴性(例如,“不太可能升高的LVEDP”)状态的确定点。

[0155] 在一些实施例中,分析引擎或分析器可以将模型分数集与基于体重指数的调整或基于年龄或性别的调整融合。例如,分析引擎或分析器可以用具有 $\text{sigmoid}(x) = \frac{1}{1+e^{-x}}$ 形式的患者BMI的Sigmoid函数对模型估计进行平均。

[0156] 医师门户可视化(1236)。患者的报告可以包括所获取的患者数据和信号以及疾病分析结果的可视化1236。在一些实施例中,分析以报告中的多个视图呈现。在图12B所示的示例中,可视化1236包括分数汇总部分1240(示为“患者LVEDP分数汇总”部分1240)、阈值部分1242(示为“LVEDP阈值统计”部分1242)和频率分布部分1244(示为“频率分布”部分1208)。医疗保健提供者(例如医生)可以查看报告并对其进行解释,以提供疾病的诊断或制定治疗计划。

[0157] 如果特点患者的获取的信号数据集满足信号质量标准,则医疗保健门户可以列出患者的报告。如果可以进行信号分析,报告可能会表明特定于疾病的结果(例如LVEDP升高)可用。用于特定于疾病的分析的患者的估计分数(通过视觉元素118a、118b、118c示出)可以相对于建立的阈值来解释。

[0158] 在图12B的示例中所示的分数汇总部分1240中,患者的分数118a和相关联的阈值被叠加在双色调颜色条(例如,部分1240中所示)上,其中阈值位于条的中心,定义值“0”代表测试阳性和测试阴性之间的界限。阈值的左侧可以是浅色阴影的光并指示阴性测试结果

(例如,“不太可能升高的LVEDP”),而阈值的右侧可以是深色阴影以指示阳性测试结果(例如,“可能升高的LVEDP”)。

[0159] 阈值部分1242示出了阈值的报告的统计,其被提供给验证群体,所述验证群体定义用于患者分数(例如,118)的估计的敏感性和特异性。无论个体患者的分数(例如,118)如何,每次测试的阈值都是相同的,这意味着每个分数,无论是阳性还是阴性,都可以根据所提供的敏感性和特异性信息来准确解释。对于给定的特定于疾病的分析以及随着临床评价的更新,分数可能会发生变化。

[0160] 频率分布部分1244示出了两个验证群体中所有患者的分布(例如,(i)未升高的群体,指示假阳性估计的可能性,以及(ii)升高的群体,指示假阴性估计的可能性)。图表(1246、1248)呈现为平滑直方图,以提供用于相对于测试表现验证群体患者解释患者分数118(例如,118b、118c)的背景。

[0161] 频率分布部分1240包括:第一图表1246(示为“未升高的LVEDP群体”1246),其示出分数(118b),指示在不存在该疾病、病症或指征的验证群体的分布内不存在该疾病、病症或指征的可能性,以及第二图表1248(示为“升高的LVEDP群体”1248),其示出分数(118c),指示在存在该疾病、病症或指征的验证群体的分布内存在该疾病、病症或指征的可能性。在评估升高的LVDEP的示例中,第一图表1246示出了验证群体的非升高的LVEDP分布,其识别真阴性(TN)和假阳性(FP)区域。第二图表1248示出了识别假阴性(TN)和真阳性(FP)区域的验证群体的升高的LVEDP分布。

[0162] 频率分布部分1240还包括患者分数相对于验证群体组中的其他患者的解释文本(以百分比形式)。在此示例中,患者的LVEDP分数为-0.1208,该分数位于LVEDP阈值的左侧,表明患者“LVEDP不太可能升高”。

[0163] 该报告可以呈现在医疗保健门户(portal)中,例如由医生或医疗保健提供者在他们的左心衰竭指征的诊断中使用。在一些实施例中,指征包括疾病、医疗状况或其中任一者的指征的存在的概率或严重性分数。

[0164] 异常值评估和拒绝检测(1238)。在AE附加模块1214计算所述特征值输出之后(在过程1232中)并且在将它们应用到分类器模型之前(在过程1234中),AE附加模块1214在一些实施例中配置为执行特征值输出的异常值分析(过程1238中所示)。在一些实施例中,异常值分析评价过程1238执行机器学习的异常值检测模块(ODM),以通过参考从验证和训练数据生成的特征值识别和排除异常特征输出值来识别和排除异常采集的生物物理信号。异常值检测模块评估出现在孤立区域的稀疏簇内的异常值,这些孤立区域相对于其余观测值超出分布范围(out of distribution)。过程1238可以降低异常值信号被不适当地应用于分类器模型并产生供患者或医疗保健提供者查看的不准确评估的风险。异常值模块的准确性已使用保留(hold-out)验证集进行了验证,其中ODM能够以可接受的异常值检测率(ODR)泛化(generalization)来识别测试集中的所有标记异常值。

[0165] 虽然已经结合某些实施例和具体示例描述了方法和系统,但并不旨在将范围限制于所阐述的特定实施例,因为本文的实施例在所有方面都旨在是说明性的而不是限制性的。本文讨论的形态学心房除极特征可最终用于进行或协助医生或其他医疗保健提供者进行非侵入性诊断或确定其他疾病、医疗状况或其中任一者的指征的存在或不存在和/或严重程度,诸如例如,冠状动脉疾病、肺高血压和本文使用类似或其他开发方法描述的其他病

理。另外,示例性分析,包括形态学心房除极特征,可以用于诊断和治疗其他心脏相关的病理和指示症状以及神经相关的病理和指示症状,这样的评估可以应用于任何病理或指示状况的诊断和治疗(包括外科手术、微创和/或药物治疗),其中生物物理信号涉及活体任何相关系统。心脏背景的一个实例是CAD和本文公开的其他疾病、医疗状况或指示病症的诊断以及通过多种疗法单独或组合进行的治疗,例如在冠状动脉中放置支架、进行斑块切除术、血管成形术、药物治疗处方和/或运动处方、营养和其他生活方式改变等。可以诊断的其他心脏相关病理或指示症状包括例如心律失常、充血性心力衰竭、瓣膜衰竭、肺高血压(例如,肺动脉高压、左心疾病引起的肺高血压、肺部疾病引起的肺高血压、慢性血栓引起的肺高血压、以及其他疾病(例如血液或其他疾病)引起的肺高血压,以及其他心脏相关的病理、指示症状和/或疾病。可以诊断的神经相关疾病、病理或指示病症的非限制性实例包括例如癫痫、精神分裂症、帕金森病、阿尔茨海默病(和所有其他形式的痴呆)、自闭症谱系(包括阿斯伯格综合征)、注意力缺陷多动症障碍、亨廷顿病、肌肉营养不良、抑郁症、双向情感障碍、脑/脊髓肿瘤(恶性和良性)、运动障碍、认知障碍、言语障碍、各种精神病、脑/脊髓/神经损伤、慢性创伤性脑病、丛集性头痛、偏头痛、神经病(各种形式,包括周围神经病)、幻肢/疼痛、慢性疲劳综合症、急性和/或慢性疼痛(包括背痛、背部手术失败综合症等)、运动障碍、焦虑症、由感染或外来因素引起的指示症状(例如莱姆病、脑炎、狂犬病)、发作性睡病和其他睡眠障碍、创伤后应激障碍、与中风、动脉瘤、出血性损伤等相关的神经系统症状/影响、耳鸣和其他听力相关疾病/指示症状和视力相关疾病/指示症状。

[0166] 另外,本文描述的临床评价系统可以被配置为分析生物物理信号,例如心电图(ECG)、脑电图(EEG)、伽马同步、呼吸功能信号、脉搏血氧测定信号、灌注数据信号;准周期生物信号、胎儿ECG信号、血压信号;心脏磁场信号、心率信号等等。

[0167] 可以与本文披露的示例方法和系统一起使用的进一步的处理示例描述于:美国专利号:9,289,150;9,655,536;9,968,275;8,923,958;9,408,543;9,955,883;9,737,229;10,039,468;9,597,021;9,968,265;9,910,964;10,672,518;10,566,091;10,566,092;10,542,897;10,362,950;10,292,596;10,806,349;美国专利公开号:2020/0335217;2020/0229724;2019/0214137;2018/0249960;2019/0200893;2019/0384757;2020/0211713;2019/0365265;2020/0205739;2020/0205745;2019/0026430;2019/0026431;PCT公布号:W02017/033164;W02017/221221;W02019/130272;W02018/158749;W02019/077414;W02019/130273;W02019/244043;W02020/136569;W02019/234587;W02020/136570;W02020/136571;美国专利申请号16/831,264;16/831,380;17/132869;PCT申请号PCT/IB2020/052889;PCT/IB2020/052890,以上每一个均特此通过引用整体并入本文。

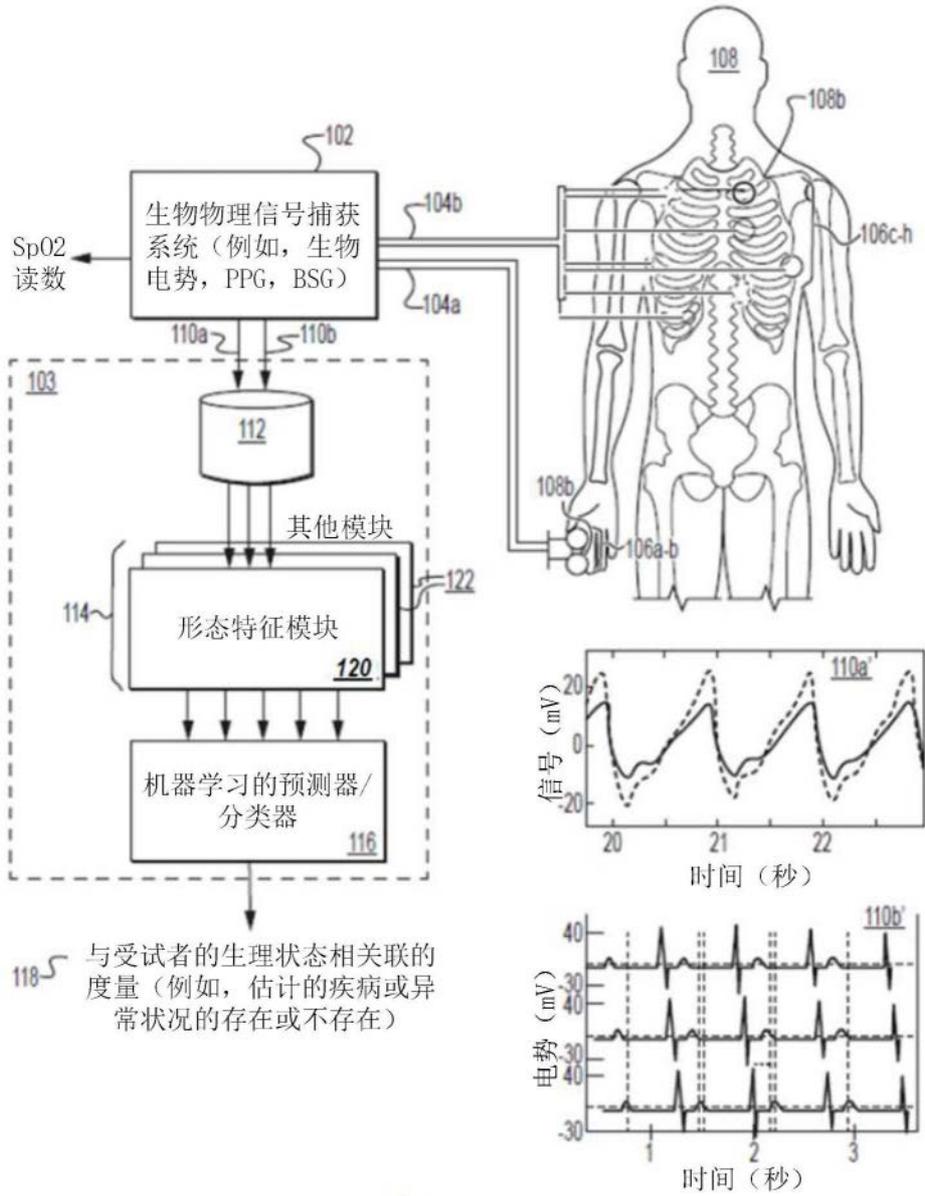


图1

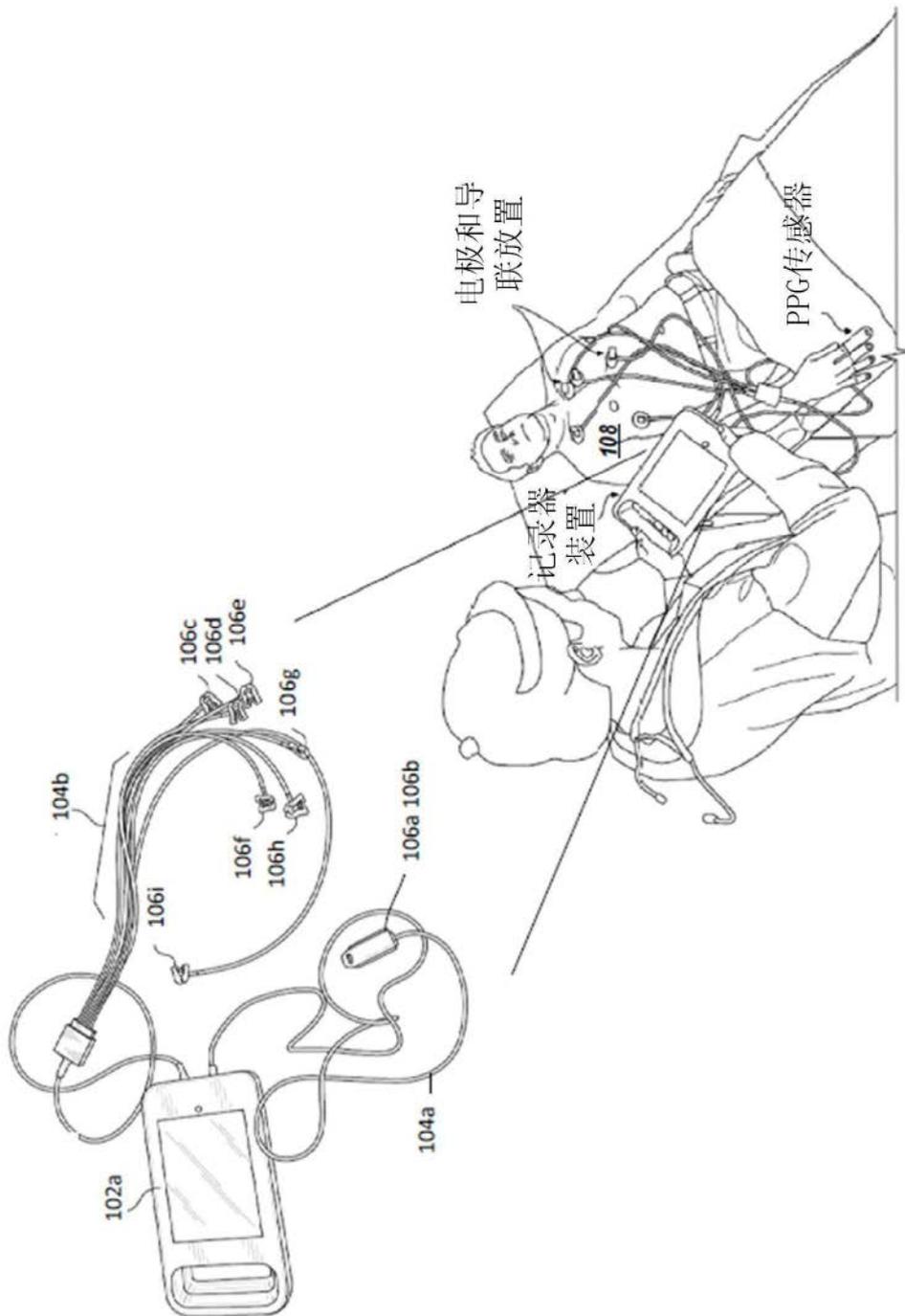


图2

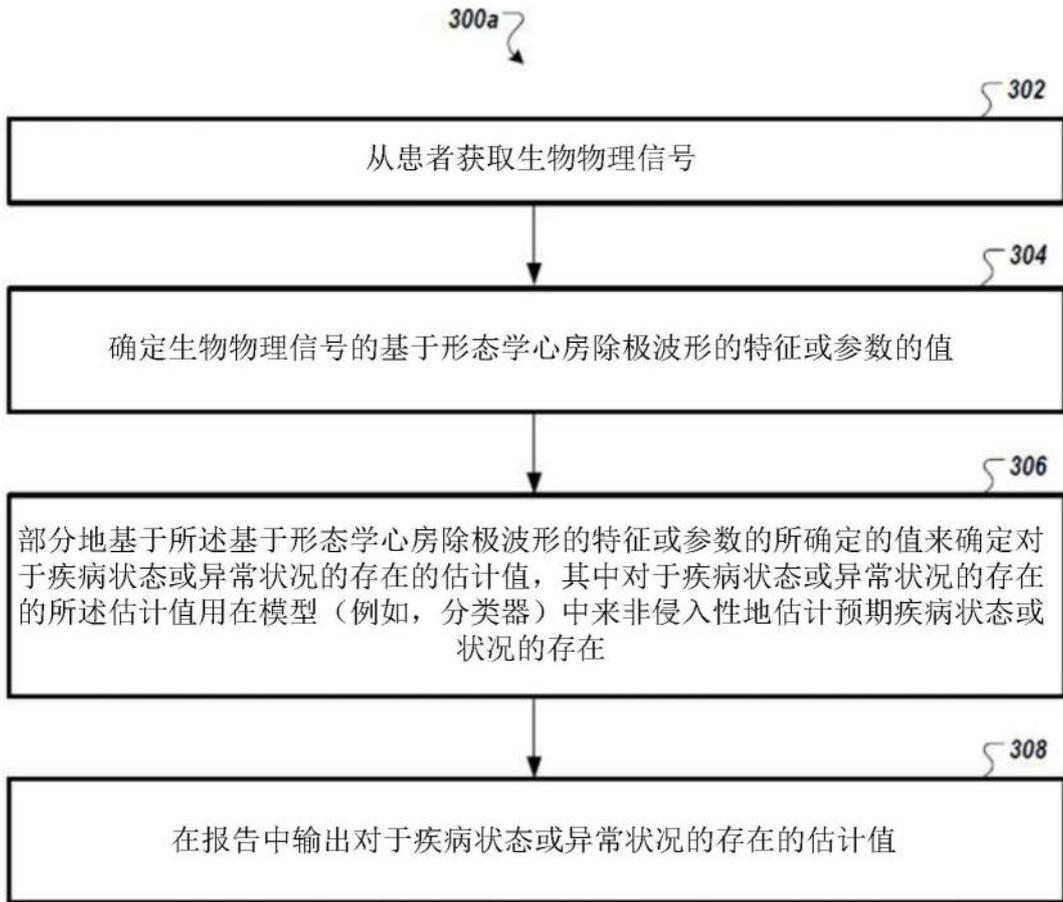


图3

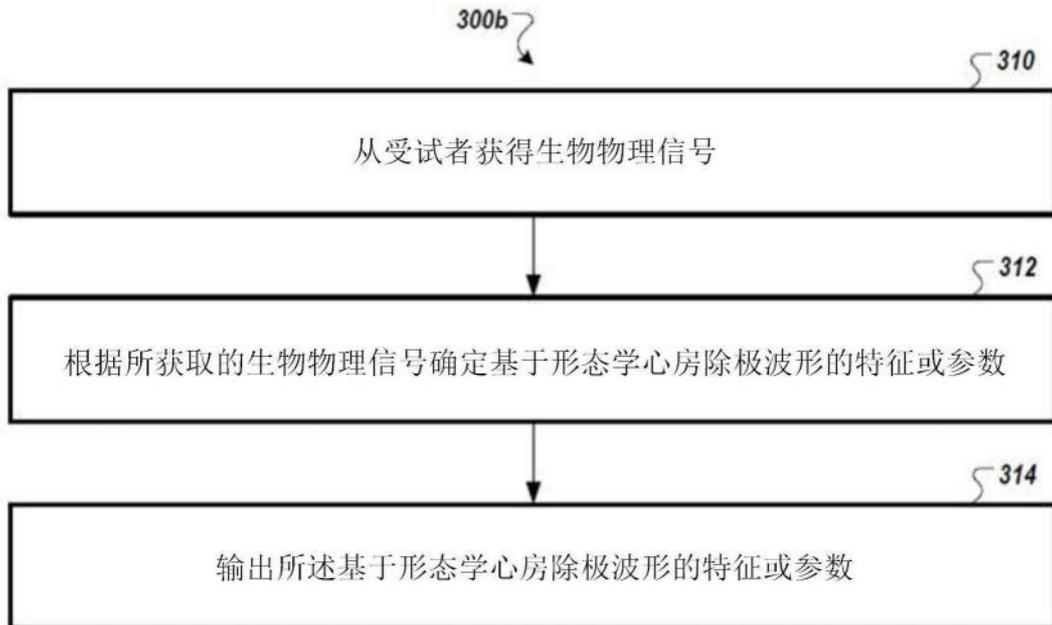


图4

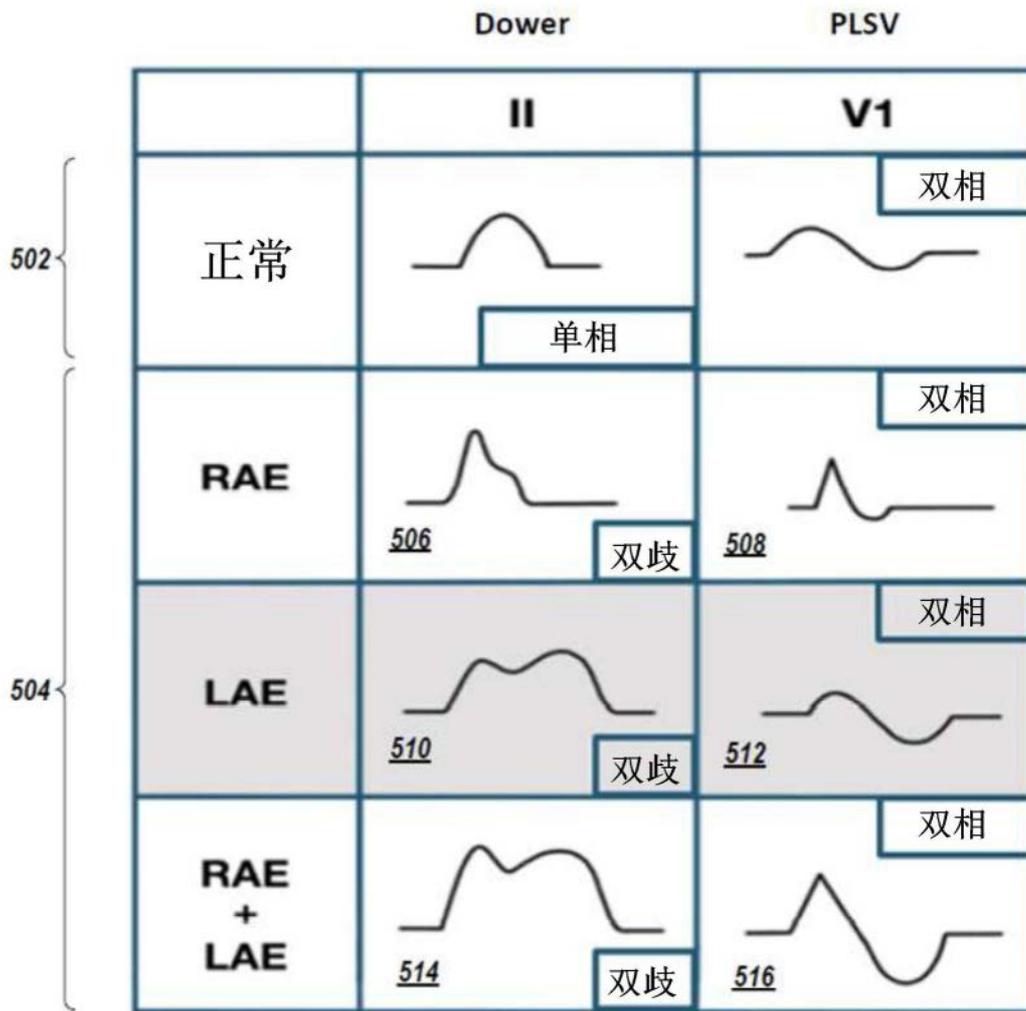


图5

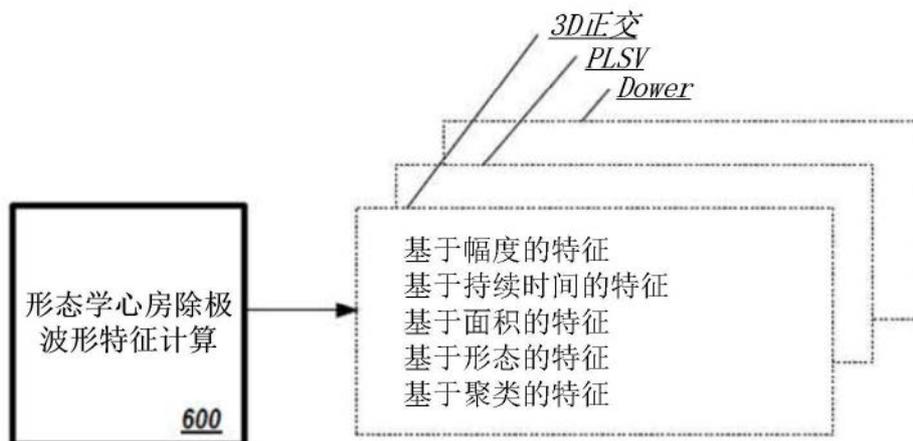


图6

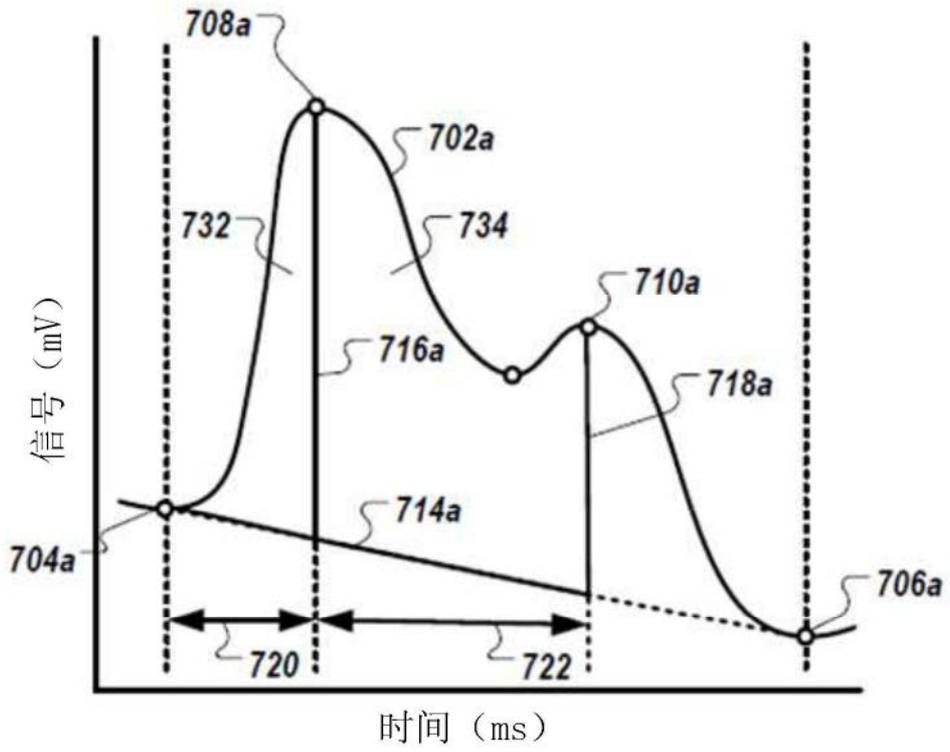


图7A

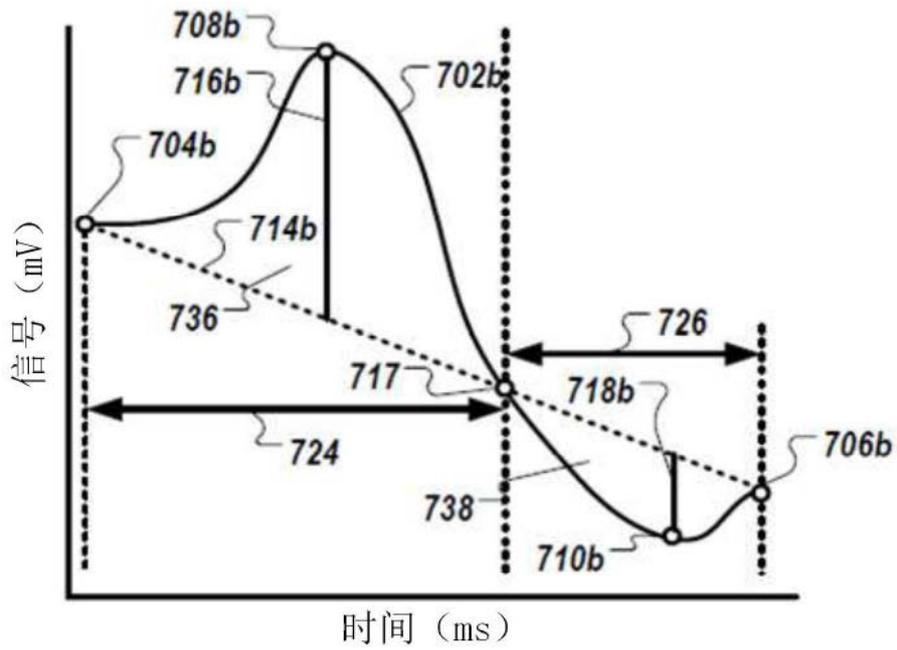


图7B

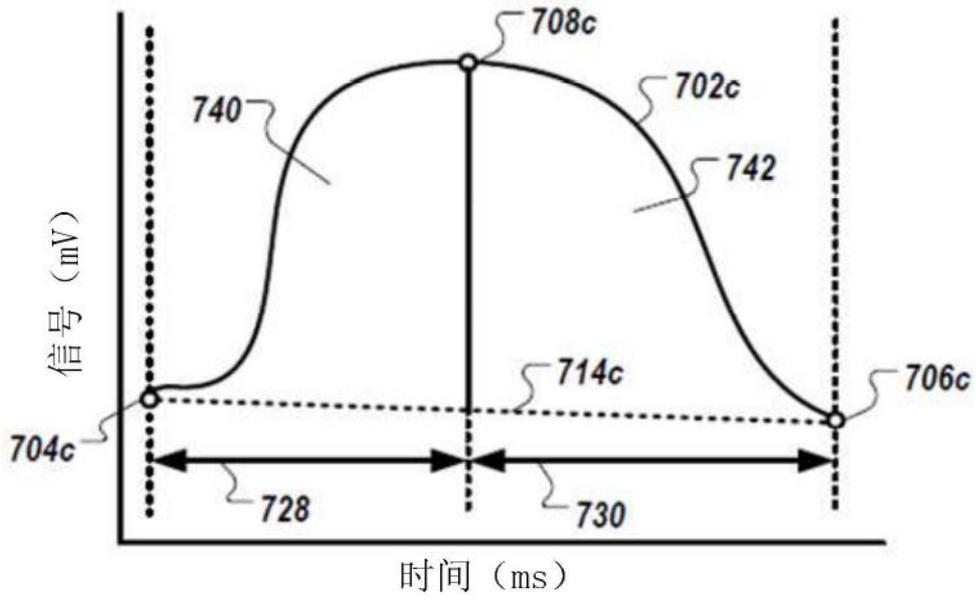


图7C

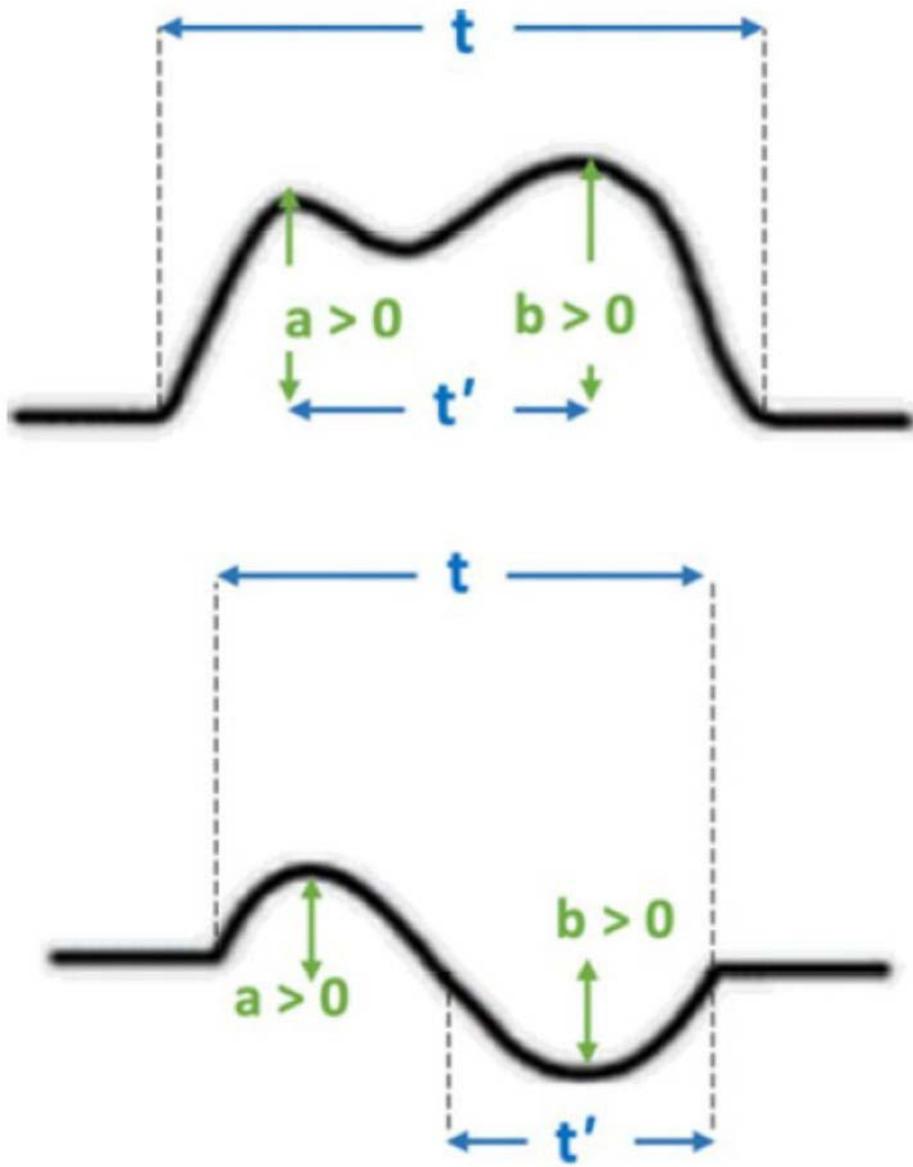


图8

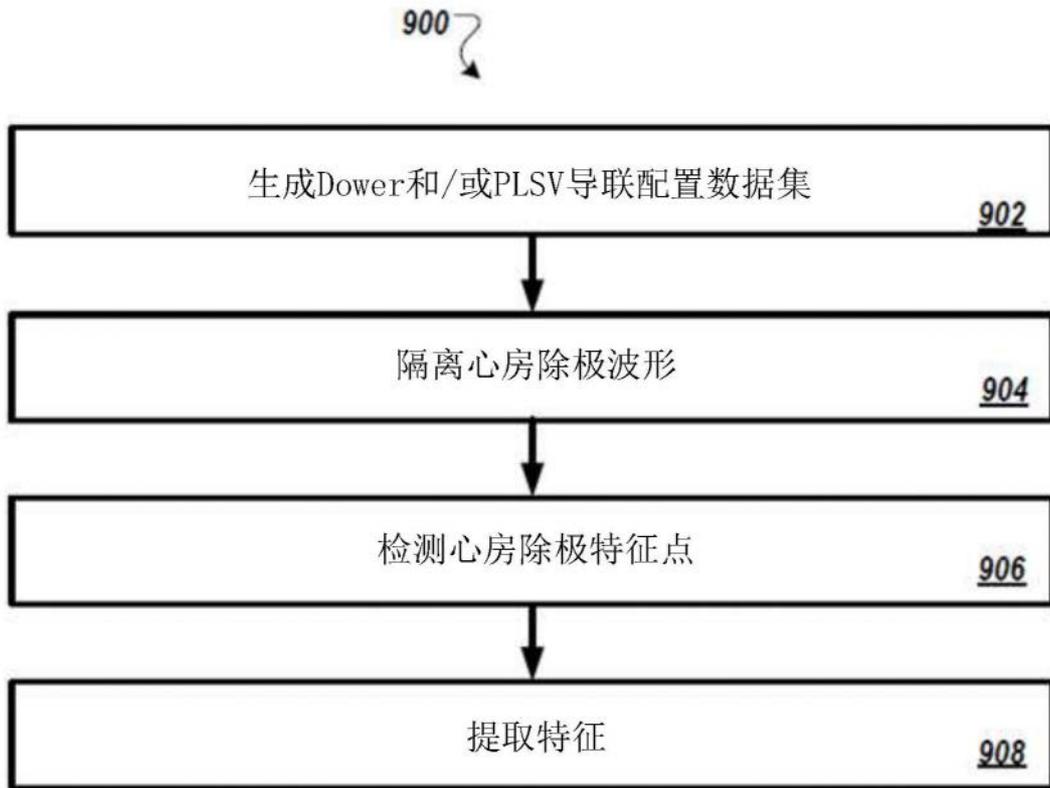


图9

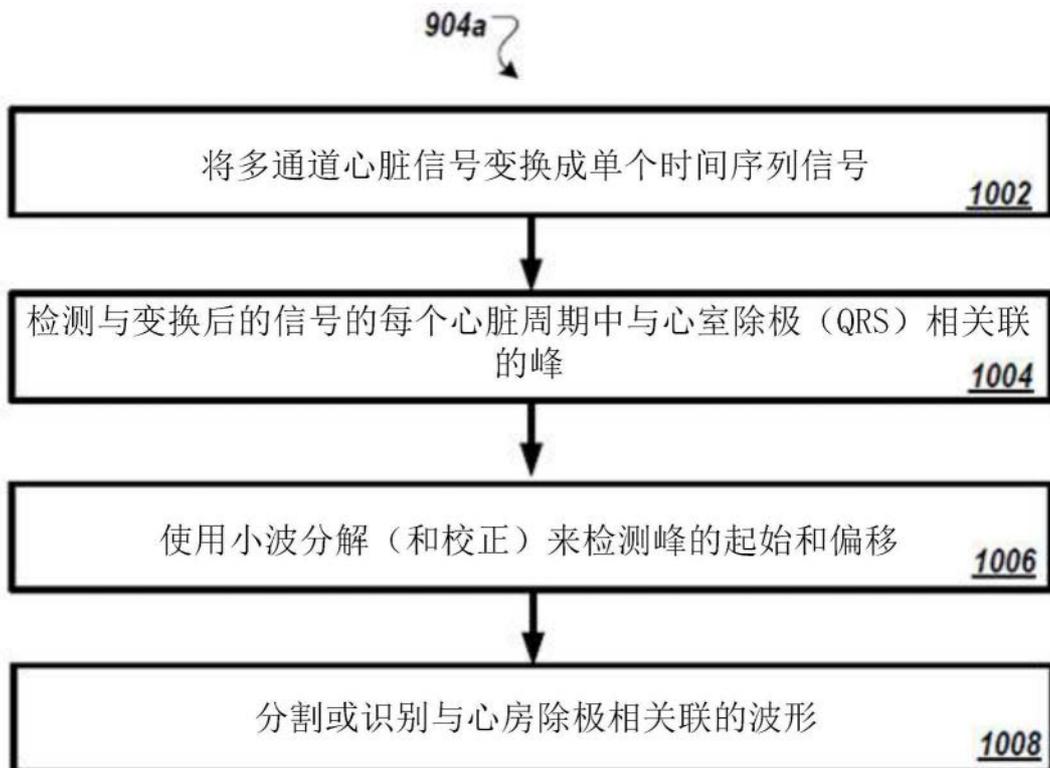


图10

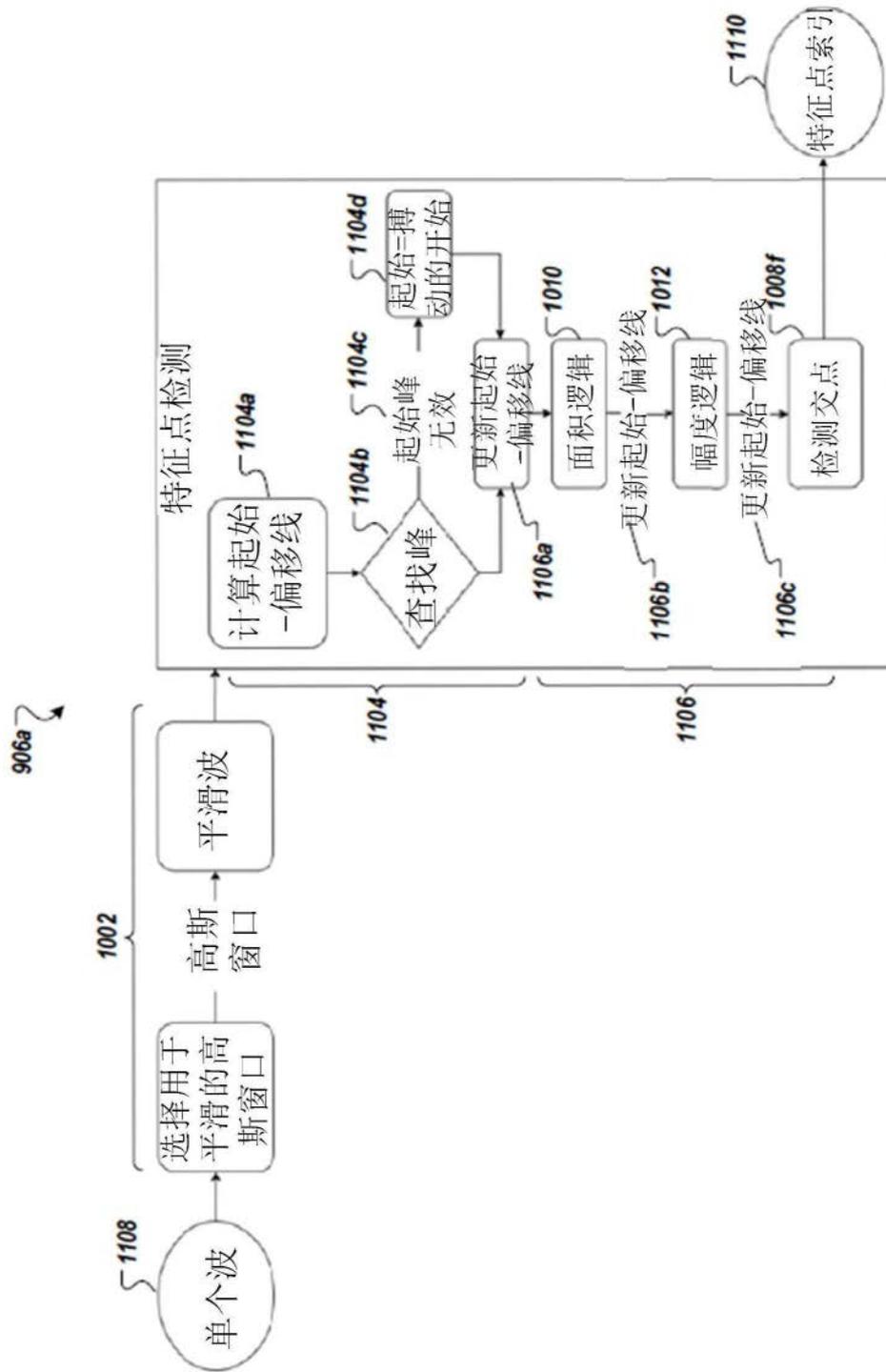


图11A

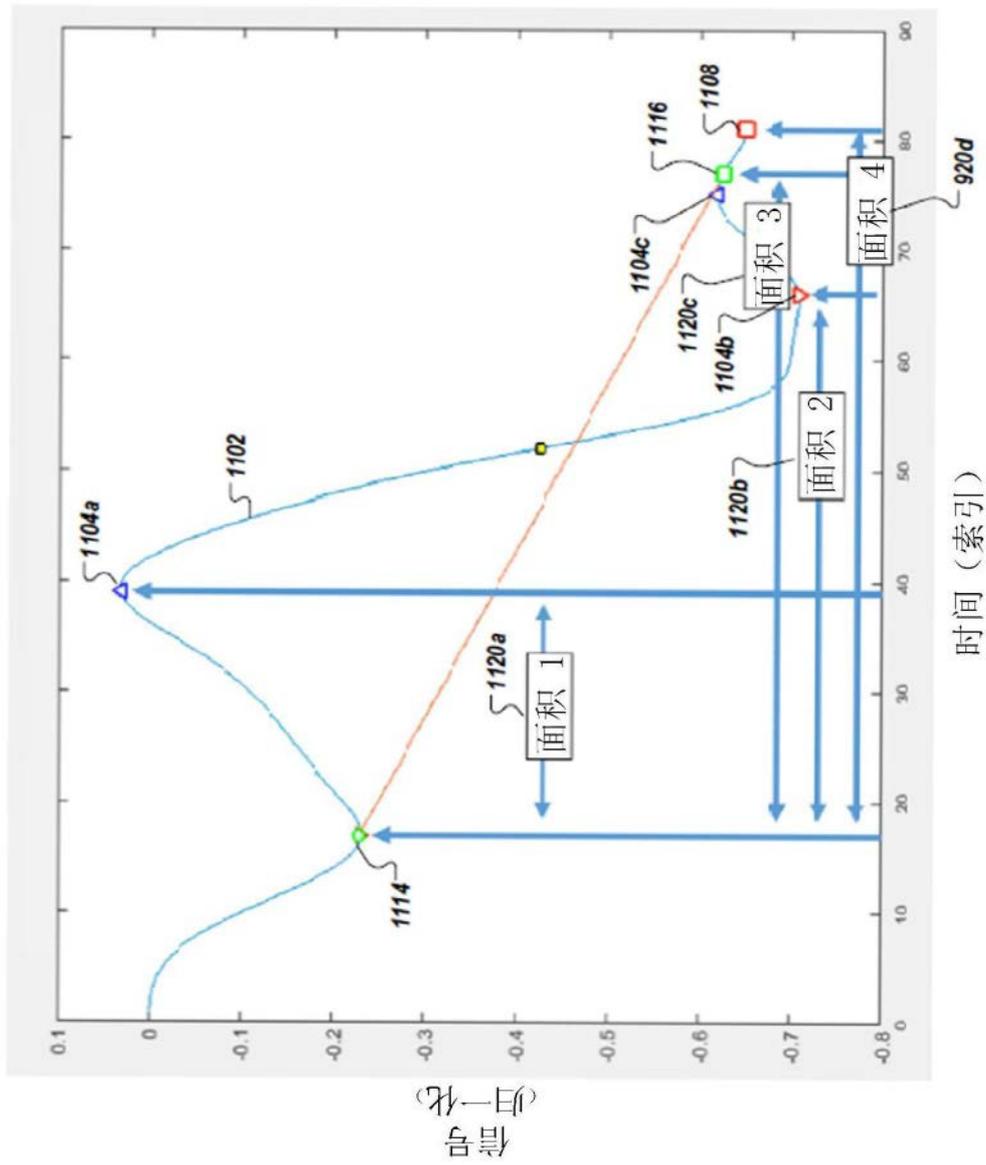


图11B

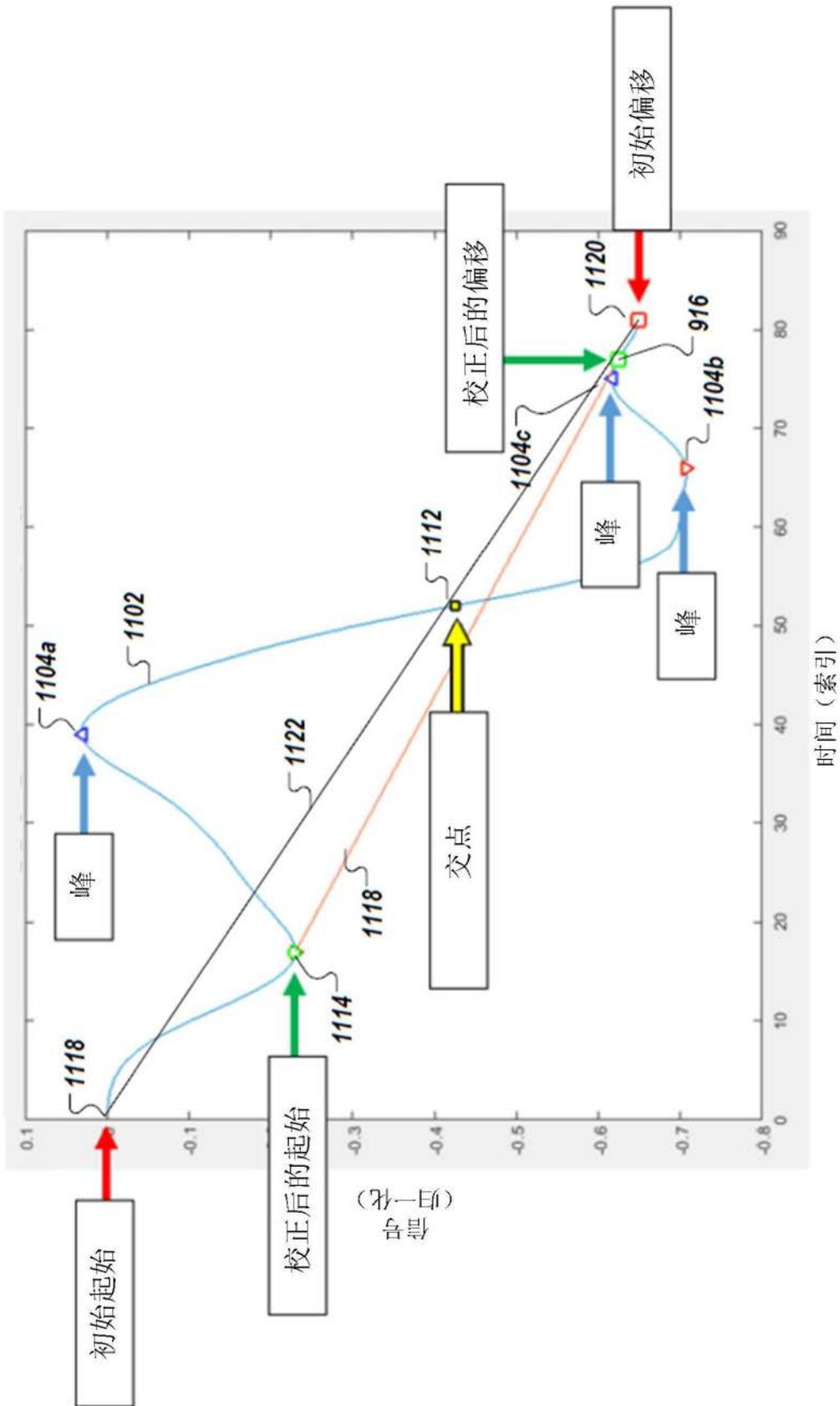


图11C

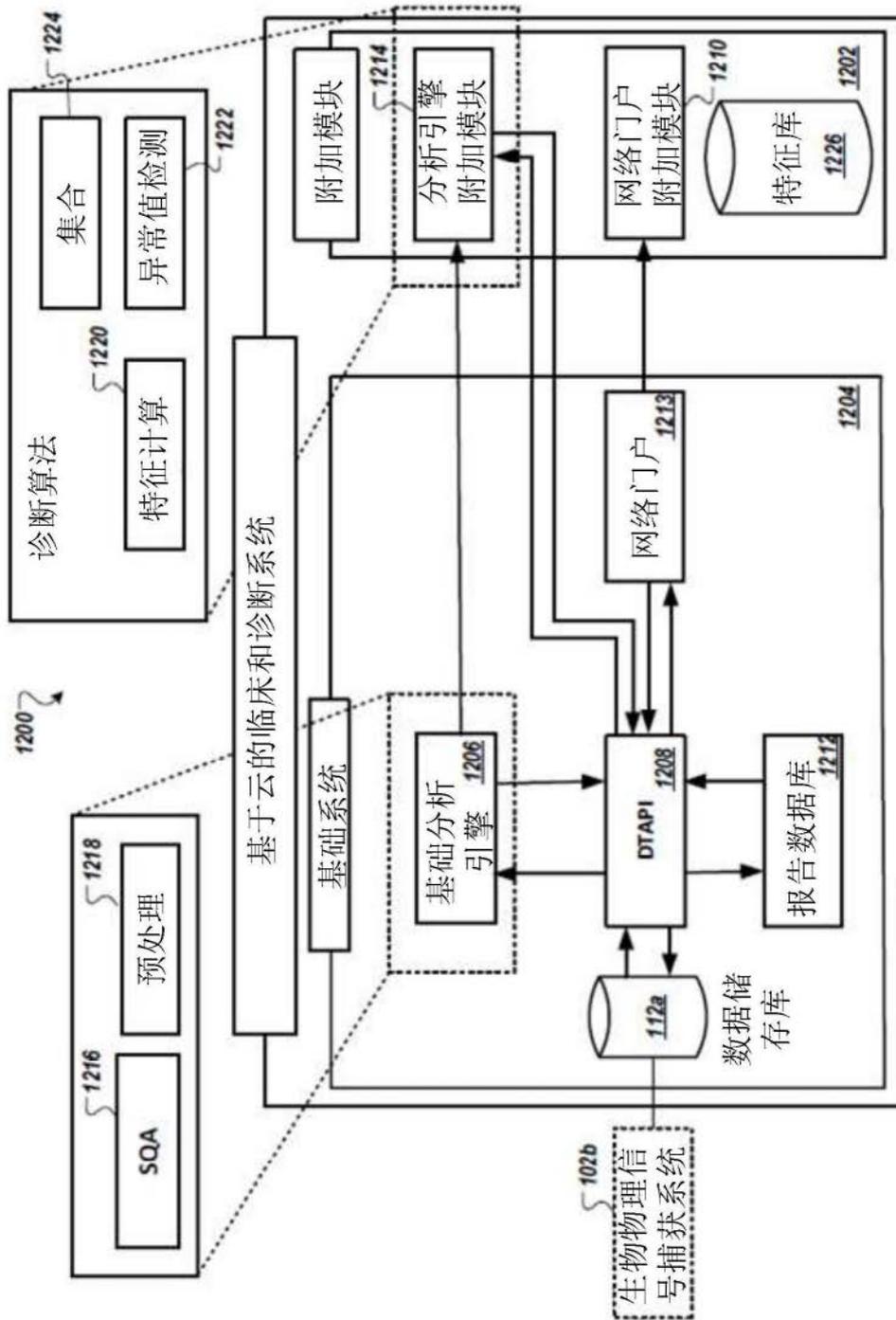


图12A

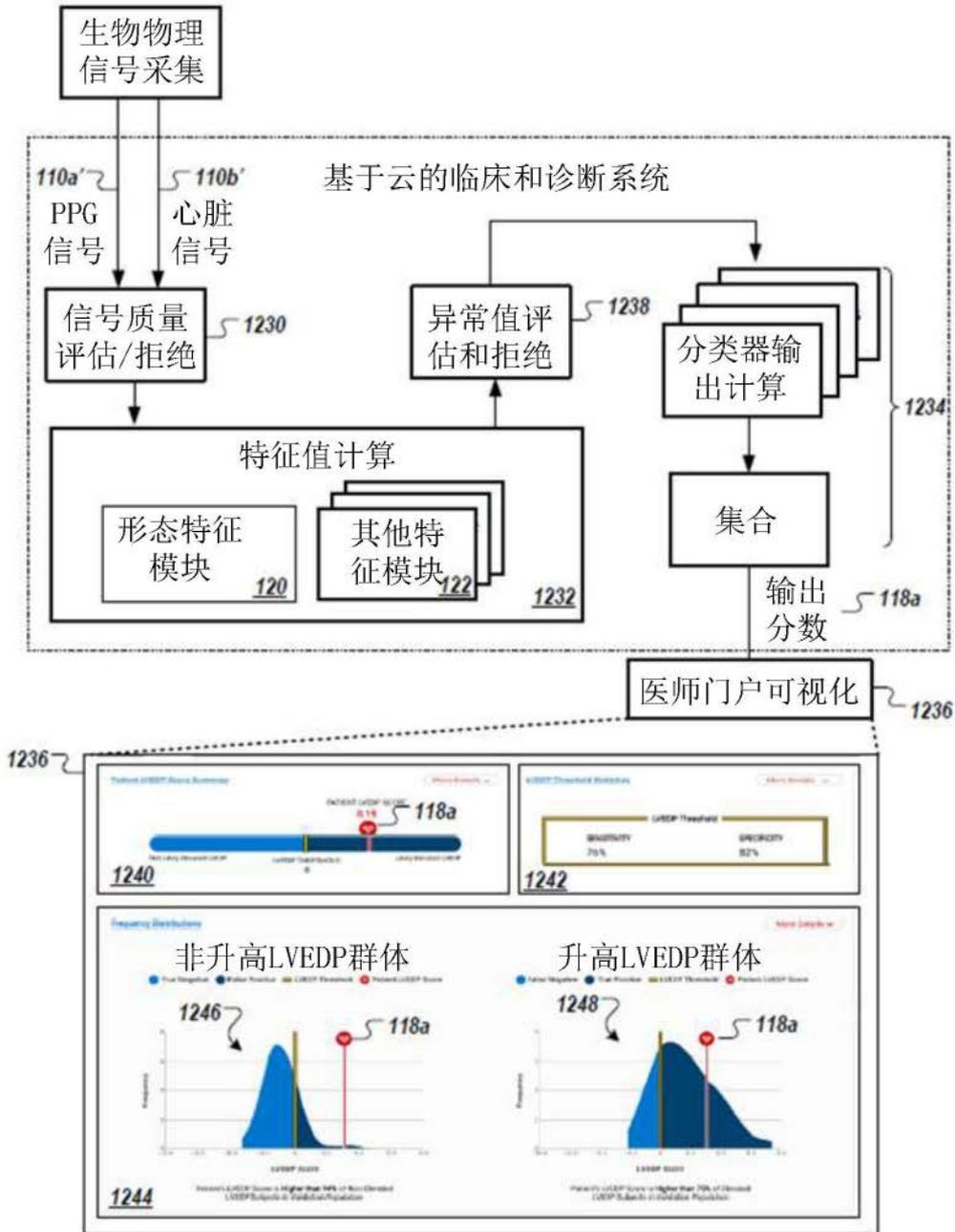


图12B