



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104768449 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 08

(21) 申请号 201380051852. 7

代理人 张天舒 张杰

(22) 申请日 2013. 10. 02

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61B 5/00(2006. 01)

102012218057. 5 2012. 10. 02 DE

A61N 1/36(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 04. 02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/002971 2013. 10. 02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/053244 DE 2014. 04. 10

(71) 申请人 于利奇研究中心有限公司

地址 德国于利奇

(72) 发明人 彼得·亚历山大·塔斯

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理

有限公司 11112

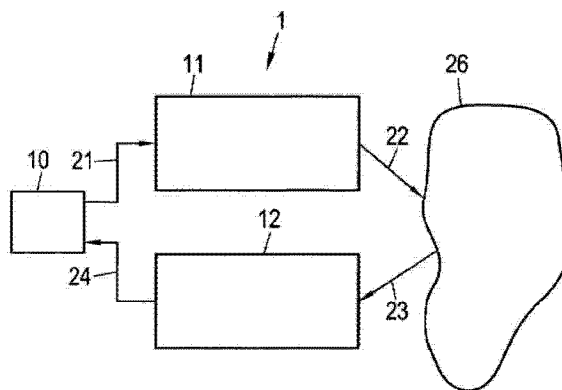
权利要求书2页 说明书9页 附图2页

(54) 发明名称

检查相位分布确定不同脑区间病理相互作用的设备和方法

(57) 摘要

本发明涉及一种用于检查不同的脑区之间病理性的相互作用的设备 (1), 该设备具有: 刺激单元 (11), 该刺激单元依次地施加给患者相同的刺激 (22), 其中, 该刺激刺激患者待检查的脑区中的神经元; 测量单元 (12), 该测量单元用于接收重现受刺激神经元的神经活动的测量信号 (23); 和控制和分析单元 (10), 该控制和分析单元用于控制刺激单元并分析测量信号, 其中, 该控制和分析单元将测量信号转换为复杂的数字平面, 检测由测量单元接收到的、作为对施加给患者的刺激的反馈的测量信号的相位在复杂的数字平面上的分布, 确定该相位分布区别于均匀分布的概率, 从而确定脑区之间是否存在病理性的相互作用。



1. 一种用于检查不同脑区之间病理性的相互作用和设备 (1), 所述设备包括:
刺激单元 (11), 所述刺激单元依次地施加给患者相同的刺激, 其中, 所述刺激刺激患者待检查的脑区中的神经元;
测量单元 (12), 所述测量单元用于接收重现受刺激神经元的神经活动的测量信号; 和
控制和分析单元 (10), 所述控制和分析单元用于控制刺激单元并分析测量信号, 其中, 所述控制和分析单元 (10) 这样设置:
控制刺激单元 (11) 将所述刺激施加给患者并且将所述测量信号转换为复杂的数字平面, 检测由所述测量单元 (12) 接收到的、作为施加给患者的所述刺激的反馈的测量信号的相位在所述复杂的数字平面上的分布, 确定所述相位分布区别于均匀分布的概率, 从而确定所述脑区之间是否存在病理性的相互作用。
2. 根据权利要求 1 所述的设备 (1), 其特征在于, 所述测量单元 (12) 包 EEG 电极、MEG 传感器、EMG 传感器、LFP 传感器和 / 或植入式的传感器。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的设备 (1), 其特征在于, 所述刺激单元 (11) 为非侵入式并且生成听觉的、视觉的、触觉的、振动的、本体感受的、热的、嗅觉的和电经皮的刺激类型的刺激。
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的设备 (1), 其特征在于, 所述刺激单元 (11) 包括一个或多个能够植入的、用于施加电刺激的电极。
5. 根据上述权利要求中任意一项所述的设备 (1), 其特征在于, 所述控制和分析单元 (10) 这样控制所述刺激单元 (11), 即相继施加的刺激之间的间隔发生变化。
6. 根据上述权利要求中任意一项所述的设备 (1), 其特征在于, 所述控制和分析单元 (10) 根据刺激施加之前接收到的测量信号确定阈值并且将根据所述刺激施加之后接收到的测量信号确定的概率与所述阈值比较, 相位分布通过所述概率区别于平均分布, 从而确定所述脑区间是否存在病理性的相互作用。
7. 根据上述权利要求中任意一项所述的设备 (1), 其特征在于, 所述控制和分析单元 (10) 为了确定所述相位分布区别于均匀分布的概率使用柯依伯检验。
8. 根据上述权利要求中任意一项所述的设备 (1), 其特征在于, 由所述刺激单元 (11) 施加给患者的刺激引起受刺激的神经元的病理性同步和振荡的活动的相位复位。
9. 根据权利要求 8 所述的设备 (1), 其特征在于, 在确定所述相位分布区别于均匀分布的概率时, 不考虑在发生受刺激神经元的病理性同步和振荡的活动的相位复位的时间段中的测量信号。
10. 根据上述权利要求中任意一项所述的设备 (1), 其特征在于, 所述控制和分析单元 (10) 这样设置, 即它
至少检测一个时间点, 在所述时间点上所述相位分布区别于均匀分布的概率超过预给定的阈值, 和 / 或
所述相位分布区别于均匀分布的概率经过预给定的时间段积分, 和 / 或
确定所述时间段的总持续时间, 在所述时间段中所述相位分布区别于均匀分布的概率超过预给定的阈值。
11. 一种用来检查不同脑区之间病理性的相互作用的方法, 所述方法中,
相同的刺激依次地施加给患者, 其中, 所述刺激刺激患者待检查的脑区中的神经元,

接收测量信号,所述测量信号重现受刺激神经元的神经活动,而且

测量信号转换为复杂的数字平面,检测接收到的、作为所述施加给患者的刺激的反馈的测量信号的相位在所述复杂的数字平面上的分布,确定所述相位分布区别于均匀分布的概率,从而确定所述脑区之间是否存在病理性的相互作用。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其特征在于,根据刺激施加之前接收到的测量信号确定阈值并且将根据所述刺激施加之后接收到的测量信号确定的概率与所述阈值比较,相位分布通过所述概率区别于平均分布,从而确定所述脑区间是否存在病理性的相互作用。

13. 根据权利要求 11 或 12 所述的方法,其特征在于,为了确定所述相位分布区别于均匀分布的概率使用柯依伯检验。

14. 根据权利要求 11 至 13 任意一项所述的方法,其特征在于,所述施加给患者的刺激引起受刺激的神经元的病理性同步和振荡的活动的相位复位。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其特征在于,在确定所述相位分布区别于均匀分布的概率时,不考虑在发生受刺激的神经元的病理性同步和振荡的活动的相位复位的时间段中的测量信号。

检查相位分布确定不同脑区间病理相互作用的设备和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于检查不同的脑区之间病理性的相互作用的设备和方法。

背景技术

[0002] 多个神经疾病和精神疾病的特征都在于病理性增加的神经元群的同步（例如参见 C. Hammond, H. Bergman 和 P. Brown 所著的“帕金森病的病理性同步：网联、模型和治疗”（“Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments.”），发表于 Trends Neurosci. 30, 2007, 357 页至 364 页；N. Weisz, S. Moratti, M. Meinzer, K. Dohrmann 和 T. Elbert 所著的“耳鸣的感知和困扰与由脑磁图测得的异常的自发脑活动有关”（“Tinnitus Perception and Distress Is Related to Abnormal Spontaneous Brain Activity as Measured by Magnetoencephalography”）发表于 PLoS Med 2(6), 2005, 546 页至 553 页；J. J. Schulman, R. Cancro, S. Lowe, F. Lu, K. D. Walton 和 R. R. Llinás 所著的“神经精神病学中丘脑节律紊乱的图像”（“Imaging of Thalamocortical Dysrhythmia in Neuropsychiatry”），发表于 Front. Hum. Neurosci. 5, 2011, 69 页）。在这种情况下，大量的神经元形成同步的动作电位，即所涉及的神经过度地同步触发。与此相反，健康人中大脑这个区域的神经元以不同的性质触发，例如以不相关的方式触发。

[0003] 神经元的病理性同步在集体信号 / 群体信号 / 宏观信号的读数中以增加的、借助带通过滤或“经验模式分解”（例如参见 N. E. Huang, Z. Shen, S. R. Long, M. C. Wu, H. H. Shih, Q. Zheng, N. -C. Yen, C. C. Tung 和 H. H. Liu 所著的“经验模式分解和希尔伯特谱用于非线性和非平稳时间序列分析”（“The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis”），发表于 Proc. R. Soc. A: Math. Phys. Eng. Sci. 454, 1998, 903 页至 995 页；W. Huang, Z. Shen, N. E. Huang 和 Y. C. Fung 所著的“生物变量的工程分析：1 天中血压的例子”（“Engineering analysis of biological variables: An example of blood pressure over 1 day”），发表于 Proc. Nat. Acad. Sci. USA 95, 1998, 4816 页至 4821 页）获得的模式的振幅的方式表现，该模式属于一个或多个病理性的频率范围；后者为技术人员熟知的（例如参见 C. Hammond, H. Bergman 和 P. Brown 所著的“帕金森病的病理性同步：网联、模型和治疗”（“Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments.”），发表于 Trends Neurosci. 30, 2007, 357 页至 364 页；N. Weisz, S. Moretti, M. Meinzer, K. Dohrmann 和 T. Elbert 所著的“耳鸣的感知和困扰与由脑磁图测得的异常的自发脑活动有关”（“Tinnitus Perception and Distress Is Related to Abnormal Spontaneous Brain Activity as Measured by Magnetoencephalography”），发表于 PLoS Med 2(6), 2005, 546 页至 553 页；J. J. Schulman, R. Cancro, S. Lowe, F. Lu, K. D. Walton 和 R. R. Llinás 所著的“神经精神病学中丘脑节律紊乱的图像”（“Imaging of Thalamocortical Dysrhythmia in Neuropsychiatry”），发表于 Front. Hum. Neurosci. 5, 2011, 69 页）。在此，并不涉及

全规律性或无规律性,即健康的人也可以在该特定的频率范围内具有在所谓功率谱的功率密度波谱中的功率密度。相应的,这类例如 MEG 信号或 EEG 信号的功率密度谱的确定并没有实现健康人和患者之间有足够差异(例如参见 J. J. Schulman, R. Cancro, S. Lowe, F. Lu, K. D. Walton 和 R. R. Llinás 所著的“神经精神病学中丘脑节律紊乱的图像”(“Imaging of Thalamocortical Dysrhythmia in Neuropsychiatry”),发表于 Front. Hum. Neurosci. 5, 2011, 69 页)。借助标准的刺激反馈(例如参见 G. D. Dawson 所著的“用于检测小的诱发电位的求和技术”(“A summation technique for the detection of small evoked potentials”),发表于 Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 44, 1954, 153 页至 154 页;M. Hämäläinen, R. Hari, R. J. Ilmoniemi, J. Knuutila 和 O. V. Lounasmaa 所著的“磁脑电描记法:理论、仪器以及人类大脑非侵入式研究中的应用”(“Magnetoencephalography: Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain”),发表于 Rev. Mod. Phys., 第 65 卷, 1993, 413 页至 497 页)也不能解决提出的问题,即不能区分待评价的病理性或非病理性的功率谱密度。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于,提出一种实现了基于可靠电生理学方法诊断不同脑区间病理性的相互作用的设备或方法。特别是,借助该设备和该方法应可以实现在病理性的频率区域中病理性的和非病理性的功率谱密度之间的区分,该病理性频率区域可以借助电生理信号,例如 EEG 信号、MEG 信号或 EMG 信号测量。特别是本发明的目的在于,实现诊断不同脑区间病理性的相互作用,为此不需要双变量分析和测量至少两个相互作用的神经元群的信号。

[0005] 本发明的目的通过独立权利要求的特征得以实现。本发明有利的扩展方案和设计在从属权利要求中说明。

附图说明

[0006] 随后,本发明以举例的方式借助附图进一步说明。附图中:

[0007] 图 1 以示意图示出了用于检查不同的脑区之间病理性的相互作用的设备,

[0008] 图 2 以示意图示出了用于检查病理性的相互作用的相同刺激的序列,

[0009] 图 3A 至 3D 举例示出了测量信号的标准化相位的可能的分布,和

[0010] 图 4 以示意图示出了另一个借助听觉刺激用于检查不同的脑区之间病理性的相互作用的设备。

具体实施方式

[0011] 图 1 示出了用于检查不同的脑区之间病理性的相互作用的设备 1 的示意图。该设备 1 由控制和分析单元 10、刺激单元 11 和测量单元 12 组成。在设备 1 运行期间,控制和分析单元 10 特别实施对刺激单元 11 的控制。为此,控制和分析单元 10 产生由刺激单元 11 接收的控制信号 21。借助该控制信号 21,刺激单元 11 产生施加给患者的刺激 22。该刺激 22 以相同的单个刺激依次地施加给患者并且设置用于刺激患者的待检查脑区中的神经元。

[0012] 通过刺激 22 实现的刺激效果借助测量单元 12 检测。该测量单元 12 接收到一个

或多个在患者上测得的测量信号 23, 将这些信号按需求转换为电信号 24 并将电信号传送至控制和分析单元 10。特别是借助该测量单元 12 可以检测大脑 26 的受刺激的目标区域中或与目标区域紧密连接的区域中神经元的活动。

[0013] 控制和分析单元 10 处理信号 24, 例如可以增强或过滤信号 24, 并分析已处理的信号 24。在此, 该控制和分析单元 10 检测由测量单元 12 接收到的、作为对施加给患者的刺激 22 的反馈的测量信号 23 的相位分布, 并且确定该相位分布区别于均匀分布的概率。借助该分析, 控制和分析单元 10 确定脑区之间是否存在病理性的相互作用。控制和分析单元 10 为了执行其任务可以例如包含处理器, 例如微控制器。

[0014] 刺激 22 可以是听觉的、视觉的、触觉的、振动的、本体感受的、热的、嗅觉的和经皮电刺激类型的刺激。特别是, 患者能够有意识的感知到刺激 22。在该设计方案中, 刺激单元 11 以及特别是控制和分析单元 10 和测量单元 12 可以是非侵入式的单元, 即在设备 1 运行期间, 这些单元在患者体外并且不以手术的方式植入患者体内。

[0015] 在一个替换的设计方案中, 刺激单元 11 以手术的方式植入患者体内并借助控制信号 21 产生施加在患者的大脑和 / 或脊髓的电刺激 22。

[0016] 测量单元 12 包括一个或多个传感器, 该传感器可以以充足的时间分辨率检测受刺激神经元的神经活动。作为传感器可以使用非侵入式传感器, 例如脑电图 (EEG) 电极、磁记录 (MEG) 传感器和用于测量局部场电位 (LFP) 的传感器。神经元的活动还可以间接地通过借助肌电图 (EMG) 传感器测量与之伴随的肌肉活动来确定。

[0017] 替代性地可以将传感器植入患者体内。例如头皮电极、深部脑电极、硬膜下脑电极或硬膜外脑电极、皮下脑电图 (EEG) 电极或皮下肌电图 (EMG) 电极和硬膜下脊髓电极或硬膜外脊髓电极可以用作侵入式的传感器。另外, 固定在周围神经上的电极可以用作传感器。

[0018] 完全可以设置设备 1 的单个部件, 特别是控制和分析单元 10、刺激单元 11 和 / 或测量单元 12 相互分离地构建。因此, 设备 1 还可以理解为系统。

[0019] 设备 1 特别是可以用于诊断和治疗神经疾病或精神疾病, 例如帕金森氏症、特发性震颤、多发性硬化导致的震颤以及其他病理性震颤、肌张力障碍、癫痫、抑郁症、运动障碍、小脑疾病、强迫症、妥瑞氏症、自闭症、脑卒中后的功能障碍、痉挛、耳鸣、睡眠障碍、精神分裂症、肠易激综合征、成瘾性疾病、边缘性人格障碍、注意力缺失症、注意力缺陷多动综合征、赌博成瘾、神经症、贪食症、厌食症、进食障碍、职业倦怠综合征、纤维肌痛、偏头疼、神经病理性痛、丛集性头痛、一般头痛、神经痛、运动失调、抽动障碍或过度紧张, 以及其他以病理性增加的神经同步为特征性疾病。

[0020] 前述病症可以通过神经群体的生物电通信紊乱引起或以此为特征, 这些神经群体在特定的回路内连在一起。对此神经元群持续不断地生成病理性的神经活动而且可能生成与之相关的病理性连通 (网络结构)。其中大量神经元同步地形成动作电位, 即, 相关的神经元过度同步地触发。此外病理性神经元群具有振荡的神经活动, 即参与神经元有节律地触发。对于神经疾病或者精神疾病, 相关神经群体的病理性的、有节律的活动的平均频率大约在 1 至 30Hz 的范围内, 但也可以在该范围之外。与此相反, 对于健康人, 神经元以不同性质触发, 例如以不相关的方式触发。

[0021] 另外, 具有同步和振荡的神经活动的脑区以病理性过度增加的方式相互作用 (例如参见 W. Schlee, N. Mueller, T. Hartmann, J. Keil, I. Lorenz 和 N. Weisz 所著的“耳鸣中皮

质中枢的绘图”(“Mapping cortical hubs in tinnitus”),发表于 BMC Biol.7, 2009, 80 页)。

[0022] 按照一个设计方案,施加给病人的刺激 22 在受到刺激的神经元群中起到复位受刺激的神经元的神经活动相位的作用,即所谓的重置。通过该复位,受刺激神经元的相位与当前相位值无关地设置为一个或者接近一个确定的相位值。由此借助有针对性的刺激控制病理性的神经元群的神经活动的相位。

[0023] 随后描述设备 1 的工作原理。在此的目的是检测诊断相关的、脑区间病理性增加的连接,在这些脑区中可以找到过度同步的、振荡的神经活动。

[0024] 已令人意外地显示,由于脑区间病理性增加的相互作用,简单的刺激会诱发复杂的、能够通过设备 1 证明的刺激反馈。即,如果一个刺激多次施加,相关的脑区并不总是以相同的、固定不变刺激反馈对听觉刺激作出反应,例如对初级和次级听觉皮层作出反应。更确切的说,当相同的单个刺激 22 的总数足够大时,例如 50 或 100 个单个刺激 22,在刺激施加后的一个或多个时间间隔中出现两个或多个刺激反馈的类别,这些类别相对于其相互间的相位区分。例如,两个刺激反馈的类别可以为相互反相,因此在标准化计算平均刺激反馈时,与刺激施加前的时间间隔比较没有获得显著的刺激反馈,因为反相的刺激反馈达到平均。

[0025] 图 2 说明了借助刺激单元 11 实施的刺激施加,在该刺激施加中施加了 N 个相同的单个刺激 22,其中, N 例如大于 10 或 50 或 100。单个刺激 22 分别具有持续时间 d 并在时间点 $t_{j,1}$ 施加。在此,指数 j 代表第 j 刺激 22,其中 $j = 1, 2, \dots, N$ 。指数 1 代表第 j 刺激 22 开始的时间点。第 j 刺激 22 在时间点 $t_{j,2}$ 结束,其中 $d = t_{j,2} - t_{j,1}$ 。接下来第 j+1 刺激 22 在时间点 $t_{j+1,1} = t_{j,2}$ 开始,其中 $j = 1, 2, \dots, N-1$ 。

[0026] 第 j 刺激 22 的结束和第 j+1 刺激 22 的开始之间的时间间隔称为第 j 刺激 22 之后的刺激间时间间隔 ISI_j 。该刺激间时间间隔 ISI_j 可以随刺激而变化,其中,该时间间隔由固定部分 x 和可变部分 y_j 组成。

[0027] 包含第 j 刺激 22 和对应的刺激间时间间隔 ISI_j 的整个时间间隔的持续时间为 $\tau_j = d + x + y_j$ 。所有刺激间时间间隔 ISI_j 的固定部分 x 应这样选择,即早先由第 j 刺激 22 诱发的反馈总是在施加第 j+1 刺激 22 之前已经衰减。因此,优选 $500\text{ms} \leq x \leq 1000\text{ms}$,但是还可以例如为了加速检查而选择更小的数值,例如低至 300ms,或者为了证明稍后更复杂的刺激反馈还可以选择更大的数值,例如高达 3000ms。

[0028] 可变部分 y_j 对于各个刺激间时间间隔 ISI_j 优选随机并以均匀分布的概率从区间 $[0, y_{\max}]$ 中选择。在此, y_{\max} 这样选择,即它尽可能的不能比较,从而通过周期与病理性振荡的神经活动周期相匹配的刺激防止夹带效应,也就是暂态振荡效应或共振效应。这对于确保可以仅检测单个刺激 22 的近乎为衰减效应的后效应是重要的。足够强突出的夹带可以覆盖诊断相关的复杂的刺激反馈。例如,可以选择 $y_{\max} = \sqrt{2} \cdot 500 \text{ ms}$ 。还可以选择其他数值,例如 $y_{\max} = \sqrt{2} \cdot 1000 \text{ ms}$ 或 $y_{\max} = \sqrt{2} \cdot 300 \text{ ms}$ 。在选择 y_{\max} 时重要的是,平均周期 $\langle \tau_j \rangle = d + x + y_{\max}/2$ 尽可能的不同于病理性振荡的神经活动的周期或不同于病理性振荡的神经活动的周期的整数倍,特别是其小的整数倍。以这种方式可以避免夹带效应。

[0029] 施加单个刺激 22 的同时,测量单元 12 接收到测量信号 23 并以信号 24 的形式传递

至控制和分析单元 10。为了过滤出各个疾病相关的频带,在控制和分析单元 10 中进行带通过滤。这些频带可由专业人员识别。例如,耳鸣患者中,病理性过度增加的神经振荡活动典型地位于低频范围内,如位于 1 到 4Hz 范围的 δ 带内,该病理性过度增加的神经振荡活动可以借助脑电图 (EEG) 或磁记录 (MEG) 证实 (例如参见 N. Weisz, S. Moratti, M. Meinzer, K. Dohrmann 和 T. Elbert 所著的“耳鸣的感知和困扰与由脑磁图测得的异常的自发脑活动有关”(“Tinnitus Perception and Distress Is Related to Abnormal Spontaneous Brain Activity as Measured by Magnetoencephalography”),发表于 PLoS Med 2(6), 2005, 546 页至 553 页)。

[0030] 对于带通滤波,可选择性地借助“经验模式分解”法计算第 k 模式的信号 (例如参见 N. E. Huang, Z. Shen, S. R. Long, M. C. Wu, H. H. Shih, Q. Zheng, N. -C. Yen, C. C. Tung 和 H. H. Liu 所著的“经验模式分解和希尔伯特谱用于非线性和非平稳时间序列分析”(“The empirical mode decomposition and the Hilbert spectrum for nonlinear and non-stationary time series analysis”),发表于 Proc. R. Soc. A:Math. Phys. Eng. Sci. 454, 1998, 903 页至 995 页;W. Huang, Z. Shen, N. E. Huang 和 Y. C. Fung 所著的“生物变量的工程分析:1 天内血压的例子”(“Engineering analysis of biological variables:An example of blood pressure over 1 day”),发表于 Proc. Nat. Acad. Sci. USA 95, 1998, 4816 页至 4821 页)。与时间有关的第 k 模式的信号 $s_k(t)$ 可以例如借助希尔伯特变换 (Hilbert transformation) 转换为复杂的数字平面并在此可以分解为与时间有关的对应振幅 $A_k(t)$ 和与时间有关的对应相位 $\theta_k(t)$, 其中, $s_k(t) = A_k(t) \cos[\theta_k(t)]$ 。相位 $\theta_k(t)$ 按照

[0031]

$$\varphi_k(t) = \frac{\theta_k(t)}{2\pi} \bmod 1$$

[0032] 其中, $K = 1, 2, \dots, M$ 而且 M 表示模式的数量。

[0033] 为了分析由测量单元 12 接收的刺激反馈,在各个刺激 22 的开始 $t_{j,1}$ 上附上生成时间轴 $t' \in [a, b]$ 的分析窗 $[a, b]$, 其中,在时间窗 $[a, b]$ 中相关的刺激 22 的开始在 $t' = 0$ 。该窗的最大允许宽度为 $b-a = d+x$, 否则会导致窗口的重叠。预刺激区域或后刺激区域可由 $a = -x/2$ 和 $b = d+x/2$ 对称地覆盖。通过 a 和 b 的选择可以优选地将分析集中在预刺激区域或后刺激区域。由于后刺激动力学,也就是刺激结束后的刺激反馈是最需要的,因此我们集中在这点上并选择例如 $a = -x/4$ 和 $b = d+3x/4$ 的不对称窗,在该窗中使用更小的预刺激区域用于确定预刺激测量基础,而长的后刺激区域用于刺激反馈的分析。

[0034] 为了确定第 k 模式 s_k 的相位的刺激反馈的特征样本,我们观察相关的标准化的相位 φ_k 对相对于刺激开始 $t' = 0$ 的时间 t' 的分布。该分布为 $\{\varphi_k(t' + t_{j,1})\}_{j=1, \dots, N}$, 其中 $t' \in [a, b]$ 。

[0035] 时间点 t' 与刺激时间上完美连接的、即固定不变的标准化的相位 φ_k 的刺激反馈在时间点 t' 符合狄拉克 (Dirac) 类型的分布,在此 φ_k 在时间点 t' 理想地总是采用相同的数值: $\{\varphi_k(t' + t_{1,1})\} = \{\varphi_k(t' + t_{j,1})\}$ 对所有的 $j = 2, 3, \dots, N$ 。刺激减小的、理想的相位复位会导致这样的狄拉克类型分布,如在图 3A 中举例示出。

[0036] 在现实条件下,即在生物兼容的刺激强度和出现噪声应力的条件下,在刺激开始之后一定的部分间隔中的刺激减小的相位复位情况下可在分布 $\{\varphi_k(t'+t_{j,1})\}_{j=1,\dots,N}$ 中典型地出现一个累积值,即所谓的峰。例如在图 3B 中示出的峰。

[0037] 如果相反地该刺激可能没有对相位动力学产生任何作用,那么分布 $\{\varphi_k(t'+t_{j,1})\}_{j=1,\dots,N}$ 不仅在预刺激区域中,还在刺激期间和后刺激区域中形状相同,例如图 3C 所示。

[0038] 如果例如取决于刺激开始的相位可能出现性质不同的相位的刺激反馈,那么分布 $\{\varphi_k(t'+t_{j,1})\}_{j=1,\dots,N}$ 相对于确定的时间在刺激和 / 或后刺激区域具有两个或多个峰,如图 3D 举例所示。当这涉及两个反相设置的、相近宽度的峰,如果这两个性质不同的刺激反馈的幅度 A_k 并不明显地相互偏离,那么相关的 N 个刺激反馈相互平均。

[0039] 令人惊奇的是,病理性过度连接的神经元群典型地表现出相关测量信号,如 EEG 信号的相位的复杂的刺激反馈。即在刺激施加之后会出现分布 $\{\varphi_k(t'+t_{j,1})\}_{j=1,\dots,N}$ 明显不同于均匀分布的时期。由于特别是标准化的相位涉及周期的、循环的变量,因此可使用所谓的柯依伯检验 (Kuiper-Test),该柯依伯检验显示柯尔莫诺夫 - 斯米尔诺夫检验 (Kolmogorov-Smirnov-Tests) 的循环变量 (例如参见 N. H. Kuiper 所著的“在圆形分布上关于随机点的检验”(“Tests concerning random points on a circle”),发表于 Proceedings of the Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, A 63 系列, 1960, 38 页至 47 页; E. Batschelet 所著的“生物学中的圆形分布统计”“Circular Statistics in Biology”发表于 Academic Press, 伦敦, 1981)。借助柯依伯检验可以确定分布 $\{\varphi_k(t'+t_{j,1})\}_{j=1,\dots,N}$ 在时间点 t' 不同于均匀分布的概率 $p_k(t)$ 。为了最终确定刺激是否会引起分布 $\{\varphi_k(t'+t_{j,1})\}_{j=1,\dots,N}$ 的明显变化,需观察预刺激分布 $\{p_k(t')\}_{t' \in [t, 0]}$, 从该分布中可计算出阈值。例如,分布 $\{p_k(t')\}_{t' \in [t, 0]}$ 的第一百分位数和第 99 百分位数限定了置信区间,其中,第 99 百分位数 γ_p 作为预刺激测量基础是决定性的数值:如果在刺激施加之后 $p_k(t)$ 超过第 99 百分位数,则存在与均匀分布明显的偏离。

[0040] 通过刺激单元 11 施加的刺激 22 可以这样设置,即该刺激可以引起受刺激神经元的振荡神经活动的相位复位。在主要的、受到相关刺激的感觉中枢脑区中,例如主要的听觉皮层在受到听觉刺激时,相位复位典型地较早出现,也就是时间上紧随刺激开始或刺激结束 (取决于这是否涉及由刺激开始或刺激结束触发的刺激反馈),例如在第一个 100ms 以内。另外,在非感觉中枢脑区中,该相位复位还可以更晚出现,例如在 200ms 之后。该相位复位主要反映了刺激对脑区的作用。而由设备 1 检测的复杂的刺激反馈反映了诊断相关的、病理性增加的脑区间的联系。因此,发生相位复位的时间间隔从复杂的刺激反馈分析中排除。

[0041] 为此,相位的差异在刺激 22 施加前和施加后确定。首先,属于标准化的相位 Φ_k 的、相位复位的指数借 $\alpha_k(t) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \exp[i2\pi\varphi_k(t'+t_{j,1})]$ 确定。在此涉及分布 $\{\varphi_k(t'+t_{j,1})\}_{j=1,\dots,N}$ 在时间点 t' 的循环平均值的数值。如果分布 $\{\varphi_k(t'+t_{j,1})\}_{j=1,\dots,N}$ 为均匀分布,即,不存在有相位

复位,或者为狄拉克类型 (Dirac) 分布,即已进行了完美的相位复位,那么相位复位的指数 $\sigma_k(t') = 0$ 或 $\sigma_k(t') = 1$ 。

[0042] 为了确定刺激是否引起了明显的相位复位,需观察预刺激分布 $\{\sigma_k(t')\}_{t' \in [a, 0]}$ 。例如,分布 $\{\sigma_k(t')\}_{t' \in [a, 0]}$ 的第一百分位数和第 99 百分位数限定了置信区间,其中,第 99 百分位数作为预刺激测量基础仍是决定性的数值:如果在刺激 22 施加之后 $\sigma_k(t')$ 超过第 99 百分位数,则存在与均匀分布明显的偏离。由于尺度特征 $\sigma_k(t')$ 为了检测具有相位复位的周期而使用更高的阈值,例如第 99 百分位数的四倍作为预刺激测量基础,是有利的。该阈值以 γ_0 表示。

[0043] 与时间有关的掩模函数 $\mu(t')$ 可以通过阈值 γ_0 按照下式计算:

[0044]

$$\mu(t') = \begin{cases} 0 & \text{对于 } \sigma_k(t') \geq \gamma_0 \\ 1 & \text{对于 } \sigma_k(t') < \gamma_0 \end{cases}$$

[0045] 掩模概率 $P(t') = \mu(t') [p_k(t') - \gamma_p]$ 可从中得出,该掩模概率说明了通过含相位复位的时期或预刺激测量基础修正过的概率,在时间点 t' 以该概率发生复杂的刺激反馈,但是不发生相位复位。掩模概率 $P(t')$ 在区间 $[0, b]$ 中确定。根据定义,在预刺激区域中的确定不提供任何正值。

[0046] 控制和分析单元 10 可以提供不同的信息。例如,控制和分析单元 10 可以这样设置,即它检测至少一个时间点 t' ,在该时间点上掩模概率 $P(t') > 0$ 。从中得出,存在一个尽管非常短暂的、但可能以复杂的刺激反馈结束的时期,该刺激反馈反应了脑区间病理性增加的连接。

[0047] 另外,积分的掩模概率,即经区间 $[0, b]$ 积分的掩模概率,通过控制和分析单元 10 计算。

[0048] 另外,确定具有过度膨胀的掩模概率的单个时期的总持续时间是有意义的。总持续时间和特征强度,即积分的掩模概率,是与脑区间病理性增加的连接有关的数值。

[0049] 对一种或多种 EEG 信号、MEG 信号或 LFP 信号或其他测量信号 23 的一种或多种模式进行分析,这些测量信号以足够的时间分辨率代表神经振荡活动。

[0050] 在一个可能的实施方式中,设备 1 具有实现掩模概率的时间进程可视化的措施。

[0051] 随后将描述适用于检查不同脑区之间病理性的相互作用的刺激 22。值得注意的是,本申请中所述的复杂的刺激反馈的出现更少地依赖于脑区特殊的信息处理特性,而是更多地由不同脑区之间病态增强的相互作用诱发。与此相应的还可以使用与下述刺激参数和刺激类型明显不同的刺激参数和刺激类型。

[0052] 在有感觉的刺激的情况下,即当施加特别是振动的、触觉的、本体感受的、热的、视觉的或嗅觉的刺激 22 时,刺激参数优选这样选择,即该刺激 22 引起诱发电位。特别优选使用包含多个特性或性质的刺激 22。例如,可以使用除了亮度信息以外还包含边缘信息和颜色信息的视觉刺激 22。以此直接刺激不同的脑区或脑区不同的部分区域,因此出现增强的复杂的刺激反馈。在侵入式的刺激中,即患者大脑或脊髓的电刺激,优选施加单脉冲作为刺激 22。另外,还可以施加低频率脉冲序列,其中脉冲序列之内的频率例如在 50Hz 以下。

[0053] 通过按照本发明的设备根据刺激的选择可直接刺激一个或多个脑区。由此出现的复杂的刺激反馈是不同的脑区间病理性增加的连接的特征。当仅使用代表大脑中仅一个位

置的神经活动的信号,按照本发明的设备甚至可以证明病理性的相互作用。特别是,不需要测量至少两个来自不同脑区的信号并不需要分析双变量相互作用。按照本发明的设备还可以借助单变量数据分析检测病理性增加的相互作用。

[0054] 为了产生声刺激 22,单声调或混频通过包络,例如通过汉宁窗 (Hanning-Window) 包络或余弦包络增强。持续时间为 100 至 300ms 和刺激强度超过听阈 15dB 的单声调可作为例子,该单声调源自具有汉宁窗包络的纯正弦。

[0055] 病人经一个或两个耳朵接收到该声刺激 22,在内耳中转换为神经脉冲并经过一个或多个听觉神经传递至大脑中的神经元群。该声刺激 22 这样设置,即它刺激听觉皮层中的神经元群。通过听觉皮层的频区分布,在具有特定频率的内耳的声刺激下激活听觉皮层的特定部分。听觉皮层的频区分布例如在以下文章中详细描述 :D. Bilecen, K. Scheffler, N. Schmid, K. Tschopp 和 J. Seelig 所著的“通过血氧水平依赖功能磁共振成像检测人类听觉皮层的频区的组织”(“Tonotopic organization of the human auditory cortex as detected by BOLD-fMRI”),发表于 *Hearing Research* 126, 1998, 19 页至 27 页)、D. R. M. Langers, W. H. Backes 和 P. van Dijk 所著的“初级与次级听觉皮层中单侧化和频区的代表”(“Representation of lateralization and tonotopy in primary versus secondary human auditory cortex”),发表于 *NeuroImage* 34, 2007, 264 页至 273 页以及 W. Mühlnickel, T. Elbert, E. Taub 和 H. Flor 所著的“耳鸣中听觉皮层的重排”(“Reorganization of auditory cortex in tinnitus”,发表于 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 1998, 10340 页至 10343 页)。

[0056] 视觉刺激 22 的刺激基于辉度变化或亮度变化,例如刺激 22 可以作为具有变化的辉度或亮度的脉冲施加。特别是棋盘格翻转图形刺激是可用于偏头疼病人的例子,该刺激借助尺寸为 22×22cm 的显示屏幕呈现给患者,该显示屏分别具有 0.7cd/m²和 117cd/m²的辉度(亮度)的 4×4 黑白方格。

[0057] 由于视野中不同的位置经眼睛的晶状体在视网膜的不同位置上成像而且视网膜的不同位置经视神经再次与大脑中不同的神经元连接,因此通过在不同空间位置上设置的光学刺激部件可有针对性地刺激不同的神经元群。视野的区域与相应的大脑的区域的对应例如在 B. A. Wandell, S. O. Dumoulin 和 A. A. Brewer 所著的题为“人类脑皮层中的视野图”(“Visual Field Maps in Human Cortex”),发表于 *Neuron* 56, 2007 年 10 月, 366 页至 383 页的文章中详细描述。

[0058] 本体感觉的,触觉的,振动的,热的,视觉的或嗅觉的刺激 22 可以借助一个或多个放置在皮肤上的适宜的刺激单元施加给患者。该刺激单元可以包括刺激部件,该刺激部件从一个初始位置引导至患者的皮肤表面并可能压入皮肤中。为施加热刺激,该刺激部件可能具有相应的温度。振动的、触觉的、本体感觉的、视觉的和嗅觉的刺激 22 特别适用于帕金森和肌张力障碍患者。患有神经病理性疼痛的患者除了振动的、触觉的、本体感觉的、视觉的和嗅觉的刺激 22 之外还可特别地通过热刺激治疗。

[0059] 借助振动的、触觉的、本体感觉的、热的和视觉的刺激 22 有目的地刺激大脑的特定区域通过身体部分与这些特定区域的躯体的对应实现。例如,刺激单元可以施加在患者的脚、小腿和大腿或手、下臂和上臂上。根据神经通路的躯体的划分,通过施加在各个位置的刺激使不同的神经元受到刺激。皮肤位置与大脑的区域的躯体的对应例如描述在

A. Benninghoff 等人所著的“人体解剖学教材”(“Lehrbuch der Anatomie des Menschen”)中强调功能关系的第 3 卷, 神经系统、皮肤和感觉器官, Urban und Schwarzenberg 出版, 慕尼黑 1964。类似的关联也适用于嗅觉系统。

[0060] 图 4 示意性地示出了一个用于检查不同的脑区之间病理性的相互作用的设备的实施例。声刺激经耳机或头戴式耳机 30、31 施加给患者。非侵入式的 EEG 电极 32、33 作为测量单元测量 EEG 刺激反馈。导线 34、35、36 将耳机或头戴式耳机 30、31 和 EEG 电极 32、33 与控制与分析单元 37 连接, 该控制与分析单元具有用于计算掩模概率的装置并在可能的实施方式中具有用于使掩模概率的时间进程可视化的装置。

[0061] 对于权利要求 1, 刺激单元特别是这样设置, 即它依次地给患者施加相同的刺激, 其中该刺激刺激患者待检查脑区中的神经元而且每个依次施加的相同的刺激刺激相同的神经元。测量单元接收测量信号, 该测量信号重现受相同刺激的神经元的神经活动。在侵入式电刺激中, 特别是通过电刺激施加在患者的大脑或脊髓中相同的位置可以刺激相同的神经元。当触觉的、振动的、本体感觉的、热的和电经皮的刺激施加在患者皮肤的相同位置, 相同的神经元受到刺激。当嗅觉刺激在相同的位置上刺激嗅觉系统, 相同的神经元受到该嗅觉刺激。在患者视野中的相同位置产生的视觉刺激同样地刺激相同的神经元。为了以声刺激刺激相同的神经元, 该刺激可能具有一个或多个相同的频率。

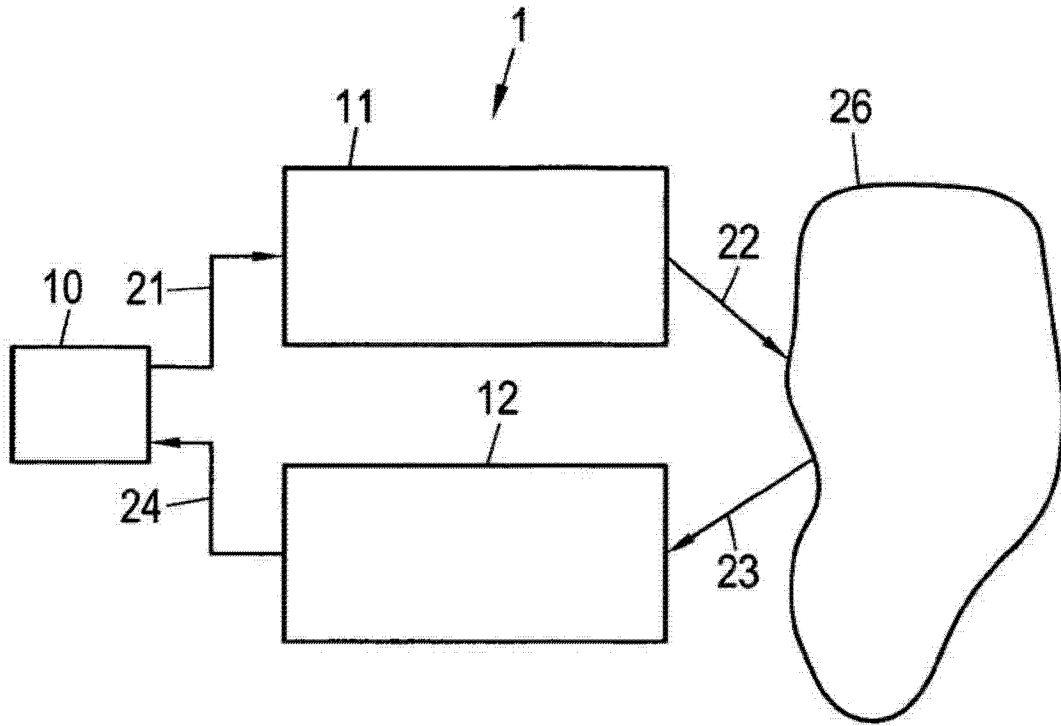


图 1

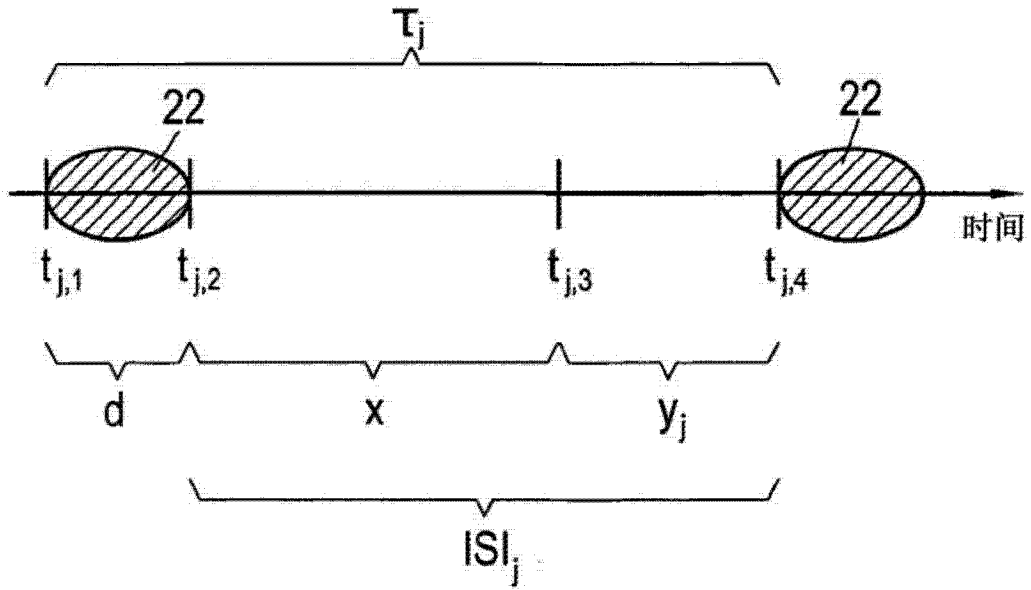


图 2

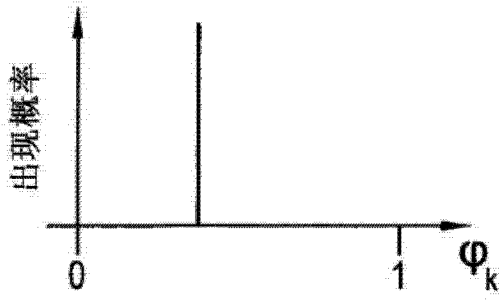


图 3A

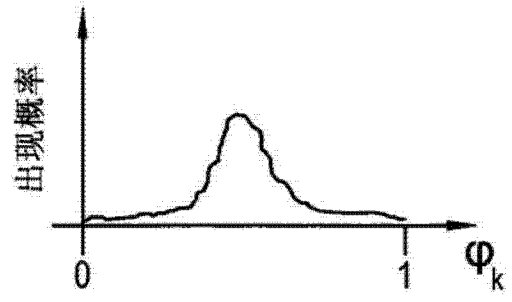


图 3B



图 3C

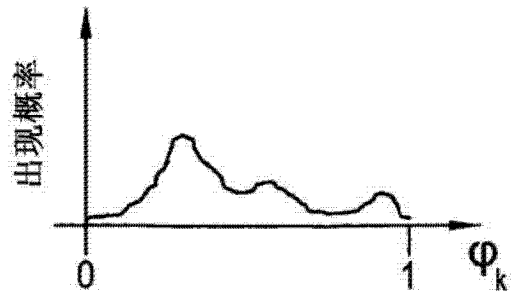


图 3D

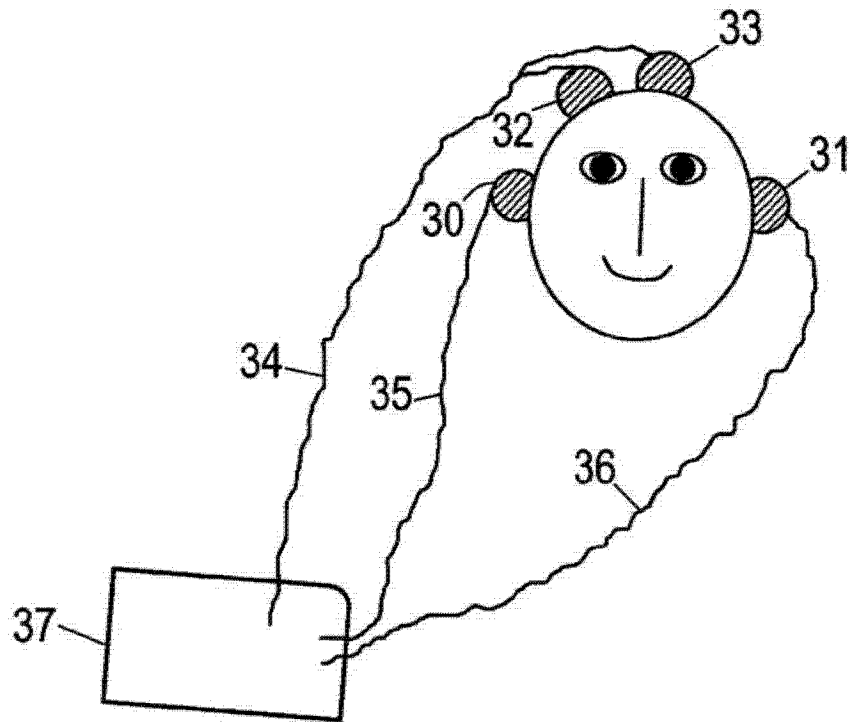


图 4

专利名称(译)	检查相位分布确定不同脑区间病理相互作用的设备和方法		
公开(公告)号	CN104768449A	公开(公告)日	2015-07-08
申请号	CN201380051852.7	申请日	2013-10-02
[标]申请(专利权)人(译)	于利希研究中心有限公司		
申请(专利权)人(译)	于利奇研究中心有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	于利奇研究中心有限公司		
[标]发明人	彼得亚历山大塔斯		
发明人	彼得·亚历山大·塔斯		
IPC分类号	A61B5/00 A61N1/36		
CPC分类号	A61B5/4094 A61B5/04842 A61N1/36025 A61B5/4082 A61B5/04845 A61B5/0488 A61B5/4064 A61N1/3605 A61B5/04009 A61B5/04014 A61B5/04847 A61N1/05 A61B5/0478 A61B5/7246 A61B2562/0214		
代理人(译)	张天舒 张杰		
优先权	102012218057 2012-10-02 DE		
其他公开文献	CN104768449B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种用于检查不同的脑区之间病理性的相互作用的设备(1)，该设备具有：刺激单元(11)，该刺激单元依次地施加给患者相同的刺激(22)，其中，该刺激刺激患者待检查的脑区中的神经元；测量单元(12)，该测量单元用于接收重现受刺激神经元的神经活动的测量信号(23)；和控制和分析单元(10)，该控制和分析单元用于控制刺激单元并分析测量信号，其中，该控制和分析单元将测量信号转换为复杂的数字平面，检测由测量单元接收到的、作为对施加给患者的刺激的反馈的测量信号的相位在复杂的数字平面上的分布，确定该相位分布区别于均匀分布的概率，从而确定脑区之间是否存在病理性的相互作用。

