



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110433397 A

(43)申请公布日 2019.11.12

(21)申请号 201910767839.0

(22)申请日 2019.08.20

(71)申请人 国家康复辅具研究中心

地址 100176 北京市大兴区经济技术开发区荣华中路1号

(72)发明人 李增勇 平昊征 谢晖 徐功铖  
霍聪聪

(74)专利代理机构 北京金咨知识产权代理有限公司 11612

代理人 宋教花

(51)Int.Cl.

A61N 2/04(2006.01)

A61N 2/00(2006.01)

A61B 5/1455(2006.01)

A61B 5/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书11页 附图8页

(54)发明名称

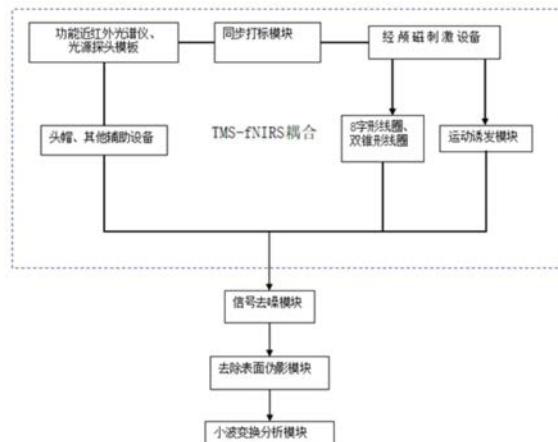
一种与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测方法及系统

(57)摘要

本发明涉及与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测方法及系统。系统包括：经颅磁刺激设备，用于磁刺激受试者的靶向脑区，以达到激活或抑制对应脑区功能的目的；功能近红外光谱仪，用于采集受试者的靶向脑区及其它有关功能连接的脑血氧信号；分析模块，用于分析以得到所述脑血氧信号的多频段的血氧信号，其中，包括同步打标模块，用于在经颅磁刺激(TMS)设备开始进行磁刺激时，在近红外的时域信号中同步标定该刺激时刻，使得在磁刺激开始时能够即时采集到血氧信号的变化。本发明对于研究TMS引起的脑紊乱和皮质变化提供了可行性方案，在经颅磁刺激对大脑不同区域的效果不能量化的前提下，该方法还可以客观的测量出经颅磁刺激对大脑不同区域的影响。

A

CN 110433397



CN

1. 一种与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统,包括:

经颅磁刺激设备,用于磁刺激受试者的靶向脑区,以达到激活或抑制对应脑区功能的目的;

功能近红外光谱仪,用于采集受试者的靶向脑区的脑血氧信号;以及

分析模块,用于分析并获得所述脑血氧信号的多频段的血氧信号;

其中,还包括同步打标模块,用于在经颅磁刺激设备开始进行磁刺激时,在近红外的时域信号中同步标定该刺激时刻,使得在磁刺激开始时能够即时采集到血氧信号的变化。

2. 根据权利要求1所述的与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统,其中,还包括信号去噪模块,用于去除所接收的来自功能近红外光谱仪的脑血氧信号中的伪影。

3. 根据权利要求1所述的与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统,其中,还包括生理噪声去除模块,用于去除所接收的来自功能近红外光谱仪的脑血氧信号中的生理噪声。

4. 根据权利要求1所述的与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统,其中,分析模块为小波变换分析模块,用于得到脑血氧信号的时间序列时域和频域上的小波变换结果以及六个特定波段内时域上的平均相位信息。

5. 根据权利要求1所述的与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统,其中,经颅磁刺激设备包括用于确定相关的运动功能区的运动诱发模块和用于刺激运动功能区的磁刺激线圈。

6. 根据权利要求1所述的与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统,其中,经颅磁刺激设备包括8字形线圈或双锥形线圈,线圈的内圈能够容纳近红外探头和小间距接收探头。

7. 一种与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测方法,包括以下步骤:

1) 提供经颅磁刺激线圈与近红外同步测量的布置模型;

2) 根据步骤1) 所获得的布置模型,将近红外探头布置就位并选择待刺激的靶脑区的运动功能区;

3) 测量靶脑区的运动功能区的运动阈值,并且在磁刺激运动功能区之后,再进一步确定运动阈值;

4) 根据所获得的运动阈值选择合适的经颅磁刺激强度。对靶向脑区进行磁刺激,同时采集大脑各脑区近红外血氧信号;以及

5) 对采集到的近红外血氧信号进行去噪处理和分析变换,以获得多频段近红外成像信号,

其中,还包括在经颅磁刺激开始时,在近红外的时域信号中同步打标近红外信号和磁刺激时间序列,以即时采集近红外血氧信号的变化。

8. 根据权利要求7所述的与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测方法,其中,将步骤4) 采集到的血氧信号采用移动标准偏差和样条插值方法检测和去除运动漂移,以进行血氧信号的去噪以提供信噪比。

9. 根据权利要求7所述的与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测方法,其中,将步骤4) 采集到的血氧信号采用小间距法去除头皮血氧伪影,以进行表面生理噪声的去除。

10. 根据权利要求7所述的与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测方法,其中,采用小波变换方法实现步骤5) 中的分析变换,用于得到脑血氧信号时间序列时域和频域上的小波变换结果以及六个特定波段内时域上的平均相位信息。

## 一种与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测方法及系统

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种基于近红外光谱和经颅磁刺激融合的动态脑功能检测方法及系统。

### 背景技术

[0002] 经颅磁刺激 (TMS) 是一种用于研究正常大脑功能和各种神经精神疾病的技术。可分为单脉冲sTMS、双脉冲dTMS以及重复性rTMS三种刺激模式。其中重复经颅磁刺激 (rTMS) 可在单个刺激周期内发出连续脉冲，用于神经和精神疾病的治疗。经颅磁刺激利用快速的交变电流诱导出时变的磁场，这些磁场不受阻碍的从线圈传递到大脑产生感应电场，使神经元去极化，当感应电流达到神经组织阈值时，所刺激的神经组织就会被兴奋。

[0003] 近红外光谱技术 (NIRS) 是利用生物组织在近红外波段 (700~900nm) 有较深的穿透性，通过测量组织中氧合血红蛋白 (HbO<sub>2</sub>) 和还原血红蛋白 (HHb) 的吸收谱的变化，来解算出目标组织中 (HbO<sub>2</sub>) 和 (HHb) 的相对浓度。根据神经血氧耦合理论，脑组织血氧浓度的改变，反映了神经活动的变化。此外，它具有非侵入性、成本低以及灵活便携等优点。因此，近红外光谱技术适合于评估脑皮层激活的动态监测，尤其在监测与行为相关的脑功能方面，它具有独特的优势。

[0004] TMS只有在刺激运动皮层时才会产生可快速观察和量化的行为变化。当某一特定肌肉群对应的运动皮层区域(如外展短肌)受到刺激时，对应的肌肉可以收缩和移动(例如，拇指的移动)，肌肉收缩程度可用肌电图 (EMG) 测量。但在治疗其他脑部疾病时，刺激脑区不同，大脑皮层的行为很难量化。为了更好地理解与TMS相关的大脑变化，研究人员使用了多种神经成像技术。功能性近红外成像技术因其具有实时性强、非侵入、不会产生电磁干扰、信噪比高等特点非常适合与经颅磁刺激技术相结合。

[0005] 经颅磁刺激与功能性近红外光谱结合是一种可靠的区域皮质脑激活和连接的测量方法，这对于研究TMS引起的脑紊乱和皮质变化提供了可行性方案，此外，在经颅磁刺激对大脑不同区域的效果不能量化的前提下，该方法还可以客观的测量出经颅磁刺激对大脑不同区域的影响。

[0006] TMS的刺激深度与激励的电流强度有关，中国专利201721229885.8将刺激线圈布置在近红外探头上，刺激线圈与头皮之间的距离过长 (15mm) 会导致所需的刺激强度增加，限制了对目标脑区刺激的聚焦性，还会对受试者造成更大的刺激甚至带来不必要的伤害。中国专利201810564890.7提出的在近红外发射探头处内置反射镜使光路改变90°，从而将探头高度降低至了5mm，但依旧没有完美解决在保证近红外探头接收到信号的前提下，TMS的刺激深度能够达到目标脑区的刺激部位。

[0007] 为了确保受试者在TMS-fNIRS实践过程中的安全，设备需要进行安全检查。所有的组件必须经过彻底的检查和测试，以确定在强交变磁场下不会存在额外危险的材料，如金属材料。经颅磁刺激设备需要在已经得到操作规范证书的医护人员使用。其他安全要求详见经颅磁刺激安全使用手册。

[0008] TMS-NIRS装置在操作过程中,fNIRS采集的信号会有伪影出现,主要包括以下几个方面:

[0009] 1. 虽然光的传输不受TMS脉冲的影响,但是用于测量近红外光的仪器可能容易受到电磁干扰,特别是近红外设备主机部分。

[0010] 2.TMS线圈在流经瞬态电流过程中会引起机械变形,会导致线圈的微小运动和振动。如果TMS线圈与近红外探头接触会导致近红外探头的微小位移,或者光纤探头对头皮的压力产生短暂变化。这些近红外接收探头的微小运动会导致近红外信号伪影。

[0011] 3.TMS线圈的机械变形会产生哒哒的响声,这是一种强烈的听觉刺激。

[0012] 4.在TMS进行刺激过程中也会导致磁刺激线圈下方的头皮与肌肉组织的体感刺激。在头皮和头骨表层组织、肌肉组织和神经中产生电流。因此,诱导的近红外吸收和散射的变化也可能发生在浅表组织中,包括浅表血流和氧合的变化。如果存在这种表面组织伪影,就不容易从皮层激活中分离出来,这对TMS和近红外光谱的结合提出了最大的挑战。

## 发明内容

[0013] 本发明的目的是提供一种基于近红外光谱和功能性近红外光谱结合的动态脑功能恢复、检测方法及装置,最终实现多频段的近红外成像信号,其能够克服上述现有技术的某种或某些问题。

[0014] 本发明的一个方面提供一种与经颅磁刺激结合的动态脑功能检测系统,包括:经颅磁刺激设备,用于磁刺激受试者的靶向脑区,以达到激活或抑制对应脑区功能的目的;功能近红外光谱仪,用于采集受试者的靶向脑区的脑血氧信号;以及分析模块,用于分析并获得所述脑血氧信号的多频段的血氧信号,其中,还包括同步打标模块,用于在经颅磁刺激设备开始进行磁刺激时,在近红外的时域信号中同步标定该刺激时刻,使得在磁刺激开始时能够即时采集到血氧信号的变化。

[0015] 在一个有利实施例中,与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统还包括信号去噪模块,用于去除所接收的来自功能近红外光谱仪的脑血氧信号中的伪影。

[0016] 在一个有利实施例中,与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统还包括生理噪声去除模块,用于去除所接收的来自功能近红外光谱仪的脑血氧信号中的生理噪声。

[0017] 在一个有利实施例中,与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统分析模块为小波变换分析模块,用于得到脑血氧信号的时间序列时域和频域上的小波变换结果以及六个特定波段内时域上的平均相位信息。

[0018] 在一个有利实施例中,与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统经颅磁刺激设备包括用于确定相关的运动功能区的运动诱发模块和用于刺激运动功能区的磁刺激线圈。

[0019] 在一个有利实施例中,与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统经颅磁刺激设备包括8字形线圈或双锥形线圈,线圈的内圈能够容纳近红外探头和小间距接收探头。

[0020] 本发明的另一方面还提供了一种与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测方法,包括以下步骤:1) 提供经颅磁刺激线圈与近红外同步测量的布置模型;2) 根据步骤1) 所获得的布置模型,将近红外探头布置就位并选择待刺激的靶脑区的运动功能区;3) 测量靶脑区的运动功能区的运动阈值,并且在磁刺激运动功能区之后,再进一步确定运动阈值;4) 根据所获得的运动阈值选择合适的经颅磁刺激强度,对靶向脑区进行经颅磁刺激,并采集近红外

血氧信号；以及5)对采集到的近红外血氧信号进行去噪处理和分析变换，以获得多频段近红外成像信号，其中，还包括在经颅磁刺激开始时，在近红外的时域信号中同步打标近红外信号和磁刺激时间序列，以即时采集近红外血氧信号的变化。

[0021] 在一个有利实施例中，将步骤4)采集到的血氧信号采用移动标准偏差和样条插值方法检测和去除运动漂移，以进行血氧信号的去噪以提供信噪比。

[0022] 在一个有利实施例中，将步骤4)采集到的血氧信号采用小间距法去除头皮血氧伪影，以进行表面生理噪声的去除。

[0023] 在一个有利实施例中，采用小波变换方法实现步骤5)中的分析变换，用于得到脑血氧信号时间序列时域和频域上的小波变换结果以及六个特定波段内时域上的平均相位信息。

[0024] 在一个有利实施例中，近红外主通道和小间距辅助通道之间的距离不超过15mm，并且在小间距辅助通道中使用光强衰减器。

[0025] 在一个有利实施例中，使用复数域的Molet小波对各个通道的氧合血红蛋白浓度相对变化信号进行连续小波变换，并提取变换后的氧合血红蛋白浓度相对变化信号的相位角矩阵。

[0026] 在一个有利实施例中，步骤5)包括首先将原始信号进行前向反向巴特沃斯带通滤波，对数据进行平滑，然后，进行使用复数域的Molet小波进行连续小波变换，并提取出信号的相位角矩阵，最后，使用自适应滤波方法在时频域上对信号的各个频率段有选择的进行自适应滤波，去除生理噪声干扰。

[0027] 本发明的大致步骤为：

[0028] 1. 理论分析得到经颅磁刺激线圈与近红外同步测量布置模型。

[0029] 2. 提供一套经颅磁刺激与功能性近红外成像同步实现的技术方案。

[0030] 3. 解决TMS-fNIRS同步实现装置在实现过程中的线圈振动问题。

[0031] 4. 实现功能性近红外信号采集与重复性经颅磁刺激时间序列的同步打标。

[0032] 5. 对近红外采集的信号进行滤波、去噪。

[0033] 6. 利用小间距测量的方法去除近红外信号头皮脑氧伪影。

[0034] 7. 实现TMS刺激下同步获取多频段近红外脑功能成像信号。

[0035] 为实现上述目的，本发明采取的技术方案为：

[0036] 根据本发明的一个方面，提供了一种经颅磁刺激与近红外功能成像同步实现的方法，该方法包括以下步骤：

[0037] 1) 理论分析得到经颅磁刺激线圈与近红外同步测量布置模型。

[0038] 2) 将步骤1得到的同步测量布置模型实现，采用国际脑电图10-20/10-10系统辅助定位法，标准探头间距为30mm，小间距探头距发射探头10mm，近红外探头布置点随刺激靶脑区不同自定义。

[0039] 3) 将步骤2)中的探头位置标定，佩戴好头帽，测得运动阈值(MT)，磁刺激线圈刺激运动功能区，借助运动诱发模块或肌电图诱发电位仪，确定同上肢远端相关的运动区，再进一步确定MT。

[0040] 4) 将步骤2)中得到的运动阈值发送到磁刺激设备，选择一种合适的经颅磁刺激方案。测试进行中确保安静、无噪声干扰，带好耳塞，覆盖黑色隔光布，检查磁刺激线圈是否与

近红外探头接触。选择好合适的磁刺激电流激励方案,刺激靶向脑区。在磁刺激开始时,同步打标近红外信号和磁刺激时间序列,采集到近红外血氧信号。

[0041] 5) 将步骤4) 采集到的血氧信号去噪,采用移动标准偏差和样条插值方法检测和去除运动漂移,小间距法去除头皮血氧伪影(表面生理噪声)。

[0042] 6) 将步骤5) 去噪后的血氧信号,利用小波变换的方法,得到多频段近红外成像信号。不同波段分别为:第I段:0.6-2.0Hz,来源于心率活动;第II段:0.145-0.6Hz,来源于呼吸作用;第III段:0.052-0.145Hz,来源于肌源性活动;第IV段,0.021-0.052Hz,来源于神经性活动;第V段,0.0095-0.021Hz,来源于与一氧化氮有关的内皮细胞代谢活动;第VI段,0.005-0.0095Hz,来源于与一氧化氮无关的内皮细胞代谢活动。

[0043] 根据本发明的另一个方面,提供了一种经颅磁刺激与近红外功能成像同步实现的装备,包括:功能近红外光谱仪和可调整的近红外光源探头模板(可以是覆盖全脑的),用于采集受试者脑血氧信号;经颅磁刺激设备和配套的8字形线圈、双锥形线圈,保证内圈可容纳近红外探头和小间距接收探头;运动诱发模块或肌电图诱发电位仪,确定同上肢远端相关的运动区。磁刺激线圈刺激运动功能区,测得运动阈值(MT);同步打标模块,在经颅磁刺激正式开始时,需要在近红外的时域信号中同步标定该刺激时刻,保证在近红外信号采集过程中,磁刺激开始时,即时采集到血氧信号的变化,这样可以方便用于比较经颅磁刺激对大脑激活的影响;信号去噪模块,针对所接收近红外信号的伪影问题,采用移动标准偏差和样条插值方法检测和去除运动漂移,再结合滑动平均和巴特沃斯滤波去噪方法,得到信噪比较高的脑血氧信号;去除表面生理噪声模块,利用小间距辅助通道测量头皮血氧信号,排除可能由经颅磁刺激带来的头皮血氧激活的影响,得到纯净的大脑皮层血氧信号。小波变换分析模块,用于得到所述脑血氧信号时间序列时域和频域上的小波变换结果以及六个特定波段内时域上的平均相位信息;可容纳近红外探头的头帽,可填充海绵以防振动,头帽内衬有薄层塑料层,夏季可通入空气,可有效减少近红外探头的抖动;其余辅助装备,包括隔音耳塞、黑色隔光布等。

[0044] 上述概述仅仅是为了说明书的目的,并不意图以任何方式进行限制。除上述描述的示意性的方面、实施方式和特征之外,通过参考附图和以下的详细描述,本发明进一步的方面、实施方式和特征将会是容易明白的。

## 附图说明

[0045] 在附图中,除非另外规定,否则贯穿多个附图相同的附图标记表示相同或相似的部件或元素。这些附图不一定是按照比例绘制的。应该理解,这些附图仅描绘了根据本发明公开的一些实施方式,而不应将其视为是对本发明范围的限制。

[0046] 图1为根据本发明的与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统的框图。

[0047] 图2a至2d示出了根据本发明的与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统中的红外探头在8字形磁刺激线圈中的分布的俯视图、立体图、前视图和右视图。

[0048] 图3a至3d示出了根据本发明的与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统中的红外探头在双锥形磁刺激线圈中的分布的俯视图、立体图、前视图和右视图。

[0049] 图4a至4c示出了图2a至2d中的8字形磁刺激线圈的俯视图、前视图和立体图。

[0050] 图5a至5c示出了图3a至3d中的双锥形磁刺激线圈的俯视图、立体图和前视图。

- [0051] 图6示出了同步经颅磁刺激与近红外同步时域信号的打标方法示意图。
- [0052] 图7示出了检测和去除运动伪影的算法的流程图。
- [0053] 图8a和8b示出了血氧信号的预处理和处理后的示意图。
- [0054] 图9示出了小波变换中的每一波段的生理信息和指标的示意图。
- [0055] 图10为经过小波变换处理后得到的多频段的血氧时频信号。
- [0056] 图11为多频段的脑区激活图。
- [0057] 图12a至12d为在右侧M1区施加高频磁刺激(5HZ)时,不同时间段内大脑区域的激活图,其中图12a为静息态信号;图12b为刺激实时信号,图12c为刺激后即时信号,图12d为刺激后30min信号。
- [0058] 图13a和13b为在右侧M1区施加低频磁刺激(1HZ)时,不同时间段内大脑区域激活图,其中图13a为刺激实时信号,图13b为刺激后即时信号。

### 具体实施方式

[0059] 在下文中,仅简单地描述了某些示例性实施例。正如本领域技术人员可认识到的那样,在不脱离本发明的精神或范围的情况下,可通过各种不同方式修改所描述的实施例。因此,附图和描述被认为本质上是示例性的而非限制性的。

[0060] 以下通过附图详细地描述根据本发明的与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测方法及系统。

[0061] 图1为根据本发明的与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统的框图。

[0062] 该与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统包括经颅磁刺激设备,用于磁刺激受试者的靶向脑区,以达到激活或抑制对应脑区功能的目的。功能近红外光谱仪,用于采集受试者的靶向脑区及其它有关功能连接的脑血氧信号;以及分析模块,用于分析以得到所述脑血氧信号的多频段的血氧视频信号。该与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测系统还包括:同步打标模块,用于在经颅磁刺激设备开始进行磁刺激时,在近红外的时域信号中同步标定该刺激时刻,使得在磁刺激开始时能够即时采集到血氧信号的变化;信号去噪模块,用于去除所接收的来自功能近红外光谱仪的脑血氧信号中的伪影;去除表面伪影模块(表面生理噪声去除模块),用于去除所接收的来自功能近红外光谱仪的脑血氧信号中的生理噪声;以及头帽和其他辅助设备。

[0063] 分析模块为小波变换分析模块,用于得到脑血氧信号的时间序列时域和频域上的小波变换结果以及六个特定波段内时域上的平均相位信息。

[0064] 经颅磁刺激设备包括配套的8字形线圈或双锥形线圈,保证线圈的内圈能够容纳近红外探头和小间距接收探头。经颅磁刺激设备还包括运动诱发模块,以诱发脑区的运动。

[0065] 功能近红外光谱仪和可调整的近红外光源探头模板(可以是覆盖全脑的),用于采集受试者脑血氧信号。

[0066] 运动诱发模块或肌电图诱发电位仪,确定同上肢远端相关的运动区。磁刺激线圈刺激运动功能区,测得运动阈值(MT)。

[0067] 在经颅磁刺激正式开始时,同步打标模块在近红外的时域信号中同步标定该刺激时刻。保证在近红外信号采集过程中,磁刺激开始时,即时采集到血氧信号的变化。这样可以方便用于比较经颅磁刺激对大脑激活的影响。

[0068] 针对所接收近红外信号的伪影问题,信号去噪模块采用移动标准偏差和样条插值方法检测和去除运动漂移,再结合滑动平均和巴特沃斯滤波去噪方法,得到信噪比较高的脑血氧信号。

[0069] 去除表面生理噪声模块利用小间距辅助通道测量头皮血氧信号,排除可能由经颅磁刺激带来的头皮血氧激活的影响,得到纯净的大脑皮层血氧信号。

[0070] 可容纳近红外探头的头帽,可填充海绵以防振动,头帽内衬有薄层塑料层,夏季可通入空气,可有效减少近红外探头的抖动。

[0071] 其余辅助装备还包括隔音耳塞、黑色隔光布等。

#### [0072] 分析模型

[0073] 经颅磁刺激线圈的刺激深度与聚焦性成反比,且随着线圈的内径增大,刺激深度与聚焦面积都会增大。根据文献调研及Maxwell电磁仿真软件分析,在保证刺激到目标脑区的前提下,确定了经颅磁刺激线圈与近红外同步测量布置模型。选用图2a至2d所示的8字形磁刺激线圈,其聚焦性好,便于制作和商业化生产,同时为保证更深层刺激另选用了图3a至3d所示的双锥形线圈。

[0074] 近红外接收探头21和发射探头22布置在磁刺激线圈11、11' 的内部,每个探头中心距离为30mm,小间距探头23距发射探头22为15mm。探头边缘位置与磁刺激线圈留有间隙,以防磁刺激线圈振动带动近红外探头造成信号干扰。头帽内衬有薄层塑料层,夏季可通入空气,可有效降低近红外探头的抖动。

[0075] 以下参照图4a至4c和图5a至5c说明磁刺激线圈的尺寸。

[0076] TMS磁头选用8字形线圈(图4a至4c)、双锥形线圈(图5a至5c)两种。(由两个共面通有相反方向电流的圆形线圈组成)。

[0077] 8字形线圈尺寸为:内径D2:90mm;外径D1:130mm;框架厚度:20mm;总长L:240mm,保证内圈可容纳近红外探头布置,红外探头的直径d均为20mm。

[0078] 双锥形线圈尺寸为:内径D2':90mm;外径D1':130mm;框架厚度:20mm;夹角a:120°;总长L':200mm,保证内圈可容纳近红外探头布置。

[0079] 该装置可以应用到探究TMS对大脑功能激活的治疗效果的评估,也可以用来探究在任务状态下,TMS对脑功能区的神经活动影响。

[0080] 近红外探头布置:采用国际脑电图10-20/10-10系统辅助定位法,标准探头间距为30mm,小间距探头距发射探头10mm,近红外探头布置点随刺激靶脑区不同自定义;刺激类型:单脉冲刺激、重复脉冲刺激、重复脉冲模式化刺激;阈值类型:静息运动阈值;刺激强度:选用80%运动阈值;刺激频率:0.1-100HZ;计划刺激部位:初级运动皮层、运动前区、背侧注意网络的小脑节点、楔前叶。

[0081] 1. 测试开始前应先进行安全检查,确保被试者安全、设备安全。

[0082] 2. 佩戴头帽,测得运动阈值(MT),磁刺激线圈刺激运动功能区,借助运动诱发模块或肌电图诱发电位仪,确定同上肢远端相关的运动区,再进一步确定MT。

[0083] 3. 根据国际脑电图10-20/10-10系统辅助定位法,标定刺激脑区,分配好近红外探头与小间距接收探头,确保可采集到靶向脑区的血氧信号。

[0084] 4. 带好耳塞,覆盖黑色隔光布,检查磁刺激线圈是否与近红外探头接触。

[0085] 5. 选择好合适的磁刺激电流激励方案,在磁刺激开始时,同步打标近红外信号和

磁刺激时间序列。

[0086] 6. 测试进行中确保安静、无噪声干扰。

[0087] 7. 对采集到的血氧信号进行去噪,去基线漂移,小间距法去除头皮血氧伪影。

[0088] 8. 利用小波变换的方法,得到多频段近红外成像信号。

[0089] 去振动伪影

[0090] 首先,近红外设备选用便携式主机,全金属外壳,置地并接地线,防止磁刺激线圈对近红外主机造成影响。其次,采用这种构型可避免近红外探头与经颅磁刺激线圈的直接接触,近红外探头与磁刺激线圈之间可填有海绵,有效降低了噪声与伪影的增加。另外,头脑配有隔音耳塞,尽量避免磁刺激线圈的声音刺激激活听觉神经,在试验过程中配有伪刺激对照组,即磁刺激线圈垂直于头皮进行刺激,排除声音刺激对大脑脑区激活的影响。

[0091] 同步打标功能

[0092] 在经颅磁刺激正式开始时,需要在近红外的时域信号中同步标定该刺激时刻。保证在近红外信号采集过程中,磁刺激开始时,即时采集到血氧信号的变化。这样可以方便用于比较经颅磁刺激对大脑激活的影响。

[0093] 出于安全考虑,磁刺激命令开始后,经颅磁刺激的第一次电流激励需要延迟五秒才会发出。假设从电流激励所产生变化的磁场在大脑中感应电场的时间可以忽略不计。这时想要在近红外时域信号同步记录到经颅磁刺激的时间点,就需要对近红外时域信号的打标方法重新设计。

[0094] 同步打标模块实现了采集信号数据与精确的时间信息同步组帧,给近红外时域信号匹配上了精确的时间标签,使得后续信号处理模块的设计更加灵活,也给数据的时间精度提供了可靠的保障。

[0095] 串口通讯交换数据的方法已广为使用,但在为了提高数据传输速率,保证同步采集信号的实时性,同步打标模块选用了并行通讯的方法。

[0096] 如图6所示,在经颅磁刺激的第一次电流激励时,即“1”位置时,经颅磁刺激设备通过并行接口向外传出TTL高电平,等价于逻辑“是”。传出的TTL高电平信号发送至打标盒,将高电平信号寄存转换,通过COM口输出信号到近红外设备,近红外设备响应会则在时域采集信号上做好时间标签,如图所示。这样就可以实现在采集数据序列匹配到精确地时间标签。

[0097] 信号去噪

[0098] 功能性近红外成像在实现非侵入性地测量人脑中的血液动力学变化的同时却非常敏感,被测对象头部或身体的移动很可能导致运动伪影(Movement Artifacts, MA)的出现,尤其是TMS电流激励时会导致面部轻微抽搐。这些MA会导致光电极和头皮解偶联,从而导致信号出现高频尖峰或基线移位,严重影响所测信号的质量以及相对应的分析结果。

[0099] 针对所接收近红外信号的伪影问题,采用移动标准偏差和样条插值方法检测和去除运动漂移,并利用MATLAB编程实现,可调整参数适应不同的伪影类型。

[0100] 图7示出了检测和去除MA算法的流程图。

[0101] 该方法基于MATLAB编程的算法如下:

[0102] 移动标准偏差的计算。计算离散时间序列 $x(t) = \{x(t_i)\}$ ,  $t_i = i \Delta t$ ,  $i = 1, 2, \dots, N$ 的移动标准差序列 $s(t)$ , 其中 $\Delta t$ 是采样间隔,N是采样点的数量。计算移动标准差的公式如下:

$$[0103] \quad s(t) = \frac{1}{2k+1} \left[ \sum_{j=-k}^k x^2(t+j) - \frac{1}{2k+1} \left( \sum_{j=-k}^k x(t+j) \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}},$$

[0104] 其中,  $t=k+1, k+2, \dots, N-k$ ,  $N$  为时间序列  $x(t)$  的长度,  $W=2k+1$  为移动窗口的长度;

[0105] (1) 检测MA的起点和终点。将相应采样点的索引存储在向量  $\xi(n) = \{\xi(n_i)\}$  中, 其中  $i=1, 2, \dots, M$ ,  $M$  是检测到的MA的数量的两倍。此步骤中, 通过使用人为指定的阈值  $T$  来处理移动标准偏差时间序列  $s(t)$ , 即认为  $s(t)$  大于  $T$  的部分为包含伪影的部分。所有  $s(t)$  小于  $T$  的值都设为0, 这样  $s(t)$  中剩余的非零值就对应于MA的一部分  $x(t)$ 。通过调整参数  $T$  和  $W$ , 我们可以针对某个NIRS信号中出现的特定MA成分进行特定的检测和去除;

[0106] (2) 时间序列的分割。将  $x(t)$  分割成具有MA的部分 ( $x_{MA}(t)$ ) 和无MA的部分 ( $x_{ok}(t)$ ), 其中  $x_{MA}(t) = \{x_{MA,k}(t)\}$ ,  $k=1, 2, \dots, L$ ,  $L=M/2$  是存储在  $x_{MA}(t)$  中的信号段的总数,  $x_{ok}(t) = \{x_{ok,k'}(t)\}$ ,  $k'=1, 2, \dots, L'$ ,  $L'$  是存储在  $x_{ok}(t)$  中的信号段的总数。如果第一个段不包含MA, 而最后一个段包含MA, 则  $x(t)$  可以表示为:

[0107]  $x(t) = \{x_{ok,1}(t), x_{MA,1}(t), x_{ok,2}(t), x_{MA,2}(t), \dots, x_{ok,L'}(t), x_{MA,L}(t)\};$

[0108] (3) 样条插值。对  $x_{MA}(t)$  中存储的每个具有MA的信号段进行样条插值处理。样条插值的主要优点在于能够避免龙格现象(插值次数高而偏离原函数)的出现, 而且比多项式插值更稳定。直接使用MATLAB中的三次样条插值命令 `csaps` 进行插值, 通过调整范围为 [0, 1] 的插值参数  $p$  来指定插值精度。

[0109] (4) 样条插值函数的减法运算。将  $x_{MA}(t)$  中的每个第  $k$  信号段减去其样条插值函数  $x_{S,k}(t)$ , 获得经过去噪的信号段  $x_{D,k}(t)$ 。则得到的新信号  $x'(t)$  可表示为:

[0110]  $x'(t) = \{x_{ok,1}(t), x_{D,1}(t), x_{ok,2}(t), x_{D,2}(t), \dots, x_{ok,L'}(t), x_{D,L}(t)\};$

[0111] (5) 整个时间序列的重组。通过平移重新连接所有信号段, 重组整个脑血氧信号序列, 获得去除MA的信号  $y(t)$ 。第五步中, 包含MA的信号段  $x_{MA,k}(t)$  减去其样条插值函数之后得到了  $x_{D,k}(t)$ , 改变了每一段信号的基线水平, 因此需要通过校正算法来平移信号段数据以确保最终得到的是连续的信号。后一段的具体的平移量  $v_m$  取决于前一段和自身的数据长度, 并根据适应于不同数据长度情况的经验公式得出。这样, 最终得到总长度为  $N$  的序列  $y(t)$ , 即为原始脑血氧信号  $x(t)$  的降噪序列, 可表示为:

[0112]  $y(t) = \{x_{ok,1}(t), x_{D,1}(t) + v_1, x_{ok,2}(t) + v_2, \dots, x_{ok,L'}(t) + v_{L+L'-2}, x_{D,L}(t) + v_{L+L'-1}\}.$

[0113] 上述利用移动标准差和样条差值去除MA的方法, 能够有效去除由于受试者头部晃动或身体运动引起的运动漂移, 但对于去除漏光等一些偶然情况导致信号突然出现的尖峰却是不适用的。结合滑动平均和巴特沃斯滤波去噪方法, 得到了信噪比较高的脑血氧信号, 提高了进一步分析的可行性和准确性。

[0114] 图8a和8b示出了血氧信号的预处理和处理后的示意图。原始信号为所采集20min血氧信号 ( $\Delta HbO_2$ ), 有三处明显的脉冲尖峰和运动漂移噪声存在于原信号中, 通过滑动平均、检测和去除MA以及巴特沃斯带通滤波后, 对三处噪声起到了很好的滤除效果。

[0115] 小间距法去除表面生理噪声

[0116] 近红外主通道的间距: 为了使入射光到达脑组织, 且能返回足够的光谱信息, 主通道的间距一般取30mm左右。

[0117] 小间距辅助通道的间距:如果只考虑头皮,不考虑颅骨和脑脊液中的血氧变化,则光源与探头间距(SD间距)为5mm的辅助通道最合适,当间距增大时,测量误差线性增大,一般在15mm下时误差都可以忽略。

[0118] 主通道和辅助通道之间的距离:不应超过15mm,否则就不能保证辅助通道所测的头皮信号与主通道信号中包含的噪声一致,当此距离超出20mm时,辅助通道完全失效。

[0119] 在辅助通道使用光强衰减器:现有仪器的光强一般适用于主通道,当间距变小时,探头接受到的光强可能会过强而造成数据溢出,无法解算血氧饱和度。为了使辅助通道测得正确的数据,需要在辅助通道的光源或探头处安装衰减器。

[0120] 简单的思路是:首先将原始信号进行前向反向巴特沃斯带通滤波,对数据进行平滑,然后,进行使用复数域的Molet小波进行连续小波变换,并提取出信号的相位角矩阵,最后,使用自适应滤波方法在时频域上对信号的各个频率段有选择的进行自适应滤波,去除生理噪声干扰。

[0121] 具体的表层生理噪声去除方法包括:首先,对采集到的各个通道的氧合血红蛋白浓度相对变化信号进行预处理,这里的预处理主要包括对氧合血红蛋白浓度相对变化信号进行运动伪迹矫正和数据平滑处理,并且,这里的各个通道包括主通道和辅助通道,之后,分别使用复数域的Molet小波对各个通道的氧合血红蛋白浓度相对变化信号进行连续小波变换,并提取变换后的氧合血红蛋白浓度相对变化信号的相位角矩阵,然后,将相位角矩阵进行相位展开,并且,分别使用高通滤波器和低通滤波器将展开后的相位角矩阵分为高频部分和低频部分,接着,采用自适应滤波方法对主通道和相应的辅助通道的高频部分均进行自适应去噪,最后,将主通道的低频部分和去噪后的高频部分进行叠加,通过上述操作过程能够得到去除表层生理噪声后的主通道的相位角矩阵,即通过上述方法能够剔除主要分布于相位角矩阵高频部分的表层生理干扰,在与主通道的低频部分进行叠加后得到更加纯净的脑组织信号。

[0122] 小波变换得到多频段近红外成像信号

[0123] 目前,脑血氧信号或者皮肤血流信号基于生理来源的波段划分还存在一定的争议,其中被普遍认可的是Stefanovska等人利用小波分析结合各课题组研究成果总结出的划分方法:波段I为0.6–2Hz;波段II为0.145–0.6Hz;波段III为0.052–0.145Hz;波段IV为0.021–0.052Hz;波段V为0.0095–0.021Hz,波段VI为0.005–0.0095Hz。图9示出了小波变换中的每一波段的生理信息和指标的示意图。

[0124] 通过波段的划分,就能在后续的分析中提炼出每一波段的生理信息和指标,并对应其生理来源进行分析。其中,波段I和II不属于低频范畴,定义其对应的连接类型为全局性连接,波段III–VI对应的连接类型则为功能连接。图10为经过小波变换处理后得到的多频段的血氧时频信号。

[0125] 小波变换(Wavelet Transform,WT)是一种从时域到时频域的时间序列复变换方法,并通过母小波的伸缩平移来提供适当的时间分辨率和频率分辨率。在对血氧信号进行分析时,需首先确定小波变换的尺度序列s,使得小波变换结果的频率f与所要研究的波段相对应,即0.005–2Hz。尺度s与频率f的关系为:

$$[0126] \quad f = \frac{fc}{s \cdot \delta t}$$

[0127] 其中,fc为小波变换中心频率,通常取1Hz,能较好的满足时频分辨率要求;δt为设定的采样周期,本研究中采样频率为10Hz,能满足所感兴趣波段的基本采样需求,则对应的δt为0.1s。

[0128] 对应于尺度s的连续小波变换被定义为:

$$[0129] \quad G(s,t) = \int_{-\infty}^{+\infty} \Psi_{s,t}(u) g(u) du,$$

[0130] 其中,G(s,t)为小波变换结果,g(u)为原始信号,Ψ<sub>s,t</sub>(u)为小波基函数,定义为:

$$[0131] \quad \Psi_{s,t}(u) = \frac{1}{\sqrt{s}} \Psi\left(\frac{u-t}{s}\right),$$

[0132] t为时间参数,即对信号进行连续小波变换时的窗函数移动时间点。该系统采用Morlet小波基函数用于连续小波分析,因为其具有最佳的时频紧凑。

[0133] 经过小波变换处理,可以得到多频段的血氧时频信号,如图10所示。

[0134] 小波变换结果在时域上取平均的结果,即反映了不同频率下小波幅值(Wavelet Amplitude,WA)的大小。WA值反映了原始信号在一定频率下的波动幅度,因此它可以用作描述皮层区域活动强度的能量指标。对神经性活动的典型血流动力学反应是NIRS测量的基础,当一个特定的大脑区域被激活时,需通过局部的血管反应来支持其神经代谢,这将引起含氧的血液流入该激活区域和周围的组织,这种被称为功能性充血的机制使得大脑能够根据不同脑区的功能性活动来调整脑血流量(Cerebral Blood Flow,CBF)的分布。如图11为多频段的脑区激活图。

[0135] 图12a至12d为在右侧M1区施加高频磁刺激(5HZ)时,不同时间段内大脑区域的激活图,其中图12a为静息态信号;图12b为刺激实时信号,图12c为刺激后即时信号,图12d为刺激后30min信号。

[0136] 验证实验

[0137] 为了验证效果,按照测试方案,应用TMS-fNIRS测试装置进行了验证实验,分别采集了健康受试者右侧运动功能区在静息态、rTMS高、低频刺激态以及恢复态下的血氧信号。

[0138] 图13a和13b为在右侧M1区施加低频磁刺激(1HZ)时,不同时间段内大脑区域激活图,其中图13a为刺激实时信号,图13b为刺激后即时信号。

[0139] 结果表明:在对健康人右侧运动功能区进行高频刺激时,右侧运动功能区氧合、总血红蛋白浓度出现明显上升现象,进行低频刺激时,右侧运动功能区氧合、总血红蛋白浓度明显下降。对侧运动功能区的脑激活抑制现象不明显。小波分析结果显示小波幅值(WA值)趋势与脑血氧浓度变化相似,当采用高频刺激时,左右两侧WA值均升高;采用低频刺激时,左右两侧WA值均下降。健康受试者的脑功能性连接在刺激施加时较静息时下降,并随刺激结束后稳步上升。这对评价经颅磁刺激治疗效果,探究大脑激活和连接提供了新思路。

[0140] 最后应说明的是:以上所述实施例,仅为本发明的具体实施方式,用以说明本发明的技术方案,而非对其限制,本发明的保护范围并不局限于此,尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:任何熟悉本技术领域的技术人员在本发明揭露的技术范围内,其依然可以对前述实施例所记载的技术方案进行修改或可轻易想到变化,或者对其中部分技术特征进行等同替换,而这些修改、变化或者替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明实施例技术方案的精神和范围,都应涵盖在本发明的保护

范围之内。因此，本发明的保护范围应所述以权利要求的保护范围为准。

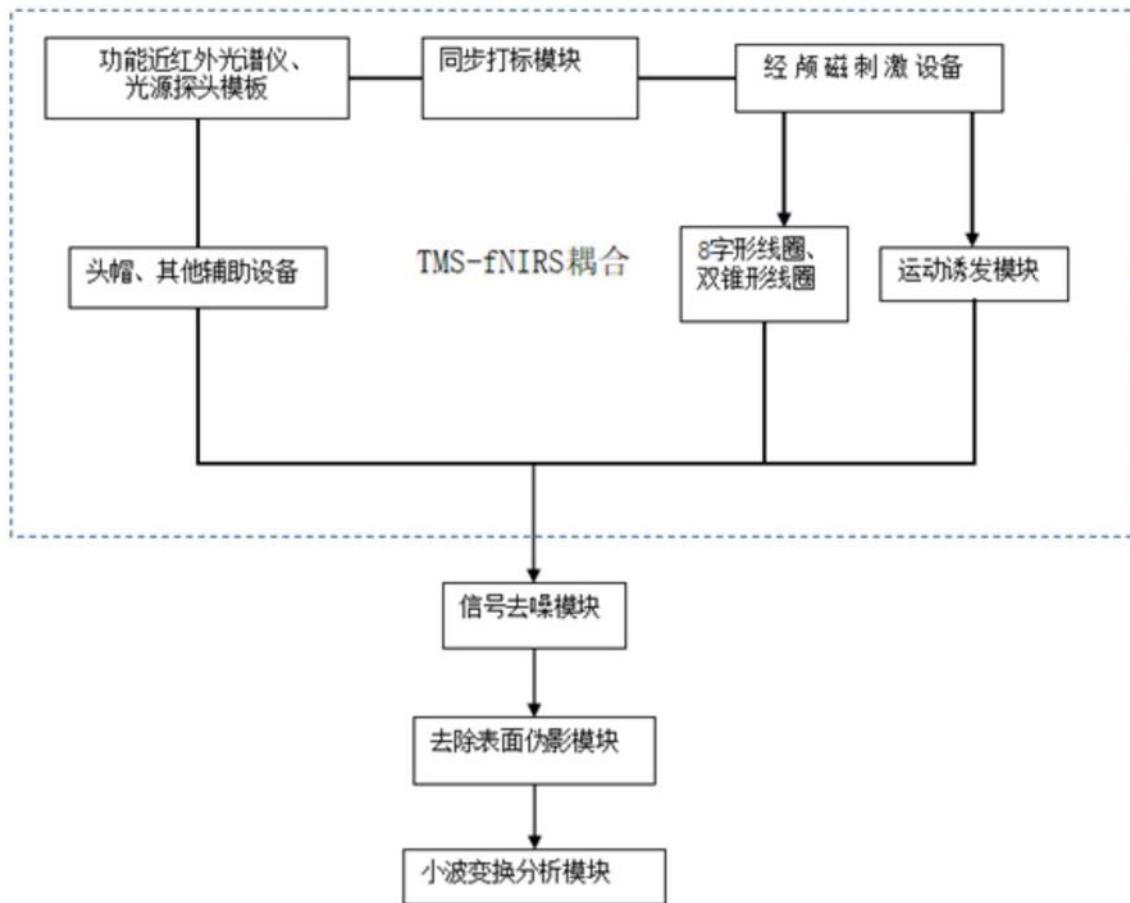


图1

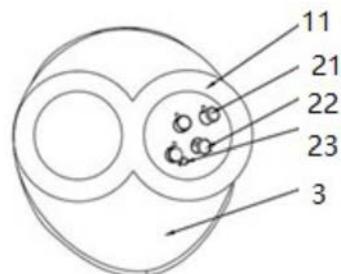


图2a



图2b

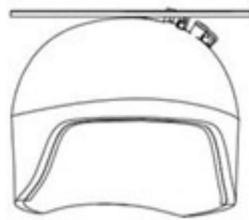


图2c

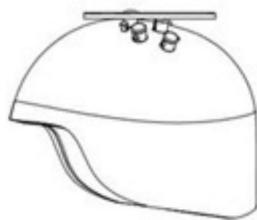


图2d

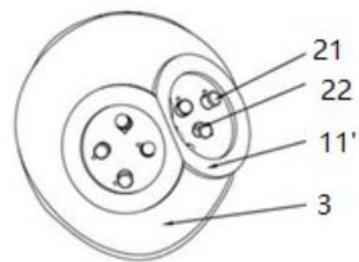


图3a



图3b

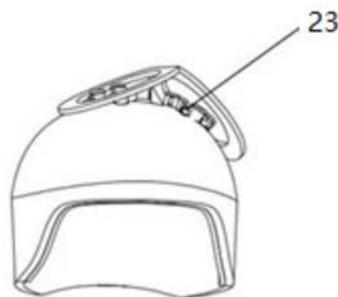


图3c



图3d

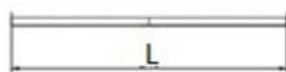


图4a

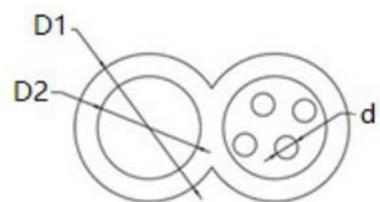


图4b



图4c

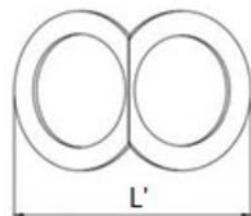


图5a

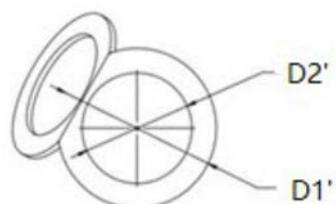


图5b

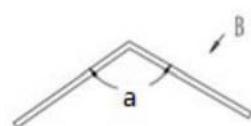


图5c

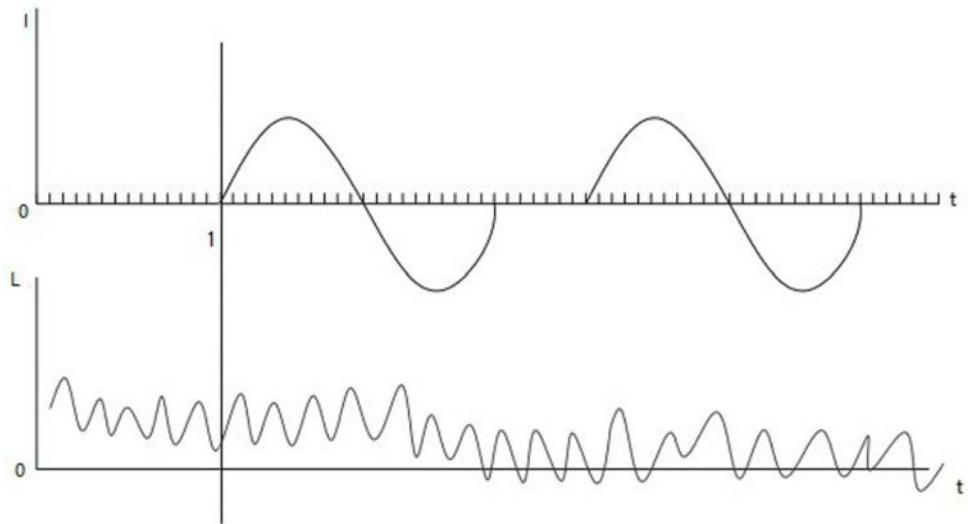


图6

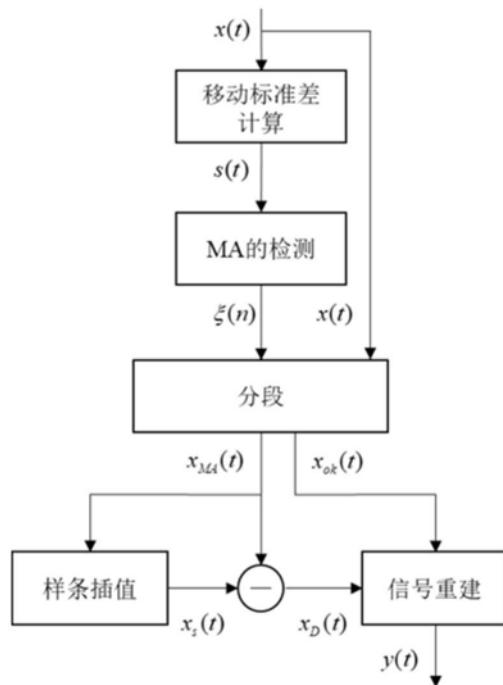


图7

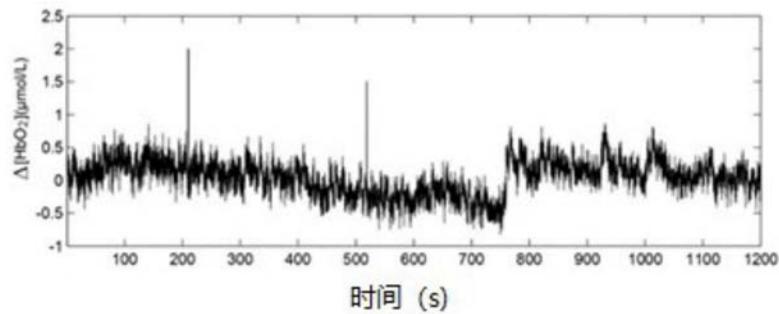


图8a

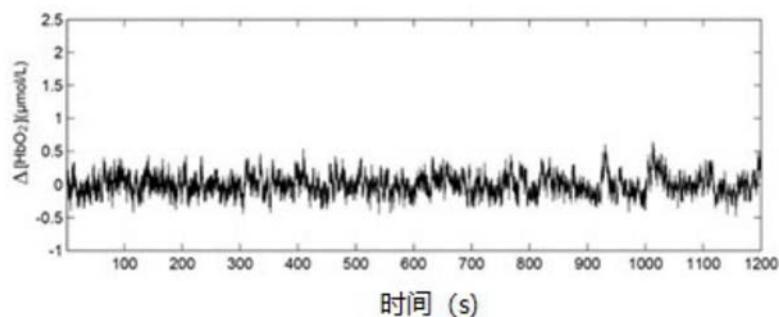


图8b

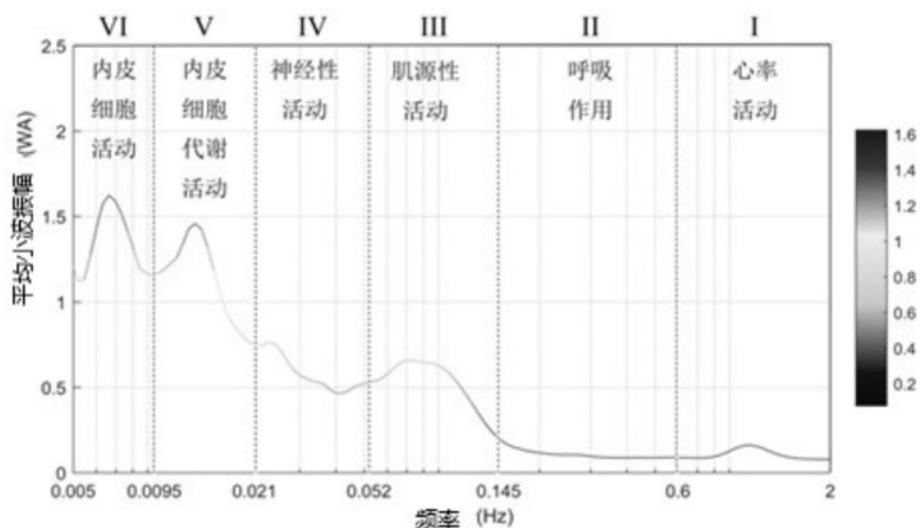


图9

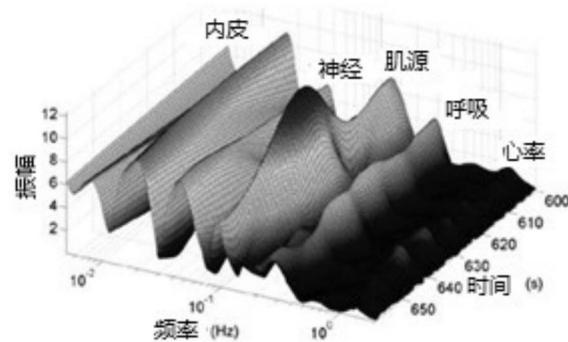


图10

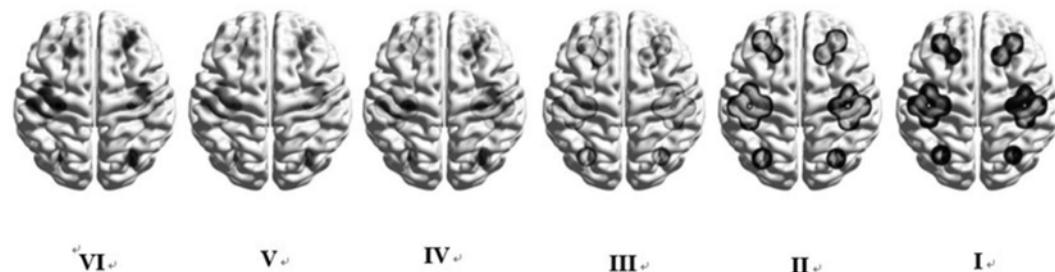


图11

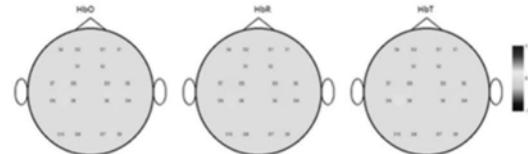


图12a

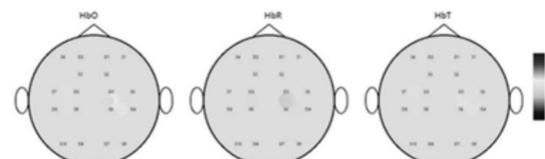


图12b

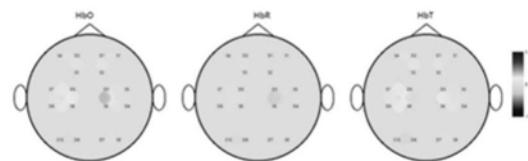


图12c

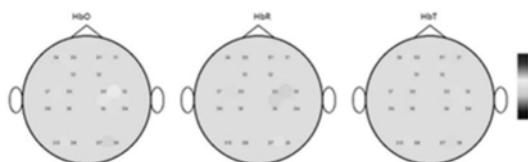


图12d

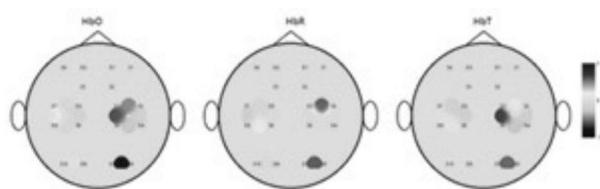


图13a

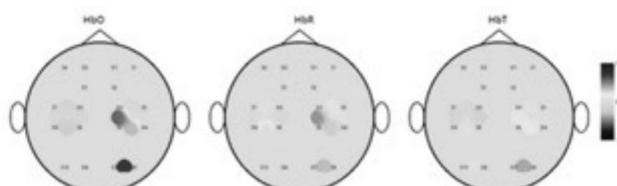


图13b

专利名称(译)	一种与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测方法及系统		
公开(公告)号	<a href="#">CN110433397A</a>	公开(公告)日	2019-11-12
申请号	CN201910767839.0	申请日	2019-08-20
[标]申请(专利权)人(译)	国家康复辅具研究中心		
申请(专利权)人(译)	国家康复辅具研究中心		
当前申请(专利权)人(译)	国家康复辅具研究中心		
[标]发明人	李增勇 谢晖 徐功铖 霍聪聪		
发明人	李增勇 平昊征 谢晖 徐功铖 霍聪聪		
IPC分类号	A61N2/04 A61N2/00 A61B5/1455 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/14553 A61B5/7207 A61N2/006 A61N2/02		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">Sipo</a>		

### 摘要(译)

本发明涉及与经颅磁刺激同步的动态脑功能检测方法及系统。系统包括：经颅磁刺激设备，用于磁刺激受试者的靶向脑区，以达到激活或抑制对应脑区功能的目的；功能近红外光谱仪，用于采集受试者的靶向脑区及其它有关功能连接的脑血氧信号；分析模块，用于分析以得到所述脑血氧信号的多频段的血氧信号，其中，包括同步打标模块，用于在经颅磁刺激(TMS)设备开始进行磁刺激时，在近红外的时域信号中同步标定该刺激时刻，使得在磁刺激开始时能够即时采集到血氧信号的变化。本发明对于研究TMS引起的脑紊乱和皮质变化提供了可行性方案，在经颅磁刺激对大脑不同区域的效果不能量化的前提下，该方法还可以客观的测量出经颅磁刺激对大脑不同区域的影响。

