

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-507293

(P2004-507293A)

(43) 公表日 平成16年3月11日(2004.3.11)

(51) Int. Cl.⁷

A 6 1 B 5/04
 A 6 1 B 5/0476
 A 6 1 B 5/055
 G 0 1 R 33/28

F I

A 6 1 B 5/04 A
 A 6 1 B 5/04 3 2 0 B
 A 6 1 B 5/05 3 9 0
 G 0 1 N 24/02 Y

テーマコード (参考)

4 C 0 2 7
 4 C 0 9 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 133 頁)

(21) 出願番号 特願2002-518841 (P2002-518841)
 (86) (22) 出願日 平成13年8月15日 (2001.8.15)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年2月14日 (2003.2.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/025480
 (87) 国際公開番号 W02002/013689
 (87) 国際公開日 平成14年2月21日 (2002.2.21)
 (31) 優先権主張番号 60/225,389
 (32) 優先日 平成12年8月15日 (2000.8.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/267,337
 (32) 優先日 平成13年2月7日 (2001.2.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

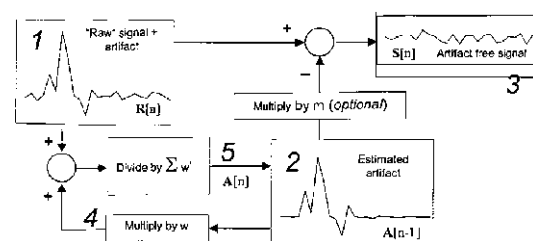
(71) 出願人 398051143
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
 ティ オブ カリフォルニア
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 946
 07-5200, オークランド, 12ティ
 ーエイチ フロア, フランクリン ストリ
 ート 1111
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 電気的信号のコンタミネーションを減少させるための方法および装置

(57) 【要約】

本発明は、一般的に、脳波 (E E G) の信号および磁気共鳴画像 (M R I) 信号、ならびに他の環境 (ここで電気信号が繰返し干渉に供される) を同時に記録する際に、アーティファクトを最小にし、かつノイズに対して信号を最適化するのに特に適した信号処理およびデータ収集のための方法および装置に関する。本発明の方法は、繰返し電気干渉を含む他の記録 (f M R I および録音の間の電気脊髄造影 (E M G) 信号、心電図 (E C G) 信号もしくは電気皮膚耐性 (G S R) 信号の記録、または 6 0 H z のノイズの存在下もしくは電気過渡における伝送を含む) に適用され得る。本発明は、繰返し干渉コンタミネーションの存在下で記録される電気信号のコンタミネーションを減少させる方法を提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

繰返し干渉コンタミネーションの存在下で記録された電気信号のコンタミネーションを減少させる方法であって、該方法は、以下：

（a）電気信号を獲得する工程であって、該電気信号が、コンタミネート信号の存在下で記録される、工程；

（b）該コンタミネート信号の発生に関連して、該電気信号の間に固定された時点において生じるタイミング信号を検出する、工程；

（c）該電気信号をデジタル化する工程であって、該デジタル化は、該タイミング信号より開始される、工程；

（d）複数のデジタル化された電気信号を分析する工程であって、該電気信号に、該タイミング信号に関して同期性をもたせて、見積られたコンタミネート信号を獲得する、工程：および

（e）該デジタル化された電気信号から該見積られたコンタミネート信号を減算する工程であって、これにより、該電気信号のコンタミネーションを減少させる、工程、を包含する、方法。

10

【請求項 2】

前記コンタミネート信号の見積を得るための分析が、前記電気信号を平均する工程を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記コンタミネート信号の見積を得るための分析が、前記電気信号の重量平均を計算する工程を包含する、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 4】

前記コンタミネート信号の見積が、最新の事象に付勢される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の方法であって、前記コンタミネート信号の見積は、前記コンタミネート信号の優先見積のスカラ倍（ w ）に加算された n 番目の電気信号からなる第 1 合計を、級数の $1 + w^2 + w^3 + w^4 + \dots + w^n$ を加算することによって得られた第 2 合計で除算する工程を包含する、方法。

【請求項 6】

前記電子記録が、電気生理学的信号を含む、請求項 1、2 または 3 に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記除算工程（e）の前に、前記コンタミネート信号の見積に、スカラを乗算する工程を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

請求項 4 に記載の方法であって、前記電気生理学的信号は、脳波記録、電気脊髄造影記録、心電図記録、または電流皮膚耐性の測定を含む、方法。

【請求項 9】

請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記干渉が、誘導結合型磁場から生じる干渉を含む、方法。

40

【請求項 10】

請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記干渉が、交流（AC）ラインのノイズから生じる干渉を含む、方法。

【請求項 11】

請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記デジタル化は、前記コンタミネート信号に対して、ナイキスト周波数より低いサンプリング周波数において実施される、方法。

【請求項 12】

請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の方法であって、前記工程（a）において得られた電気信号を、前記デジタル化の前に、該電気信号がサンプリングされる周波数の約 $1/2$

50

の周波数で、低域通過フィルタに通過させる、方法。

【請求項 13】

前記低域通過フィルタは、約 200 Hz より低い信号周波数を通過させる、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記方法が、被験体の磁気共鳴像とともに実施される、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記電気信号が、電気生理学的信号を含み、そして前記コンタミネート信号が、勾配活性を含む、請求項 14 に記載の方法。

10

【請求項 16】

前記電気信号が、電気生理学的信号を含み、そして前記コンタミネート信号が、高周波数の伝達活性を含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記デジタル化が、1 秒当たり約 200～約 5000 個のサンプルの速度で実施される、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記デジタル化の前にアナログ減算によって前記電気信号から DC オフセットを除去する工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 DC オフセットを、差動増幅器を使用して測定し、そして前記電気信号から除算する、請求項 18 に記載の方法。

20

【請求項 20】

請求項 19 に記載の方法であって、前記 DC オフセットを、アナログからデジタルへの変換により測定し、そして目的の、前記電気信号の最も低い周波数と比較して長い期間にわたって平均する、方法。

【請求項 21】

前記期間が、目的の、前記電気信号の最も低い周波数よりも約 10 倍長い、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記アナログ除算が、前記平均した信号をアナログ電圧に変換する工程、および差動増幅を介して、該平均した信号を前記電気信号から電氣的に除算する工程を包含する、請求項 20 または 21 に記載の方法。

30

【請求項 23】

前記 DC オフセットが、目的の、前記信号の最も低い周波数と比較して長い、時定数を有するアナログ積分器において測定される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 24】

前記時定数が、目的の最も低い前期周波数の約 10 倍である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記電気生理学的記録が、脳波図を含み、磁気共鳴像の獲得とともに記録される、請求項 7 に記載の方法。

40

【請求項 26】

前記電気生理学的記録が、前記磁気共鳴像の解釈を特徴付けるために使用される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記電気生理学的記録が、前記磁気共鳴信号の強度変化の統計学的な分析に使用される、請求項 25 または 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記磁気共鳴信号の強度変化と前記電子生理学的記録の特徴との相関を決定する工程をさらに包含する、請求項 25～27 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 29】

前記相関が、前記電気信号と前記磁気共鳴信号の強度との間の関連を示す、統計学的な画像を作製するために使用される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記電気生理学的記録の特徴は、該電気生理学的記録に含まれる、規定された周波数帯における信号強度の変化の時間経過を含む、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

前記規定された周波数帯が、前記脳波図の臨床的解釈のために使用される標準的な領域に対応する、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

請求項 31 に記載の方法であって、前記標準的な領域は、0 ～ 約 4 Hz (Δ 帯)、約 4 ～ 約 8 Hz (θ 帯)、約 8 ～ 約 12 Hz (α 帯)、約 12 ～ 約 30 Hz (β 帯)、約 30 以上 (γ 帯) からなる群から選択される、方法。

【請求項 33】

前記電気生理学的信号の時間経過を、前記磁気共鳴の血行力学的なインパルス応答機能の見積と関連付ける工程をさらに包含する、請求項 25 ～ 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 34】

一対の電極間での電位差を測定することによって、被験体からの電気生理学的な記録の間の磁氣的干渉を減少させる方法であって、該一対の電極は、電気的な接続を介して差動増幅器と連絡し、該方法は、該電気的接続を共に巻き付け、これにより、磁氣的干渉を減少させる工程を包含する、方法。

【請求項 35】

一対の隣接する電極間での電位差を測定することによって、被験体からの電気生理学的な記録の間の磁氣的干渉を減少させる方法であって、各々の電極は、2 本のリード線を備え、該方法は、各リード線を隣接する電極のリード線と共に巻き付け、これにより、磁氣的干渉を減少させる工程を包含する、方法。

【請求項 36】

前記電気生理学的記録が、脳波記録を含む、請求項 34 または 35 に記載の方法。

【請求項 37】

請求項 34 ～ 36 のいずれか 1 項に記載の方法であって、該方法は、被験体の磁気共鳴像とともに実施される、方法。

【請求項 38】

繰返しコンタミネート信号の存在下で、デジタル化された電気信号を処理するための装置であって、該装置は、以下：

- (a) 電気信号の記録を受信するために適用された、信号プロセッサ 90；
- (b) 該コンタミネート信号の発生に関連して、電気信号の間に固定された時点において生じるタイミング信号を検出するために適用された、検出器 92；
- (c) 信号アキュムレータ 94；ならびに
- (d) 電気信号から、平均した波形を除算するために適用された、プロセッサ 96、

を備える、装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本出願は、米国仮特許出願第 60/225,389 号 (2000 年 8 月 15 日に出願) および同第 60/267,337 号 (2001 年 2 月 7 日に出願) (これら各々の内容全体が本明細書中で参考として援用される) に対する利益を主張する。本出願の全体を通して、種々の刊行物が参照される。これら参考文献の内容は、より完全に当該分野の現状を記載するために、本明細書中で参考として援用される。

【0002】

(発明の技術分野)

10

20

30

40

50

本発明は、一般的に、脳波（EEG）の信号および磁気共鳴画像（MRI）信号、ならびに他の環境（ここで電気信号が繰返し干渉に供される）を同時に記録する際に、アーティファクトを最小にし、かつノイズに対して信号を最適化するのに特に適した信号処理およびデータ収集のための方法および装置に関する。本発明の方法は、繰返し電気干渉を含む他の記録（fMRIおよび録音の間の電気脊髄造影（EMG）信号、心電図（ECG）信号もしくは電気皮膚耐性（GSR）信号の記録、または60Hzのノイズの存在下もしくは電気過渡における伝送を含む）に適用され得る。

【0003】

（発明の背景）

脳波（EEG）および機能的MRI（fMRI）は、同時に記録されるときに、相互アーティファクトを誘導する。脳波（EEG）は、数十年の間、脳の研究についての重要なツールであった。しかしながら、多様な臨床的使用および研究での使用（例えば、てんかん（Ebersole, 1997）、睡眠分類（sleep staging）（Rechtschaffen & Kales, 1968）および精神生理学）にもかかわらず、ヒトにおけるEEG活性の根本的な発生源については、まだほとんど知られていない。EEGに呼応して記録される機能的MRI（fMRI）によって、これらの供給源を局在化するための方法が提供され得る。EEG信号をfMRIマップについての参照として使用することによって、同時に起こるEEG/fMRIは、特定の脳の機能を調査するための新たな成功への突破口となる。EEGの供給源を局在化するツールとして使用され得るEEGおよびfMRIを同時に記録するためのシステムの必要性が、依然として残っている。

【0004】

EEGおよびfMRIの同時記録は、やりがいがあること（challenging）が証明されている。時間によって変化する磁場（B）は、ワイヤループにおいて起電力（e.m.f.）を誘導する。この起電力は、磁場（B）方向に垂直であり、レンツの法則によって、ワイヤループの断面積と比例し、かつこの垂直な磁場の変化率（dB/dt）と比例する。EEGリード線が、MRスキナの内側に配置される場合、MRIに対して要求される変化急傾斜場（rapidly changing gradient fields）および高周波（RF）パルスが、EEG信号を不明瞭にする電圧を誘導し得る（Huang-Hellingerら、1995；Ives, Warach, Schmitt, Edelman, & Schomer, 1993）。誘導e.m.f.は、電極およびリード線の加熱を引き起こし得る電流を生じ、潜在的に、患者に火傷を与える（Lemieux, Allen, Franconi, Symms, & Fish, 1997）。静磁場内のリード線自体の動きはまた、e.m.f.を誘導し；心拍に関連する拍動性の動きでさえも、EEGにおける心弾動図のアーティファクトを生じ、このアーティファクトは、EEG信号それ自体とおおよそ同じ大きさであり得る（Ives, Warach, Schmitt, Edelman, & Schomer, 1993；Muriら、1998）。さらに、潜在的に、スキナへのEEG設備の導入は、磁場の均一性を妨げ、得られるMR画像を歪ませる。

【0005】

高周波数勾配およびRFパルスによって引き起こされるEEGにおける多量のアーティファクトに加えて、大部分のEEG設備の高域フィルタは、一旦MR捕捉が終結すると、長い信号回復時間をもたらす（Krakowら、1999）。てんかんの研究においてこれらの困難性を克服するために使用される1つの方法は、患者が磁石下に置かれる間にスキニング非存在下でEEGをモニタリングし、次いで、EEG記録において内部発作性スパイクを同定した後に、手動で機能的スキニングを起こすことである（Krakowら、1999；Seeckら、1998；Warachら、1996）。視覚誘発電位は、EEGおよびfMRIの交互的ブロックを使用して研究されており、ここで、同じ刺激が、各ブロック内に存在する（Bonmassar, Anami, Ives, & Belliveau, 1999）。これらの方法において、EEGおよびfMRIは、連続的に獲

得され、プロトコルの制限およびデータ解析に伴う問題を生じる。この誘発方法において、E E Gの関連した変化は、機能的スキニングの間見ることができない。問題はまた、非均一的なMR画像対比に伴って存在し、但しT 1飽和は、代表的には、(T Rおよび効率的なフリップ角に依存して)スキンの開始から3~4のT R後まで平衡に達しない。最もしばしば、これは、最初の3~4のT Rにおいて獲得される画像を無視することによって処理されるが、これは、機能的スキニングにおいて固有の遅延時間を生じる。これは、実際のT Rに基づくT 1に関連した強度差を補正するスキームを使用することによって、ある程度まで軽減され得る(DuBois & Cohen, 2000; Guimaraesら、1998)。この交互的方法において、先の交絡に加えて、E E GおよびfMRIを、直接比較することはできない。

10

【0006】

(発明の要旨)

上記の従来技術における制限を克服するため、そして本明細書を読んで理解する際に明らかとなる他の制限を克服するために、本発明は、繰返し干渉コンタミネーションの存在下で記録される電気信号のコンタミネーションを減少させる方法を提供する。この方法は、電気信号を獲得する工程であって、ここで、この電気信号を、コンタミネート信号の存在下で記録する工程、およびこのコンタミネート信号の発生に関連した電気信号の間の固定した時点で生じるタイミング信号を検出する工程、を包含する。

【0007】

この方法はさらに、電気信号をデジタル化する工程を包含し、ここで、このデジタル化は、タイミング信号で開始する。次いで、複数のデジタル化された電気信号が解析され、ここで、これらの電気信号を、タイミング信号について同期化して、見積のコンタミネート信号を獲得する。この見積コンタミネート信号を、デジタル化された電気信号から減算して、それによって、電気信号のコンタミネーションを減少させる。好ましい実施形態において、コンタミネート信号を見積するための解析は、電気信号を平均化する工程を包含する。いくつかの実施形態において、コンタミネート信号を見積するための解析は、電気信号の加重平均を算出する工程を包含する。コンタミネート信号の見積は、現在の事象、例えば、n番目の電気信号をコンタミネート信号の先の見積のスカラ倍(w)に加算すること、およびこの第一合計を、級数 $1 + w^2 + w^3 + w^4 + \dots + w^n$ を加算することにより得られた第二合計で割ることに偏り得る。コンタミネート信号の見積は、さらに、減算工程の前にスカラ倍され得る。

20

30

【0008】

電気生理学的信号(例えば、脳波の記録、電気脊髄造影記録、心電図の記録、または電気皮膚抵抗の測定)を含む電子記録に、特に適している。この方法は、他の型の電子記録(録音を含む)にも、同様に適用可能である。いくつかの実施形態において、干渉は、誘導的に結合された磁場に起因する。干渉はまた、交流(AC)ラインノイズに起因する干渉を含み得る。

【0009】

本発明の方法の1つの有利な特徴は、デジタル化が、コンタミネート信号に対するナイキスト周波数より低いサンプリング周波数で達成され得ることである。1つの実施形態において、得られる電気信号は、電気信号がサンプリングされる周波数のほぼ半分の周波数で、デジタル化前に低域通過フィルタを通過する。フィルタ例えば、低域通過フィルタは、約200Hz未満の信号周波数を通過させ得る。

40

【0010】

この方法は、被験体の磁気共鳴画像を用いて同時に達成され得る。1つの実施形態において、電気信号は、電気生理学的信号およびコンタミネート信号(勾配活性を含む)を含む。コンタミネート信号の例としては、高周波送信器活性が挙げられる。この方法の好ましい実施形態において、デジタル化は、約200~約5000サンプル/秒の速度で実施される。デジタル化はまた、200サンプル/秒より低い速度、および5000サンプル/秒より高い速度で実施され得、代表的な速度としては、100サンプル/秒、250サン

50

プル／秒、500サンプル／秒、1000サンプル／秒、2000サンプル／秒、3000サンプル／秒、4000サンプル／秒および6000サンプル／秒が挙げられる。

【0011】

本発明はさらに、デジタル化の前にアナログ減算によって、電気信号からDCオフセットを取り除く方法を提供する。好ましくは、このDCオフセットは、差動増幅器を使用して、測定および電気信号から減算される。1つの実施形態において、DCオフセットは、アナログのデジタルへの変換によって測定され、電気信号における目的の最低周波数と比較して長い期間にわたって平均化される。このような長期間の例は、電気信号における目的の最低周波数よりもおよそ10倍長い。例えば、目的の最低周波数が約3Hzの場合、この時間は約30秒である。1つの実施形態において、アナログ減算は、平均した信号をアナログ電圧に変換し、差動増幅器を通して、電気信号からのこの平均した信号を電氣的に減算する工程を包含する。別の実施形態において、DCオフセットは、信号における目的の最低周波数と比較して長い定常時間を有するアナログ積分器において測定される。

10

【0012】

本発明の方法は、電気生理学的記録のために（例えば、磁気共鳴画像獲得と同時に記録される脳波において）有用である。好ましい実施形態において、電気生理学的記録を使用して、磁気共鳴画像の解析を報告する。この電気生理学的記録は、磁気共鳴信号の強度の変化を統計的に解析する際に使用され得る。

【0013】

この方法は、さらに、磁気共鳴信号の強度の変化と電気生理学的記録の特徴との間の相関を決定する工程を包含し得る。この相関は、統計学的画像、または画像マップを作製するために使用され得、これらは、電気信号と磁気共鳴画像強度との間の関係を表している。1つの実施形態において、電気生理学的記録の特徴は、電気生理学的記録に含まれる、規定された周波数帯の信号強度変化の時間経過を含む。

20

【0014】

規定された周波数帯は、脳波の臨床的解析のために使用される標準的な範囲に対応して選択され得る。代表的な標準的範囲は、0～約4Hz（ δ 帯）、約4～約8Hz（ θ 帯）、約8～約12Hz（ α 帯）、約12～約30Hz（ β 帯）、および約30Hz以上（ γ 帯）からなる群より選択される。代表的には、この文脈における周波数帯は、300Hzを超えない。1つの実施形態において、この方法はさらに、磁気共鳴血行力学的インパルス応答機能の見積を用いて電気生理学的信号の時間経過を関連付ける（convolving）工程を包含する。この実施形態において、電気生理学的信号の時間経過は、磁気共鳴信号変化の予測される時間経過をより正確に反映するように、適切に条件付けされる。

30

【0015】

本発明はさらに、電極対の間の電位差を測定することによって、被験体からの電気生理学的記録の間の磁気干渉を減少させる方法を提供し、ここで、この電極対は、電気接続を介して差動増幅器と連絡しており、この方法は、この電気接続を共に巻きつけ、それによって磁気干渉を減少させる工程を包含する。隣接した電極対の間の電位差を測定することにより、被験体からの電気生理学的記録の間の磁気干渉を減少させる方法もまた、提供され、ここで、各電極は、2つのリード線を含み、この方法は、隣接した電極のリード線と共に各リード線を巻きつけ、これによって磁気干渉を減少させる工程を包含する。1つの実施形態において、電気生理学的記録は、脳波記録を含む。この方法は、被験体の磁気共鳴画像と共に同時に実施され得る。

40

【0016】

本発明はさらに、繰返しコンタミネート信号の存在下で、デジタル化した電気信号を処理するための装置を提供する。この装置は、以下を備える：電気信号の記録を受信するための適合された信号プロセッサ；コンタミネート信号の発生に関連する電気信号の間の固定した時点で生じるタイミング信号を検出するために適合された検出器；見積ったコンタミネート信号を含むための信号アキュムレータ；および電気信号からの平均波形を減算するために適合されたプロセッサ。

50

【0017】

(詳細な説明)

本発明は、デジタル的にコードされた電気信号のコンタミネーションが、繰返しコンタミネート信号の発生に関連するタイミング信号を使用することによって有意に減少され得るという発見に基づく。このようなタイミング信号を使用して、電気信号から減算され得るコンタミネーションの見積を決定するために、繰返しコンタミネート信号のデジタル化を整列し得る。この方法は、電気生理学的信号（例えば、EEG、ECG、EMGおよび電流皮膚反応（GSR））と共に使用するために、ならびに現在使用される方法（例えば、MRI）に関連するノイズを取り除くために、特に適している。本明細書中で詳細に記載される例は、fMRIの存在下でEEGを記録するための方法の適用を説明しているが、信号処理分野の当業者は、ノイズを減少させる方法が他の電気信号（例えば、録音を含む）の記録に適用可能であることを理解し、ここで、繰返しコンタミネーションの1つ以上の供給源を減少または除去することが望まれている。

10

【0018】

(定義)

本願において使用される全ての科学用語および技術用語は、他に特定されない限り、当該分野で一般的に使用される意味を有する。本願において使用される場合、以下の用語または成句は、特定の意味を有する。

【0019】

本明細書中で使用される場合、「タイミング信号に関して同期化した電気信号」は、経時的に記録された電気信号に対応するデータが、経時的に記録された電気信号の各々の内で生じるタイミング信号がアライメントによって上書きされるように、整列されることを意味する。この様式で上書きされた電気信号の平均が計算される場合、タイミング信号、およびタイミング信号に対して固定された時間で再発する任意の他の信号が、非再発信号に対して増強される。

20

【0020】

本明細書中で使用される場合、「ねじれた」は、曲がりくねること、絡み合うこと、またはぐるぐる巻くことによって接続されたことを意味する。電極対と差動増幅器との間の電氣的接続は、閉鎖された磁場が十分に減少している場合、十分にねじれている。

【0021】

本明細書中で使用される場合、「a」または「an」は、内容が明確に他を示さない限り、少なくとも1つを意味する。

30

【0022】

(方法)

本発明は、繰返し干渉コンタミネーションの存在下で記録された電気信号のコンタミネーションを減少する方法を提供する。この方法は、電気信号を獲得する工程であって、ここで、この電気信号が、コンタミネート信号の存在下で記録され、そしてコンタミネート信号の開始に関連して電気信号の間の固定された時間で生じるタイミング信号を検出する工程を包含する。この方法はさらに、電気信号をデジタル化する工程を包含し、ここで、このデジタル化する工程が、タイミング信号と共に開始する。次いで、複数のデジタル化電気信号が分析され、ここで、電気信号は、タイミング信号に関して同期化され、推定されたコンタミネート信号を得る。推定されたコンタミネート信号は、デジタル化された電気信号から減算され、それにより、電気信号のコンタミネーションを減少させる。

40

【0023】

好ましい実施形態において、コンタミネート信号の概算を得るための分析は、電気信号を平均化する工程を包含する。いくつかの実施形態において、コンタミネート信号の概算を獲得するための分析は、電気信号の重み付きの平均を計算する工程を包含する。重み付き平均の使用は、順応性の人為的結果の減少を達成するために機能し得る。コンタミネート信号の概算は、例えば、n番目の電気信号を、コンタミネート信号の先の概算のスカラー乗法wに加算することにより、そして級数 $1 + w^2 + w^3 + w^4 + \dots + \dots + w^n$ の合

50

計でこれを除算することによって、最近の事象に対して偏り得る。コンタミネート信号の概算は、減算工程の前にスカラーによって乗算され得る。

【0024】

図19は、本発明の方法において有用な代表的なアナログエレクトロニクスの一般的な機能的ブロック図である。本発明の方法は、必要に応じて、十分に直線の電気信号と共に機能する。図19を参照すると、信号は、入力末端42において示差的に適用される。各リード線44について一致した受動成分を使用して、高周波のような供給源からのコンタミネート信号は、標準的な成分46を使用して示差的に増幅される前に、弱められる。示差的な増幅器46は、一般にオフセット参照入力を備え、その結果は、この末端において生じる電圧は、出力から減算される。サンプルおよびホールドデバイス52を使用して、増幅されたDCオフセット電位（入力から誘導される）は、最初に測定され、次いで、示差的な入力増幅器46に印加される。信号中の目的の最も高い周波数を超えるコンタミネーションの供給源を弱めるために、活性な低域通過フィルタ48が提供される。ろ過信号は、デジタイザ回路に利用可能となる前に、出力増幅器50中で緩衝化される。切り換え手段54は、サンプルに提供され、そして所望の任意の時間で入力DCの検出を可能にする回路を維持する。

10

【0025】

図19においてモデル化された回路は、磁気共鳴画像化の間に電気泳動信号を記録する問題に特に適切な例である。この図の機能的な論理は、図20においていくらかより詳細に示され、さらに、MRIの1組からEEGデータを伝送する手段を示す。当業者は、この適用または他の適用のための基本的に同じ機能を達成する多数の異なる回路トポロジーが可能であることを、直ぐに理解する。例えば、1つの実施形態において、高域フィルタ後にDCオフセットを提供すること（図14の概略図において示されるように）、または有意なDCオフセットが信号中に存在しない場合にこの工程を全て避けることが所望であり得る。さらに、全ての予想された入力についてその直線範囲のままである示差的な増幅器46について適切なヘッドルームが存在する場合、48についての帯域通過フィルタを交換することが所望であり得る。受動フィルタ44は、入力を、入力示差的増幅器46に達する任意の信号が飽和効果を避けるために適切に低い振幅である場合、除去され得る。

20

【0026】

図20に示される図を参照すると、被験体1からのEEG信号は、バッテリー電源のヘッド増幅器の入力へ、ねじれた対のリード線3を介して送電される。この入力は、直列インダクタンスおよび平行コンデンサを介するRFの減衰を含む。これらの入力は、シールドドライバ64への入力中に混合され、この出力は、ねじれリード線3を囲む同心性シールド56に適用され、そして被験体1に接続される。この入力は、示差的増幅器58に接続され、この入力は、アイソレーション増幅器（例えば、Burroughs Brown CorporationからのISO122）に適用される。このデバイスおよび第2の同様なデバイス62は、被験体に電氣的アイソレーションを提供し、そしてEEG記録のために安全因子を加える。アイソレーション増幅器60からの出力は、アナログからデジタルへのコンバータ66によってサンプル化され、そのデジタル出力は、ラッチ68中に記憶される。この出力は、アイソレーション増幅器62による電氣的アイソレーション後、示差的な増幅器60へのDC接続63として適用される。

30

40

【0027】

このヘッド増幅器からの出力は、EEG信号の所望の範囲の外側の信号を弱めるための低域通過フィルタに提供される。この単一のチャネル出力は、ハードウェアタイマー78によってクロックされたアナログマルチプレクサ74によって他の同様な増幅器の出力と多重化され得る。マルチプレクサ74の出力は、光結合素子76によって光信号に変換され、そして浸透パネル80を介してMR遮蔽室の外側に位置する第2の光結合素子82に対するクロック信号と共に、光ファイバによって伝送される。脱マルチプレクサ82は、複数の増幅器から信号を分離するために使用され、そしてその出力は、後の処理のた

50

めのアナログからデジタルへのコンバータへの、長い距離にわたる信号の伝送のための示差的なラインドライバ 88 に提供される。

【0028】

図 21 は、本発明の方法の適用を示すフローチャートである。生のデジタル化信号（所望の信号およびコンタミネーションアーティファクトの両方を含む）は、図 21 の（1）のように示される。本発明者らが最適に作業するために、（1）における信号が忠実に（直線的に）記録され、そしてデジタル化がアーティファクトに対して適切な精度で時刻が決定されることは、強く好ましい。正確な信号を生成するために、アーティファクト（2）の概算は、簡単に生の信号から減算される。必要に応じて、アーティファクトの概算は、信号記録システムに対してアーティファクトを結合させる振幅における差異を説明するために、振幅定数 m によって乗算され得る。

10

【0029】

アーティファクト概算は、以下の通りに計算され得る：各回、新しい生サンプル（1）が利用可能であり、スカラー振幅定数 w （4）によって乗算されたアーティファクト（2）の現在の概算に加算される。次いで、この合計信号は、級数 $1 + w + w^2 + w^3 + \dots$ の合計によって除算され、（2）について使用される値と置き換えられるアーティファクト（5）の新しい表示を生じる。 w が 1 未満の数である場合、このプロセスは、漏出性の平均を生じ、ここで、より最近の信号は、より最近でない信号よりも、概算アーティファクト（2）に対してより大きい影響を与える。この様式で、システムは、必要な場合、アーティファクト中の変化を遅らせるように適応する。この開示の目的のために、この実施を「漏出性アバレイジャー」と呼ぶ。

20

【0030】

より形式的には、 $R[n]$ が、収集された n 番目の信号である場合、 $A[n]$ は、収集 n についての概算のアーティファクトであり、そして $S[n]$ は、アーティファクトがない信号である：

【0031】

【数 1】

$$A[n] = \frac{R[n] + wA[n-1]}{\sum_{i=0}^n w^i}$$

10

$$= \frac{\sum_{i=0}^n w^i A[n-i]}{\sum_{i=0}^n w^i},$$

20

30

およい

$$S[n] \approx R[n] - A[n].$$

40

上に議論された漏出性アバレイジャーは、時間的に離れたデータの影響は、時間と共に減少する。概算のアーティファクトの履歴を考察することによって、適応的にwを決定することが可能である。このアーティファクトが迅速に変化する場合、wは、より小さいはずである（現在の収集に対するより古いフレームの影響を減少させる）。逆に、アーティファクトが非常に安定している場合、wは、大きいはずである。限界において、アーティファクトが経時的に変化し得ない場合、A[n]は、全てのサンプルの単なる平均であるはずである（w=1）。アルゴリズムがリアルタイムで使用される場合、A[n]は、時間nまで、全てのサンプルの平均である。これが「オフライン」として使用される場合、A[n]は、時間nの前および後の両方で、全てのサンプルの平均である。

【0032】

50

同様に、 m の値を適合的に決定することが可能であり、 $S[n]$ と $A[n-1]$ との間の関連を最小化する振幅としてこれを概算する。

【0033】

本発明の方法は、電氣的な記録に特に適しており、この方法は、電気生理学的信号（例えば、脳波記録、電気筋運動記録、心電図記録または皮膚電気耐性の測定）を含む。本発明の方法は、録音を含む、他の型の電氣的記録にも同様に提供可能である。いくつかの実施形態において、干渉は、誘導的に結合した磁場から生じる干渉を含む。干渉はまた、他の供給源（例えば、交流（AC）ラインノイズ）から生じる干渉を含む。

【0034】

本発明に従って、デジタル化は、コンタミネート信号についてのNyquist速度未満の10
サンプリング速度で行なわれ得ることが特に有利である。1つの実施形態において、得られた電気信号は、電気信号がサンプル化される周波数の約半数の周波数で、デジタル化の前に低域通過フィルタを通過して得られる。例えば、低域通過フィルタは、約200Hz未満の信号周波数を通過し得る。

【0035】

本発明の方法は、被験体の磁気共鳴画像化と同時に行なわれ得る。1つの実施形態において、電気信号は、電気生理学的信号および勾配活性を含むコンタミネート信号を含む。コンタミネート信号の例は、高周波の伝送活性を含む。本発明の好ましい実施形態において、デジタル化は、1秒当り、約200～5000サンプルの速度で行なわれ得る。デジタル化は、1秒当り100、250、500、1000、2000、3000、4000および6000サンプルを含む代表的な速度で、1秒当り200サンプル以下で、そして5000サンプルより多く実行され得る。20

【0036】

本発明はさらに、デジタル化の前にアナログ減算によって電気信号からDCオフセットを除去する方法を提供する。好ましくは、DCオフセットが測定され、そして差異増幅器を使用して電気信号から減算される。1つの実施形態において、DCオフセットは、アナログからデジタルへの変換によって測定され、そして電気信号における目的の最低の周波数と比較した期間の長さによって平均される。このような長い時間の例は、電気信号における目的の最も低い周波数よりも約10倍長い。たとえば、目的の最も低い周波数が、3Hzである場合、期間は、約30秒である。1つの実施形態において、アナログ減算は、30
平均の信号をアナログ電圧に変換する工程、そして示差的な増幅を介して電気信号から平均信号を電氣的に減算する工程を包含する。別の実施形態において、DCオフセットは、信号の最も低い周波数と比較した、一定の長さの時間を有するアナログ積分器中で測定される。

【0037】

本発明の方法は、電気生理学的記録（例えば、磁気共鳴画像の獲得で同時に記録される脳波）に有用である。好ましい実施形態において、電気生理学的記録は、磁気共鳴画像の解釈を通知するために使用される。電気生理学的記録は、磁気共鳴画像信号の強度の変化の統計学的分析において使用され得る。本発明の方法は、磁気共鳴信号の強度における変化と電気生理学的記録の特徴との間の関係を決定する工程をさらに包含する。この関係は、40
統計学的画像、すなわち電気信号と磁気共鳴信号強度の強度との間の関係を示す、画像マップを作製するために使用され得る。1つの実施形態において、電気生理学的記録の特徴は、電気生理学的記録に含まれる規定の周波数帯における信号強度の変化の時間経過を含む。

【0038】

規定された周波数帯は、脳波の臨床的解釈について使用された標準的な範囲に対応するように選択され得る。代表的な標準範囲は、0～約4Hz（ δ 帯）、約4～約8Hz（ θ 帯）、約8～約12Hz（ α 帯）、約12～約30Hz（ β 帯）、および約30Hz以上（ γ 帯）からなる群より選択される。代表的に、本願についての周波数帯は、300Hzを超えない。1つの実施形態において、本発明の方法は、磁気共鳴血行力学的衝動応答関数50

の概算を用いる電気生理学的信号の時間経過を巻き込む工程を包含する。この実施形態において、電気生理学的信号の時間経過は、磁気共鳴信号変化の予想された時間経過をより正確に反映するように適切に条件付けられる。

【0039】

本発明はさらに、電極の対の間の電気的な電気位置差を測定することによって、被験体由来の電気生理学的記録の間に磁気干渉を減少させる方法を提供し、ここで、この電極の対は、電気的接続を介して示差的増幅器と連絡し、この方法は、電気的接続をねじる方法を包含し、それにより、磁気的干渉を減少させる。隣接する電極の対の間の電極の差異を測定することによって、被験体由来の電気生理学的記録の間の磁気的干渉を減少させる方法がまた提供され、ここで、各電極は、2つのリード線を含み、この方法は、隣接した電極のリード線と共に各リード線をねじる工程を包含し、それにより、磁気共鳴を減少させる。1つの実施形態において、電気生理学的記録は、脳波記録を含む。この方法は、被験体の磁気共鳴画像化と同時に実行され得る。

【0040】

(装置)

本発明は、繰り返されるコンタミネート信号の存在下で、デジタル化された電気信号を処理する装置をさらに提供する。この装置は、電気信号の記録を受けるように適応された信号プロセッサ90；コンタミネート信号の発生と比較した電気信号の間の固定された時点で発生するタイミング信号を検出するように適応された検出器92；概算されたコンタミネート信号を含む信号アキュミュレータ94；および電気信号から平均波形を減算するように適応されたプロセッサ96を備える。この装置の代表的なバリエーションは、図3、14、19、および20において記載される。

【0041】

電気信号の記録を受けるように適応された信号プロセッサ90は、例えば、サンプルによる測定を介して提供されるDCオフセット参照を有する、Burr Brown Corp. からのINA114のような内蔵型示差的増幅器からなり、そしてNational Semiconductor corporationからのLF298のようなIC、低域過渡フィルタ、および標準的な操作増幅器ICを使用して全て作製された出力緩衝液を維持する、電子回路(IC)であり得る。この実施形態において、検出器はまた、アナログからデジタルへの変換の手段(例えば、パーソナルコンピュータにインストールされたNational Instruments NI 6031E)を含み得る。

【0042】

コンタミネート信号の発生に関連する電気信号の間の固定された時点で発生するタイミング信号を検出するように適応された検出器92は、例えば、パーソナルコンピュータにインストールされたNational Instruments NI 6031Eのようなアナログからデジタルへの変換器に提供されるTTL適合性トリガー信号を生成する、National Semiconductor corporationからのLN555のようなICを使用して、出力が条件付けられる、オプトアイソレーターICであり得る。

【0043】

信号アキュミュレータ94は、例えば、ベクトルの数のような「C」プログラミング言語におけるソフトウェア、アレイの数のようなNational Instruments LabViewプログラミング言語において実行され得る。例えば、信号アキュミュレータ94は、信号アレイジャーであり得る。信号平均化に加えて、他の方法は、コンタミネート信号の概算を生成するために使用され得る。

【0044】

電気信号から平均した波長を減算するように適応されたプロセッサ96は、例えば、パーソナルコンピュータ上で実行する「C」プログラミング言語またはNational Instruments LabViewプログラミング言語における処理ルーチンとして実行され得る。当業者は、本発明の方法に従って、同じ処理、検出、および蓄積機能を

果たす装置の要素の上の例に関するバリエーションを理解する。

【0045】

(同時の記録およびマッピングにおけるEEGおよびfMRIの概要)

脳波記録法(EEG)は、行動性タスクを伴う頭皮から記録された電気信号における変化をプローブするための手段として、そして臨床状態、認知状態、または神経状態についてのマーカーとして、固く確立されている。EEG信号の3次元局在化の決定はあいまいである。なぜなら、複数の電気的雙極子の実際の位置と頭皮において検出された電気位置の分布との間の関係は、固有の解決法がないためである。機能的磁気共鳴画像化(fMRI)は、活性がタスク要求と共に増加するかまたは減少する脳の領域を区別するために血液酸化におけるバリエーションに依存する磁気共鳴信号におけるモジュレーションを使用する。以下は、fMRIおよびEEGの同時の記録における技術的問題に対する解決法の組を記載し、そして、2つの方法からのデータは、古典的に規定されたスペクトルバンドにおけるEEG信号強度の関数として、活性が変化する脳の領域を示す断層撮影画像を作製するために組み合わせられ得ることを示す。

10

【0046】

(EEGの重要性および解釈)

脳波記録法(EEG)の研究は、100年以上続いている(Caton 1875)。この現象は、高度に頑強である；主にその電気位置は、発達中の大脳活性と強力に相関する頭の表面に存在すし、そして睡眠段階(RechtschaffenおよびKales 1968; Buchsbaum, Mendelsonら、1982; Benca, Obermeyerら、1992)、感情の状態(Davidson, Schafferら、1985; Davidson 1988; Ekman, Davidsonら、1990; LambertおよびRobertson 1999)、注意(Klimesch, Doppelmayrら、1998; Wrobel 2000)、治療的薬物用量(Loo, Tealeら、1999; Alvarez, Lombardiら、2000)、および広範な種々の薬物乱用(Cezayirli, Littleら、1975; Maykut 1985; Tokunaga, Takeichiら、1989; AbrahamおよびDuffy 1991; Mannelli, Janiriら、1993; Bauer, Grossら、1997)の循環レベルを有する形質(例えば、「攻撃性(aggressiveness)」(Fishbein, Herningら、1989))で変動する。この測定可能な現象に対するかなりの履歴および注意にも関わらず、EEG信号の起源およびその供給源(おそらく大脳)の位置付けは、まだ知られていない。この状況は、信号を生成する深い雙極子のより良い指標を与えるために組み合わせられた表面電位の時間的に別々の性質、および頭皮を横切る感情が組み合わせられる、誘起された電位(EP、誘起された応答電位すなわちERPとして知られるいくつかの状況において)についていくらかより好ましく、そして特に、皮質表面より有意に下の供給源について、頭皮EPと脳活性の間を関係を直接的に試験することは、非常に困難である。例えば、深部電極を用いる同時記録および外傷との相関によって、脳幹の聴覚性の惹起された応答の生成を位置決めする試みは、信号に存在する波長成分のサブセットのみについて確証的である(StarrおよびAchor 1978; Chiappa, Gladstoneら、1979; AchorおよびStarr 1980b; AchorおよびStarr 1980a; Goldie, Chiappaら、1981; CohenおよびBritt 1982; ChiappaおよびYoung 1985)。

20

30

40

【0047】

Catonが、動物の脳の試験およびタスク惹起された電気的活性に関して最初に報告したとき(Caton 1875)、彼は、機能的活性(感覚刺激)の間に変化した皮質間の電気位置が存在することを決定し得た。Catonは、「種々の検出の弱い電流」は、皮質表面上の異なる位置間に一般に存在することを記述した。数年後、Bergerは、Catonの皮質電位の特性と類似した特性を有するヒトにおいて、頭皮電位が記録され得ることを記述し(Berger 1929)、そして彼は直ぐに、検体の精神状態に

50

従って、この脳波が変化することを理解した (Berger 1930)。1930年までに、Bergerは、嗜眠状態に関連する8Hzと12Hzとの間の範囲の比較的高い振幅振動である、いわゆるαリズムを記載した。現在、α活性はリラックスした、覚醒状態（通常目を閉じた）に関連することが、受け入れられている。

【0048】

現在、EEGは、臨床神経学における慣用的かつ必須の試験である。EEGは、他のいずれの通常使用可能な手段では集められない診断情報を提供する。実際にその不可欠性は、他の慣用的臨床手段が、広範な領域の脳神経生理を、高度な時間分解能で評価することを欠くことに由来する。EEGは、大脳皮質機能を時間を追って示すので、任意の臨床的状态において、このような情報が医学的判断を決定する手引きとなるのに役立つ。他の病理的プロセスがしばしば、ニューロン機能に影響し、EEGに影響を与えるので、このような状況は、電気生理的異常に限定されない。これらの病理的プロセスとしては、とりわけ虚血、代謝変化、体重の影響 (mass effect)、および感染が挙げられる (Markand 1984)。EEGは、ニューロンの電気生理における異常を示すので、癲癇は通常、EEGを使用する理由となる臨床的問題である (Engel 1984)。過去1世紀のほとんどにわたって認められてきた臨床神経学の中心であるにも関わらず、EEGの基本は、なおほとんど理解されていない。波動を発生させ合計する電位発生装置は、よく理解されている (McNamara 1994)。しかし、頭皮における電場を生じる細胞集団間の相互作用は、研究が困難であることがわかっている。

【0049】

EEGの間にfMRIを実施することにより、相補的な情報を得ることができ、よりEEGが理解でき、そしてEEGが示し得る臨床的状态を得ることができる。頭皮電位と局所的な脳の活性との間の関係の特徴付ける確実な結果がしばしば、医師の特定の異常を単離する手引きとなる大いなる価値を提供することが明らかである。実際、臨床的癲癇に強く関連する発作間のスパイク放電が、外科的に切除可能な病変を同定する機能的MRI (Warach、Ivesら 1996; Seeck、Lazeyrasら 1998; Krakow、Woermannら 1999; Patel、Blumら 1999; Symms、Allenら 1999; Schomer、Bonmassarら 2000) (またはPET (Henry、Sutherlingら 1991)) と組み合わせることにおいて使用され得るといふ散り散りになった報告が既に存在し、MEGを介した断層撮影位置測定は、このような切断の手引きの手段として示唆される (Stefan、Schneiderら 1990)。癲癇発作の間のfMRIの使用はまた、Jacksonの成功により試験された (Jackson、Connellyら、1994)。

【0050】

(睡眠障害および病期分類におけるEEGおよび画像化)

非ヒト哺乳動物における単位活性、刺激研究および病変研究に基づいて、非レム睡眠での脳の活性化領域は、前視床下部、背面部延髄網様体 (dorsal bulbar reticular formation) および、孤束核を含む (Jones 2000)。REM活性に関連するとみられる領域 (恐らく覚醒を生じる) としては、後視床下部、腹側中脳橋、前脳基底および橋網様体が挙げられる。このような局在化した脳の活性化はまた、機能性ニューロン画像化により、ヒトにおいて可視化されるべきである。PETおよびSPECTの両方を用いて、睡眠段階 (電気的脳波記録法で決定される) での局所活性の変化を (それぞれ大脳代謝および血流を介して) 試験した。これらの画像化研究は、急速眼球運動 (REM) 睡眠の活性を生じるのに関連すると考えられる領域が、REM睡眠段階の睡眠の間および非急速眼球運動 (NREM) 睡眠において活性であることを広範に示した。

【0051】

Maquetとその同僚は、大脳グルコース代謝 (rCMRGlc) の速度がNREMの間、覚醒中に比較して全体的に低下し (もっとも注目すべきは視床核において)、REM睡眠のrCMRGlcは、覚醒時に匹敵することを記した (Maquet、Diveら

10

20

30

40

50

1990)。さらに、NREM睡眠の深度が大きくなるにつれ（すなわち、皮質の同期性の量が大きくなるにつれ）、rCMRGlcが低くなる（Ingvar、Baldy-Moulinierら 1965；Madsen、Holmら、1991；Maquet、Diveら 1992）。特に興味をそそるのは、大脳の血流の変化が、実質的領域不均一性を示す観測である。rCBFにおけるREMに関連した増大は、橋の被蓋、視床、辺縁領域、皮質領域（特に、前方帯状皮質（anterior cingulate cortex））および視覚関連領域において観察され、側背前頭皮質（dorsolateral prefrontal cortex）、頭頂皮質（parietal cortex）、後部帯状皮質（posterior cingulate cortex）および楔前部（Madsen、Holmら 1991；Madsen、Schmidtら 1991；Maquet、Petersら 1996；Nofzinger、Mintunら 1997；Braun、Balakinら 1998）。興味あることに、rCBFの増大は、線状体外可視領域において観察されているが、一次視覚皮質においては観察されず、このことから、これらの筆者により仮説が唱えられるように、睡眠中のある種の可視記憶活性化が示され得る（Braun、Balakinら 1998；MaquetおよびPhillips 1998；Maquet 1999）。 10

【0052】

睡眠の間の画像化に関連した例として、現在の研究は、睡眠の記憶固定についての役割を示唆し、これは、睡眠時における、日中の活性関数としての血流の変化に基づいている（Maquet、Laureysら 2000）。睡眠と種々の精神医学的障害の間に重要な関連もあり（Bencă、Obermeyerら 1992）、睡眠生理学をこれらの問題についてのマーカーとして曝し得る。しかし、PETおよびSPECTの粗い時間分解能（Nofzinger、Mintunら 1998）ならびに睡眠の間の脳の活性における比較的急速な変化に起因して、これらの画像化方法のいずれもこの目的に理想的には適していない。つい最近、fMRIを、睡眠中におこる局在化した信号変化の評価において使用した報告がなされ（Lovblad、Thomasら 1999；Horne 2000）、これはREM中の後頭葉活性の増大および前頭葉の活性の減少を示し、PETでの知見と一致した。しかし、このような研究は、睡眠段階の脳波計による手段による取りこみを伴わずしては決定的とはみなされ得ない（Lovblad、Thomasら 1999）。EEG-fMRIは、優れた解答を提供する。 20 30

【0053】

睡眠時の脳波は、特定のパターン周波数および簡略な電気生理学的現象（例えば、k-複合および睡眠紡錘波）で規定され得る。さらに、REM睡眠の間に、筋緊張、断続的な眼球の動きの下行性の抑制があり、NREM睡眠の特徴である皮質の同調性の欠損がある。fMRIの時間分解能力でのみ、これら一過性の事象に関する活性化を研究することが可能である。本発明の1つの適用は、脳の活性領域の変化をfMRIを用いて評価すること、そしてこのような活性を古典的に規定された睡眠構築および睡眠特徴に関連付けることである。例えば、本発明は、外部刺激に対する応答の全般的欠損、運動性産出量の見かけのゲーティングおよび夢の状態の根底にある、脳の活性を理解することを求めるのに使用され得る。現在、機能的MRI（fMRI）は、主にヒトにおいて、脳の活性の限局的領域の局在化に対し、確証する方法である（CohenおよびBookheimer 1994）。fMRI信号が血液中の酸素含量における局所的変化から生じることが想定されている（Ogawa、Leeら 1990a；Ogawa、Leeら 1990b；Kwong、Belliveauら 1992；Ogawa、Tankら 1992）が、この理論は、広範な直接的試験の対象にされておらず、神経電気活性とMRI信号変化間の共役機構は、なお推測の対象である。それにも関わらず、観察される信号増大領域は、ニューロン生理学における広範な文献、およびより最近ではヒトの外科的設置条件における電気皮質造影法の両方によく関連する（Schulder、Maldjianら 1998；Roux、Boulanouarら 1999；Lurito、Loweら 2000）。fMRIの位置測定能力を用いて、応答惹起の研究の解釈を支援する試みをする文 40 50

献が増えてきている一方で、E E Gと機能的M R Iにおける知見に折り合いをつける試みをする決定的な報告が不足している。

【0054】

古典的または最近のアルファリズムは、ほとんど後頭、頭頂部および後側頭葉において見出され (A d r i a nおよびM a t t h e w s 1934)、約4ヶ月齢で4 H zの振動の最初の出現が、目が閉じた状態で現れ、目を開くとブロックされる。このリズムの周波数は、年齢と共に増加し、3歳までに約8 H zに達し、約10歳までに平均成人の10 H zの周波数に達する (P e t e r s e nおよびE e g-O l o f s s o n 1971)。E E Gの開始以来、理解されるが、このアルファリズムの機能的意義についてほとんど知られていない；これは本質的にリラックスした覚醒状態を反映し、増大したアルファバンド活性は、根底にある皮質における活性減少に対応すると考えられるため、脳の活性の間接的指標として使用され得る (S h a g a s s 1972)。従って、アルファ活性の減少、すなわち刺激誘導性アルファブロッキングは、「E E G脱同期化関連事象」と言われる (P f u r t s c h e l l e rおよびA r a n i b a r 1977)。D a v i d s o nとその同僚は、前方領域で記録されるアルファ非対称が、感情応答性に関連することを示し、これらの非対称が歩行および睡眠において、特徴 (t r a i t - l i k e) であるようである (P e t e r s e nおよびE e g-O l o f s s o n 1971)。動物における研究は、視床がアルファリズムの潜在的ジェネレーターであることを示唆した (P e t e r s e nおよびE e g-O l o f s s o n 1971)。L o p e s d a S i l v aは、顕著な視床皮質系干渉性をイヌにおいて、外側膝状核と視床枕と皮質の間で実証した (L o p e s d a S i l v a、L i e r o p ら 1973；L o p e s d a S i l v a、V o s ら 1980)。最近、ヒトにおいて、L i n d g r e nとその同僚らは、E E Gアルファ出力と視床の代謝速度の間の逆相関を、正常な対象において、P E Tを用いて示した (L i n d g r e n、L a r s o n ら 1999)。

(fMRIとE E Gの組み合わせの挑戦)

最良の状況においてさえ、臨床的環境で記録されるE E G信号は、比較的ノイズが多い。有効な入力抵抗は大きく、信号は小さい。結果としてB o l t z m a n nノイズは、最終的な信号対ノイズの比を制御する典型的な5 M Ω 入力インピーダンスで、B o l t z m a n nノイズは、有限のバンド幅100 H zを超えるかまたはE E Gで使用されても約1.5 μ V ($v_{r m s} =$

【0055】

【数2】

$$\sqrt{4kTB R},$$

、ここでkはB o l t z m a n n定数であり、Tは温度、Bはバンド幅およびRは等価抵抗である)である。頭皮電位が典型的に数 μ Vにすぎないので、E E Gノイズに対する信号の比 (S N R)は、滅多に100 : 1を超えない。E E Gがしばしば、細いバンド幅にわたるスペクトルドメインにおいて分析されるので、バンド限定信号 (例えば、アルファ強度)の検出のために有効なS N Rは、いくぶん高くなり得る。

【0056】

温度ノイズの限定を超えて、他の因子はさらに、E E GのS N Rを減少する。心臓電気信

号（EKG）および筋電気信号（EMG）は、コンタミネーションを加える。EKGによる不正確さは、個々にわたって可変性である；これは常に存在するが、EEGより通常小さく、しかしたまに振幅に匹敵するほどになり得る。EMGは典型的に、頭部または顔面筋肉の収縮（例えば、まばたき、渋面など）のつかの間のみのコンタミネーションである。本発明の方法は実際に、被験体が磁力でスキャンされるか否かで存在するEKGのアーティファクトを減少するのに役立つ。総じて、これらのノイズの源は、使用可能な総EG信号の動的範囲を、実質的に全ての目的のために劇的に減少する。

【0057】

（MRI環境におけるノイズ）

EEGについてのノイズ環境は、被験体がMR画像システム内に配置される場合に、完全に悪くなる。しかし、ほとんど全てのノイズ源は、EEGと磁力的に結合する。これらのいくつかは、非生物学的であり、以下が挙げられる：シムおよび場の勾配増幅器における増幅器ノイズ；スキャンの間に場の勾配により誘導された大きな時間一可変磁場、ならびに無線周波数信号は、磁気共鳴誘導のためのスキャナにより生じる。Faradayの法則により、これらの時間一可変磁場による誘導電圧の強度は、磁束の一次時間微分に比例し、従って、磁場の振幅、その一次時間微分および任意の伝導ループにより囲まれた面積領域に比例する。より特異的には：

$$e.m.f = d\phi / dt,$$

であり、ここでe.m.fは、誘導された起電性出力であり、 ϕ は、磁気束である。MR画像化装置において、これらの供給源は、任意の実施方法において減少され得ない。最新の画像化機器におけるMR画像化勾配は、過剰な高い割合で圧倒した；典型的なスキャナ上の場の勾配は、80T/秒であり、従って、主なノイズ源である；最新のMR装置の世代は、局所的な頭部勾配（local head gradient）を備え、2～3倍速く圧倒した。RFパルスは、たった約50ミリガウスでも、3テスラ操作場で基本振動数128MHzを有する。4000T/sで圧倒するので、これらも、大きなノイズ源である。

【0058】

物理学的ノイズ源もまた存在する。被験体の小さな動きでさえ、大きな静磁場内のリードの動きとしてEEGに結合する。わずかな動きだけでなく、体全体の各鼓動の動き（バリストカルジオグラム）もまた、 μV からmV範囲での信号を生じる。

【0059】

（DC補正および一過性の回復）

EEGにおいて使用される頭皮の電位は、時間一可変および静的（DC）成分の両方を含む。しばしば、DC信号は、EEGよりかなり大きいのが、本質的に情報がないため、臨床的診断目的に対する興味はほとんどない（ゆっくり変る電位ではなく、本当のDC補正に対する参照に注目）。しかし、これは、EEGに対するトラブルをいくつかの方法において引き起こす。典型的に、DC補正は、EEG信号をデジタル化するのに必要なダイナミックレンジを増大する。例えば、EEG信号は、たった数 μV であり得、一方数mVの電位が電極間に存在し得るか、または化学電極電位の結果として存在し得る。信号デジタル化深度は、DC電位に対するEEGの割合により除算される。例えば、10mVのDC補正、10 μV のEEG信号、4096の異なるレベルのアナログからデジタルへの変換器（ADC）による12ビット表示の想定は、EEGについてたった4レベルまで減少する。量子化ノイズは、信号を支配するので、明らかにこの損失は、受け入れがたい。

【0060】

これらの理由で、通常のEEG増幅器は、AC結合（広域）入力を備えており、通常コンデンサは、入力からADCへの第1段階の増幅器を分離する。入力は、通常数秒の時間定数を有し、1Hz程度の周波数を減衰させないで通過するようにする。このAC共役の1つの結果は、入力が飽和した場合、信号回復に対する時間定数を生じる。これらのフィルタは、非常に低周波数で通過するので、正常範囲の中央に戻るアナログ信号についての回復時間は、非常に長くあり得る。

【0061】

fMRIにおいて、AC共役に関する回復時間は、実質的問題であり、勾配誘導のアーティファクト（数十mV）は、入力段階を飽和するのに十分大きくあり得、これらをポジティブまたはネガティブ供給ルールに、数ミリ秒の間固定する。勾配が止まった場合、広域通過フィルタの設定時間は、勾配事象より非常に長く続く。最近の論文のEEG-fMRIの組み合わせ研究は、「EEGは、励起パルスによるアーティファクトを解釈できなかったが、記録は、BURSTの完成後に、1秒未満（およそ100ミリ秒）で読み取り可能になった」と報告した（HenningおよびHodapp 1993；Lovblad、Thomasら 1999）。この問題は、本発明の方法を用いることにより緩和され得、アーティファクトの減少した電極配置および広域通過段階前の飽和しない十分な空きスペースを備えた入力増幅器（ガラス-テフロン（登録商標））を含む。本明細書において開示されるように、本発明はさらに、広域通過フィルタを完全に避けるより完全な解決法を提供する。

【0062】

（勾配ノイズ）

磁気誘導性勾配ノイズは、EEGと比較して、特に反響平面画像化の状況において非常に大きな振幅（代表的スキャナにおいてミリボルト）である。1グループは、このグループがバリストカルジオグラム除去のために開発したスキームに類似する勾配のアーティファクトについて補正スキームを実行した（Allen、Josephsら 2000）。勾配活性の基本振動数がかなり高いので、彼らは、特別な記録ハードウェアを開発し、これらに5kHzのデジタルサンプリング速度よりかなり速くさせ、名目上の勾配波形についてのNyquist周波数に比較して迅速であるよう選択される。不幸なことに、これは十分ではなく、Nyquist速度でのサンプリングは、通過帯域でのより高い周波数のアリアジングに対してのみ保証するが、アーティファクトを有効に除去しない。

【0063】

例えば、EEGの混ざった1000Hzでのシノソイドからなる所望でない信号が存在し、これは、5kHzでデジタルでサンプリングされると想定される。勾配およびデジタル化活性が別個に計時し、比同調性であるので、アーティファクトがサンプリングされる段階は、 $2\pi/5$ （この周波数で72°または200μs）も変化し得る。サンプリング時間を伸長した場合（画像化実験において典型的に5分以上）、スキャナおよびサンプリング時間の相対的タイミングがこの程度異なるようである。図9は、この影響を示す。このシミュレーションにおいて、アーティファクトは、閉じた範囲で示された時点でサンプリングされると想定される。後に、サンプリングは、200μsの勾配に関してドリフトした（点線、白丸）。異なる信号は、残りのアーティファクトであり、この場合、補正されていない信号よりちょうど17%を超えた。この問題を緩和するために、Allenらのグループは、洗練された内挿スキームを適用し、これは、首尾よく残余のコンタミネーションを最小にする。本発明は、デジタルサンプリング問題の代替的形態に基づく、より有効なアプローチを提供する。

【0064】

本明細書において開示される方法は、一般的にMRIスキャン（特に機能的MRI）の間に存在する最も重篤なノイズ供給源によるEEG信号のコンタミネーションを有効に消去することを可能にする。本明細書で開示される1つの実施形態において、本方法は、EEGのスペクトル規定成分におけるエネルギーに対応する脳の活性の断層撮影マップの構築に使用されている。

【0065】

（理論）

（デジタル化）

勾配活性由来のアーティファクトは、大きく、高周波数で実質的エネルギーを含む。図10は、典型的な反響-平面画像化順序の時間を、典型的な機能的な研究において用いるように示す。選択、相および読み出しについての線は、画像化に使用される3つの直交性磁場

の勾配の振幅を示す。4番目の線は、ラジオ周波数チャンネルのタイミングを示す（振幅エンベロープのみRFに対して示される。搬送周波数の128MHzは、この解像度では見えない）。すぐに明らかなのは、読み取り勾配の非常に高い周波数（1400Hz）振動である（他の勾配の垂直方向の強度の半分で示される）。

【0066】

図11は、未加工の信号を示し、10kHzのサンプリング速度でEEGシステムから記録され、続いて100Hzでのアナログ低域通過フィルタを通される。この図の下部の挿入部に、信号の示した領域の拡大した表示（10倍）を示す。EEGデータがスキンの間必要とされる場合、MRIの場の勾配は、皮質の信号よりかなり高い電位を誘導する。これと比較して、前の図は、高周波数成分の大きさが、低域通過フィルタにより劇的に減少され、残余のアーティファクトは、勾配自体より長引くことを明らかにする。

【0067】

低域通過フィルタは、1400Hzの振動において少なくとも100倍の減少を提供するが、これは、勾配が動きそして止めるので一過性は除かない。これらは、同様に非常に低周波数でエネルギーを含む。AC結合入力段階は、この慣用的な増幅器において、アーティファクトの延長したリングダウン（ring down）に対して応答性である（以前に暗示された飽和回復）が、当業者（Lovblad、Thomasら 1999）によって報告される0.1～1秒のリングダウンよりかなりよく、恐らく大部分は、異なる記録装置によってもたらされる減衰に起因し、これは、増幅器が飽和になるのを防ぐ助けをするためである。

【0068】

このデータセット（Allen、Josephsら、2000）に対して、図11に示すように、周期性の平均的な技術を適用する場合、これらは、低周波数成分の影響を減衰するのに理にかなって有効であり、高周波数成分を除去するのにはほとんど無効である。これは、上記のように、非同期性サンプリングに起因する。非常に遅いサンプリングに起因する有意の誤差（最悪の場合）は、最大の移相（ ψ ）から予測され得る。

【0069】

$$\varepsilon = \cos(2\pi f t + \psi) - \cos(2\pi f t)$$

$$= \cos(2\pi f t) (\cos \psi - 1) - \sin(2\pi f t) \sin \psi$$
 所定のサンプリング速度で生じ得る最大の移相 ψ は、 $2\pi f_0 / f_s$ に等しく、ここで f_s は、サンプリング周波数であり、 f_0 は、EPI読み出しの周波数である。2回のスキューン期間の間（図11の下部の2つの伸長した枠）の残余のアーティファクトを比較することで、解除効率が、非同期性の勾配活性タイミングおよびサンプリング装置の結果として不安定であり、これがサンプリング補正（ ψ ）が時間を超えてドリフトする原因となることを明らかにする。

【0070】

サンプリング速度が増加するにつれて、解除は、より急速になる。小さな α について近似を用いることで（ $\sin \alpha = \alpha$ および $\cos \alpha = 1$ ）、このレジメンにおいて ε が ψ にほぼ比例することを見出し得る。アーティファクトが100倍まで抑制されなければならない場合、信号は、約 $100 * 2 * \pi$ 倍の最高の目的の周波数でデジタル化されなければならない（約880kHz／チャンネルの場合（1400Hzの読み出し）であるが、これは、費用と全体のデータの取り扱いの両方の理由から実用的でない）。いずれの場合においても、受容可能なサンプリングエラーは、低域通過フィルタ特性および所望のノイズに対する最終信号に与えられる式により容易に予測可能である。

【0071】

上記のデータは、10kHzでサンプリングされ、信号の高周波数成分に対する2800HzのNyquist判定基準をよく上回る。図12は、アーティファクトを減算することの効果、単に迅速なサンプリングに基づいて示す。上部に未加工のアーティファクトを示す。以下、サンプリングタイミングおよびスキューン時間が100、200および400 μ secによる同期性（サンプリングの最悪の場合のエラーで10kHz、5kHzお

よびNyquist速度の2500Hzの近似にそれぞれ対応する)からドリフトする場合、減算後に残った残余のアーティファクトを示す。直ちに明らかなのは、残余のアーティファクトが、減算後、最小の時間補正でさえ大きいことである。図12の下部のグラフは、より詳細を反響-平面読み出しデータセグメントにおいて示し、単なる減算は、実際にアーティファクトの強度を増大することが、上記等式(および図9)において予想されるように見出され得る。

【0072】

勾配のアーティファクトの減算の有効性は、サンプリング速度、単一のサンプルの繰り返し、適当な時間に独立して有効であり、ある時点でのアーティファクトの補正に対して、完全に使用され得る。この一般的知見を図13に示し、これは低サンプリング速度200 Hzにおいて、時間移動の同じ効果を示し、Nyquist速度をよく下回る(勾配活性は、デジタル化EEG信号にアリアジングしている)。前の例のように、残余のアーティファクトの強度が、サンプリングがスキヤンタイミングに対して遅れるにつれ増加する。その強度は、より迅速なサンプリングで見られるものと同程度よくない。

【0073】

サンプリングが勾配活性に対して正確にタイミングを合わせられる場合、有意の誤差は、さらに効果的に除去されることが明かである。これが、アーティファクト周波数についてナイキスト周波数サンプリングを必要としないという事実は、おそらく、あまり直感的ではない。時間的推移(移相)および周波数は、「二重(dual)」として理解され得る：アーティファクト減算に必要とされる完全サンプリングは、任意の低いサンプリング速度で、任意のタイミングでかまたは正確に同期化して、無限に高い周波数でサンプリングすることによって達成され得る。880kHzサンプリングを必要とする同じ100:1抑制を得るために、サンプルタイミングは、 $1/880\text{kHz}$ または1.14マイクロ秒の精度を必要とする。理想的には、残りのスキヤナティファクトは、EEG信号の熱的ノイズと比較して小さいはずである。アナログフィルタリングおよび適切な記録技術(以下の実施例に概説される)を用いて、スキヤナティファクトは、EEGの振幅の約10倍である。100:1のEEG信号:ノイズの比を想定するとき、8.8MHz/チャンネルサンプリング(デジタルハードウェアにおいて莫大な費用においてのみ生じ得る)を用いてか、または容易に達成される114ナノ秒タイミング精度を用いてのいずれかで達成され得る、1000倍抑制が、デジタル処理に必要とされる。

【0074】

(実施例)

以下の実施例は、本発明を説明し、そしてこれを作製および使用する際に当業者を補助するために提示される。実施例は、それ以外で本発明の範囲を制限することを意図しない。

【0075】

(実施例1:同時EEGおよび機能的MRIの獲得)

(方法)

(EEGデバイスおよびリード(lead)配置)

EEGデバイスは、同時EEG/fMRIにおけるアーティファクトを減少させるための多くのハードウェア改変を組み入れ、そしてTelefactor Corporation(W. Conshohocken, PA)によって提供された。信号は、1k Ω /フィートの抵抗を有する10フィートの炭素繊維のリードを介して、コンパクトマグネット適合性局所増幅器(ヘッドボックス(headbox))に接続された塩化銀メッキプラスチックカップ電極を使用して、頭皮から検出する。この設計は、MR画像におけるアーティファクトおよびリード線におけるRFカレントループの誘導の両方を最小化した。

【0076】

特別な二重リード電極を使用するハードワイヤードモンタージュにおいてEEGを記録することによって、望ましくない電流誘導を最小化したリードの配置が、考え出された。それぞれの電極対からのリード線は、それらの全体の長さにならって一緒にねじられ、それぞれの半球についての連鎖双極モンタージュ(chained bipolar mon 50

t a g e) を形成する (f p 2 - f 8、f 8 - t 4、t 4 - t 6、t 6 - o 2、o 2 - p 4、p 4 - c 4、c 4 - f 4、f 4 - f p 2 ; f p 1 - f 7、f 7 - t 3、t 3 - t 5、t 5 - o 1、o 1 - p 3、p 3 - c 3、c 3 - f 3、f 3 - f p 1)。二重リードは、それぞれの差次的対が一緒にねじられることを可能にした (図 1 A ~ B および図 2 A)。得られる配置は、電流が誘導され得る頭部において小さなループのみを残す。図 2 B に示されるように、運動および勾配切換によって誘導される電流は、自己キャンセルし、継続的ねじれにおいて誘導される電流について、それぞれのリード線において反対方向に流れる。

【0077】

磁気適合性ヘッドボックスは、32 個の別々のチャンネル入力を含み、それぞれ、差動増幅器が、0.25 ミリ秒の時定数を有する RC フィルタに接続される。16 個のチャンネルが、EEG を記録するために使用され、そして 2 つのさらなるチャンネルが、心電図 (EKG) について使用された。EKG は、被験体の背部において心臓の上および下に配置される、一対のねじれた単一リード電極を使用して獲得された。この配置は、リードの動き、従って、呼吸に起因する電氣的アーティファクトを最小化する。走査トリガーチャンネルはまた、データの後処理を補助するために、TR 毎にスキャナからのパルスを受信するために使用された。信号は、高い周波数ノイズをさらに減らすために、0.5 ~ 70 Hz のバンドパスを用いて全てのチャンネルでフィルタリングした。単一のリードは、c z において、さらなる患者の安全手段としてヘッドボックス接地 (ground) に接続されるが、モンタージュ参照として使用されなかった。

【0078】

信号を、200 Hz でサンプリングされた A/D コンバータを含む、バッテリー電源アイソコーダー (i s o c o d e r) に供給し、そしてデジタル信号を、スキャナの電磁的分離を維持するために、光ファイバを介して遮蔽磁気ルームから運び出した。TTL への変換の後に、データを、T e l e f a c t o r D i g i t a l E E G (D/E E G) に向けた (486 コンピュータ)。次いで、EEG データは、リアルタイムで観測され、そしてさらなるアーティファクトの減衰のために、10 b a s e T E t h e r n e t (登録商標) 接続を介して後処理および観測ステーションにオフラインで送られた。

【0079】

(走査プロトコル)

全ての被験体は、MR 走査の前に、U C L A H u m a n S u b j e c t P r o t e c t i o n C o m m i t t e e によって承認された同意書面に署名した。この MR 走査は、A d v a n c e d N M R S y s t e m によって、エコープラナーイメージング (E P I) 用に改変された、G e n e r a l E l e c t r i c (W a u k e s h a、W I) 3 T スキャナで実行された。機能的走査の間、被験体には、いかなる視覚的刺激も聴覚的刺激も提供されなかった。

【0080】

脳全体のスカウト (s c o u t) 走査は、最初に、後頭皮質を通る A C - P C ラインに平行なスライス面を局在化するために獲得された。次いで、機能的走査の間に EEG を獲得するために、走査プロトコルは、勾配バースト間の読み取り可能な EEG のウィンドウを可能にするために特定された。E P I 配列は、T R = 4000 m s、エコー時間 (T E) = 45 m s、64 × 64 マトリクス、20 c m × 20 c m の視野 (F O V)、4 m m スライス厚み、および T R 期間にわたって均一の間隔で空けられた 6 つのスライスを集めるための 1 m m の隙間を用い、勾配誘導ノイズのそれぞれ 90 m s の期間の間に、読み取り可能な EEG の 580 m s のウィンドウを残して (87% デューティサイクル)、使用される。次いで、E P I 配列 (T R = 6000、T E = 54、128 × 128 マトリクス、20 c m × 20 c m F O V) は、解剖学的参照としての使用のために、機能的走査と同一平面で獲得された。

【0081】

(アーティファクト減少後処理)

後処理および観察は、Dell Inspiron 3000 Pentium (登録商標) PCで行った。線を通してD/EEGからデータをインポートした後に、EEGデータは、Telefactor Twin softwareを用いて観測され、そして残余のアーティファクトを除去するために、以下に記載される自社製の(home-built)ソフトウェアを使用してさらに処理された。残余のアーティファクトは、磁場勾配(スライスが獲得される場合に、EEGにおいて現れる)によって誘導されるe.m.fからのノイズおよび心弾動図の両方を含んだ。後者は、まさにEKGのQ波を遅らせるかなり規則的なパターンで生じるが、その形態および振幅は、それぞれのEEGチャンネルにおいて異なった。

【0082】

10

EEG記録における勾配ノイズおよび心弾動図を抑制するために、勾配ノイズは、それぞれのMRスライス獲得の期間の間、EEGデータおよびEKGデータを空にすることによって最初に除かれる。TR毎のトリガーに続いて、走査アーティファクトを含む90msデータセグメントは、ゼロに置き換えられた。従って、MR勾配によって引き起こされる大きな偏りは、さらなるアーティファクト除去において、平均化および減算の間に、EEGデータを悪化(corrupt)させなかった。

【0083】

次に、Allenら、(Allen, Polizzi, Krakow, Fish, & Lemieux, 1998)の方法と同様の方法を使用して、EEGのセクションを、心弾動図アーティファクトを得るために、心臓トリガーに続いて、一緒に平均化した。それぞれの心臓パルスの開始を同定するために、被験体のEKGの単一アーティファクトを含まないQRS波セグメント(走査が行われなかった場合、スキナ内に記録される)を、参照として使用した(図4Aを参照のこと)。この参照波セグメントは、一定時間に、一つの点によって移動された参照セグメントと同じ数のデータ点のEKGデータの部分と比較され、そして各データ部分についての相関係数(CC)を計算した。CCが経験的に選択された値(代表的には、0.7)を越える場合、この閾値交差に続くピークCCは、心弾動図平均化および減算の開始を誘発するために同定された。

20

【0084】

図4Bは、それぞれのEEGチャンネルにおいてデータ上で行われる平均化アルゴリズムおよび減算アルゴリズムを説明する。生のEEGデータ(A_n)のどのトリガー間セクションも、全ての先行セクションで平均化された。EEGおよびEKGが相関しないはずなので、この方法は、EEG信号を平均化し、そして心弾動図(B_n)のみを残す。データセクションを、心弾動アーティファクトにおけるゆるやかな変化について補正するために、現在のサンプルからそれらの時間的変位を用いて逆に重みを付け、重み平均

30

【0085】

【数3】

$$B_n = \frac{\sum_{i=0}^n w^i A_{n-i}}{\sum_{i=0}^n w^i}$$

10

20

を、重率因子 $w = 0.9$ で使用して、それぞれのトリガー間セクションにおける心弾動図を計算した。このように、初期のサイクルは、およそ 10 のセクションの時定数を有する指数関数的に減少する寄与を形成した。平均波 (B_n) (それぞれのチャンネルについて別々に計算される) は、そのチャンネルの生の E E G (A_n) から減算されて、アーティファクトを含まない補正 E E G を生じる。

【0086】

心拍数における変化に起因するセクションの長さの変動を、点毎にセクションを平均化することによって、考慮した。各セクションにおける第 1 データ点は、先のセクションにおける第 1 データ点を用いて平均化され、第 2 データ点は、先のセクションにおける第 2 データ点を用いて平均化されたなど。より長いセクションの最後のデータ点は、他の長いセクションにおける対応する点で平均化され、そしてそれぞれの点の重率因子は、このように調節された。あまりに少ない点を平均化したデータを減算することを避けるために、減算は、3 つ以上の点が計算に使用された場合のみ実行し、そうでない場合、生のデータが最終記録に残された。

30

【0087】

(ノイズ減少の特徴付け)

(リードドレスに起因するノイズ減少：模型 (phantom) 研究)

ねじれ二重リードドレスに起因するノイズ減少を特徴付けるために、走査実験を、生物学的模型 (9 ポンドの頭のサイズの食料品店のローストチキン) を使用して実行し、そしてねじれ対非ねじれ (untwisted) リード配置を比較した。リードを、模型の標準的な国際的 10 ~ 20 の位置の近くに対応する距離に配置した。上記の 8 電極連鎖ねじれモニターを、左半球に置き、そして右半球に、マッチング二重リード非ねじれモニターを配置した。スカウト走査を、機能的スライスに位置付けて模型を覆うために獲得した。次いで、機能的 E P I 走査を先に記載されたように実行した。

40

【0088】

E E G データは、リードドレスに起因するノイズ減少を定量化するために分析され、

【0089】

【数 4】

$$dB = 20 \log \frac{\sqrt{\sum V_{ねじれ}^2}}{\sqrt{\sum V_{非ねじれ}^2}}$$

10

として、30秒データセグメントを使用して、dBで損失を計算した。ここで、平均は、全てのねじれチャンネルおよび全ての非ねじれチャンネルにわたって取られた。勾配ノイズ減少は、走査の間の電圧の平方の合計の平方根から、操作をしていないときの電圧の平方の合計の平方根を減算することによって計算され、次いで、上記のような減算を計算された。

20

【0090】

(リードドレスに起因するノイズ減少：ヒト研究)

さらに、ねじれリードノイズ減少を特徴付けるために、上記研究を、25才の正常な男性ボランティアで繰り返した。再び、連鎖ねじれリードセットを、被験体の左半球に配置し、そして被験体の右半球に非ねじれセットを配置した。被験体のEEGを、走査ありおよび走査なしの両方で、MRスキャナの内側で記録した。

【0091】

(スペクトル分析)

EEGについての目的の周波数バンドの外側に入るようにEPI獲得のタイミングを制限することによって、例えば、α活性を研究するために、走査速度は、4画像/秒未満でなければならない、有用なEEGスペクトル情報を保持することが可能であった。これを説明するために、αパワーを和らげることが公知の3つの異なる作業（基礎的な目の開き/目の閉じの作業、数学の作業、および視覚化の作業）の間、25才の正常なボランティアを走査した。全ての研究は、上記のように、機能的MRIの間に行われた。ベースラインの目の開き走査が獲得され、次いで、3つの作業が以下のように実行された。

30

【0092】

目を閉じる作業において、被験体は、最初の2分間、目を空け続け、次の2分間、閉じ続け、次いで、最後の1分間、開き続けるために、走査の間、言葉の合図を与えられた。次の2つの作業について、被験体は、目を閉じるように言われた。最初に、被験体は、走査の2分間、彼に与えられた4桁の数から7だけ逆に数えるように指示された。この作業が実行されたことを確認するために、被験体は、計数の3分後に彼が終わった数について尋ねられた。第2に、被験体は、再び、走査の2分間、好きな食事を食べることを思い浮かべるように指示された。

40

【0093】

アーティファクトを除くために、EEGを後処理した後に、それぞれのTRにおけるαパワーを、自社製のソフトウェアを使用して計算した。このソフトウェアを使用して、それぞれのTRを有する、ユーザーが規定したバンドにおけるEEG出力を、Fast Fourier Transformを使用して見出した。αバンドにおけるスペクトル出力を、fMRI信号マップを計算するための参照関数として使用した。

【0094】

(結果)

50

(リードドレスに起因するノイズ減少：模型研究)

非ねじれリードを使用して模型において記録された E E G は、それらのねじれ対応物を使用して記録された E E G よりも、実質的にノイズが多かった。図 5 は、ねじれリードチャンネルおよび非ねじれリードチャンネルの両方において、記録した E E G を示す。走査でない場合、ねじれリードは、平均 5 . 4 d B だけ、無作為にノイズ出力を減少した。走査の間、勾配は、ねじれリードセットおよび非ねじれリードセットの両方において、大きなアーティファクトを引き起こしたが、このノイズ出力は、ねじれリードにおいて、平均 6 . 3 d B だけ減少した。

【0095】

(ボランティアにおけるねじれリード対非ねじれリード)

10

図 6 は、E E G データが、走査が行われなかった場合の、スキャナの内側の正常なボランティアで記録されたことを示す。リードをねじること（ここで、左半球で示されるもの対 右半球において非ねじれのもの）は、全てのチャンネルにわたって、平均 7 . 5 d B のノイズを減少した。

【0096】

(アーティファクト後処理に起因するノイズの減少)

図 7 は、E E G が、後処理の前および後に、機能的 M R I の間に、ボランティアで記録されたことを示す。後処理は、有意な勾配および R F アーティファクト、ならびに心弾動図を除去した。

【0097】

20

(スペクトルデータ)

図 8 に示されるデータは、同時 E E G / f M R I を使用して、目を空けた、目を閉じた例の間の、正常なボランティアにおいて記録された。ここで、4 つのスライスを、2 . 5 秒の T R を用いて獲得した。被験体の目が閉じられる場合、 α バンド (8 H z と 1 2 H z との間) の出力が、有意に増加する。そして期待されるように、この α 信号は、被験体の目が空いている場合に、提供されない。

【0098】

(考察)

アナログプレ前処理およびデジタル後処理の組み合わせを使用して、この方法によって、機能的 M R 走査の間に、きれいな E E G を記録し得る。勾配バースト間で E E G が不明瞭であるが、それぞれのスライス獲得の後に迅速に回復する。次いで、この方法を用いて、機能的走査における脳の適用範囲と記録されたデータにおける使用可能な E E G の画分との間で、交換 (t r a d e o f f) がなされなければならない。所望のスペクトル周波数を重複しないように、スライスの獲得のタイミングに考慮がまたなされなければならない。

30

【0099】

本発明は、種々の E E G 波形の供給源を局在化させるための、潜在的に強力なツールを提供する。E E G が、連続的の代わりに、f M R I で同時に獲得されるので、f M R I 参照機能に対する直接的な供給源として使用され得る。このように、活性化マップは、E E G において任意の関連の変化 (癲癇におけるスパイクおよび遅い波パターン、スペクトル変化、または落ち着いた事象関連の電位) から作製され得る。

40

【0100】

(実施例 2：同時 E E G および f M R I におけるアーティファクトの除去のための方法)

以下に概説される戦略は、デジタル減算ノイズキャンセル (E E G、E E G / f M R I および減算されたアーティファクトの平均がノイズを減少するために使用される任意の環境を含む) を含む任意の方法に適用可能である。

【0101】

(方法)

(E E G 記録および電極配置)

差次的記録の基礎的なアプローチは、以前に記載されている (G o l d m a n、C o h e

50

ら、2000; Goldman, Sternら、2000)。対の銀電極は、電導性電極ゲルに接続された頭皮表面に配置され、そして正常インピーダンスが、それぞれの電極について $5\text{ k}\Omega$ 未満であることを確実にするためにチェックされる。電極は、約 $3\text{ k}\Omega/\text{m}$ の分布抵抗を有する2つの炭素繊維コンダクターに取り付けられる。線は、電磁的摘み上げ (pick up) を最小化するために、一緒に密接にねじられた隣接電極からのリードを用いて対でドレスされる。この構成は、勾配および心弾動ノイズ供給源からのアーティファクトの約 6 dB の減衰を提供する (Goldman, Sternら、2000)。

【0102】

(増幅)

10

磁石内 EEG の全体の性能におけるさらなる改善は、より良いアナログエレクトロニクスの使用によって達成され得る。心弾動図が、臨床的 EEG ($1\sim 50\text{ Hz}$) に対して最も関心の範囲で実質的エネルギーを含むが、他方の主要な供給源 (勾配ノイズおよび RF 伝達ノイズ) は、かなり高い基本振動数を有する。例えば、代表的なスキャナにおいて、勾配関連ノイズの圧倒的な大部分は、 1400 Hz の固定周波数においてであり、有意なエネルギー寄与は、 100 Hz 以下に減少する。もちろん、無線周波数エネルギーは、EEG についての関心の通過バンドの十分に外の、根本的に高い周波数においてである。

【0103】

アーティファクトのアナログ部分の大部分について補正する、非常に単純な回路が、本明細書中に開示される (図14)。最初のゲイン段階は、サンプリングの前に、大きな RF 信号を減衰させるための単一極フィルタを特徴とし、そしてアーティファクトが飽和をもたらすことなく、EEG 信号を mV 範囲にするのに十分なゲインを提供する。次の段階は、(γ 範囲 EEG が容易に通過するように) 200 Hz の折点周波数で、 $30\text{ dB}/\text{オクターブ}$ 減衰を提供する。

20

【0104】

AC カップリング問題は、最終増幅段階において操作され、これは、低漏出コンデンサにわたって任意の DC オフセットを保存する、再設定可能オフセットヌリング (offset nulling) 回路を含むように配置される。オフセットヌリングスイッチは、例えば、機械的スイッチであり得るか、またはヌリングが、必要とされる場合 (おそらくソフトウェアが、信号がデジタル飽和に近いことを検出するとき) に、デジタル制御下で実行され得るように、CMOS スイッチであり得る。pc およびアセンブリを用いて、このシステムの単一チャネルを使用するために、この設計を減少し得る。実験室の試験条件下で、この回路は、MR 走査についてのシステム要件に容易に一致する時間で、10分間、DC オフセットを1%以内に維持し得る。

30

【0105】

AC カップリング問題は、最終増幅段階で操作され、これは、低漏出コンデンサにわたる任意の DC オフセットを保存する、再設定可能オフセットヌリング回路を含むように配置される。オフセットヌリングスイッチは、例えば、機械的スイッチであり得るか、またはヌリングが、必要とされる場合 (おそらくソフトウェアが、信号がデジタル飽和に近いことを検出するとき) に、デジタル制御下で実行され得るように、CMOS スイッチであり得る。この設計は、印刷回路に減少され、そしてこのシステムの単一チャネルが組み立てられた。パーソナルコンピュータおよびアセンブリを用いて、このシステムの単一チャネルを使用するために、この設計を減少し得る。実験室の試験条件下で、この回路は、MR 走査についてのシステム要件に容易に一致する時間で、10分間、DC オフセットを1%以内に維持し得る。

40

【0106】

(画像化)

2人の被験体からの活性マッピングデータ (生の EEG データについておよび EEG エネルギーマップについて、それぞれのもの) の例が、ここで提供される。両方の被験体は、National Institutes of Health NIHによって開発さ

50

れた形態に基づく手短な神経学的目録および専門委員会により認証された神経学者によって実行された神経学的目録によって評価されるように、神経学的異常も放射線学的異常も有さなかった。目を閉じて走査の間、磁石内で寝ること以外に、被験体は、明白に認識性の作業を行わなかった。

【0107】

全ての走査を、高性能エコー平面画像化のために、Advanced NMR Systems (Wilmington, MA) によって改変された、General Electric (Waukesha, WI) 3.0 Tesla Signa (登録商標) で行った (Brady, Cohenら、1991; Cohen, Kelleyら、1996)。アーティファクト拒絶の試験のために、19スライスのエコー平面データセットを、3秒のTR、TE = 45 ms、4 mmスライス厚みおよび3.125 mm平面内分解能 (64 × 64 走査マトリクスおよび20 cm FOV) を用いて集めて、「BOLD」定数効果についての適切な重みを達成した (Ogawa, Leeら、1990a)。マッピングデータについて、画像に基づくシミング (shimming) (Reese, Davisら、(1995) およびスカウト走査の収集の後に、画像化を、上記のように、勾配エコーEPI走査を使用して実行した。しかし、これらのデータは、4秒のより長いTRおよび4つのみのスライス平面を用いて獲得された。パルス配列は、それぞれのTR期間の開始時に、5マイクロ秒のトリガーパルスを含むように改変され、この先導縁部は、EEGサンプリング獲得の同期化のために使用された。

10

【0108】

(EEGのデジタル化)

EEGデータを、PCI-1200 (National Instruments, Houston, TX) を用い、pc互換性のマイクロコンピュータ上で用いて獲得する。Lab View (National Instruments, Houston, TX) を用いて、ユーザーにより定められた速度で固定数のサンプルを獲得することによりスキナトリガーのリーディングエッジに応答するサンプリングソフトウェアを開発した。詳細には、3秒間のTRで、各トリガーの後、200 Hzの速度で599のサンプルが獲得され得る。これらのデータは、バックグラウンド処理において、直ちにファイルに送られる (flushed) ; このプロセスを適合させるために、1つのサンプル点が、各TRでドロップされる。

20

30

【0109】

(平均化およびアーティファクトの除去)

EEGデータのフレームを、各スキャンTRにより各チャンネルから収集し、そしてこのフレームを、各チャンネルについて別々に平均化して、スキナティファクトの正確な表示を生成する。次いで、平均化したシグナルをその各々のチャンネルから単に減算することにより、このアーティファクトが除去され得る。次の工程は、特徴的なアーティファクト (例えば、チャンネル内およびチャンネル全体にわたる形態により容易に認識される目のまばたきおよび顔面の筋肉の動き) についてEEGデータを手動で検査することである。

【0110】

(心弾動図の抑制)

心弾動図の抑制手順の詳細は、Goldmanら (Goldman, Sternら 2000) により以前に公開されており、そして本明細書では簡単に要約するとどめる。心臓の誘導する動きは、各心拍によりほぼ反復されるので、得られるアーティファクトは、本質的に同一であり、そして所望のEEGに重ね合わされる (superimposed)。このアーティファクトを除去するために、心電図シグナルを用いて心拍が検出され、そして多くの心拍にわたる平均心弾動図が算出され得る。次いで、EEGシグナルからこの平均が減算され得る。もちろん、心弾動図の形態は、各EEGチャンネルにおいて異なり、各リードの動きもわずかに異なる。従って、この平均化および減算プロセスは、好ましくは、各EEGリード対について別々に実施される。この方法は、Allenら (Allen, Polizzira 1998) により記載される方法と概念的に類似するが、心弾

40

50

動図における緩やかな変動が達成される点で詳細に異なる。

【0111】

(画像化処理)

社内で開発されたソフトウェアを用い、標準的なFFT方法(Press, Vetterlingら 1992)を用いて、各TR期間のEEGシグナルにおける5つの異なるスペクトルバンドにおいて別々にパワーを決定した。慣習に従い、0.5~4Hz(「デルタ」)、4~8Hz(「シータ」)、8~12Hz(「アルファ」)、12~30Hz(「ベータ」)、および30~70Hz(「ガンマ」)のデータを、重ね合わせた。次いで、時間の関数としてこのスペクトルエネルギーのモデルを用いて、脳血液動態応答関数の先験的な(priori)モデル(Cohen 1997)を用いたこのスペクトルデータのたたみこみ(convolution)により、BOLDシグナル変化の予測が概算され得る。このたたみこみは、タイムコースにラグを導入する。このラグは、血液動態の潜伏(latency)の合理的な概算を示すと考えられ、そしてさらに、EEGデータにおけるいくつかの任意のノイズを減少する傾向がある低域通過フィルタとして作用する(図17を参照のこと)。

10

【0112】

次いで、scanSTAT(UCLA Brain Mapping CenterのURL(<http://www.brainmapping.org>)で、インターネットを通じて利用可能)をもちいて、この画像に最初に空間的なフィルタかけがなされ、次いで、統計的なマップが形成される。このマップは、各バンドにおけるEEGスペクトルパワーとMRシグナル強度における局所的変動との間の相関を示す。慣習は、赤から黄の色で、正の相関が増加する領域を示し、そして青から藍の色で、負(アンチ)の相関が増加する領域を示すことである。特に、高い負の相関の領域は、減少した血流および代謝活性を示すと解釈される。

20

【0113】

(結果)

(勾配アーティファクトの抑制)

勾配コイルを駆動するアナログ波形を記録することにより誘因されるサンプリングの原理的な方法を試験し、生理学的シグナル変動に非依存的なこの方法の有効性を決定した。シグナルチャネルからの未修正のシグナルを、図15(上)に示す。次いで、30回の反復の平均を算出し、勾配活性の表示を生成した。この平均化処理は、画像化勾配と無関係のノイズを除去する。最後に、この平均化したシグナルを、未修正シグナルから減算し、修正したシグナルを生成した。これを図15の下部分に示す。修正後、大きな勾配活性を、完全に除去し、そして小さな、無関係のノイズの変動のみが、シグナルの中に残る。

30

【0114】

23ms続き、この期間中に32の正弦波発振を通過するエコープレーナー画像化勾配アーティファクトを、これらのデータについて、4つのみのデータ点でサンプリングする。それによって、デジタル化した波形は、実際の勾配活性の非常に粗い記録であり、ナイキスト周波数よりも十分下である。さらに、勾配波形の形態は、このTR期間中に獲得される19のスライスの各々について大きく異なる。これは、デジタル化が、各々のスライス位置の読み出しに関してわずかに相シフトされるという事実に起因する。勾配パルスの後の増幅器の「リングダウン(ring down)」もまた存在せず、増幅器入力に高域フィルタも存在しない。

40

【0115】

同様の実験を実施し、単一の差動電極対を用いてヒト頭皮からの電氣的な電位を記録した。一旦、被験体が画像化システムに配置されると、スキャンプロトコルは、上記で用いられたプロトコル: 3秒間のtrでの14のスライスロケーション、と同様であった。各スライスの獲得は、約38ms秒間の勾配活性を必要とし、この勾配は、EEG記録の約20%を不明瞭にすると考えられ得る。いくつかのシステムの非理想的な結果(例えば、EEGリードの小さなインダクタンス)として、いくつかの電氣的な「リングダウン」がなお

50

も存在する。図8（下）は、200Hzでサンプリングされ、スキャナにより誘導された、スキャン中の3つのEEG記録を示す。顕著な勾配アーティファクトは、低域通過フィルタリング後にさえ存在する。図16はまた、勾配アーティファクト修正後の一連の20の連続する3秒間の追跡を示す。

【0116】

（EEGエネルギーマッピング）

被験体を、目を開けたまま磁気中にうつ伏せに寝かせた状態でスキャンした。未処理のEEGデータを、上で概説したように処理した（最初に勾配をブランキングし、次いで心弾動図を除去した）。次いで、このデータをフーリエ分析に供し、そして5つの予め規定した周波数のバンドの各々にけるエネルギーを、各TRについて（すなわち、各画像時点について）決定した。それによって、各周波数のバンドについて、別々のタイムコースを作成することが可能であった。

10

【0117】

被験体を眠らせた状態での4.5分間の期間のアルファバンドおよびシータバンドにおける時間の関数としてのエネルギーを、図17Aに示す。これらのバンドにおけるエネルギーレベルは、最初の分およびこのセッションの半分の間、ほとんど独立しており、そして記録の後半部分は共変するようである。図17Bは、EEGに関する血液動態応答が活性化研究において見られる応答と類似するということ（未試験の）推定（例えば（Cohen 1997；CohenおよびDuBois 1999））に基づき、BOLDシグナル応答の推定タイムコースを示す。

20

【0118】

参照関数として後者を用い、次いで、scanSTATを用いて、各々の予め規定された周波数のバンドにおけるエネルギー強度と共に各々のピクセル位置についての相関マップを算出した。この画像を、最初に簡単な9ピクセルスムージングに供し、ピクセルノイズを減少させた。得られた脳マップを、各々の周波数のバンドとのピクセル相関についての別々のマップと共に、図18A～Cに示す。この画像は、非常に高度の相関、白質またはCSFにおいてほとんどない人工的な活性化、および実質的な対称性を示す点で注目値する。これらの全ては、アーティファクトコンテンツが低いことを示唆する。有線野外におけるシグナル強度が、アルファレベルの増加と共に、実質的なシグナルの減少を示すこともまた、注目される。

30

【0119】

（結論）

機能的MRIおよび脳波のデータの融合に対する障害が多く存在するが、記録されたシグナルの相互汚染を消滅させる純粋な技術的挑戦は、いくらかの驚くべき単純さを有するずっと直接的な操作ソリューションを生じたようである。本明細書中で概説されるツールは全て、安価な要素から構築および作製するのに容易である。この完全なソフトウェアソリューションは、LabViewプログラミング環境を用いてスタンドアローンユニットとして作製され得る。高品質集積計器である増幅器（例えば、Texas Instruments CorporationのINA114）（図14）の有用性は、同様に、アナログ操作を容易にする

40

特定の因子は、このデータが正確に解読され得る程度に影響を及ぼす。例えば、スペクトルEEGシグナルのエネルギーは、それ自体、ほとんど未知である。いくつかの要素（例えば、シータリズム）は、皮質下ジェネレーターにより駆動されると長い間考えられており、そして血液流における増加として反映される視床活性の増加とまことしやかに関連し得る。しかし、アルファリズムは、大脳皮質に対して十分内因性であり得（視床に影響を及ぼすけれども）、そして、しばしば、皮質の静止状態の一種として解釈される。しかし、明らかなことは、頭皮（および恐らくは脳）の電氣的電位と磁気共鳴シグナルの強度との間の関係（恐らく皮質血流における増加および減少を示す）の研究を継続することにより、脳波の生理学的基礎をより理解することが可能なはずであることである（Schomer, Bonmassarら 2000）。

50

【0120】

E E Gとf M R Iに同時に起こる問題を解決するために開発されたシグナル処理方法は、広範なさらなる適用を有する。例えば、これらの方法は、改変することなく、電氣的に誘起された電位（Bonmassar, Anamiら 1999）およびそれらの位置を研究するために、または、逆に、より一時的な「シングルトライアル」により誘起されるM R 応答（Buckner, Bandettiniら 1996）を生じるために用いられ得る。完全に統合されたf M R IおよびE E Gの臨床的な適用は重要であり、直後の収集は、外科的な設計において使用される他の診断への添加物として、発作供給源位置に存在する可能性がある（Engel 2000）。発作間のスパイクは、皮質表面から記録される場合でさえも、てんかん性の脳において共通して見出され、明確かつ信頼できる供給源位置を提供しない。しかし、近年、発作の病巣に緊密に関連するラットモデルおよびてんかん性ヒト脳において、迅速な波紋が報告されている（Bragin, Wilsonら 2000）。さらに理論的な解釈は、このような活性が、究極的に伝播し、発作間のスパイクとして観察可能な、迅速な自発的な活動電位を示すことである。もしそうならば、このことは、すでに他人が提案しているように（例えば、Warach, Levinら 1994；Warach, Ivesら 1996；Allen, Polizziら 1998；Ramabhadran, Frostら 1999；Hoffmann, Jagerら 2000）、発作間スパイクのf M R Iによる局在化が、切除的脳外科を計画するための信頼のできる手段となるという考えに対するさらなる望みを与える。

【0121】

M R イメージングの間に記録されるE E Gは、特にノイズが多いが、本明細書で取り組んでいるアーティファクトのほとんどは、低い振幅であるが、従来のE E Gに存在する。例えば、心臓の活動、特に心電図は、心弾動図の最小化と同一の様式で補正され得る汚染物である。A C 線のノイズは、しばしば同様に存在し、そして誘因されたサンプリングアプローチを使用し、電力線の振動にサンプルの各々のブロックを合わせる（timing）ことにより消滅され得る。これらは、位相固定ループにより容易に検出され得る。

【0122】

十分に特徴付けされたノイズ供給源との正確な同期化に基づくデジタルサンプリング（すなわち、スキャナ勾配タイミングに基づく誘因）は、磁気共鳴映像法を十分超える範囲の適用を有する。例えば、比較可能なアプローチが、A C 電力線振動に関連するノイズ供給源を除去するために使用され得る；これらは、デジタル処理されたオーディオからの「ブーンという音（hum）」の除去、蛍光照射からの光点滅、およびデジタル処理されたシグナルの他の汚染物の除去を含む。

【0123】

（実施例3：デジタル脳波計シグナルにおいて利用可能なダイナミックレンジの増加）
E E Gにおいて用いられる頭皮の電氣的電位は、時間的変化要素および静的（D C）要素の両方を含む。しばしばD C オフセットは、E E Gよりもずっと大きい。臨床診断目的についてほとんど興味を持たれない。なぜならば、それは、本質的に情報を含まないからである。しかし、それは、E E Gシグナルをデジタル化するために必要とされる動的範囲を増加させるので、問題を引き起こす。例えば、E E Gは、わずか数マイクロボルト（ μ V）であり得るが、数十ミリボルト（m V）の電位が電極間で存在するか、または化学電極の結果として、この電極が頭皮と接触する場合に電位を生じる。シグナルのデジタル化の深さは、D C 電位に対するE E Gの比により減少される：10 m VのD C オフセット、10 μ VのE E Gシグナル、および12ビットのアナログーデジタルコンバータ（A D C）を仮定することで、A D Cにより表示可能な4096の異なるレベルは、E E Gについての4つのみのレベルに減少される。明らかに、これは受け入れられない。なぜならば、量子化ノイズは、記録を支配するからである。

【0124】

この理由のために、従来のE E G増幅器は、A Cに連結した（高域通過）入力；通常は、第1段階の増幅器の出力とA D Cへの入力とを分離するコンデンサを備えている。E E G

における目的の周波数は、ずっと低くあり得るので、この入力は、代表的には、数秒の時定数を有し、1 Hz 程度の変動が有意な減衰を伴わずに通過することを可能にする。この AC 連結の 1 つの重要性は、入力が飽和状態の場合、シグナル回復についての時定数を生成することである。なぜならば、これらのフィルタは、非常に低い周波数を通過させるはずであり、その名目上の範囲の中心に戻るアナログシグナルについての修正時間がずっと長くあり得るからである。従来の EEG 記録にとって、大きな DC シフトが頻出しないので、これは受け入れ可能である。

【0125】

fMRI において、AC 連結に関連する回復時間は、特に問題である。なぜならば、勾配誘導性のアーティファクトは、入力段階を飽和状態に持っていくのに十分大きくあり得るからである。これが生じた場合、それに続く増幅器は、数ミリ秒間、正負いずれかの供給レールで留められ得る。勾配が止まる場合、増幅器は、有意な修正時間を必要とし得、その結果、勾配アーティファクトは、勾配事象を実質的に長く続ける。

【0126】

近年の報告（例えば、Lovblad ら）は、減少した勾配活性の BURST（Henning および Hodapp 1993）配列を使用する場合でさえ、「EEG は、励起パルスにより引き起こされるアーティファクトの間に解読され得ないが、記録は、BURST の完了後 1 秒（約 100 ミリ秒）以内に読み取り可能になる」ことを報告した（Lovblad, Thomas ら 1999）。従って、それらが、例えば、2 秒間の TR（反復時間）での 8 スライスの獲得を使用する場合、EEG シグナルは、勾配活性または増幅器回復のいずれかにより時間の半分より多くを覆い隠す。

【0127】

DC オフセットを除去するために、そして飽和の問題を拒絶するために、本発明は、図 19 に示されるように振舞う回路を提供する。

【0128】

この回路において、代表的に、MRI 環境において記録された EEG に存在する高周波数共通モードのアーティファクトは、差動増幅される前に受動素子を用いて最初に減弱される。差動増幅は、さらに、共通モードのアーティファクトを減少させる。次いで、このデータは、アナログからデジタルへの変換において、アーティファクトを減弱させ、そしてエイリアシングの可能性を最小化するために、高域通過（「アンチエイリアシング」）フィルタに送られる。この回路の最終段階は、このシグナルをさらに増幅する役割と、任意の DC バイアスを除去する役割の、二重の役割を果たす。これは、シグナルと、そのシグナル自体からサンプリングされた DC 参照値とを、示差的に比較することによりなされる。サンプリングされたシグナルは、本明細書中で、接地されたスイッチとして図示されるコマンドの下に保存される。

【0129】

図 14 は、1 つの好ましい実施を示す。ここで、第 1 の高域通過フィルタは、抵抗器-コンデンサ (RC) ネットワーク 20 からなる。第 1 の差動増幅器は、統合された計装用増幅器 28 である。活性な高域通過フィルタは、24 dB Butterworth フィルタである。サンプル/保持回路 24 は、DC シグナルを、非ゼロ入力オフセット電流（それを駆動する増幅器において見出される）のための補正回路を備える低漏出コンデンサ 37 を通過する電荷として保存する。この最後の示差的な段階は、標準的な演算増幅器 34 である。

【0130】

図 14 をより詳細に参照すると、1 対の電極は、差動入力増幅器段階 20 に接続され、並列のコンデンサにより高周波数でバイパスされる。この入力増幅器 28 自体は、集積回路（例えば、Burroughs Brown corporation の INA114）であり得る。1 対の適合された 5 メガΩ の抵抗器は、この集積回路にバイアス電流を供給する。増幅器からの出力は、サンプルおよび保持段階 24 への入力として使用される。この段階は、National Semiconductor corporation の LF398

のような集積回路 36 を用いる。この集積回路は、コンデンサ 37 を通過する DC 電圧を保存する。200 k Ω の直列抵抗は、サンプルおよび保持段階に 5 秒の時定数を提供する。このサンプルおよび保持段階の出力は、差動増幅器要素のオフセット参照ピンに適用される。オフセットトリム調節 40 は、集積回路 36 における小さな静的な DC オフセットを調節するために提供される。入力 39 は、サンプルおよび保持デバイス 36 に提供される。

【0131】

DC 修正された出力は、演算増幅器集積回路 30 および 32（例えば、Texas Instruments corporation の TL072）を用いる低域通過フィルタ 22 の入力に送られる。図 14 に示される要素の値を用いて、低域通過フィルタは、Chebyshev 配置で実施され、選択された通過帯域より上の周波数で、およそ 30 デシベル／オクターブの減弱を提供する。最後のゲイン段階 26 は、チャンネルを通過したゲインに適合するためのゲイントリミング調節 38 を含む。

【0132】

（実施例 4：進行中のスキャン活動からの電氣的な干渉に対する感度のさらなる減少）
図 20 に図示されるさらなる好ましい実施形態において、示差的な記録入力段階は、シールドドライバ回路により補充され、進行中のスキャン活動またはリードにおける他の共通モードのシグナルからの電氣的な干渉に対する感度をさらに減少させる。この実施形態において、最初の増幅器からの出力は、増幅器の後の要素を飽和させる RF パルスからの循環する電流の可能性を減少させるために、孤立増幅器を通して連結される（図 20）。DC オフセットシグナルは、デジタル形式で最初に検出され、次いで、デジタルラッチに保持され、そしてオフセット修正としてデジタルアナログコンバータを通じて戻される。このオフセット修正もまた、孤立増幅器を通して連結される。この実施形態において、アナログ出力は、グランドループのような因子を通じて MR シグナルの腐敗のいずれの問題も最小化するために、RF シールドルームを通して光学的に連結される。多重化回路の使用を通じた EEG データの複数のチャンネルの記録についての設備が作製される。

【0133】

（参考文献）

【0134】

【表 1】

Abraham HD and Duffy FH (1991) Computed EEG abnormalities in panic disorder

with and without premorbid drug abuse. *Biological Psychiatry*, 29(7): 687-90.

Achor LJ and Starr A (1980a) Auditory brain stem responses in the cat. I. Intracranial

and extracranial recordings. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 48(2): 154-73.

Achor LJ and Starr A (1980b) Auditory brain stem responses in the cat. II. Effects of

lesions. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 48(2): 174-90.

Adrian ED and Matthews BHC (1934) The Berger rhythm: potential changes from

occipital lobes in man. *Brain*, 57: 355-385.

- Allen PJ, Josephs O and Turner R (2000) A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI [In Process Citation]. *Neuroimage*; 12(2): 230-9.
- Allen PJ, Polizzi G, Krakow K, Fish DR and Lemieux L (1998) Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *Neuroimage*; 8(3): 229-39.
- Alvarez XA, Lombardi VR, Corzo L, Perez P, Pichel V, Laredo M, *et al.* (2000) Oral Cerebrolysin enhances brain alpha activity and improves cognitive performance in elderly control subjects [In Process Citation]. *Journal of Neural Transmission Supplement*; 59: 315-28. 10
- Bauer LO, Gross JB, Meyer RE and Greenblatt DJ (1997) Chronic alcohol abuse and the acute sedative and neurophysiologic effects of midazolam. *Psychopharmacology (Berlin)*; 133(3): 293-9.
- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA and Gillin JC (1992) Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*; 49(8): 651-68; discussion 669-70. 20
- Berger H (1929) Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiatr. Nervenk.*; 87: 527-570.
- Berger H (1930) Über das Elektroenzephalogramm des Menschen II. *J. Psychol. Neurol.*; 40: 160-179.
- Bonmassar G, Anami K, Ives J and Belliveau JW (1999) Visual evoked potential (VEP) measured by simultaneous 64-channel EEG and 3T fMRI. *Neuroreport*; 10(9): 1893-7. 30
- Brady TJ, Cohen MS, Weisskoff RM and Rosen BR (1991) Equipment requirements to facilitate contrast-enhanced MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*; 22(2): 273-9.
- Bragin A, Wilson CL and Engel J, Jr. (2000) Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. *Epilepsia*; 41(Suppl 6): S144-52.

- Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ, Gwadry F, Carson RE, Varga M, *et al.* (1998) Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science*; **279**(5347): 91-5.
- Buchsbaum MS, Mendelson WB, Duncan WC, Coppola R, Kelsoe J and Gillin JC (1982) Topographic cortical mapping of EEG sleep stages during daytime naps in normal subjects. *Sleep*; **5**(3): 248-55.
- Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven KM, Savoy RL, Petersen SE, Raichle ME, *et al.* (1996) Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging [see comments]. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*; **93**(25): 14878-83. 10
- Caton R (1875) The electric current of the brain. *The British Medical Journal*; **2**: 278.
- Cezayirli SE, Little SC and Estock R (1975) Correlation of drug abuse, psychiatric diagnosis and EEG findings. *J Med Assoc State Ala*; **44**(11): 616-21.
- Chiappa KH, Gladstone KJ and Young RR (1979) Brain stem auditory evoked responses: studies of waveform variations in 50 normal human subjects. *Archives of Neurology*; **36**(2): 81-7. 20
- Chiappa KH and Young RR (1985) Evoked responses. Overused, underused, or misused? *Archives of Neurology*; **42**(1): 76-7.
- Cohen, M. S., R. Goldman, *et al.* (2001). Simultaneous EEG and fMRI Made Easy. Organization for Human Brain Mapping, Brighton, UK.
- Cohen MS (1997) Parametric analysis of fMRI data using linear systems methods. *Neuroimage*; **6**(2): 93-103.
- Cohen MS and Bookheimer SY (1994) Localization of brain function using magnetic resonance imaging. *Trends in Neuroscience*; **17**(7): 268-77. 30
- Cohen MS and Britt RH (1982) Effects of sodium pentobarbital, ketamine, halothane, and chloralose on brainstem auditory evoked responses. *Anesthesia and Analgesia*; **61**(4): 338-43.
- Cohen MS and DuBois RM (1999) Stability, repeatability, and the expression of signal magnitude in functional magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*; **10**(1): 33-40. 40

- Cohen MS, Kelley DA, Rohan ML and Roemer PA. (1996) An MR instrument optimized for intracranial neuroimaging [abstract]. Human Brain Mapping 96 1996; P1A1-007. Boston, MA.
- Davidson RJ (1988) EEG measures of cerebral asymmetry: conceptual and methodological issues. *International Journal of Neuroscience*, 39(1-2): 71-89.
- Davidson RJ, Schaffer CE and Saron C (1985) Effects of lateralized presentations of faces on self-reports of emotion and EEG asymmetry in depressed and non-depressed subjects. *Psychophysiology*, 22(3): 353-64. 10
- Ekman P, Davidson RJ and Friesen WV (1990) The Duchenne smile: emotional expression and brain physiology. II. *J Pers Soc Psychol*, 58(2): 342-53.
- Engel J, Jr. (1984) A practical guide for routine EEG studies in epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1(2): 109-42.
- Engel J, Jr. (2000) Overview of functional neuroimaging in epilepsy [In Process Citation]. *Advances in Neurology*, 83: 1-9.
- Fishbein DH, Herning RI, Pickworth WB, Haertzen CA, Hickey JE and Jaffe JH (1989) EEG and brainstem auditory evoked response potentials in adult male drug abusers with self-reported histories of aggressive behavior. *Biological Psychiatry*, 26(6): 595-611. 20
- Goldie WD, Chiappa KH, Young RR and Brooks EB (1981) Brainstem auditory and short-latency somatosensory evoked responses in brain death. *Neurology*, 31(3): 248-56.
- Goldman R, Cohen M, Engel J and Stern J. (2000) Combining EEG and functional MRI: Cleaning up the electrical signals [abstract]. International Society for Magnetic Resonance in Medicine Eighth annual meeting 2000; Denver. 30
- Goldman R, Stern J, Engel J and Cohen M (2000) Acquiring Simultaneous EEG and Functional MRI. *Clinical Neurophysiology*, 11: tbd.
- Goldman, R., M. S. Cohen, et al. (2001). Tomographic Mapping of Alpha Rhythm Using Simultaneous EEG/fMRI. Organization for Human Brain Mapping, Brighton, UK.
- Hennig J and Hodapp M (1993) BURST imaging. *MAGMA*, 1: 39-48. 40

- Henry TR, Sutherling WW, Engel JJ, Risinger MW, Levesque MF, Mazziotta JC, *et al.* (1991) Interictal cerebral metabolism in partial epilepsies of neocortical origin. *Epilepsy Research*; **10**(2-3): 174-82.
- Hoffmann A, Jager L, Werhahn KJ, Jaschke M, Noachtar S and Reiser M (2000) Electroencephalography during functional echo-planar imaging: detection of epileptic spikes using post-processing methods [In Process Citation]. *Magnetic Resonance in Medicine*; **44**(5): 791-8.
- Horne J (2000) Neuroscience. Images of lost sleep [news; comment]. *Nature*; **403**(6770): 605-6. 10
- Ingvar, D. R., M. Baldy-Moulinier, et al. (1965). "Regional cerebral blood flow related to EEG." *Acta Neurol Scand Suppl* **14**: 179-82.
- Jackson G, Connelly A, Cross J, Gordon I and Gadian D (1994) Functional magnetic resonance imaging of focal seizures. *Neurology*; **44**: 850-856.
- Jones, B. E. (2000). Basic mechanisms of sleep-wake states. Principles and practice of sleep medicine. M. Kryger, T. Roth and W. DeMent. Philadelphia, WB Saunders: 134-154. 20
- Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T and Schwaiger J (1998) Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neurosci Lett*; **244**(2): 73-6.
- Krakow K, Woermann FG, Symms MR, Allen PJ, Lemieux L, Barker GJ, *et al.* (1999) EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain*; **122**(Pt 9): 1679-88.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, *et al.* (1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*; **89**(12): 5675-9. 30
- Lambert MV and Robertson MM (1999) Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia*; **40**(Suppl 10): S21-47.

- Lindgren KA, Larson CL, Schaefer SM, Abercrombie HC, Ward RT, Oakes TR, *et al.* (1999) Thalamic metabolic rate predicts EEG alpha power in healthy control subjects but not in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 45(8): 943-52.
- Loo SK, Teale PD and Reite ML (1999) EEG correlates of methylphenidate response among children with ADHD: a preliminary report. *Biological Psychiatry*, 45(12): 1657-60.
- Lopes da Silva FH, Lierop THv, Schrijer CF and Leeuwen WSv (1973) Organization of thalamic and cortical alpha rhythms: spectra and coherences. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 35(6): 627-39. 10
- Lopes da Silva FH, Vos JE, Mooibroek J and Van Rotterdam A (1980) Relative contributions of intracortical and thalamo-cortical processes in the generation of alpha rhythms, revealed by partial coherence analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 50(5-6): 449-56.
- Lovblad KO, Thomas R, Jakob PM, Scammell T, Bassetti C, Griswold M, *et al.* (1999) Silent functional magnetic resonance imaging demonstrates focal activation in rapid eye movement sleep. *Neurology*, 53(9): 2193-5. 20
- Lurito JT, Lowe MJ, Sartorius C and Mathews VP (2000) Comparison of fMRI and intraoperative direct cortical stimulation in localization of receptive language areas. *J Comput Assist Tomogr*, 24(1): 99-105.
- Madsen, P. L., S. Holm, *et al.* (1991). "Human regional cerebral blood flow during rapid-eye-movement sleep." *J Cereb Blood Flow Metab* 11(3): 502-7.
- Madsen, P. L., J. F. Schmidt, *et al.* (1991). "Cerebral oxygen metabolism and cerebral blood flow in man during light sleep (stage 2)." *Brain Res* 557(1-2): 217-20. 30
- Mannelli P, Janiri L, Tempesta E and Jones RT (1993) Prediction in drug abuse: cocaine interactions with alcohol and buprenorphine. *British Journal of Psychiatry Supplement*, (21): 39-45.
- Maquet P (1999) Brain mechanisms of sleep: contribution of neuroimaging techniques. *J Psychopharmacol*, 13(4): S25-8.
- Maquet P, Dive D, Salmon E, Sadzot B, Franco G, Poirrier R, *et al.* (1992) Cerebral glucose utilization during stage 2 sleep in man. *Brain Research*, 571(1): 149-53. 40

- Maquet P, Dive D, Salmon E, Sadzot B, Franco G, Poirrier R, *et al.* (1990) Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Research*; **513**(1): 136-43.
- Maquet P, Laureys S, Peigneux P, Fuchs S, Petiau C, Phillips C, *et al.* (2000) Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci*; **3**(8): 831-6.
- Maquet P, Peters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, *et al.* (1996) Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*; **383**(6596): 163-6.
- Maquet P and Phillips C (1998) Functional brain imaging of human sleep. *J Sleep Res*; **7**(Suppl 1): 42-7.
- Markand ON (1984) Electroencephalography in diffuse encephalopathies. *Journal of Clinical Neurophysiology*; **1**(4): 357-407.
- Maykut MO (1985) Health consequences of acute and chronic marijuana use. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*; **9**(3): 209-38.
- McNamara JO (1994) Cellular and molecular basis of epilepsy. *Journal of Neuroscience*; **14**(6): 3413-25.
- Nofzinger, E. A., M. A. Mintun, *et al.* (1997). "Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study." *Brain Res* **770**(1-2): 192-201.
- Nofzinger, E. A., M. A. Mintun, *et al.* (1998). "A method for the assessment of the functional neuroanatomy of human sleep using FDG PET." *Brain Res Brain Res Protoc* **2**(3): 191-8.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR and Tank DW (1990a) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*; **87**(24): 9868-72.
- Ogawa S, Lee TM, Nayak AS and Glynn P (1990b) Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine*; **14**(1): 68-78.

10

20

30

- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, *et al.* (1992) Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*; 89(13): 5951-5.
- Patel MR, Blum A, Pearlman JD, Yousuf N, Ives JR, Saeteng S, *et al.* (1999) Echo-planar functional MR imaging of epilepsy with concurrent EEG monitoring. *American Journal of Neuroradiology*; 20(10): 1916-9.
- Petersen I and Eeg-Olofsson O (1971) The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Non-paroxysmal activity. *Neuropadiatrie*; 2(3): 247-304.
- Pfurtscheller G and Aranibar A (1977) Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 42(6): 817-26.
- Press W, Vetterling W, Teukolsky S and Flannery B (1992) *Numerical Recipes in C - The Art of Scientific Computing*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Ramabhadran B, Frost JD, Jr., Glover JR and Ktonas PY (1999) An automated system for epileptogenic focus localization in the electroencephalogram. *Journal of Clinical Neurophysiology*; 16(1): 59-68.
- Rechtschaffen A and Kales A (1968), Ed. ^Eds.. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare.
- Reese T, Davis T and Weisskoff R (1995) Automated shimming at 1.5 T using echo-planar image frequency maps. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*; 5: 739-745.
- Roux FE, Boulanouar K, Ranjeva JP, Tremoulet M, Henry P, Manelfe C, *et al.* (1999) Usefulness of motor functional MRI correlated to cortical mapping in Rolandic low-grade astrocytomas. *Acta Neurochir*; 141(1): 71-9.
- Schomer DL, Bonmassar G, Lazeyras F, Seeck M, Blum A, Anami K, *et al.* (2000) EEG-Linked functional magnetic resonance imaging in epilepsy and cognitive neurophysiology. *Journal of Clinical Neurophysiology*; 17(1): 43-58.

10

20

30

- Schulder M, Maldjian JA, Liu WC, Holodny AI, Kalnin AT, Mun IK, *et al.* (1998) Functional image-guided surgery of intracranial tumors located in or near the sensorimotor cortex. *Journal of Neurosurgery*; 89(3): 412-8.
- Seeck M, Lazeyras F, Michel CM, Blanke O, Gericke CA, Ives J, *et al.* (1998) Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 106(6): 508-12.
- Shagass C (1972) Electrical activity of the brain. In: *Handbook of psychophysiology*, Edited by N. S. Greenfield and R. A. Sternbach. New York: Holt, Rinehart, & Winston, pp. 263-328.
- Starr A and Achior J (1978) The generators of the auditory brainstem potentials as revealed by brainstem lesions in both man and cat. pp. 443-52. In: Naunton RF, Fernandez C, ed. *Evoked electrical activity in the auditory nervous system*. New York, Academic Press, ;
- Stefan H, Schneider S, Abraham FK, Bauer J, Feistel H, Pawlik G, *et al.* (1990) Magnetic source localization in focal epilepsy. Multichannel magnetoencephalography correlated with magnetic resonance brain imaging. *Brain*; 1347-59.
- Symms MR, Allen PJ, Woermann FG, Polizzi G, Krakow K, Barker GJ, *et al.* (1999) Reproducible localization of interictal epileptiform discharges using EEG-triggered fMRI. *Phys Med Biol*; 44(7): N161-8.
- Tokunaga I, Takeichi S, Kujime T and Maeiwa M (1989) Electroencephalographical analysis of acute drug intoxication--SS Bron solution-W. *Arukoru Kenkyuto Yakubutsu Izon*; 24(6): 471-9.
- Warach S, Ives JR, Schlaug G, Patel MR, Darby DG, Thangaraj V, *et al.* (1996) EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology*; 47(1): 89-93.
- Warach S, Levin JM, Schomer DL, Holman BL and Edelman RR (1994) Hyperperfusion of ictal seizure focus demonstrated by MR perfusion imaging. *American Journal of Neuroradiology*; 15(5): 965-8.
- Wrobel A (2000) Beta activity: a carrier for visual attention. *Acta Neurobiol Exp*; 60(2): 247-60.

10

20

30

40

本発明の好ましい実施形態の上記の記載は、例示および説明の目的のために提供された。本発明を開示される正確な形態に徹せられるか、または限定されることを意図しない。多くの改変およびバリエーションは、上記の教示に照らし合わせて可能である。本発明の範囲は、この詳細な記載によってではなく、添付の特許請求の範囲によって限定されることが意図される。

【図面の簡単な説明】

【図 1 A】

図 1 A は、鎖状につながれた双極性二重リード線ドレスのデジタル写真である。連続した電極のリード線は、スキャナティファクトを減少させるために、共に巻きつけられている。

50

【図 1 B】

図 1 B は、標準的な電極ゲルを使用して被験体 1 の頭部に装着された電極コネクタ 2 を示す概略図である。コネクタの各々は、2 つの電気ワイヤ（代表的に炭素繊維材料から構成されており、磁気アーティファクトを減少させる）に接続されている。隣接した電極のワイヤは、対 3 となって共に密接に巻き付けられており、単一の電極からのこれら 2 本のワイヤの各々は、異なる隣接部と共に巻き付けられている。これら電極対は、差動増幅器 4 の入力を示し、ここで電位差を増幅させて脳波を形成する。増幅器への入力は、対となったリード線が複合ループを囲み、それによって増幅器間のさらなる示差的電位を最小化するように結ばれている。これらのワイヤは、明確さのためにのみ太い線または細い線で描かれている。

10

【図 2 A】

図 2 A は、二重リード線電極が、どのように各双極性対 3 をこれらの長さ全体について共に巻き付け、信号を局所の差動増幅器 4 に直接送達するのかわかる概略図である。

【図 2 B】

図 2 B は、リード線の巻き付けが、e. m. f. が誘導され得る、頭部における小ループのみを、どのように導くのかを示す概略図である。リード線において誘導された電流は運動によって巻き付けられ、勾配の切り替えは、自己解除される。

【図 3】

図 3 は、EEG データ経路の図である。EEG 信号は、局所の差動増幅器 4 に供給され、デジタル化され、次いで、リアルタイム表示およびオフライン解析のために光ファイバを介してスキャナルーム 7 から送達される。

20

【図 4】

図 4 は、心弾動減算アルゴリズムを例示したトレースであり、正常な志願者に関して収集されたデータを使用して示されている。A) 被験体の QRS 波のセグメントは、それらの EKG に相関され、そしてピーク相関値は、トリガーを起動した（垂直の点線によって示される）。B) 次いで、トリガーセグメントに対するトリガーを平均化し、n 番目（斜線を施した）のセグメントから側頭に配置することによってセグメントの荷重は次第に少なくなった。C) 平均データを生の EEG から減算して、心弾動のない EEG を得た。

【図 5】

図 5 は、巻き付けたリード線および巻き付けていないリード線を使用して MR スキャナ内部で記録された幻像の EEG であり、スキャニングの非存在下および EPI の間の両方の記録を示す。スキャニングがあるかまたはないかにかかわらず、巻き付けていないリード線を使用して記録された EEG は、有意にノイズを有した。

30

【図 6】

図 6 は、巻き付けていないリード線（上図）および巻き付けたリード線（下図）を使用して MR スキャナ内部で記録された正常な志願者の生の EEG である。巻き付けていないリード線を用いて記録された EEG は、有意にノイズを有した。心弾動は、巻き付けたリード線データにおいて見られるが、巻き付けていないリード線と比較して低下している。

【図 7】

図 7 は、心弾動を取り除くための後処理前（上図）および後処理後（下図）の fMRI の間に、志願者に関して記録された EEG である。

40

【図 8】

図 8 は、2.5 秒の TR と等しい段階において fMRI と同時に記録された EEG のパワースペクトルであり、被験体の眼が閉じたときの α 帯（8 ~ 12 Hz）の予測される増加を示す。

【図 9】

図 9 は、勾配ノイズ防止における誤差が、サンプリングおよび勾配活性が非同期性である場合にどのように生じるかわかるグラフである。この図において、誤差見積（白丸）を製作するために使用されるサンプリングは、電流サンプル（黒丸）と比較して約 200 μ s 変動する。誤差見積の減算は、ダイヤモンドによって示されるように、実際は、（17 %

50

より高く) 残差誤差を増加させる。

【図 10】

図 10 は、図 11 ~ 13 において使用される勾配エコー E P I パルス配列についてのタイミングを示す。

【図 11】

図 11 (上図) は、10 kHz のサンプリングを使用した、画像化の間に得られた未補正の信号および補正した信号を表すグラフである：図 11 (下図) は、一点鎖線で示される 25 ミリ秒時間域の拡大図 (10 倍) である (点線は未補正信号)。アーティファクト抑制は、位相誤差の結果として周期から周期に変化することに注意のこと。

【図 12】

図 12 は、勾配アーティファクト抑制の効率に対するサンプリング速度の効果のシミュレーションを示す図である。一番上のトレースは、エコープラナー画像化配列の間の 10 kHz において記録された実際の E E G データである。その下の 3 つのトレースは、示されるように (10 kHz、5 kHz および 2500 kHz のサンプリングについての最も悪い場合の誤差)、本来の信号と 100 μ s、200 μ s および 400 μ s の遅れを伴ったサンプルとの間の差異である。下図は、エコープラナー読み出しを行う期間の詳細を示す。

【図 13】

図 13 は、図 4 に示すものと類似のグラフであり、200 Hz (勾配についてナイキスト周波数より十分に低い) でのサンプリングの際のタイミング誤差の効果を示すシミュレーションを示す。この波形は、明瞭に不十分にサンプリングされており (undersampled)、従って前図よりもはっきりと異なっているようである。しかしながら、残存するアーティファクトの大きさは、非常に類似している。下の 3 本の曲線は、100 μ s、200 μ s および 400 μ s のタイミング誤差を補正した後に残存するアーティファクトを示す。

【図 14】

図 14 は、fMRI において使用するための低コストオフセットヌル (nulling) の差動増幅器回路の回路図である。電源接続は明確さのために省略する。全てのコンデンサ値は、マイクロファラドである。

【図 15】

図 15 は、3 s の繰返し時間 (TR) および 19 個の切片を使用して、誘発された 200 Hz のサンプリングを用いて記録された MR 勾配活性である。未補正の信号は、単一 TR については一番上に示される。真ん中は、30 TR 期間の平均を示しており、一番下は、未補正信号と平均信号 (「補正した」) との間の差を示す。

【図 16】

図 16 は、エコープラナー機能的画像化の間に補正されたヒト E E G データである。未補正のデータは、一番下に現れる。それより上は、20 の連続的な TR 期間からの補正された記録である。

【図 17 A】

図 17 A は、スキャンングの間に獲得された E E G データから得られた、周波数および時間の関数としてのエネルギーを示すグラフである。

【図 17 B】

図 17 B は、図 9 A において表された E E G データについての、見積られた fMRI 活性時間経過を示すグラフである。明確にするために、 α 帯 (塗りつぶし線) および θ 帯 (一点鎖線) のみを示す。

【図 18】

図 18 A ~ C は、補正係数として示される、5 つの周波数帯 (図 18 A 左、 δ ; 図 18 A 右、 θ ; 図 18 B 左、 α ; 図 18 B 右、 β ; 図 18 C、 γ) の各々でのスペクトルエネルギーで補正した信号変化の機能的な MRI 統計マップである。より低い周波数についての色の倍率 (18 A) は、補正が全体的により低い場合には異なる。5 つ全ての画像は、眼

10

20

30

40

50

を開いて静止した被験体から得られた、同じ 4 : 30 (分 : 秒) の獲得から算出された。

【図 19】

図 19 は、MRI 互換性 EEG 増幅器の機能的ブロック図である。

【図 20】

図 20 は、fMRI と共に使用するための代替的な差動増幅器回路である。

【図 21】

図 21 は、アーティファクト低下による信号補正の方法を示すフローチャートである。

【図 22】

図 22 は、本発明の装置の構成要素の概略図である。

【図 4】

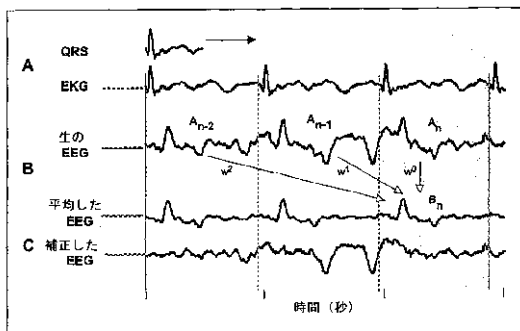


Figure 4

【図 5】

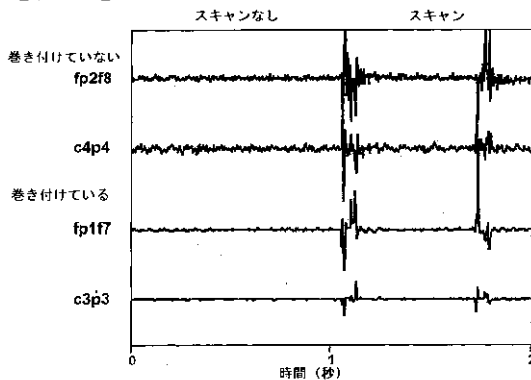


Figure 5

【図 6】

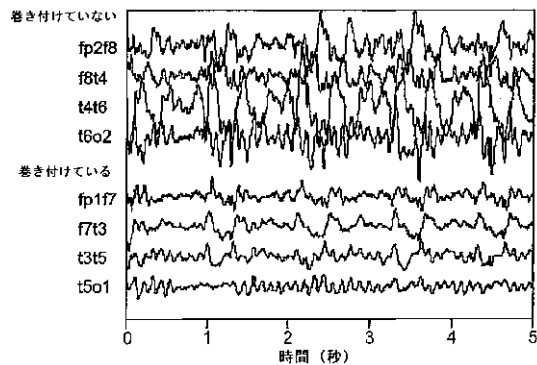


Figure 6

【図 7】

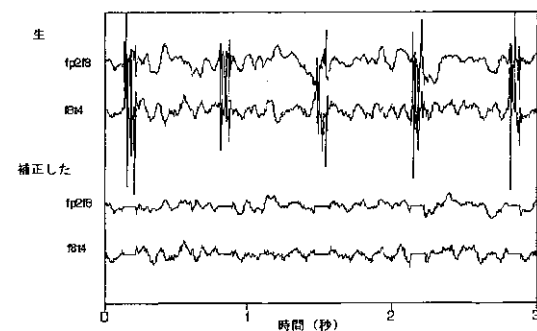


Figure 7

【図 8】

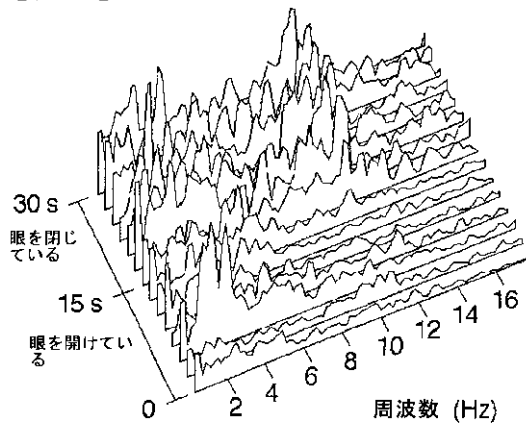


Figure 8

【図 9】

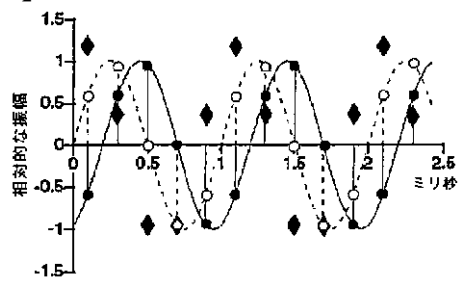


Figure 9

【図 12】

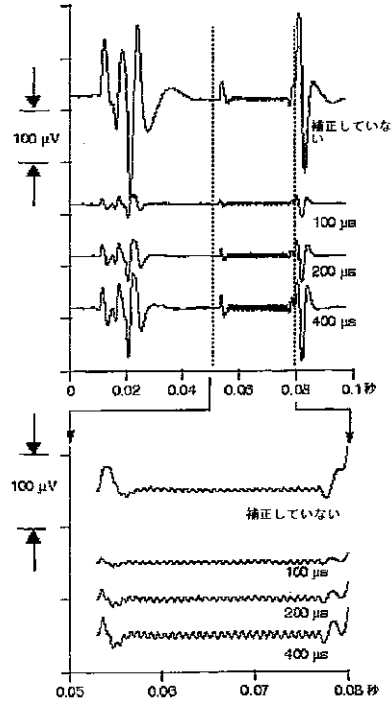


Figure 12

【図 10】

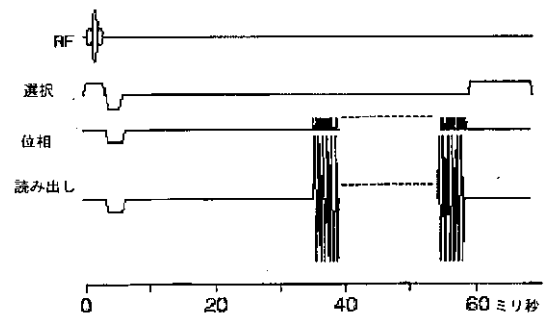


Figure 10

【図 13】

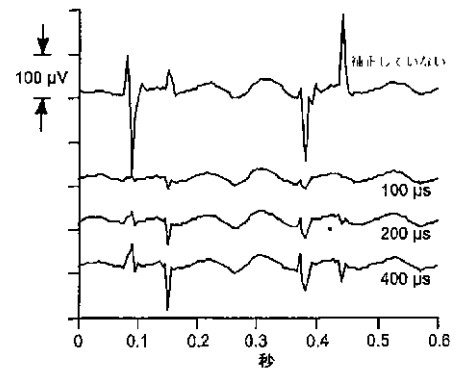


Figure 13

【図 15】

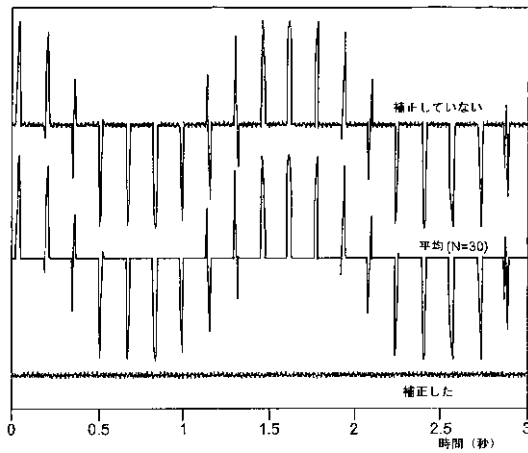


Figure 15

【図 16】

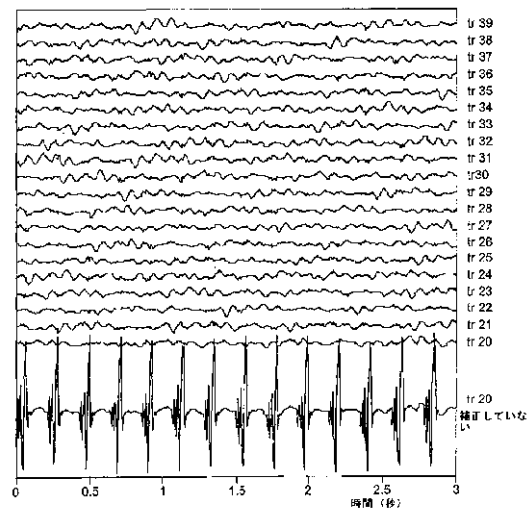


Figure 16

【図 17 A】

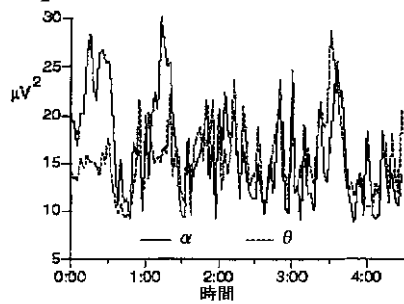


Figure 17A

【図 17 B】

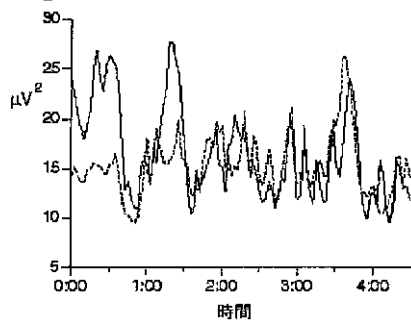


Figure 17B

【図 19】

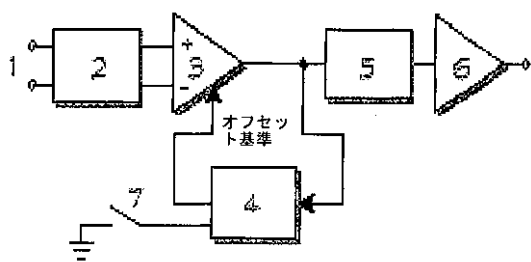


Figure 19

【図 21】

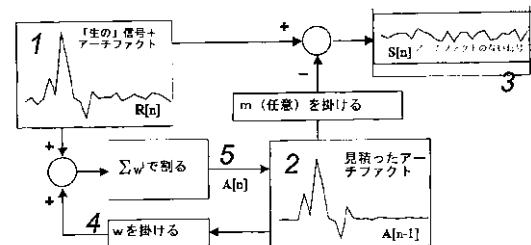


Figure 21

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 February 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/13689 A2(51) International Patent Classification: **A61B 5/00**(74) Agent: CANADY, Karen, S., Gates & Cooper LLP, Suite
1050, 6701 Center Drive West, Los Angeles, CA 90045
(U.S.)

(21) International Application Number: PCT/US01/25480

(22) International Filing Date: 15 August 2001 (15.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/225,389 15 August 2000 (15.08.2000) US
60/267,337 7 February 2001 (07.02.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): **THE
REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA**
[US/US], 1111 Franklin Street, 12th floor, Oakland, CA
94607 (US).(81) Designated States (*regions*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.(84) Designated States (*regions*): AR (PO patent) (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW). Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR). OAPI patent (BF, BI, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

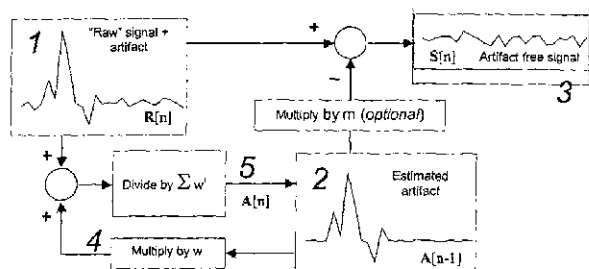
(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **COHEN, Mark, S.**
[US/US], 916 Camino Colón, Calabasas, CA 91302 (US).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv) for US only)

[Continued on next page]

(54) Title: **METHOD AND APPARATUS FOR REDUCING CONTAMINATION OF AN ELECTRICAL SIGNAL**

(57) Abstract: The method of reducing contamination of electrical signals recorded in the presence of repeated interference contamination comprises obtaining an electrical signal recorded in the presence of a contaminating signal, and detecting a timing signal that occurs at a fixed time point during the electrical signal relative to the onset of the contaminating signal. The electrical signal is digitized, wherein the digitizing begins with the timing signal. A plurality of digitized electrical signals is analyzed, wherein the electrical signals are synchronized with respect to the timing signal, to obtain an estimated contaminating signal that is subtracted from the digitized electrical signal. This method can be used with electrophysiological signals, such as EEG, ECG, EMG and galvanic skin response, and for elimination of noise associated with concurrently used methods such as MRI. The method of noise reduction is applicable to recordings of other electrical signals, including audio recordings.

WO 02/13689 A2

WO 02/13689 A2

**Published:**

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

METHOD AND APPARATUS FOR REDUCING CONTAMINATION OF AN
ELECTRICAL SIGNAL

This application claims the benefit of U.S. provisional patent application numbers
5 60/225,389, filed August 15, 2000, and 60/267,337, filed February 7, 2001, the entire
contents of each of which are incorporated herein by reference. Throughout this
application, various publications are referenced. The contents of these references are
incorporated by reference herein, in order to describe more fully the state of the art.

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

10 This invention relates generally to methods and apparatus for signal processing and data
collection that are particularly suited for minimizing artifacts and optimizing signal-to-
noise in simultaneous recording of electroencephalographic (EEG) and Magnetic
Resonance Imaging (MRI) signals, as well as other environments in which electrical
signals are subject to repeated interference. The methods of the invention can be applied
15 to other recordings containing repeated electrical interference, including
electromyographic (EMG), electrocardiographic (ECG) or galvanic skin resistance
(GSR) signals recording during fMRI and audio recordings or transmissions in the
presence of 60 Hz noise or electrical transients.

BACKGROUND OF THE INVENTION

20 Electroencephalography (EEG) and functional MRI (fMRI) induce mutual artifacts
when recorded concurrently. Electroencephalography (EEG) has been a key tool for
study of the brain for decades. However, despite its multiple clinical and research uses,
such as in epilepsy (Eberts, 1997), sleep staging (Rechtschaffen & Kales, 1968) and
25 psychophysiology, little is yet known about the underlying generators of EEG activity in
humans. Functional MRI (fMRI) recorded in concert with EEG can provide a method
for localizing these sources. By using the EEG signal as a reference for fMRI maps,
concurrent EEG/fMRI opens a new avenue for investigating specific brain function.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

There remains a need for a system for simultaneous recording of EEG and fMRI, which can be used as a tool to localize sources of the EEG.

Simultaneous recording of EEG and fMRI has proven challenging. Time varying magnetic (B) fields induce an electromotive force (e.m.f.) in a wire loop perpendicular to the B field direction which, by Lenz's Law, is proportional to the cross sectional area of the wire loop and to the rate of change of the perpendicular magnetic field (dB/dt). When EEG leads are placed inside the MR scanner, the rapidly changing gradient fields and the radio-frequency (RF) pulses required for MRI may induce voltages that obscure the EEG signal (Huang-Hellinger, et al., 1995; Ives, Warach, Schnitt, Edelman, & Schomer, 1993). The induced e.m.f. yields currents that can cause heating of the electrodes and leads and potentially impart burns to the patient (Lomicux, Allen, Franconi, Symms, & Fish, 1997). Motion of the leads themselves within the static field of the magnet also induces an e.m.f.; even pulsatile motion related to heart beat yields ballistocardiographic artifact in the EEG that can be of roughly the same magnitude as the EEG signals themselves (Ives, Warach, Schnitt, Edelman, & Schomer, 1993; Muri, et al., 1998). Further, introduction of EEG equipment into the scanner potentially can disturb the homogeneity of the magnetic field and distort the resulting MR images.

In addition to the large artifacts in the EEG caused by high frequency gradient and RF pulses, the high pass filters of most EEG equipment lead to long signal recovery times once the MR acquisition has terminated (Krakow, et al., 1999). One method used to overcome these difficulties in studies of epilepsy has been to monitor the EEG in the absence of scanning while the patient is in the magnet and to then trigger functional scanning manually after identification of inter-ictal spikes in the EEG record (Krakow, et al., 1999; Seeck, et al., 1998; Warach, et al., 1996). Visual evoked potential has been studied using interleaved blocks of EEG and fMRI, where the same stimuli are presented in each block (Bonnassar, Anami, Ives, & Belliveau, 1999). In these methods, EEG and fMRI are acquired serially, resulting in protocol limitations and problems with data analysis. In the triggered method, relevant changes in the EEG can not be seen during

WO 02/13689

PCT/US01/25480

functional scanning. Problems also exist with non-uniform MR image contrast, given that T1 saturation typically does not reach equilibrium until 3 to 4 TRs after initiation of the scan (depending on TR and effective flip angle). Most often this is handled by ignoring images acquired in the first 3-4 TRs, but this then leads to an inherent time delay in the functional scanning. This could be mitigated to some degree by using schemes that correct for the T1-related intensity differences based on the actual TR (DuBois & Cohen, 2000; Guimaraes, et al., 1998). In the interleaved method, in addition to the former confounds, the EEG and fMRI can not be compared directly.

10 SUMMARY OF THE INVENTION

To overcome the limitations in the prior art described above, and to overcome other limitations that will become apparent upon reading and understanding the present specification, the invention provides a method of reducing contamination of electrical signals recorded in the presence of repeated interference contamination. The method
15 comprises obtaining an electrical signal, wherein the electrical signal was recorded in the presence of a contaminating signal, and detecting a timing signal that occurs at a fixed time point during the electrical signal relative to the onset of the contaminating signal.

The method further comprises digitizing the electrical signal, wherein the digitizing begins with the timing signal. A plurality of digitized electrical signals is then analyzed,
20 wherein the electrical signals are synchronized with respect to the timing signal, to obtain an estimated contaminating signal. The estimated contaminating signal is subtracted from the digitized electrical signal, thereby reducing contamination of the electrical signal. In a preferred embodiment, the analysis to obtain the estimate of the contaminating signal comprises averaging the electrical signals. In some embodiments,
25 the analysis to obtain the estimate of the contaminating signal comprises calculating a weighted average of the electrical signals. The estimate of the contaminating signal can be biased towards recent events, for example, by adding the n th electrical signal to a scalar multiple, w , of the prior estimate of the contaminating signal and dividing this first sum by a second sum obtained by adding the series $1 + w^2 + w^3 + w^4 + \dots + \dots w^n$. The

WO 02/13689

PCT/US01/25480

estimate of the contaminating signal further can be multiplied by a scalar prior to the subtracting step.

The method is particularly suitable for electrical recordings which comprise an electrophysiological signal, such as an electroencephalographic recording, an
5 electromyographic recording, an electrocardiographic recording or a measure of galvanic skin resistance. The method is applicable as well to other types of electrical recordings, including audio recordings. In some embodiments, the interference comprises interference arising from inductively coupled magnetic fields. The interference can also comprise interference arising from alternating current (AC) line
10 noise.

One advantageous feature of the method of the invention is that the digitizing can be performed at a sampling rate below the Nyquist rate for the contaminating signal. In one embodiment, the electrical signal obtained is passed through a low pass filter prior to the digitizing, at a frequency of approximately one half of the frequency at which the
15 electrical signal is sampled. For example, the low pass filter may pass signal frequencies of less than about 200 Hz.

The method can be performed concurrently with Magnetic Resonance Imaging of the subject. In one embodiment, the electrical signal comprises an electrophysiological signal and the contaminating signal comprises gradient activity. Examples of a contaminating
20 signal include radio frequency transmitter activity. In a preferred embodiment of the method, the digitizing is performed at a rate of about 200 to about 5000 samples per second. The digitizing can be performed at rates below 200 and above 5000 samples per second, with representative rates including 100, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 and 6000 samples per second.

25 The invention additionally provides a method of removing a DC offset from the electrical signal by analog subtraction prior to the digitizing. Preferably, the DC offset is measured and subtracted from the electrical signal using a difference amplifier. In one embodiment, the DC offset is measured by analog to digital conversion, and averaged

WO 02/13689

PCT/US01/25480

over a time period long compared to the lowest frequencies of interest in the electrical signal. An example of such a long time period is approximately 10 times longer than the lowest frequencies of interest in the electrical signal. For example, where lowest frequencies of interest are approximately 3 Hz, the time period is about 30 seconds. In one embodiment, the analog subtraction comprises converting the averaged signal to an analog voltage and electrically subtracting the averaged signal from the electrical signal through differential amplification. In another embodiment, the DC offset is measured in an analog integrator having a time constant long compared with lowest frequencies of interest in the signal.

10 The method of the invention is useful for electrophysiological recordings, such as in an electroencephalogram that is recorded concurrently with magnetic resonance image acquisition. In a preferred embodiment, the electrophysiological recordings are used to inform interpretations of magnetic resonance images. The electrophysiological recordings can be used in a statistical analysis of change in intensity of the magnetic resonance signal.

The method can further comprise determining a correlation between change in intensity of the magnetic resonance signal and a feature of the electrophysiological recording. The correlation can be used to make statistical images, or image maps, that represent an association between the electrical signals and the intensity of the magnetic resonance signal intensity. In one embodiment, the feature of the electrophysiological recording comprises a time course of signal intensity change in defined frequency bands contained in the electrophysiological recording.

The defined frequency bands can be selected to correspond to standard ranges used for clinical interpretations of the electroencephalogram. Representative standard ranges are selected from the group consisting of from 0 to approximately 4 Hz (the Delta band), from approximately 4 to approximately 8 Hz (the Theta band), from approximately 8 to approximately 12 Hz (the Alpha band), from approximately 12 to approximately 30 Hz (the Beta band), and from approximately 30 Hz and greater (the Gamma band). Typically, the frequency bands in this context will not extend beyond 300 Hz. In one

WO 02/13689

PCT/US01/25480

embodiment, the method further comprises convolving the time course of the electrophysiological signal with an estimate of the magnetic resonance hemodynamic impulse response function. In this embodiment, the time course of the electrophysiological signal is suitably conditioned to more accurately reflect the anticipated time course of the magnetic resonance signal change.

The invention additionally provides a method of reducing magnetic interference during electrophysiological recording from a subject by measuring an electrical potential difference between a pair of electrodes, wherein the pair of electrodes communicate with a differential amplifier via electrical connections, the method comprising twisting the electrical connections together, thereby reducing magnetic interference. Also provided is a method of reducing magnetic interference during electrophysiological recording from a subject by measuring an electrical potential difference between a pair of adjacent electrodes, wherein each electrode comprises two leads, the method comprising twisting each lead together with a lead of an adjacent electrode, thereby reducing magnetic interference. In one embodiment, the electrophysiological recording comprises an electroencephalographic recording. The method can be performed concurrently with Magnetic Resonance Imaging of the subject.

The invention further provides an apparatus for processing digitized electrical signals in the presence of a repeated contaminating signal. The apparatus comprises a signal processor adapted to receive a recording of an electrical signal; a detector adapted to detect a timing signal that occurs at a fixed time point during an electrical signal relative to the onset of a contaminating signal; a signal accumulator to contain the estimated contaminating signal; and a processor adapted to subtract averaged waveforms from an electrical signal. The signal accumulator can be, for example, a signal averager.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1A. Digital photograph of chained bipolar dual-lead dress. Leads of consecutive electrodes are twisted together to reduce scanner artifact.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

Figure 1B. Schematic diagram showing electrode connectors 2 attached to the head of a subject 1 using standard electrode gel. Each of the connectors is attached to 2 electrical wires (typically constructed of carbon fiber material, which reduces magnetic artifacts). The wires from adjacent electrodes are twisted tightly together in pairs 3, where each of the two wires from a single electrode is twisted together with a different neighbor. The electrode pairs are then presented to the input of a differential amplifier 4 where the electrical potential difference is amplified to form the electroencephalogram. The inputs to the amplifiers are bridged such that the paired leads enclose a complete loop, thereby minimizing additional differential potentials between amplifiers. The wires are drawn in thick and thin lines for clarity only.

Figure 2A. Schematic diagram showing how dual lead electrodes allow each bipolar pair 3 to be twisted together for their entire length, sending signal directly to local differential amplifiers 4.

Figure 2B. Schematic diagram showing how twisting of leads leaves only small loops at the head in which e.m.f. can be induced. Current induced in lead twists by motion and gradient switching will be self canceling.

Figure 3. Diagram of an EEG data pathway. EEG signal is fed to a local differential amplifier 4, digitized and then sent out of the scanner room 7 via optical fiber for real time display and off-line analysis.

Figure 4. Traces illustrating the ballistocardiogram subtraction algorithm, shown using data collected on a normal volunteer. A) A segment of the subject's QRS wave was correlated to their EKG, and peak correlation values initiated a trigger (shown by the vertical dotted lines). B) Trigger to trigger segments were then averaged, weighting segments less and less by temporal displacement from the nth (shaded) segment. C) The averaged data was subtracted from the raw EEG to yield ballistocardiogram-free EEG.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

Figure 5. EEG of a phantom recorded inside the MR scanner using twisted and untwisted leads, showing recordings both in absence of scanning and during EPI. With or without scanning, EEG recorded using the untwisted leads was significantly noisier.

Figure 6. Raw EEG of a normal volunteer recorded inside the MR scanner using untwisted (top) and twisted (bottom) leads. EEG recorded with the untwisted leads was significantly noisier. Ballistocardiogram is visible in the twisted lead data, but is reduced compared to the untwisted leads.

Figure 7. EEG recorded on a volunteer during fMRI, before (above) and after (below) post-processing to remove the ballistocardiogram.

Figure 8. Power spectrum of EEG recorded simultaneously with fMRI, in steps equal to the TR of 2.5 seconds, showing expected increases in the alpha band (8-12 Hz) when the subject's eyes were closed.

Figure 9. Graph depicting how errors in gradient noise cancellation will occur when the sampling and gradient activity are asynchronous. In this figure, the sampling used to create an error estimate (open circles) has drifted by approximately 200 μ s compared to the current sample (closed circles). Subtracting the error estimate actually increases the residual error (by more than 17%), as indicated by diamonds.

Figure 10. Depiction of timing for the gradient echo EPI pulse sequence used in Figures 11-13.

Figure 11. *Top*: Graph representing uncorrected and corrected signals obtained during imaging, using 10 kHz sampling. *Bottom*: Enlarged (10X) views of the 25 msec periods indicated in dashed lines (uncorrected signal in dotted lines). Note that the artifact suppression varies from cycle to cycle, as a result of phase errors.

Figure 12. Graph showing simulation of the effects of sampling rate on the efficiency of gradient artifact suppression. The trace at the top is actual EEG data recorded at 10 kHz during an echo-planar imaging sequence. The three traces below it are the difference

WO 02/13689

PCT/US01/25480

between the original signal and a sample lagged at 100 μ s, 200 μ s and 400 μ s as indicated (the worst case errors for 10 kHz, 5 kHz and 2500 Hz sampling). The graph below shows a detail of the period during which echo-planar readout occurs.

Figure 13. Graph similar to that shown in Figure 4, depicting a simulation that shows the effects of timing errors when sampling at 200 Hz - well below the Nyquist frequency for the gradients. The waveforms are clearly undersampled and therefore appear quite different from the prior Figure. The magnitudes of the residual artifacts, however, are very similar. The three lower curves show the artifacts that remain after correction with timing errors of 100, 200 and 400 μ s.

Figure 14. Schematic representation of a low-cost offset nulling differential amplifier circuit for use in fMRI. Power supply connections are omitted for clarity. All capacitor values are in microfarads.

Figure 15. MR gradient activity recorded with triggered 200 Hz sampling using a 3s repetition time (TR) and nineteen slices. The uncorrected signal is shown at top for a single TR. In the middle is shown the average of 30 TR periods, and at bottom, the difference between the uncorrected and averaged signals ("corrected").

Figure 16. Human EEG data collected during echo-planar functional imaging. The uncorrected data appear at bottom. Above them are corrected records from twenty successive TR periods.

Figure 17A. Graph showing energy as a function of frequency and time, derived from EEG data acquired during scanning.

Figure 17B. Graph showing estimated fMRI activation time course for the EEG data appearing in Figure 9A. For clarity, only the Alpha (solid line) and Theta (dashed line) bands are shown.

Figure 18A-C. Functional MRI statistical maps of signal change correlated with spectral energy at each of five frequency bands (18A left, Delta; 18A right, Theta; 18B left, Alpha;

WO 02/13689

PCT/US01/25480

18B right, Beta; 18C, Gamma), expressed as coefficient of correlation. Note that the color scale for the lower frequencies (18A) is different, as the correlations were overall lower. All five images were calculated from the same 4:30 (min:sec) acquisition taken with the subject at rest with eyes open.

5 Figure 19. Functional block diagram of MRI-compatible EEG amplifier.

Figure 20. Alternative differential amplifier circuit for use with fMRI.

Figure 21. Flow chart illustrating method of signal correction by artifact reduction.

Figure 22. Schematic illustration of elements of an apparatus of the invention.

DETAILED DESCRIPTION

- 10 The invention is based on the discovery that contamination of a digitally encoded electrical signal can be reduced significantly by making use of a timing signal that is associated with the onset of a repeated contamination signal. Such a timing signal can be used to align the digitization of repeated contamination signals for determining an estimate of the contamination which can then be subtracted from the electrical signal.
- 15 This method is particularly suited for use with electrophysiological signals, such as EEG, ECG, fMG and galvanic skin response (GSR), and for elimination of noise associated with concurrently used methods such as MRI. Although the examples described in detail herein address the application of the method to recording an EEG in the presence of fMRI, those skilled in the art of signal processing will appreciate that the method of
- 20 noise reduction is applicable to recordings of other electrical signals, including, for example, audio recordings, wherein it is desired to reduce or eliminate one or more sources of repeated contamination.

Definitions

- All scientific and technical terms used in this application have meanings commonly used in the art unless otherwise specified. As used in this application, the following words or
- 25 phrases have the meanings specified.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

As used herein, "electrical signals synchronized with respect to a timing signal" means that data corresponding to electrical signals recorded over a period of time are aligned so that a timing signal that occurs within each of the electrical signals recorded over time is superimposed by the alignment. When an average is calculated of the electrical signals
5 superimposed in this manner, the timing signal, as well as any other signal that occurs at a fixed time point relative to the timing signal, will be enhanced relative to non-recurring signals.

As used herein, "twisted" means united by winding, intertwining or coiling. A pair of electrical connections between a pair of electrodes and a differential amplifier is
10 sufficiently twisted if the enclosed magnetic fields are substantially reduced.

As used herein, "a" or "an" means at least one, unless the context clearly indicates otherwise.

Methods

The invention provides a method of reducing contamination of electrical signals
15 recorded in the presence of repeated interference contamination. The method comprises obtaining an electrical signal, wherein the electrical signal was recorded in the presence of a contaminating signal, and detecting a timing signal that occurs at a fixed time point during the electrical signal relative to the onset of the contaminating signal. The method
20 further comprises digitizing the electrical signal, wherein the digitizing begins with the timing signal. A plurality of digitized electrical signals is then analyzed, wherein the electrical signals are synchronized with respect to the timing signal, to obtain an estimated contaminating signal. The estimated contaminating signal is subtracted from the digitized electrical signal, thereby reducing contamination of the electrical signal.

In a preferred embodiment, the analysis to obtain the estimate of the contaminating
25 signal comprises averaging the electrical signals. In some embodiments, the analysis to obtain the estimate of the contaminating signal comprises calculating a weighted average of the electrical signals. The use of weighted averages can serve to achieve an adaptive

WO 02/13689

PCT/US01/25480

artifact reduction. The estimate of the contaminating signal can be biased towards recent events, for example, by adding the n th electrical signal to a scalar multiple, w , of the prior estimate of the contaminating signal and dividing this by the sum of the series $1+w^2+w^3+w^4+\dots+\dots+w^n$. The estimate of the contaminating signal can be multiplied
 5 by a scalar prior to the subtracting step.

Figure 19 is a general functional block diagram of representative analog electronics useful in the method of the invention. The method performs optimally with an adequately linear electronic signal. With reference to Figure 19, signal is applied differentially at the input terminals 42. Using matched passive components for each lead 44, contaminating
 10 signal from sources such as radio frequency is attenuated before being differentially amplified using standard components 46. The differential amplifier 46 is commonly provided with an offset reference input, such that voltages appearing at this terminal are subtracted from the output. Using a sample and hold device 52, the amplified DC offset potential, derived from the inputs, is first measured, then applied to the differential input
 15 amplifier 46. To attenuate sources of contamination that are above the highest frequencies of interest in the signal, an active low pass filter 48 is supplied. The filtered signal is buffered in the output amplifier 50 before being made available to the digitizer circuit. A switching means 54 is provided to the sample and hold circuit to allow detection of the input DC offset at any time desired.

The circuit modeled in Figure 19 is an example that is especially suited to the problem of
 20 recording electrophysiological signals during Magnetic Resonance Imaging. The functional logic of this diagram is shown in somewhat more detail in Figure 20 which, in addition, illustrates a means of transmitting the EFG data out of the MRI suite. One skilled in the art will see immediately that many different circuit topologies are possible
 25 that will accomplish essentially the same function for this or other applications. For example, in some embodiments it may be desirable to apply a DC offset after the high pass filter (as indicated in the schematic of Figure 14), or to avoid this step altogether, if significant DC offsets are not present in the signal. Further, in cases where there exists adequate headroom for the differential amplifier 46 to remain in its linear range for all

WO 02/13689

PCT/US01/25480

expected inputs, it may be desirable to substitute a bandpass filter for 48. The passive filter 44 may be eliminated when any signals that reach the input to the input differential amplifier 46 are of suitably low amplitude to avoid saturation effects.

With reference to the diagram shown in Figure 20, EEG signal from the subject 1 is carried via twisted pair leads 3 to the input of a battery powered head amplifier. The inputs include RF attenuation via a series inductance and a parallel capacitor. These inputs are mixed in the inputs to shield driver 64, whose output is applied to a concentric shield 56 surrounding the twisted leads 3 and connected to the subject 1. The inputs are coupled to a differential amplifier 58, whose output is applied to an isolation amplifier, such as the ISO122 from Burr-Brown Corporation. This device, and a second similar device 62 provide electrical isolation to the subject and an added safety factor for EEG recording. The output from isolation amp 60 is sampled by an analog to digital converter 66, whose digital output is stored in a latch 68 and converted to an analog voltage by digital to analog converter 70. This output is applied as a DC correction 63 to differential amplifier 60 after electrical isolation by isolation amplifier 62.

The output from this head amplifier is presented to a low-pass filter to attenuate signal outside of the desired range of the EEG signal. This single channel output may be multiplexed with the outputs of other similar amplifiers by analog multiplexor 74 clocked by hardware timer 78. The output of the multiplexor 74 may be converted to an optical signal by optocoupler 76 and transmitted by optical fiber, together with the clock signal to a second optocoupler 82 that is located outside of the MR shielded room through a penetration panel 80. De-multiplexor 82 is used to separate the signals from multiple amplifiers and its output may be presented to a differential line driver 88 for transmission of the signals over long distances to an analog to digital converter for later processing.

Figure 21 is a flow chart illustrating an application of the method of the invention. The raw digitized signal, containing both the desired signal and contaminating artifact are shown as (1) in Figure 21. It is strongly preferred, for the invention to work optimally, that the signal in (1) be faithfully (linearly) recorded and that the digitization be timed with adequate precision to the artifact. To produce the corrected signal, an estimate of

WO 02/13689

PCT/US01/25480

the artifact (2) is simply subtracted from the raw signal. Optionally, the estimate of the artifact may be multiplied by an amplitude constant, m , to account for differences in the magnitude of the coupling of the artifact to the signal recording system.

The artifact estimate can be computed as follows: Each time a new raw sample (1) is available, it is added to the current estimate of the artifact (2) which has been multiplied by a scalar amplitude constant, w (4). This summed signal is then divided by the sum of the series $1 + w + w^2 + w^3 + \dots$ resulting in a new representation of the artifact (5), which then replaces the value used for (2). When w is a number less than 1, the process results in a leaky average, where more recent signals have a greater influence on the estimated artifact (2) than do less recent signals. In this way, the system adapts to slow changes in the artifact, if necessary. For the purposes of this disclosure, we have called this implementation a "leaky averager."

More formally, if $R[n]$ is the n^{th} raw signal collected, $A[n]$ is the estimated artifact for collection n , and $S[n]$ is the artifact-free signal:

15

$$A[n] = \frac{R[n] + wA[n-1]}{\sum_{i=0}^n w^i}$$

$$= \frac{\sum_{i=0}^n w^i A[n-i]}{\sum_{i=0}^n w^i},$$

and

$$S[n] \approx R[n] - A[n].$$

In the leaky averager discussed above, the influence of temporally distant data decreases with time. It would be possible to determine w adaptively by looking at the history of the estimated artifact. If the artifact is changing quickly, w should be made smaller (reducing the influence of older frames on the current correction). Conversely, w should be large if

20

WO 02/13689

PCT/US01/25480

the artifact is very stable. In the limit, if the artifact cannot change over time, $A[n]$ should be the simple average of all of the samples ($w=1$). If the algorithm is to be used in real-time, $A[n]$ will be the average of all samples until time n . If it is used "off-line" $A[n]$ will be the average of all samples both prior to and after time n .

- 5 It is possible to determine the value of m adaptively as well, approximating it as the amplitude that minimizes the correlation between $S[n]$ and $A[n-f]$.

The method is particularly suitable for electrical recordings which comprise an electrophysiological signal, such as an electroencephalographic recording, an electromyographic recording, an electrocardiographic recording or a measure of
10 galvanic skin resistance. The method is applicable as well to other types of electrical recordings, including audio recordings. In some embodiments, the interference comprises interference arising from inductively coupled magnetic fields. The interference can also comprise interference arising from other sources, such as alternating current (AC) line noise.

- 15 It is particularly advantageous that, in accordance with the invention, the digitizing can be performed at a sampling rate below the Nyquist rate for the contaminating signal. In one embodiment, the electrical signal obtained is passed through a low pass filter prior to the digitizing, at a frequency of approximately one half of the frequency at which the electrical signal is sampled. For example, the low pass filter may pass signal frequencies
20 of less than about 200 Hz.

The method can be performed concurrently with Magnetic Resonance Imaging of the subject. In one embodiment, the electrical signal comprises an electrophysiological signal and the contaminating signal comprises gradient activity. Examples of a contaminating signal include radio frequency transmitter activity. In a preferred embodiment of the
25 method, the digitizing is performed at a rate of about 200 to about 5000 samples per second. The digitizing can be performed at rates below 200 and above 5000 samples per second, with representative rates including 100, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000 and 6000 samples per second.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

The invention additionally provides a method of removing a DC offset from the electrical signal by analog subtraction prior to the digitizing. Preferably, the DC offset is measured and subtracted from the electrical signal using a difference amplifier. In one embodiment, the DC offset is measured by analog to digital conversion, and averaged
5 over a time period long compared to the lowest frequencies of interest in the electrical signal. An example of such a long time period is approximately 10 times longer than the lowest frequencies of interest in the electrical signal. For example, where lowest frequencies of interest are approximately 3 Hz, the time period is about 30 seconds. In one embodiment, the analog subtraction comprises converting the averaged signal to an analog voltage and electrically subtracting the averaged signal from the electrical signal
10 through differential amplification. In another embodiment, the DC offset is measured in an analog integrator having a time constant long compared with lowest frequencies of interest in the signal.

The method of the invention is useful for electrophysiological recordings, such as an electroencephalogram that is recorded concurrently with magnetic resonance image acquisition. In a preferred embodiment, the electrophysiological recordings are used to inform interpretations of magnetic resonance images. The electrophysiological recordings can be used in a statistical analysis of change in intensity of the magnetic resonance signal. The method can further comprise determining a correlation between
15 change in intensity of the magnetic resonance signal and a feature of the electrophysiological recording. The correlation can be used to make statistical images, or image maps, that represent an association between the electrical signals and the intensity of the magnetic resonance signal intensity. In one embodiment, the feature of the electrophysiological recording comprises a time course of signal intensity change in
20 defined frequency bands contained in the electrophysiological recording.

The defined frequency bands can be selected to correspond to standard ranges used for clinical interpretations of the electroencephalogram. Representative standard ranges are selected from the group consisting of from 0 to approximately 4 Hz (the Delta band), from approximately 4 to approximately 8 Hz (the Theta band), from approximately 8 to

WO 02/13689

PCT/US01/25480

approximately 12 Hz (the Alpha band), from approximately 12 to approximately 30 Hz (the Beta band), and from approximately 30 Hz and greater (the Gamma band).

Typically, the frequency bands for this application will not extend beyond 300 Hz. In one embodiment, the method further comprises convolving the time course of the electrophysiological signal with an estimate of the magnetic resonance hemodynamic impulse response function. In this embodiment, the time course of the electrophysiological signal is suitably conditioned to more accurately reflect the anticipated time course of the magnetic resonance signal change.

The invention additionally provides a method of reducing magnetic interference during electrophysiological recording from a subject by measuring an electrical potential difference between a pair of electrodes, wherein the pair of electrodes communicate with a differential amplifier via electrical connections, the method comprising twisting the electrical connections together, thereby reducing magnetic interference. Also provided is a method of reducing magnetic interference during electrophysiological recording from a subject by measuring an electrical potential difference between a pair of adjacent electrodes, wherein each electrode comprises two leads, the method comprising twisting each lead together with a lead of an adjacent electrode, thereby reducing magnetic interference. In one embodiment, the electrophysiological recording comprises an electroencephalographic recording. The method can be performed concurrently with Magnetic Resonance Imaging of the subject.

Apparatus

The invention further provides an apparatus for processing digitized electrical signals in the presence of a repeated contaminating signal. The apparatus comprises a signal processor 90 adapted to receive a recording of an electrical signal; a detector 92 adapted to detect a timing signal that occurs at a fixed time point during an electrical signal relative to the onset of a contaminating signal; a signal accumulator 94 to contain the estimated contaminating signal; and a processor 96 adapted to subtract averaged waveforms from an electrical signal. Representative variations of the apparatus are described in Figures 3, 14, 19, and 20.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

The signal processor 90 adapted to receive a recording of an electrical signal may be, for example, an electronic circuit (IC) consisting of a integrated differential amplifier such as a an INA114 from Burr Brown Corp., with a DC offset reference provided through measurement by a sample and hold IC such as the LF298 from National Semiconductor corporation, a low pass active filter and an output buffer all made using standard operational amplifier ICs. In this embodiment, the detector can also include a means of analog to digital conversion, such as a National Instruments NI 6031E installed in a personal computer.

The detector 92 adapted to detect a timing signal that occurs at a fixed time point during an electrical signal relative to the onset of a contaminating signal may be, for example, an optoisolator IC whose output is conditioned using an IC such as an LN555 from National Semiconductor corporation to produces a TTL compatible trigger signal which is then presented to an analog to digital convertor such as a National Instruments NI 6031E installed in a personal computer.

The signal accumulator 94 may be implemented, for example, in software in the 'C' programming language as a vector of numbers, or in the National Instruments LabView programming language as an array of numbers. Either of these may be executed on a personal computer. The signal accumulator 94 can be, for example, a signal averager. Other methods, in addition to signal averaging, can be used to generate an estimate of the contaminating signal.

The processor 96 adapted to subtract averaged waveforms from an electrical signal may be implemented, for example, as a processing routine in the 'C' programming language or the National Instruments LabView programming language running on a personal computer. Those skilled in the art will appreciate variations on the above examples of apparatus elements that will serve the same processing, detecting and accumulating functions in accordance with the methods of the invention.

Overview of EEG and fMRI in Simultaneous Recording and Mapping

Electroencephalography (EEG) is established firmly as a means to probe changes in electrical signals recorded from the scalp that accompany behavioral tasks, and as a marker for clinical, cognitive or neural states. Determination of the three-dimensional localization of the EEG signal is ambiguous because the relationship between the actual position of multiple electrical dipoles and the distribution of electrical potentials detected at the scalp has no unique solution. Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) uses modulations in the magnetic resonance signal that depend on variations in blood oxygenation to distinguish brain regions whose activity is increased or decreased with task demands. The following describes a set of solutions to the technical problems in simultaneous recording of fMRI and EEG and shows that data from the two methods may be combined to create tomographic images indicating brain regions whose activity changes as a function of EEG signal intensity in the classically defined spectral bands.

Significance and Interpretation of the EEG

Study of the electroencephalogram (EEG) is more than a century old (Caton 1875). The phenomenon is highly robust: namely that electrical potentials exist at the surface of the head that are correlated strongly with ongoing cerebral activity and fluctuate with sleep stages (Rechtschaffen and Kales 1968; Buchsbaum, Mendelson *et al.* 1982; Benca, Obermeyer *et al.* 1992), emotional state (Davidson, Schaffer *et al.* 1985; Davidson 1988; Ekman, Davidson *et al.* 1990; Lambert and Robertson 1999), attention (Klimesch, Doppelmayr *et al.* 1998; Wrobel 2000), therapeutic drug doses (Loo, Teale *et al.* 1999; Alvarez, Lombardi *et al.* 2000), traits, such as "aggressiveness" (Fishbein, Herning *et al.* 1989) and with circulating levels of a wide variety of drugs of abuse (Cezayirli, Little *et al.* 1975; Maykut 1985; Tokunaga, Takeichi *et al.* 1989; Abraham and Duffy 1991; Mannelli, Janiri *et al.* 1993; Bauer, Gross *et al.* 1997). Despite the considerable history and attention to this measurable phenomenon, the origin of the EEG signal and the localization of its sources (presumably cerebral), is still not known. The situation is somewhat more favorable with evoked potentials (EP's, in some contexts known as evoked response potentials or ERP's) for which the temporally discrete nature, and the motion across the

WO 02/13689

PCT/US01/25480

scalp, of the surface potentials combine to give a better indication of the deep dipole or dipoles that generate the signals, but it has been difficult to test directly the relationships between scalp EP and brain activity, especially for sources significantly below the cortical surface. For example, attempts to localize the generators of the brainstem auditory evoked response by simultaneous recording with depth electrodes or correlation with lesions have been conclusive for only a subset of the waveform components present in the signal (Starr and Achior 1978; Chiappa, Gladstone *et al.* 1979; Achior and Starr 1980b; Achior and Starr 1980a; Goldie, Chiappa *et al.* 1981; Cohen and Britt 1982; Chiappa and Young 1985).

When Caton first reported on the resting and task evoked electrical activity of the brain in animals (Caton 1875), he was able to determine that there was a transcortical electrical potential that changed during periods of functional activity (sensory stimulation). Caton noted that, "*Feeble currents of varying direction...*" were generally present between different points on the cortical surface. Some years later, Berger noted that scalp potentials could be recorded in humans with properties similar to those of Caton's cortical potentials (Berger 1929) and he soon realized that this electroencephalogram varied according to the mental state of the subject (Berger 1930). By 1930 Berger had described what he called the alpha rhythm, being relatively high amplitude oscillations in the range between 8 and 12 Hz that were associated with drowsiness. It is now accepted that alpha activity is associated with a relaxed, awake state, usually with eyes closed.

EEG is now a routine and essential test in clinical neurology. It provides diagnostic information that cannot be gathered through any other commonly obtainable means. Indeed, its indispensability derives from this lack of other routine clinical tools to assess a broad region of cerebral neurophysiology with high temporal resolution. EEG depicts moment-to-moment changes in cerebral cortical function, and thus is valuable in any clinical context where such information would guide medical decision making. Such situations are not limited to electrophysiologic abnormalities, as other pathologic processes often affect neuronal function and, thus, impact the EEG. These include ischemia, metabolic alterations, mass effect, and infection among others (Markand 1984).

WO 02/13689

PCT/US01/25480

Because it represents abnormality in neuronal electrophysiology, epilepsy is a common clinical problem that warrants the use of EEG (Engel 1984). Despite a central place in clinical neurology that has endured over most of the past century, the basis of EEG is still understood poorly. The generators of the potentials that sum to create the waves are understood better (McNamara 1994). However, the interaction between cell populations to create electric fields at the scalp has proven difficult to study.

By performing fMRI during EEG, one may obtain complementary information and greater understanding of EEG and the clinical conditions that EEGs may indicate. It appears that solid results that characterize the relationship between scalp potentials and local brain activity will offer great value in guiding the clinician to isolating specific abnormalities. In fact, there are already scattered reports that interictal spike discharges, associated strongly with clinical epilepsy, might be used in combination with functional MRI (Watach, Ives *et al.* 1996; Setck, Lazeyras *et al.* 1998; Krakow, Woermann *et al.* 1999; Patel, Bham *et al.* 1999; Symms, Allen *et al.* 1999; Schomer, Bonmassar *et al.* 2000) (or PET (Henry, Sutherland *et al.* 1991)) to identify surgically resectable lesions, and tomographic localization via MEG has been suggested as a means to guide such resections (Stefani, Schneider *et al.* 1990). The use of fMRI during epileptic seizures has also been tested with success by Jackson (Jackson, Connolly *et al.* 1994).

20 EEG and Imaging in Sleep Disorders and Staging

Based on unit activity, stimulation studies, and lesion studies in non-human mammals, brain regions active in non-REM sleep include the anterior hypothalamus, dorsal bulbar reticular formation, and nucleus of the solitary tract (Jones 2000). Regions likely associated with REM activity, and possibly the generation of wakefulness, include the posterior hypothalamus, ventral mesencephalic pons, basal forebrain, and pontine reticular formation. Such localized brain activity should also be visible in humans through functional neuroimaging. Both PET and SPECT have been used to examine regional activity changes (via cerebral metabolism and blood flow respectively) with sleep stage (determined electroencephalographically). These imaging studies have broadly indicated that areas thought to be involved in the active generation of rapid eye

WO 02/13689

PCT/US01/25480

movement (REM) sleep are active during this stage of sleep and in non-rapid eye movement (NREM) sleep.

Maquet and colleagues (Maquet, Dive et al. 1990) noted that rates of cerebral glucose metabolism (rCMRGlc) during NREM are lower, overall, compared to those during wakefulness (most notably in the thalamic nuclei), and that REM sleep rCMRGlc is comparable to the awake state. Furthermore, the greater the depth of the NREM sleep (i.e., the greater the amount of cortical synchrony), the lower the rCMRGlc (Ingvar, Baldy-Moulinier et al. 1965; Madsen, Holm et al. 1991; Maquet, Dive et al. 1992). Especially intriguing is the observation that changes in cerebral blood flow show substantial regional heterogeneity. REM-associated increases in rCBF have been observed in the pontine tegmentum, thalamus, limbic areas, cortical areas (notably the anterior cingulate cortex), and visual association areas, with a decrease in the dorsolateral prefrontal cortex, parietal cortex, posterior cingulate cortex, and precuneus (Madsen, Holm et al. 1991; Madsen, Schmidt et al. 1991; Maquet, Peters et al. 1996; Nofzinger, Mintun et al. 1997; Braun, Balkin et al. 1998). Interestingly, rCBF increases have been observed in the extrastriate visual areas, though not the primary visual cortex which may, as has been hypothesized by those authors, be indicative of some sort of visual memory activation during sleep (Braun, Balkin et al. 1998; Maquet and Phillips 1998; Maquet 1999).

As an example of the relevance of imaging during sleep, current studies suggest a role for sleep in memory consolidation, based on changes in sleep blood flow as a function of daytime activities (Maquet, Laureys et al. 2000). There are also important correlations between sleep and a variety of psychiatric disorders (Benca, Obermeyer et al. 1992) that might expose sleep physiology as a marker for these problems. But, due to the coarse temporal resolution of PET and SPECT (Nofzinger, Mintun et al. 1998) and the relatively rapid changes in brain activity during sleep, neither of these imaging methods is suited ideally for this purpose. Very recently, there have been reports of the use of fMRI in assessment of localized signal changes that take place during sleep (Lorblad, Thomas

WO 02/13689

PCT/US01/25480

et al. 1999; Horne 2000) that indicate an increase in occipital lobe activity and a decrease in the frontal lobes during REM, in agreement with the PET findings. However, such studies cannot be considered definitive without the incorporation of sleep staging by electroencephalographic means (Lovblad, Thomas et al. 1999). EEG-fMRI provides an
5 excellent solution.

The sleep electroencephalogram can be defined by characteristic frequency patterns, and brief electrophysiological phenomena such as k-complexes and sleep spindles. Furthermore, during REM sleep, there is a descending suppression of muscle tone,
10 saccadic eye movements, and the loss of the cortical synchrony that is a hallmark of NREM sleep. Only with temporal resolving power of fMRI will it be possible to study activations associated with these transient events. One application of the invention is to assess changes in regional brain activity using fMRI and to correlate such activity to classically defined sleep architecture and features. For example, the invention can be used
15 to seek an understanding the brain activity that underlies the general lack of responsiveness to external stimuli, the apparent gating of motor output and dream states.

Functional MRI (fMRI) is now an established method for the localization of focal areas of brain activity, chiefly in humans (Cohen and Bookheimer 1994). Although it is assumed that the fMRI signal arises from local changes in blood oxygen content (Ogawa, Lee et al. 1990a; Ogawa, Lee et al. 1990b; Kwong, Belliveau et al. 1992; Ogawa, Tank et al.
20 1992), this theory has not been subjected to extensive direct testing, and the mechanism of coupling between neuroelectrical activity and MRI signal changes is still the subject of speculation. Nevertheless, the observed areas of signal increase correlate well with both extensive literature on neurophysiology and, more recently, with electro-corticography derived of humans in surgical settings (Schulder, Maldjian et al. 1998; Roux, Boulanovar et al. 1999; Lunito, Lowe et al. 2000). While there is a growing literature that attempts to use the localization power of fMRI to aid in the interpretation of the study of evoked responses, there is a striking paucity of reports that attempt to reconcile the findings in EEG with functional MRI.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

The classical or posterior alpha rhythm is found mostly in occipital, parietal, and posterior temporal regions (Adrian and Matthews 1934), and first emerges at about 4 months of age as a 4 Hz oscillation, present with eyes closed and blocked with eyes open. The frequency of this rhythm increases with age, reaching about 8 Hz by age 3, and by about age 10, it reaches the average adult frequency of 10 Hz (Petersen and Eeg-Olofsson 1971). Although recognized since the beginnings of EEG, little is known about the functional significance of this alpha rhythm; it reflects essentially a state of relaxed wakefulness, and can be used as an indirect measure of brain activation, for increased alpha band activity is thought to correspond to decreased activity in underlying cortex (Shagass 1972). Thus, decreased alpha activity, or stimulus-induced alpha blocking, has been termed "event related EEG desynchronization" (Pfurtscheller and Aranibar 1977). Davidson and colleagues have shown that alpha asymmetry recorded in anterior regions correlates with emotional reactivity, and that these asymmetries appear trait-like in waking and in sleep (Petersen and Eeg-Olofsson 1971). Studies in animals have suggested the thalamus as a possible generator of the alpha rhythm (Petersen and Eeg-Olofsson 1971). Lopes da Silva demonstrated significant thalamocortical coherences in dogs between lateral geniculate nucleus and pulvinar and the cortex (Lopes da Silva, Lienop *et al.* 1973; Lopes da Silva, Vos *et al.* 1980). Recently, in humans, Lindgren and colleagues showed an inverse correlation between EEG alpha power and thalamic metabolic rate in normal subjects using PET (Lindgren, Larson *et al.* 1999).

Challenges in Combining fMRI and EEG

Even in the best of circumstances, EEG signals recorded in the clinical environment are relatively noisy. The effective input resistances are large, and the signals are small. As a result, Boltzmann noise limits the ultimate signal to noise ratio. With a typical 5 M Ω input impedance, the Boltzmann noise will be approximately 1.5 μ V ($v_{noise} = \sqrt{4kTB R}$, where k is Boltzmann's constant, T is the temperature, B is the bandwidth and R is the equivalent resistance) even over the limited bandwidth of 100 Hz or so used in the EEG. Since the scalp potentials are typically only a few μ V, the signal to noise ratio (SNR) of the EEG seldom exceeds 100:1. Because EEG is often analyzed in the spectral domain

WO 02/13689

PCT/US01/25480

over narrow bandwidths, the effective SNR for detection of band-limited signal (for example, alpha intensity) may be somewhat higher.

Beyond the thermal noise limit, other factors further reduce the SNR of EEG. Cardio-electric (EKG) and myoelectric (EMG) signals add contamination. Corruption by the
 5 EKG is variable across individuals; though always present, it is usually smaller than the EEG, but at times can become comparable in amplitude. The EMG is typically a contaminant for only brief periods of head or facial muscle contraction, such as eye blink, grimace, etc. The methods of the invention actually serve to reduce the EKG artifact that would be present whether or not the subject is scanned in the magnet. All
 10 told, these sources of noise reduce the useable dynamic range of the total EEG signal dramatically for virtually all purposes.

Noise in the MRI Environment

The noise environment for EEG becomes radically worse when subjects are placed inside an MR imaging system. Almost all of the noise sources, however, are coupled
 15 magnetically to the EEG. Several of these are non-biological, including: amplifier noise in the shim and field gradient amplifiers; large time-varying magnetic fields induced by the field gradients during scanning, and radio-frequency signals generated by the scanner for magnetic resonance induction. By Faraday's law, the magnitude of the voltage induced by these time varying fields is proportional to the first time derivative of the flux,
 20 and thus to the amplitude of the magnetic field, its first time derivative, and the area enclosed by any conducting loop. More specifically:

$$e.m.f. = d\phi / dt,$$

where *e.m.f.* is the induced electromotive force, and Φ is the magnetic flux. In MR
 25 imagers these sources cannot be reduced in any practical way. The MR imaging gradients in state-of-the-art imaging instruments slew at an extremely high rate; the field gradients on a typical scanner operate at 80 T/sec and are thus major sources of noise; the newest generation of MR instruments, with local head gradients, will slew two to three times

WO 02/13689

PCT/US01/25480

faster. The RF pulses, though only about 50 milliGauss, have fundamental frequencies, at the 3 Tesla operating field, of 128 MHz. Slewing at 4000 T/s, they too are large sources of noise.

Physiological noise sources are present also. Even small motions of the subject are coupled to the EEG as the leads move within the large static magnetic field. Not only minor fidgeting, but also the motion of the whole body with each heartbeat (the ballistocardiogram), produces signal in the μV to mV range.

DC Offsets and Transient Recovery

The scalp electrical potentials used in the EEG contain both time varying and static (DC) components. Often the DC signal is much larger than the EEG, but it is seldom of interest for clinical diagnostic purposes (note reference to true DC offsets, not to slowly varying potentials), as it contains essentially no information. However, it does cause trouble for the EEG in several ways. Typically, the DC offset increases the dynamic range needed to digitize the EEG signal. For example, the EEG signal may be only a few μV , while potentials of a few mV may exist between electrodes, or as a result of the chemical electrode potential. The signal digitization depth will be reduced by the ratio of the EEG to the DC potential. For example, assuming a DC offset of 10 mV and an EEG signal of 10 μV , the 4096 different levels representable by a 12 bit analog to digital converter (ADC) will be reduced to only 4 levels for the EEG. Clearly this loss is unacceptable, as quantization noise will dominate the signal.

For these reasons, conventional EEG amplifiers are equipped with AC-coupled (high pass) inputs, usually a capacitor separating the first stage amplifiers from the input to the ADC. The inputs will usually have time constants of several seconds, allowing frequencies of 1 Hz or so to pass unattenuated. One consequence of this AC coupling is that it creates a time constant for signal recovery if the input saturates. Because these filters must pass very low frequencies, the recovery time for the analog signal to come back to the center of its nominal range can be quite long.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

In fMRI, the recovery time associated with AC coupling is a substantial problem, as the gradient-induced artifacts (tens of mV) can be large enough to saturate the input stages, pinning them to the positive or negative supply rails for several msec. When the gradients cease, the settling time of the high pass filter greatly outlasts the gradient event.

5 A recent paper studying EEG-fMRI combinations, reported that, "The EEG could not be interpreted during the artifact caused by the excitation pulse, but the recording becomes readable in less than 1 second (approximately 100 msec) after completion of the BURST" (Jenung and Hodapp 1993; Lovblad, Thomas et al. 1999). This problem can be mitigated by using the methods of the invention, including an artifact-reducing electrode

10 configuration and an input amplifier (Grass-Telefactor) with enough headroom to stay out of saturation prior to the high pass stage. As disclosed herein, the invention further provides a more complete solution that avoids the high pass filter completely.

Gradient Noise

The magnetically-induced gradient noise is of very large amplitude (millivolts in a typical scanner) as compared to the EEG, especially in the context of echo-planar imaging. One

15 group has implemented a correction scheme for gradient artifacts that is similar to a scheme that group developed for ballistocardiogram removal (Allen, Josephs *et al* 2000). Because the fundamental frequencies of the gradient activity are much higher, they developed special recording hardware that allowed them to use a much higher digital

20 sampling rate of 5 kHz, which they selected as being rapid compared to the nominal Nyquist frequency for the gradient waveshapes. Unfortunately this is not sufficient, as sampling at the Nyquist rate guarantees only against aliasing of the higher frequencies into the pass band, but does not effectively remove the artifact.

For example, assume that there is an undesired signal consisting of a sinusoid at 1000 Hz

25 contaminating the EEG, which is sampled digitally at 5 kHz. Because the gradient and digitization activity are clocked independently, and are asynchronous, the phase at which the artifact is sampled can vary by as much as $2\pi/5$ (72° or 200 μ s at this frequency). Over extended sampling periods (typically five minutes or more in an imaging experiment), it is likely that the relative timing of the scanner and sampling clocks will

WO 02/13689

PCT/US01/25480

differ to this degree. Figure 9 shows this effect. In this simulation, the artifact is assumed to have been sampled at the points indicated by closed circles. At a later time, the sampling has drifted with respect to the gradients by 200 μ s (dashed line, open circles). The difference signal is the residual artifact, in this case just over 17% greater than the uncorrected signal. To mitigate this problem, the Allen group has adopted a sophisticated interpolation scheme that is successful in minimizing the residual contamination. The present invention provides a much more effective approach based on an alternative formulation of the digital sampling problem.

The methods disclosed herein have made it possible to effectively eliminate contamination of the EEG signal by the most severe sources of noise present during MRI scanning in general, and in functional MRI in particular. In one embodiment described herein, the method has been used in the construction of tomographic maps of brain activity corresponding to the energies in spectrally-defined components of the EEG.

15 Theory

Digitization

The artifact from gradient activity is large and contains substantial energy at high frequencies. Figure 10 shows the timing of a typical echo-planar imaging sequence, as used in typical functional studies. The lines for Select, Phase and Readout indicate the amplitudes of the three orthogonal magnetic field gradients used for imaging. The fourth line indicates the timing of the radio frequency channel (only the amplitude envelope is shown for the RF, as the carrier frequency of 128 MHz is not visible at this resolution.) Immediately apparent is the very large high frequency (1400 Hz) oscillation of the readout gradient (shown at half the vertical magnification of the other gradients).

25 Figure 11 shows raw signal, recorded from an EEG system at a sampling rate of 10 kHz, following analog low-pass filtering at 100 Hz. The insets on the bottom of this figure show expanded representations (10X) of the indicated regions of the signals. When EEG

WO 02/13689

PCT/US01/25480

data are acquired during scans, the MRI field gradients induce voltages much higher than the cortical signal. Comparing this and the previous figure reveals that the magnitude of the high frequency components is reduced dramatically by the low pass filter, and that the residual artifacts outlast the gradients themselves.

- 5 Though the low pass filter provides at least 100-fold reduction in the 1400 Hz oscillations, it does not remove the transients as these gradients turn on and off. These contain energy at very low frequencies, as well. The AC coupled input stage, in this traditional amplifier, is responsible for the extended ring-down of the artifacts (the saturation recovery alluded to previously), although it is much better than the 0.1 to 1 s
- 10 ring down reported by others (Lorblad, Thomas *et al.* 1999), presumably due in large part to the attenuation provided by the differential recording apparatus, which helps to prevent the amplifiers from going into saturation.

- When applying cyclic averaging techniques to this data set (Allen, Josephs *et al.* 2000) as shown in Figure 11, they are reasonably effective in attenuating the effects of the low
- 15 frequency components, they are largely *ineffective* at removing the high frequency content. This, as described above, results from the asynchronous sampling. The residual (worst case) error from sampling too slowly can be predicted from the maximum phase shift, φ

$$\begin{aligned} e &= \cos(2\pi ft + \varphi) - \cos(2\pi ft) \\ &= \cos(2\pi ft)(\cos \varphi - 1) - \sin(2\pi ft) \sin \varphi \end{aligned}$$

- 20 The maximum phase shift, φ , that can occur at a given sampling rate is equal to $2\pi f_0 / f_s$, where f_s is the sampling frequency, and f_0 is the frequency of the EPI readout. Comparing the residual artifact during the two scan periods (two expanded frames at bottom of Figure 11) reveals that the cancellation efficiency is unstable as a consequence of the asynchronous timing of the gradient activity and sampling device, which causes
- 25 the sampling offset, φ , to drift over time.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

As the sampling rate is increased, the cancellation will become more accurate. Using the approximation that for small α , $\sin \alpha \approx \alpha$ and $\cos \alpha \approx 1$, one can see that in this regime ϵ is approximately proportional to φ . It follows that if the artifact must be suppressed by 100 fold, the signal must be digitized at approximately $100 \times 2\pi$ times the highest frequency of interest, in this case (the 1400 Hz readout) about 880 kHz/channel, which is impractical for reasons of both cost and overall data handling. In any case the acceptable sampling error is predicted readily by this formula given the low pass filter characteristics and the desired final signal to noise.

The data above were sampled at 10 kHz, well above the 2800 Hz Nyquist criterion for the high frequency components of the signal. Figure 12 shows the efficiency of artifact subtraction based simply on rapid sampling. On the top is shown the raw artifact. Below it is shown the residual artifact that remains after subtraction if the timing of the sampling and the scanner have drifted from synchrony by 100, 200 and 400 μ sec, corresponding to the worst case errors for sampling at 10 kHz, 5 kHz and the approximate Nyquist rate of 2500 Hz, respectively. It is immediately apparent that the residual artifact, after subtraction, is large even with the smallest timing offset. In the graph at the bottom of Figure 12, which shows in greater detail only the echo-planar readout segment of that data, one can see that the simple subtraction actually increases the magnitude of the artifact, as predicted in the equation above (and in Figure 9).

The efficiency of the subtraction of the gradient artifacts is effectively independent of sampling rate, and a repeated single sample, properly timed, can be used to correct for the artifact at that time point completely. This general finding is shown in Figure 13 which shows the same effects of timing shifts at a low sampling rate of 200 Hz, well below the Nyquist rate (the gradient activity is aliased into the digitized EEG signal). As in the prior example, the magnitude of the residual artifacts increases as the sampling is delayed with respect to the scan timing. Its magnitude is no worse than that seen with more rapid sampling.

It is clear that if the sampling is timed precisely to the gradient activity, the residual errors will be eliminated much more effectively. Perhaps less intuitive is the fact that this does

WO 02/13689

PCT/US01/25480

not require Nyquist rate sampling for the artifact frequencies. Time (phase) shift and frequency can be seen as "duals": Perfect sampling needed for artifact subtraction could be achieved by sampling at infinitely high frequency with arbitrary timing or with precise synchronization at an arbitrarily low sampling rate. To yield the same 100:1 suppression that requires 880 kHz sampling, the sample timing would require an accuracy of 1/880 kHz, or 1.14 μ sec. Ideally, the residual scanner artifact should be small compared to the thermal noise of the EEG signal. With analog filtering and proper recording technique (outlined in the examples below), the scanner artifact is about ten times the amplitude of the EEG. Assuming an EEG signal to noise ratio of 100:1, a thousand-fold suppression is needed in the digital processing, achievable with either 8.8 MHz/channel sampling (which could come only at tremendous expense in the digitization hardware), or with an easily achieved 114 nsec timing accuracy

EXAMPLES

The following examples are presented to illustrate the present invention and to assist one of ordinary skill in making and using the same. The examples are not intended in any way to otherwise limit the scope of the invention.

Example 1: Acquiring simultaneous EEG and functional MRI

Methods

EEG Device and Lead Placement

The EEG device incorporates numerous hardware modifications to reduce artifact in concurrent EEG/fMRI, and was provided by Telefactor Corporation (W. Conshohocken, PA). Signal is detected from the scalp using silver chloride plated plastic cup electrodes connected to a compact magnet-compatible local amplifier (headbox) via 10 foot carbon fiber leads with a resistance of 1 k Ω /foot. This design minimized both artifact in the MR images and the induction of RF current loops in the lead wires.

A lead configuration was devised that minimized unwanted current induction by recording EEG in a hard-wired montage using special dual lead electrodes. The lead

WO 02/13689

PCT/US01/25480

- wires from each electrode pair were twisted together over their entire length, forming a chained bipolar montage for each hemisphere (*fp2-f8, f8-t4, t4-t6, t6-a2, a2-p4, p4-c4, c4-f4, f4-fp2, fp1-f7, f7-t3, t3-t5, t5-a1, a1-p3, p3-c3, c3-f3, f3-fp1*). The dual leads allowed each differential pair to be twisted together (Figure 1A-B and Figure 2A). The resulting
- 5 configuration leaves only small loops at the head in which current can be induced. As shown in Figure 2B, currents induced by motion and gradient switching should be self canceling, for the current induced in consecutive twists will flow in opposing directions in each lead wire.
- The magnet-compatible headbox contains 32 separate channel inputs, each with a
- 10 differential amplifier coupled to an RC filter having a time constant of 0.25 msec. Sixteen channels were used to record EEG, and two additional channels were used for electrocardiogram (EKG). EKG was acquired using a pair of twisted single lead electrodes placed above and below the heart on the subject's back. This placement minimized lead motion, and thus electrical artifact, due to breathing. A scan trigger
- 15 channel was also used to receive a pulse from the scanner every TR to aid in post-processing of the data. The signal was filtered in all channels with a band pass of 0.5-70 Hz to further attenuate high frequency noise. A single lead was connected at *cx* to headbox ground as an added patient safety measure, but was not used as a montage reference.
- 20 The signal was fed to a battery powered isocoder containing an A/D converter where it was sampled at 200 Hz., and the digitized signal was carried out of the shielded magnet room via optical fiber to maintain the scanner's electromagnetic isolation. After translation to TTL, the data were routed to a Telefactor Digital EEG (D/EEG) (486 computer). The EEG data could then be viewed in real time and sent off-line via a
- 25 10baseT Ethernet connection to a post-processing and viewing station for further artifact attenuation.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

Scan Protocol

All subjects signed a consent form approved by the UCLA Human Subject Protection Committee prior to MR scanning, which was performed in a General Electric (Waukesha, WI) 3T scanner modified for Echo Planar Imaging (EPI) by Advanced NMR Systems. No visual or auditory stimulation was provided to the subjects during functional scanning.

Scout scans of the entire brain were first acquired to localize slice planes parallel to the AC-PC line through the occipital cortex. To acquire EEG during functional scanning, the scan protocol was then specified to allow windows of readable EEG between gradient bursts. An EPI sequence was used with TR = 4000 ms, echo time (TE) = 45 ms, 64 x 64 matrix, 20 cm x 20 cm field of view (FOV), 4 mm slice thickness, and 1 mm gap to collect 6 slices spaced evenly over the TR period, leaving a 580 ms window of readable EEG between each 90 ms period of gradient induced noise (an 87% duty cycle). An EPI sequence (TR = 6000, TE = 54, 128 x 128 matrix, 20 cm x 20 cm FOV) was then acquired coplanar with the functional scans for use as an anatomical reference.

Artifact Reduction Post Processing

Post-processing and viewing was performed on a Dell Inspiron 3000 Pentium PC. After importing data from the D/EEG over the wire, the EEG data was viewed with Telefactor Twin software, and processed further using home-built software described below to remove remaining artifacts. The residual artifact included both noise from e.m.f. induced by the magnetic field gradients (which appeared in the EEG when a slice is acquired) and ballistocardiogram. The latter occurred in a fairly regular pattern just lagging the Q wave of the EKG, but its morphology and amplitude differed in each EEG channel.

To suppress gradient noise and ballistocardiogram in the EEG record, the gradient noise was first removed by blanking the EEG and EKG data for the duration of each MR slice acquisition. Following a trigger every TR, the 90 ms data segments containing scan

WO 02/13689

PCT/US01/25480

artifact were replaced with zeros. Therefore, large deflections caused by the MR gradients did not corrupt the EEG data during the averaging and subtraction in further artifact removal.

Next, using a method similar to that of Allen et al. (Allen, Polizzi, Krakow, Fish, & Lemieux, 1998), sections of EEG were averaged together following a cardiac trigger to yield the ballistocardiographic artifact. To identify the initiation of each cardiac pulse, a single artifact-free QRS wave segment of the subject's EKG, recorded inside the scanner when no scanning was taking place, was used as a reference (see Figure 4A). This reference wave segment was compared to portions of the EKG data of the same number of data points as the reference segment that were shifted by one point at a time, and calculated a correlation coefficient (CC) for each data portion. When the CC exceeded an empirically selected value (typically 0.7), the peak CC following this threshold crossing was identified to trigger the initiation of ballistocardiogram averaging and subtraction.

Figure 4B illustrates the averaging and subtraction algorithm performed on the data in each EEG channel. Every trigger-to-trigger section of raw EEG data (A_n) was averaged with all preceding sections. Because EEG and EKG should be uncorrelated, this method averaged out the EEG signal and left only ballistocardiogram (B_n). Data sections were weighted inversely with their temporal displacement from the current sample to compensate for slow changes in the ballistocardiographic artifact, calculating the ballistocardiogram in each trigger to trigger section using the weighted average

$$B_n = \frac{\sum_{i=0}^n w^i A_{n-i}}{\sum_{i=0}^n w^i}$$

with a weighting factor $w = 0.9$. Thus, the earlier cycles formed an exponentially decreasing contribution with a time constant of roughly 10 sections. The averaged wave, B_n , calculated separately for each channel, was subtracted from that channel's raw EEG, A_n , to yield artifact free corrected EEG.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

Variations in section length due to changes in heart rate were accounted for by averaging sections point-by-point. The first data point in each section was averaged with the first data point in previous sections, the second with the second, etc. Data points at the end of longer sections were averaged with corresponding points in other long sections, and the weighting factors of each point were adjusted accordingly. To avoid subtracting data with too few points averaged, the subtraction was performed only if three or more points were used in the calculation; otherwise, the raw data remained in the final record.

Characterization of Noise Reduction

Noise Reduction due to Lead Dress: Phantom Study

To characterize noise reduction due to the twisted dual-lead dress, scanning experiments were performed using a biological phantom – a 9 pound head-sized grocery store roasting chicken – and compared twisted vs. untwisted lead arrangements. The leads were placed at distances corresponding approximately to standard international 10-20 positions on the phantom. The eight electrode chained twisted montage detailed above was placed on the left hemisphere, and on the right was placed a matching dual lead non-twisted montage. A scout scan was acquired to position the functional slices to cover the phantom. Functional EPI scans were then performed as described previously.

The EEG data were analyzed to quantify noise reduction due to the lead dress, calculating the loss, in dB, using 30 second data segments as

$$dB = 20 \log \frac{\sqrt{\sum V_{twist}^2}}{\sqrt{\sum V_{untwist}^2}}$$

20

where averages were taken over all twisted and all untwisted channels. Gradient noise reduction was calculated by subtracting the square root of the sum of the squared voltages without scanning from that during scanning, and then calculated attenuation as above.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

Noise Reduction due to Lead Dress: Human Study

To characterize twisted lead noise reduction further, the above study was repeated on a 25-year-old normal male volunteer. Again, the chained twisted lead set was placed on the subject's left hemisphere, and the untwisted set on the subject's right. The subject's
5 EEG was recorded inside the MR scanner, both with and without scanning.

Spectral Analysis

By restricting the timing of the EPI acquisitions to fall outside of the frequency band of interest for EEG (e.g., to study alpha activity, the scanning rate must be less than four images/second), it was possible to retain useful EEG spectral information. To illustrate
10 this, the 25-year-old normal volunteer was scanned during three different tasks known to moderate alpha power – a basic eyes open/eyes closed task, a math task, and a visualization task. All studies were performed during functional MRI as described above. A baseline eyes open scan was acquired, and then the three tasks were run as follows.

In the eyes closed task, the subject was given verbal cues during the scan to keep his eyes
15 open for the first two minutes, closed the next two minutes, then open for the last minute. For the next two tasks, the subject was told to keep his eyes closed. First, the subject was instructed to count backwards by sevens from the four digit number given to him two minutes into the scan. To verify that the task was performed, the subject was asked for the number he ended on after the three minutes of counting. Second, the
20 subject was instructed to visualize eating his favorite meal, again two minutes into the scan.

After post-processing the EEG to remove artifact, the alpha power in each TR was calculated using software developed in house. With this software, the EEG power in user-defined bands with each TR was found using the Fast Fourier Transform. Spectral
25 power in the alpha band was used as a reference function to calculate fMRI signal maps.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

*Results*Noise Reduction due to Lead Dress: Phantom Study

EEG recorded on the phantom using the untwisted leads was substantially noisier than that recorded using their twisted counterparts. Figure 5 shows the recorded EEG in both
5 twisted and untwisted lead channels. When not scanning, the twisted leads reduced random noise power by an average of 5.4 dB. During scanning, gradients caused large artifacts in both the twisted and untwisted lead sets, but this noise power was reduced by an average of 6.3 dB in the twisted leads.

Twisted vs. Untwisted Leads on a Volunteer

10 Figure 6 shows EEG data recorded on a normal volunteer inside the scanner when no scanning was taking place. Twisting the leads (shown here on the left hemisphere vs. the untwisted on the right hemisphere) reduced noise by an average of 7.5 dB across all channels.

Noise Reduction Due to Artifact Post-Processing

15 Figure 7 shows EEG recorded on a volunteer during functional MRI before and after post-processing. The post-processing removed significant gradient and RF artifact, as well as ballistocardiogram.

Spectral Data

The data shown in Figure 8 was recorded on a normal volunteer during an eyes open,
20 eyes closed paradigm using simultaneous EEG/fMRI. Here, four slices were acquired with a 2.5 second TR. When the subject's eyes are closed, power in the alpha band, between 8 and 12 Hz, increases significantly. And as is expected, this alpha signal is not present when the subject's eyes are open.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

Discussion

Using a combination of analog pre-processing and digital post-processing, this method allows one to record clean EEG during functional MR scanning. While the EEG is obscured during gradient bursts, it recovers quickly after each slice acquisition.

- 5 With this method, then, a trade off must be made between brain coverage in functional scanning and the fraction of useable EEG in the data record. Consideration must also be given to the timing of slice acquisition so that it does not overlap with desired spectral frequencies.

- The invention provides a potentially powerful tool for localizing the sources of various EEG waveforms. Because the EEG is acquired simultaneously with fMRI instead of
10 serially, it can be used as a direct source for the fMRI reference function. In this way, activation maps could be made of any relevant changes in the EEG: spike and slow wave patterns in epilepsy, spectral changes, or even event related potentials.

Example 2: Method for removal of artifacts in simultaneous EEG and fMRI

- 15 The strategy outlined below is applicable to any method involving digital subtractive noise cancellation, including EEG, EEG/fMRI, as well as any environment in which subtracted averages of artifacts are used to reduce noise.

*Methods*EEG recording and electrode placement

- 20 The basic approach of differential recording has been described previously (Goldman, Cohen *et al.* 2000; Goldman, Stein *et al.* 2000). Paired silver electrodes are placed on the scalp surface attached with conductive electrode gel and check to ensure that the nominal impedance is less than 5 k Ω for each electrode. The electrodes are themselves attached to two carbon fiber conductors having a distributed resistance of approximately
25 3 k Ω /m. The wires are dressed in pairs with the leads from adjacent electrodes twisted together tightly to minimize electromagnetic pickup. This configuration offers about 6

WO 02/13689

PCT/US01/25480

dB attenuation of artifacts from gradient and ballistocardiographic noise sources
(Goldman, Stern *et al* 2000).

Amplification

Further improvements in the overall performance of in-magnet EEG can be achieved
5 through the use of better analog electronics. Although the ballistocardiogram contains
substantial energy in the range of most interest to clinical EEG (from 1 to 50 Hz), the
other main sources – gradient noise and RF transmit noise – have much higher
fundamental frequencies. In a typical scanner, for example, the overwhelming majority of
the gradient-related noise is at a fixed frequency of 1400 Hz, with significant energy
10 distributions down to 100 Hz or less. The radio frequency energy, of course, is at
radically higher frequencies well outside of the interesting pass band for EEG.

Disclosed herein is a very simple circuit that corrects for much of the analog portions of
the artifact (Figure 14). An initial gain stage features a single pole filter to attenuate the
large RF signals prior to sampling and provides enough gain to bring the EEG signal into
15 the mV range without the artifacts causing saturation. The next stage offers 30
dB/octave attenuation at a corner frequency of 200 Hz (so that gamma range EEG is
readily passed.)

The AC coupling problem is handled in the final amplification stage, which is arranged
to include a resettable offset-nulling circuit that stores any DC offset across a low-leakage
20 capacitor. The offset nulling switch can be, e.g., a mechanical switch, or, so that the
nulling can be performed under digital control as needed, presumably when the software
detects that the signal is close to digital saturation, a CMOS switch. One can reduce this
design to use with a pc and assemble a single channel of this system. Under lab test
conditions, the circuit is able to hold the DC offset to within 1% for 10 minutes at a
25 time, easily meeting the system requirements for MR scanning.

The AC coupling problem is handled in the final amplification stage, which is arranged
to include a resettable offset-nulling circuit that stores any DC offset across a low-leakage

WO 02/13689

PCT/US01/25480

capacitor. The offset nulling switch can be, e.g., a mechanical switch, or, so that the nulling can be performed under digital control as needed, presumably when the software detects that the signal is close to digital saturation, a CMOS switch. This design has been reduced to printed circuitry and a single channel of this system has been assembled. One
 5 can reduce this design to use with a personal computer and assemble a single channel of this system. Under lab test conditions, the circuit is able to hold the DC offset to within 1% for 10 minutes at a time, easily meeting the system requirements for MR scanning.

Imaging

Presented herein are examples of activation mapping data from two subjects (one each
 10 for the raw EEG data and for the EEG energy maps). Both subjects were without neurological or radiological abnormalities as assessed by a brief neurological inventory based on a form developed by the National Institutes of Health NIH and a neurological inventory performed by a board-certified neurologist. Beyond lying in the magnet during scanning with eyes closed, the subjects performed no explicit cognitive task.

15 All scanning was performed on a General Electric (Waukesha, WI) 3.0 Tesla Signa® scanner modified by Advanced NMR Systems (Wilmington, MA) for high performance echo-planar imaging (Brady, Cohen et al. 1991; Cohen, Kelley et al. 1996). For testing of artifact rejection, a 19 slice echo-planar data set was collected with a TR of 3 seconds, TE = 45 ms, 4 mm slice thickness and 3.125 mm in-plane resolution (64 x 64 scan matrix
 20 and 20 cm FOV), to achieve appropriate weighting for "BOLD" contrast effects (Ogawa, Lee et al. 1990a). For the mapping data, after image-based shimming (Reese, Davis et al. 1995) and collection of a scout scan, imaging was performed using a gradient echo EPI scan as described above. These data, however, were acquired with a longer TR of 4 seconds and only four slice planes. The pulse sequence was modified to include a 5
 25 μ s trigger pulse at the beginning of each TR period, the leading edge of which was used for synchronization of the EEG sampling acquisitions.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

Digitization of the EEG

EEG data are acquired using a PCL-1200 (National Instruments, Houston, TX) on a pc-compatible microcomputer. Using LabView (National Instruments, Houston, TX), sampling software was developed that responds to the leading edge of the scanner trigger
5 by acquiring a fixed number of samples at a user-specified rate. Specifically, with a TR of 3 seconds, one can acquire 599 samples at a rate of 200 Hz following each trigger. These data are immediately flashed to a file in a background process; to accommodate this process one sample point is dropped with each TR.

Averaging and Artifact Removal

10 A frame of EEG data is collected from each channel with each scan TR, and the frames are averaged separately for each channel to create an accurate representation of the scanner artifact. One can then remove the artifact by simply subtracting the averaged signal from its respective channel. The next step is to manually inspect the EEG data for characteristic artifacts, such as eye blink and facial muscle movement that are recognized
15 easily by their morphology within and across channels.

Ballistocardiogram Suppression

Details of the ballistocardiogram suppression procedures have been published previously by Goldman et al., (Goldman, Stern *et al* 2000) and will only be summarized here briefly. Because the cardiac-induced motion is nearly repeated with each heartbeat, the resulting
20 artifact is essentially the same and is superimposed onto the desired EEG. To remove this artifact one can detect the heartbeat using the electrocardiographic signal and calculate the average ballistocardiogram over many heartbeats. One can then subtract this average from the EEG signal. Of course, the morphology of the ballistocardiogram differs in each of the EEG channels as the motion of each lead differs slightly. Therefore
25 this averaging and subtraction process is preferably performed separately for each of the EEG lead pairs. The method is conceptually like that described by Allen et al., (Allen,

WO 02/13689

PCT/US01/25480

Polizzi *et al.* 1998) but differs in the details by which slow variations in the ballistocardiogram are accommodated.

Image Processing

Using software developed in-house, standard FFT methods were used (Press, Vetterling
 5 *et al.* 1992) to determine the power separately in five different spectral bands in the EEG
 signal for each TR period. Following convention, data were combined from 0.5 to 4 Hz
 ("delta"), 4 to 8 Hz ("Theta"), 8-12 Hz ("Alpha"), 12 to 30 Hz ("Beta") and from 30 to
 70 Hz ("Gamma"). Using this model of spectral energy as a function of time, one can
 then estimate a prediction of the BOLD signal changes by convolution of the spectral
 10 data with an *a priori* model of the brain hemodynamic response function (Cohen 1997).
 The convolution introduces a lag in the time course that is thought to represent a
 reasonable estimate of the hemodynamic latencies and, in addition, acts as a low pass
 filter, which tends to reduce somewhat any noise in the EEG data (see Figure 17).

One can then use scanSTAT (available via the internet at the URL for the UCLA Brain
 15 Mapping Center, <http://www.brainmapping.org>) to first spatially filter the images and
 then to form statistical maps indicating the correlation between the EEG spectral power
 in each band and the local fluctuations in MR signal intensity. The convention is to
 indicate regions of increasing positive correlation in colors from red to yellow and areas
 of increasing negative (anti) correlation in colors from blue to cyan. In particular, regions
 20 of high negative correlation are interpreted as indicating decreased blood flow and
 metabolic activity.

Results

Gradient Artifact Suppression

Tested was the principle method of triggered sampling by recording the analog
 25 waveform that drives the gradient coils, to determine the efficacy of the method
 independent of physiological signal fluctuations. The uncorrected signal from a single
 channel appears in Figure 15 (top). Then calculated was the average of 30 repetitions to

WO 02/13689

PCT/US01/25480

produce a representation of the gradient activity. The averaging process removes noise uncorrelated with the imaging gradients. Finally, this averaged signal was subtracted from the uncorrected signal, yielding the corrected signal appearing in the lower portion of Figure 15. After correction, the large amplitude gradient activity is removed completely and all that remains in the signal is the small, uncorrelated, noise fluctuation.

The echo-planar imaging gradient artifact, which lasts for 23 ms and goes through 32 sinusoidal oscillations in that period, is sampled with only four data points for these data. The digitized waveform is thus a very crude record of the actual gradient activity -- well below the Nyquist frequency. In addition, the morphology of the gradient waveform is grossly different for each of the nineteen slices that are acquired in this TR period. This is due to the fact that the digitization is phase shifted slightly with respect to the readout of each slice location. There is also no amplifier "ring down" following the gradient pulses, as there is no high pass filter on the amplifier input.

A similar experiment was performed, recording electrical potentials from the human scalp with a single differential electrode pair. Once the subject was placed into the imaging system, the scanning protocol was similar to that used above: fourteen slice locations with a 3 second tr. As acquisition of each slice requires approximately 38 msec of gradient activity, the gradients can be expected to obscure about 20% of the EEG record. As a consequence of several system non-idealities (such as the small inductance of the EEG leads, there will still be some electrical "ring-down." Figure 8 (bottom) shows 3 s of the EEG record during scanning, sampled at 200 Hz and triggered by the scanner. Prominent gradient artifacts are present even after low pass filtering. Figure 16 also shows a series of 20 successive 3 second traces after gradient artifact correction.

EEG Energy Mapping

The subject was scanned while he lay prone in the magnet with his eyes open. The raw EEG data were processed as outlined above, first blanking the gradients and then removing the ballistocardiogram. The data were then submitted to a Fourier analysis and the energy at each of five pre-defined frequency bands was determined for each TR (that

WO 02/13689

PCT/US01/25480

is, for each image time point). For each frequency band, therefore, it was possible to generate a separate time course.

- Shown in Figure 17A is the energy as a function of time in the alpha and theta bands for a four and a half minute period while the subject was at rest. The energy levels in these bands are largely independent for the first minute and a half of this session and seem to co-vary for the latter portion of the recording. Figure 17B demonstrates the estimated time course of the BOLD signal response based on the (untested) assumption that the hemodynamic response related to the ERG is similar to that seen in activation studies (e.g., (Cohen 1997; Cohen and DuBois 1999)).
- Using the latter as a reference function, then calculated were correlation maps for each pixel location with the energy intensity in each previously defined frequency band using scanSTAT. The images were first subjected to a simple 9 pixel smoothing to reduce pixel noise. The resulting brain maps are shown in Figures 18A-C, with a separate map for the pixel correlation with each of the frequency bands. The images are remarkable in showing very high correlations, little artifactual activation in white matter or CSF, and substantial symmetry, all of which suggest that the artifact content is low. Note also that the signal intensity in extra-striate areas shows a substantial signal decrease with increases in alpha level.

Conclusions

- While there have been numerous obstacles to the fusion of functional MRI and electroencephalographic data, the purely technical challenges of eliminating the cross contamination of the recorded signals seem to have yielded to rather straightforward engineering solutions of somewhat surprising simplicity. The tools outlined here are all both easy to construct and made from inexpensive components. The complete software solution can be made to run as a standalone unit using the LabView programming environment. The availability of high quality integrated instrumentation amplifiers such as the INA114 from Texas Instruments Corporation (Figure 14) makes the analog engineering uncomplicated as well.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

Certain factors affect the extent to which the data can be interpreted accurately. For example, the energetics of the spectral EEG signal are themselves largely unknown. Some components, such as the theta rhythm, have long been suspected to be driven by subcortical generators and might plausibly be associated with increased thalamic activity reflected as an increase in blood flow. The alpha rhythm, however, may well be intrinsic to the cerebral cortex (though influenced by thalamus) and is often interpreted as a sort of cortical resting state. What is clear, however, is that by continuing to study the relationship between scalp (and presumably brain) electrical potentials and magnetic resonance signal intensity (presumably indicating increases or decreases in cortical blood flow) it should be possible to understand better the physiological basis of the electroencephalogram (Schomer, Bonmassar *et al.* 2000).

The signal processing methods developed to solve the problems in simultaneous EEG and fMRI have a broad range of additional applications. For example, these methods can be used, without modification, to study electrical evoked potentials (Bonmassar, Anami *et al.* 1999) and their localization or, conversely, to yield a better temporal of the "single-trial" evoked MR response (Buckner, Bandettini *et al.* 1996). The clinical applications of fully integrated fMRI and EEG are substantial, the most immediate harvest will likely be in seizure source localization as an adjunct to other diagnostics used in surgical planning (Tingel 2000). Interictal spikes are a common finding in the epileptic brain yet even when recorded from the cortical surface do not provide definitive and reliable source localization. Recently, however, fast ripples have been reported in rat models and in the epileptic human brain, that are associated closely with seizure foci (Bragin, Wilson *et al.* 2000). A still speculative interpretation is that such activity represents rapid spontaneous action potentials that are ultimately propagated and observable as interictal spikes. If so, this gives added hope to the idea that localization by fMRI of interictal spikes might become a reliable means to plan resective brain surgery, as has been proposed already by several others (e.g., Warach, Levin *et al.* 1994; Warach, Ives *et al.* 1996; Allen, Polizzi *et al.* 1998; Ramabhadran, Frost *et al.* 1999; Hoffmann, Jager *et al.* 2000)).

WO 02/13689

PCT/US01/25480

Although EEG recorded during MR imaging is particularly noisy, most of the artifacts contended with here are present in conventional EEG, though at lower amplitude. For example, the activity of the heart, particularly the electrocardiogram, is a contaminant that can be corrected in the same manner as the minimization of the ballistocardiogram.

- 5 AC line noise is often present as well, and could be eliminated by using a triggered sampling approach, timing each block of samples to the power line oscillations – these could be detected readily with a phase-locked loop.

- Digital sampling based on precise synchronization with well characterized noise sources (i.e., triggering on the basis of scanner gradient timing) has applications that extend well
10 beyond Magnetic Resonance Imaging. It is clear, for example, that a comparable approach could be used to remove noise sources associated with AC power line oscillations; these include the removal of “hum” from digitally processed audio, light flicker from fluorescent illumination, and other contaminants of digitally sampled signals.

Example 3: Increasing Dynamic Range Available in Digitized Electro-

- 15 encephalographic Signals

The scalp electrical potentials used in the EEG contain both time varying and static (DC) components. Often the DC offset is much larger than the EEG, but it is seldom of interest for clinical diagnostic purposes, as it contains essentially no information.

However, it does cause trouble as it increases the dynamic range needed to digitize the

- 20 EEG signal. For example, the EEG may be only a few microVolts (μV), while potentials of several tens of millivolts (mV) may exist between electrodes, or as a result of the chemical electrode potential developed when the electrode is in contact with the scalp.

The depth of the signal digitization will be reduced by the ratio of the EEG to the DC potential: assuming a DC offset of 10 mV, an EEG signal of 10 μV , and a 12 bit analog

- 25 to digital converter (ADC), the 4096 different levels representable by the ADC will be reduced to only 4 levels for the EEG. Clearly this is unacceptable, as the quantization noise will dominate the recordings.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

For this reason, conventional EEG amplifiers are equipped with AC-coupled (high pass) inputs, usually a capacitor separating the output of the first stage amplifiers from the input to the ADC. As the frequencies of interest in EEG can be quite low, the inputs will typically have time constants of several seconds, allowing fluctuations of 1 Hz or so to pass without significant attenuation. One consequence of this AC coupling is that it creates a time constant for signal recovery if the input saturates and, because these filters must pass very low frequencies, the settling time for the analog signal to come back to the center of its nominal range can be quite long. For conventional EEG recordings this is acceptable, as large DC shifts are not frequent.

10 In fMRI, the recovery time associated with AC coupling is a particular problem, as the gradient-induced artifacts can be large enough to bring the input stages into saturation. When this occurs, the amplifiers that follow can be pinned at either the positive or negative supply rails for several milliseconds. When the gradients cease, the amplifiers may require significant settling time such that the gradient artifact substantially outlasts the gradient event.

A recent report for example, from Lovblad, et al, reported that even when using a reduced gradient activity BURST (Hennig and Hodapp 1993) sequence, "The fMRI could not be interpreted during the artifact caused by the excitation pulse, but the recording becomes readable in less than 1 second (approximately 100 msec) after completion of the BURST" (Lovblad, Thomas et al. 1999). Thus, if they were to use, for example, an eight slice acquisition with a 2 second TR (repetition time), the EEG signal would be obscured more than half of the time by either gradient activity or amplifier recovery.

To remove the DC offset, and to reject saturation problems, the invention provides a circuit that behaves as illustrated in Figure 19.

In this circuit, the high frequency common mode artifacts typically present in EEG recorded in the MRI environment are first attenuated using passive components before being differentially amplified. The differential amplification further reduces common

WO 02/13689

PCT/US01/25480

mode artifacts. The data are then presented to a high pass ("anti-aliasing") filter to both attenuate the artifacts and to minimize the possibility of aliasing in analog to digital conversion. The final stage of this circuit performs the dual role of amplifying the signal further and removing any DC bias. This is done by comparing the signal differentially to a DC reference value sampled from the signal itself. The sampled signal is stored under a command here shown diagrammatically as a switch connected to ground.

Figure 14 shows one preferred implementation, in which the first high pass filter consists of a resistor-capacitor (RC) network 20. The first differential amplifier is an integrated instrumentation amplifier 28. The active high pass filter is a 24 dB Butterworth filter. The sample/hold circuit 24 stores the DC signal as charge across a low-leakage capacitor 37 with a compensation circuit for the non-zero input offset current found in the amplifier that drives it. The final differential stage is a standard operational amplifier 34.

With more specific reference to Figure 14, a pair of electrodes is connected to the differential input amplifier stage 20, bypassed at high frequencies by parallel capacitance. The input amplifier 28 itself may be an integrated circuit, such as an INA114 from Burr-Brown corporation. A pair of matched 5 megohm resistors supply bias current to the integrated circuit. The output from the amplifier is used as an input to a sample and hold stage 24, which utilizes an integrated circuit 36 such as the LF398 from National Semiconductor corporation, which stores the DC voltage across a capacitor 37. A series resistance of 200 k Ω provides a time constant of 5 seconds to the sample and hold stage. The output of the sample and hold stage is applied to the offset reference pin of the differential amplifier component. An offset trim adjustment 40 is provided to adjust for small static DC offsets in the integrated circuit 36. An input 39 is provided to sample and hold device 36.

The DC corrected output is presented to the input of a low pass filter 22, that utilizes operational amplifier integrated circuits 30 and 32, such as the TL072 from Texas Instruments corporation. With the component values indicated in Figure 14, the low-

WO 02/13689

PCT/US01/25480

pass filter is implemented in a Chebyshev configuration to provide approximately 30 decibels/octave of attenuation at frequencies above the selected pass band. A final gain stage 26 includes a gain trimming adjustment 38 to match the gains across channels.

5 **Example 4: Further Reduction of Sensitivity to Electrical Interference From Ongoing Scanning Activity**

In an additional preferred embodiment, diagrammed in Figure 20, the differential recording input stages are supplemented by a shield driver circuit that further reduces the sensitivity to electrical interference from the ongoing scanning activity, or other common
10 mode signals in the leads. In this embodiment, the output from the initial amplifiers is coupled through an isolation amplifier to reduce the possibility of circulating currents from the RF pulses saturating later components of the amplifiers (Figure 20). The DC offset signal is first detected digitally, then held in a digital latch, and returned via a digital to analog convertor as an offset correction. This offset correction is also coupled
15 through an isolation amplifier. In this embodiment, the analog output is coupled optically through the RF shielded room to minimize any problems of corruption of the MR signal through factors such as ground loops. Provision is made for the recording of multiple channels of EEG data through the use of multiplexing circuitry.

20 **References**

- Abraham HD and Duffy FH (1991) Computed EEG abnormalities in panic disorder with and without premorbid drug abuse. *Biological Psychiatry*; 29(7): 687-90.
- Achor LJ and Starr A (1980a) Auditory brain stem responses in the cat. I. Intracranial and extracranial recordings. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 48(2):
25 154-73.
- Achor LJ and Starr A (1980b) Auditory brain stem responses in the cat. II. Effects of lesions. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 48(2): 174-90.
- Adrian ED and Matthews BHC (1934) The Berger rhythm: potential changes from occipital lobes in man. *Brain*; 57: 355-385.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

- Allen PJ, Josephs O and Turner R (2000) A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI [In Process Citation]. *Neuroimage*; 12(2): 230-9.
- Allen PJ, Polizzi G, Krakow K, Fish DR and Lemieux L (1998) Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *Neuroimage*; 8(3): 229-39.
- Alvarez XA, Lombardi VR, Corzo I, Perez P, Pichel V, Laredo M, *et al.* (2000) Oral Cerebrolysin enhances brain alpha activity and improves cognitive performance in elderly control subjects [In Process Citation]. *Journal of Neural Transmission Supplement*; 59: 315-28.
- Bauer LO, Gross JB, Meyer RF and Greenblatt DJ (1997) Chronic alcohol abuse and the acute sedative and neurophysiologic effects of midazolam. *Psychopharmacology (Berlin)*; 133(3): 293-9.
- Bencs RM, Obenneyer WH, Thisted RA and Gillin JC (1992) Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*; 49(8): 651-68; discussion 669-70.
- Berger H (1929) Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiatr. Nervenk.*; 87: 527-570.
- Berger H (1930) Über das Elektroenzephalogramm des Menschen II. *J. Psychol. Neurol.*; 40: 160-179.
- Bonmassar G, Anand K, Ives J and Belliveau JW (1999) Visual evoked potential (VEP) measured by simultaneous 64-channel EEG and 3T fMRI. *Neuroreport*; 10(9): 1893-7.
- Brady TJ, Cohen MS, Weisskoff RM and Rosen BR (1991) Equipment requirements to facilitate contrast-enhanced MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*; 22(2): 273-9.
- Bragin A, Wilson CL and Engel J, Jr. (2000) Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron clusters: a hypothesis. *Epilepsia*; 41(Suppl 6): S144-52.

- Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ, Gwady F, Carson RE, Varga M, *et al.* (1998) Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science*; 279(5347): 91-5.
- Buchsbaum MS, Mendelson WB, Duncan WC, Coppola R, Kelsoe J and Gillin JC (1982) Topographic cortical mapping of EEG sleep stages during daytime naps in normal subjects. *Sleep*; 5(3): 249-55.
- Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven KM, Savoy RL, Petersen SE, Raichle MF, *et al.* (1996) Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging [see comments]. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*; 93(25): 14378-83.
- Caton R (1875) The electric current of the brain. *The British Medical Journal*; 2: 278.
- Cezayirli SE, Little SC and Estock R (1975) Correlation of drug abuse, psychiatric diagnosis and EEG findings. *J Med Assoc State Ala*; 44(11): 616-21.
- Chiappa KH, Gladstone KJ and Young RR (1979) Brain stem auditory evoked responses: studies of waveform variations in 50 normal human subjects. *Archives of Neurology*; 36(2): 81-7.
- Chiappa KH and Young RR (1985) Evoked responses. Overused, underused, or misused? *Archives of Neurology*; 42(1): 76-7.
- Cohen, M. S., R. Goldman, et al. (2001). *Simultaneous EEG and fMRI Made Easy*. Organization for Human Brain Mapping, Brighton, UK.
- Cohen MS (1997) Parametric analysis of fMRI data using linear systems methods. *Neuroimage*; 6(2): 93-103.
- Cohen MS and Bookheimer SY (1994) Localization of brain function using magnetic resonance imaging. *Trends in Neuroscience*; 17(7): 268-77.
- Cohen MS and Britt RH (1982) Effects of sodium pentobarbital, ketamine, halothane, and chloralose on brainstem auditory evoked responses. *Anesthesia and Analgesia*; 61(4): 338-43.
- Cohen MS and DuBois RM (1999) Stability, repeatability, and the expression of signal magnitude in functional magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*; 10(1): 33-40.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

- Cohen MS, Kolley DA, Rohan ML and Roemer PA. (1996) An MR instrument optimized for intracranial neuroimaging [abstract]. Human Brain Mapping 96 1996; P1A1-007. Boston, MA.
- Davidson RJ (1988) EEG measures of cerebral asymmetry: conceptual and
 5 methodological issues. *International Journal of Neuroscience*, 39(1-2): 71-89.
- Davidson RJ, Schaffer CE and Saron C (1985) Effects of lateralized presentations of faces on self-reports of emotion and EEG asymmetry in depressed and non-depressed subjects. *Psychophysiology*; 22(3): 353-64.
- Ekman P, Davidson RJ and Friesen WV (1990) The Duchenne smile: emotional
 10 expression and brain physiology. II. *J Pers Soc Psychol*; 58(2): 342-53.
- Engel J, Jr. (1984) A practical guide for routine EEG studies in epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*; 1(2): 109-42.
- Engel J, Jr. (2000) Overview of functional neuroimaging in epilepsy [In Process Citation]. *Advances in Neurology*; 83: 1-9.
- 15 Fishbein DJ, Henning RI, Pickworth WB, Haertzen CA, Hickey JH and Jaffe JH (1989) EEG and brainstem auditory evoked response potentials in adult male drug abusers with self-reported histories of aggressive behavior. *Biological Psychiatry*, 26(6): 595-611.
- Goldie WD, Chiappa KH, Young RR and Brooks FB (1981) Brainstem auditory and
 20 short-latency somatosensory evoked responses in brain death. *Neurology*; 31(2): 248-56.
- Goldman R, Cohen M, Engel J and Stern J. (2000) Combining EEG and functional MRI: Cleaning up the electrical signals [abstract]. International Society for Magnetic Resonance in Medicine Eighth annual meeting 2000; Denver.
- 25 Goldman R, Stern J, Engel J and Cohen M (2000) Acquiring Simultaneous EEG and Functional MRI. *Clinical Neurophysiology*; 11: tbd.
- Goldman, R., M. S. Cohen, et al. (2001). Tomographic Mapping of Alpha Rhythm Using Simultaneous EEG/fMRI. Organization for Human Brain Mapping, Brighton, UK.
- 30 Hennig J and Hoadapp M (1993) BURST imaging. *MAGMA*; 1: 39-48.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

- Henry TR, Sutherling WW, Engel JJ, Risinger MW, Levesque MF, Mazziotta JC, *et al*
(1991) Interictal cerebral metabolism in partial epilepsies of neocortical origin.
Epilepsy Research, 10(2-3): 174-82.
- Hoffmann A, Jager I, Wehahn KJ, Jaschke M, Noachtar S and Reiser M (2000)
5 Electroencephalography during functional echo-planar imaging: detection of
epileptic spikes using post-processing methods [In Process Citation]. *Magnetic
Resonance in Medicine*, 44(5): 791-8.
- Horne J (2000) Neuroscience. Images of lost sleep [news; comment]. *Nature*, 403(6770):
605-6.
- 10 Ingevar, D. R., M. Baldy-Moulinier, et al. (1965). "Regional cerebral blood flow related to
EEG." *Acta Neurol Scand Suppl* 14: 179-82.
- Jackson G, Connolly A, Cross J, Gordon I and Gadian D (1994) Functional magnetic
resonance imaging of focal seizures. *Neurology*, 44: 850-856.
- Jones, B. H. (2000). Basic mechanisms of sleep-wake states. Principles and practice of
15 sleep medicine. M. Kryger, T. Roth and W. DeMent. Philadelphia, WB Saunders:
134-154.
- Klimesch W, Doppelmayr M, Russogger II, Pachinger T and Schwaiger J (1998) Induced
alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neurosci Lett*;
244(2): 73-6.
- 20 Krakow K, Woermann FG, Symms MR, Allen PJ, Lemieux L, Barker GJ, *et al* (1999)
EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with
partial seizures. *Brain*, 122(Pt 9): 1679-88.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, *et al*
(1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during
25 primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*,
89(12): 5675-9.
- Lambert MV and Robertson MM (1999) Depression in epilepsy: etiology,
phenomenology, and treatment. *Epilepsia*, 40(Suppl 10): S21-47.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

- Lindgren KA, Larsson CL, Schaefer SM, Abercrombie HC, Ward RT, Oakes TR, *et al.* (1999) Thalamic metabolic rate predicts EEG alpha power in healthy control subjects but not in depressed patients. *Biological Psychiatry*; 45(6): 943-52.
- Loo SK, Teale PD and Reite ML (1999) EEG correlates of methylphenidate response among children with ADHD: a preliminary report. *Biological Psychiatry*; 45(12): 1657-60.
- Lopes da Silva FH, Lierop THv, Schrijer CF and Leeuwen WSw (1973) Organization of thalamic and cortical alpha rhythms: spectra and coherences. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 35(6): 627-39.
- Lopes da Silva FH, Vos JE, Moolbroek J and Van Rotterdam A (1980) Relative contributions of intracortical and thalamo-cortical processes in the generation of alpha rhythms, revealed by partial coherence analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 50(5-6): 449-56.
- Lovblad KO, Thomas R, Jakob PM, Scammell T, Bassetti C, Griswold M, *et al.* (1999) Silent functional magnetic resonance imaging demonstrates focal activation in rapid eye movement sleep. *Neurology*; 53(9): 2193-5.
- Lunito JT, Lowe MJ, Sartorius C and Mathews VP (2000) Comparison of fMRI and intraoperative direct cortical stimulation in localization of receptive language areas. *J Comput Assist Tomogr*; 24(1): 99-105.
- Madsen, P. L., S. Holm, *et al.* (1991). "Human regional cerebral blood flow during rapid-eye-movement sleep." *J Cereb Blood Flow Metab* 11(3): 502-7.
- Madsen, P. L., J. F. Schmidt, *et al.* (1991). "Cerebral oxygen metabolism and cerebral blood flow in man during light sleep (stage 2)." *Brain Res* 557(1-2): 217-29.
- Mannelli P, Janiri L, Tempesta E and Jones RT (1993) Prediction in drug abuse: cocaine interactions with alcohol and buprenorphine. *British Journal of Psychiatry Supplement*; (21): 39-45.
- Maquet P (1999) Brain mechanisms of sleep: contribution of neuroimaging techniques. *J Psychopharmacol*; 13(4): S25-8.
- Maquet P, Dive D, Salmon E, Sadzot B, Franco G, Poirrier R, *et al.* (1992) Cerebral glucose utilization during stage 2 sleep in man. *Brain Research*; 571(1): 149-53.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

- Maquet P, Dive D, Salmon E, Sadzot B, Franco G, Poirrier R, *et al.* (1990) Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [¹⁸F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose method. *Brain Research*, 513(1): 136-43.
- 5 Maquet P, Laureys S, Peigneux P, Fuchs S, Petiau C, Phillips C, *et al.* (2000) Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci*; 3(8): 831-6.
- Maquet P, Peters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, *et al.* (1996) Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*;
- 10 383(6596): 163-6.
- Maquet P and Phillips C (1998) Functional brain imaging of human sleep. *J Sleep Res*; 7(Suppl 1): 42-7.
- Markand ON (1984) Electroencephalography in diffuse encephalopathies. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1(4): 357-407.
- 15 Maykut MO (1985) Health consequences of acute and chronic marijuana use. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 9(3): 209-38.
- McNamara JO (1994) Cellular and molecular basis of epilepsy. *Journal of Neuroscience*; 14(6): 3413-25.
- Nofzinger, E. A., M. A. Mintun, et al. (1997). "Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study." *Brain Res* 770(1-2): 192-201.
- 20 Nofzinger, E. A., M. A. Mintun, et al. (1998). "A method for the assessment of the functional neuroanatomy of human sleep using FDG PET." *Brain Res Brain Res Protoc* 2(3): 191-8.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR and Tank DW (1990a) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*; 87(24): 9868-72.
- 25 Ogawa S, Lee TM, Nayak AS and Glynn P (1990b) Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance in Medicine*, 14(1): 68-78.

- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, *et al.* (1992) Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Science U S A*; 89(13): 5951-5.
- 5 Patel MR, Blum A, Pearlman JD, Yousuf N, Ives JR, Saetang S, *et al.* (1999) Echo-planar functional MR imaging of epilepsy with concurrent EEG monitoring. *American Journal of Neurology*; 20(10): 1916-9.
- Petersen I and Egg-Olofsson O (1971) The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Non-paroxysmal activity.
- 10 *Neuropadiatrie*; 2(3): 247-304.
- Pfurtscheller G and Aranibar A (1977) Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 42(6): 817-26.
- Press W, Vetterling W, Teukolsky S and Flannery B (1992) *Numerical Recipes in C - The Art of Scientific Computing*. Cambridge: Cambridge University Press.
- 15 Ramabhadran B, Frost JD, Jr., Glover JR and Kronas PY (1999) An automated system for epileptogenic focus localization in the electroencephalogram. *Journal of Clinical Neurophysiology*; 16(1): 59-68.
- Rechtschaffen A and Kales A (1968), Eds. *A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects*. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare.
- 20 Reese T, Davis T and Weisskoff R (1995) Automated shimming at 1.5 T using echo-planar image frequency maps. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*; 5: 739-745.
- Roux FE, Bouladoun K, Ranjeva JP, Tremoulet M, Henry P, Manelfe C, *et al.* (1999) Usefulness of motor functional MRI correlated to cortical mapping in Rolandic low-grade astrocytomas. *Acta Neurochir*; 141(1): 71-9.
- 25 Schomer DJ, Bonmassar G, Jasanyas F, Scheck M, Blum A, Anami K, *et al.* (2000) HEG-Linked functional magnetic resonance imaging in epilepsy and cognitive neurophysiology. *Journal of Clinical Neurophysiology*; 17(1): 43-58.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

- Schulder M, Maldjian JA, Liu WC, Holodny AI, Kalnin AT, Mun IK, *et al.* (1998) Functional image-guided surgery of intracranial tumors located in or near the sensorimotor cortex. *Journal of Neurosurgery*; 89(3): 412-8.
- Seock M, Lazcyas F, Michel CM, Blanke O, Geticke CA, Ives J, *et al.* (1998) Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*; 106(6): 508-12.
- Shagass C (1972) Electrical activity of the brain. In: *Handbook of psychophysiology*, Edited by N. S. Greenfield and R. A. Sternbach. New York: Holt, Rinehart, & Winston, pp. 263-328.
- Sharr A and Achor J (1978) The generators of the auditory brainstem potentials as revealed by brainstem lesions in both man and cat. pp. 443-52. In: Naunton RJ, Fernandez C, *ed.* *Evoked electrical activity in the auditory nervous system*. New York, Academic Press; :
- Stefan H, Schneider S, Abraham FK, Bauer J, Feistel H, Pawlik G, *et al.* (1990) Magnetic source localization in focal epilepsy. Multichannel magnetoencephalography correlated with magnetic resonance brain imaging. *Brain*; : 1347-59.
- Symons MR, Allen PJ, Woenmann FG, Polizzi G, Krakow K, Barker GJ, *et al.* (1999) Reproducible localization of interictal epileptiform discharges using EEG-triggered fMRI. *Phys Med Biol*; 44(7): N161-8.
- Tokunaga J, Takeichi S, Kujime T and Makiwa M (1989) Electroencephalographical analysis of acute drug intoxication--SS Bron solution-W. *Arakawa Kenkyu Yakuutsu Igon*; 24(6): 471-9.
- Warach S, Ives JR, Schlaug G, Patel MR, Darby DG, Thangatej V, *et al.* (1996) EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology*; 47(1): 89-93.
- Warach S, Levin JM, Schomer DL, Holman BL and Edelman RR (1994) Hyperperfusion of ictal seizure focus demonstrated by MR perfusion imaging. *American Journal of Neuroradiology*; 15(5): 965-8.
- Wrobel A (2000) Beta activity: a carrier for visual attention. *Acta Neurobiol Exp*; 60(2): 247-60.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

The foregoing description of preferred embodiments of the invention has been presented for the purposes of illustration and description. It is not intended to be exhaustive or to limit the invention to a precise form disclosed. Many modifications and variations are possible in light of the above teaching. It is intended that the scope of the invention be limited not by this detailed description, but rather by the claims appended hereto.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of reducing contamination of electrical signals recorded in the presence of repeated interference contamination comprising:
 - (a) obtaining an electrical signal, wherein the electrical signal was recorded in the presence of a contaminating signal;
 - (b) detecting a timing signal that occurs at a fixed time point during the electrical signal relative to the onset of the contaminating signal;
 - (c) digitizing the electrical signal, wherein the digitizing begins with the timing signal;
 - (d) analyzing a plurality of digitized electrical signals, wherein the electrical signals are synchronized with respect to the timing signal, to obtain an estimated contaminating signal; and
 - (e) subtracting the estimated contaminating signal from the digitized electrical signal, thereby reducing contamination of the electrical signal.
2. The method of claim 1, wherein the analyzing to obtain the estimate of the contaminating signal comprises averaging the electrical signals.
3. The method of claim 1, wherein the analyzing to obtain the estimate of the contaminating signal comprises calculating a weighted average of the electrical signals.
4. The method of claim 3, wherein the estimate of the contaminating signal is biased towards recent events.
5. The method of claim 4, wherein the estimate of the contaminating signal comprises a first sum consisting of the n th electrical signal added to a scalar multiple, w , of a prior estimate of the contaminating signal, divided by a second sum obtained by adding a series $1 + w^2 + w^3 + w^4 + \dots + \dots + w^n$.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

6. The method of claim 1, 2 or 3, wherein the electrical recording comprises an electrophysiological signal.
7. The method of claim 1, wherein the estimate of the contaminating signal is multiplied by a scalar prior to the subtracting of step (e).
- 5 8. The method of claim 4, wherein the electrophysiological signal comprises an electroencephalographic recording, an electromyographic recording, an electrocardiographic recording or a measure of galvanic skin resistance.
9. The method of any one of claims 1-8, wherein the interference comprises interference arising from inductively coupled magnetic fields.
- 10 10. The method of any one of claims 1-9, wherein the interference comprises interference arising from alternating current (AC) line noise.
11. The method any one of claims 1-10, wherein the digitizing is performed at a sampling rate below the Nyquist rate for the contaminating signal.
12. The method of any one of claims 1-11, wherein the electrical signal obtained in
15 step (a) is passed through a low pass filter prior to the digitizing, at a frequency of approximately one half of the frequency at which the electrical signal is sampled.
13. The method of claim 12, wherein the low pass filter passes signal frequencies of less than about 200 Hz.
14. The method of any one of claims 1-13, wherein the method is performed
20 concurrently with Magnetic Resonance Imaging of the subject.
15. The method of claim 14, wherein the electrical signal comprises an electrophysiological signal and the contaminating signal comprises gradient activity.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

16. The method of claim 15, wherein the electrical signal comprises an electrophysiological signal and the contaminating signal comprises radio frequency transmitter activity.
17. The method of any one of claims 1-16, wherein the digitizing is performed at a rate of about 200 to about 5000 samples per second.
18. The method of claim 1, further comprising removing a DC offset from the electrical signal by analog subtraction prior to the digitizing.
19. The method of claim 18, wherein the DC offset is measured and subtracted from the electrical signal using a differential amplifier.
20. The method of claim 19, wherein the DC offset is measured by analog to digital conversion, and averaged over a time period long compared to lowest frequencies of interest in the electrical signal.
21. The method of claim 20, wherein the time period is approximately 10 times longer than the lowest frequencies of interest in the electrical signal.
22. The method of claim 20 or 21, wherein the analog subtraction comprises converting the averaged signal to an analog voltage and electrically subtracting the averaged signal from the electrical signal through differential amplification.
23. The method of claim 19, wherein the DC offset is measured in an analog integrator having a time constant long compared with lowest frequencies of interest in the signal.
24. The method of claim 23, wherein the time constant is approximately 10 times the lowest frequencies of interest.
25. The method of claim 7, wherein the electrophysiological recording comprises an electroencephalogram and is recorded concurrently with magnetic resonance image acquisition.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

26. The method of claim 25, wherein the electrophysiological recordings are used to inform interpretations of the magnetic resonance images.
27. The methods of claim 25 or 26, wherein the electrophysiological recordings are used in a statistical analysis of change in intensity of the magnetic resonance
5 signal.
28. The method of any one of claims 25-27, further comprising determining a correlation between change in intensity of the magnetic resonance signal and a feature of the electrophysiological recording.
29. The method of claim 28, wherein the correlation is used to make statistical
10 images that represent an association between the electrical signals and the intensity of the magnetic resonance signal intensity.
30. The method of claim 28, wherein the feature of the electrophysiological recording comprises a time course of signal intensity change in defined frequency bands contained in the electrophysiological recording.
- 15 31. The method of claim 30, wherein the defined frequency bands correspond to standard ranges used for clinical interpretations of the electroencephalogram.
32. The method of claim 31, wherein the standard ranges are selected from the group consisting of from 0 to approximately 4 Hz (the Delta band), from approximately 4 to approximately 8 Hz (the Theta band), from approximately 8 to
20 approximately 12 Hz (the Alpha band), from approximately 12 to approximately 30 Hz (the Beta band), and from approximately 30 Hz and greater (the Gamma band).
33. The method of any one of claims 25-32, further comprising convolving the time course of the electrophysiological signal with an estimate of the magnetic
25 resonance hemodynamic impulse response function.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

34. A method of reducing magnetic interference during electrophysiological recording from a subject by measuring an electrical potential difference between a pair of electrodes, wherein the pair of electrodes communicate with a differential amplifier via electrical connections, the method comprising twisting the electrical connections together, thereby reducing magnetic interference.
35. A method of reducing magnetic interference during electrophysiological recording from a subject by measuring an electrical potential difference between a pair of adjacent electrodes, wherein each electrode comprises two leads, the method comprising twisting each lead together with a lead of an adjacent electrode, thereby reducing magnetic interference.
36. The method of claim 34 or 35, wherein the electrophysiological recording comprises an electroencephalographic recording.
37. The method of any one of claims 34-36, wherein the method is performed concurrently with Magnetic Resonance Imaging of the subject.
38. An apparatus for processing digitized electrical signals in the presence of a repeated contaminating signal comprising:
- (a) a signal processor 90 adapted to receive a recording of an electrical signal;
 - (b) a detector 92 adapted to detect a timing signal that occurs at a fixed time point during an electrical signal relative to the onset of a contaminating signal;
 - (c) a signal accumulator 94; and
 - (d) a processor 96 adapted to subtract averaged waveforms from an electrical signal.

WO 02/13689

PCT/US01/25480

1/16

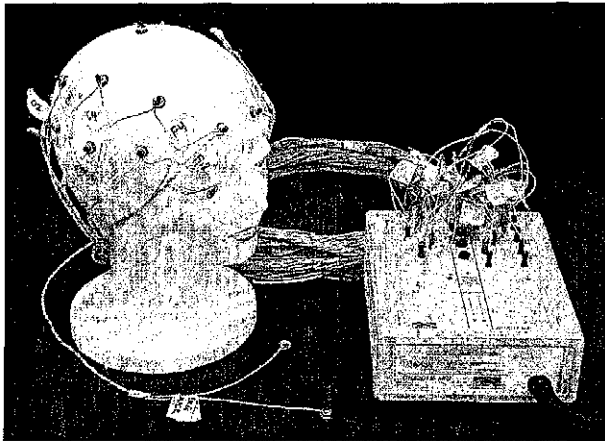


Figure 1A

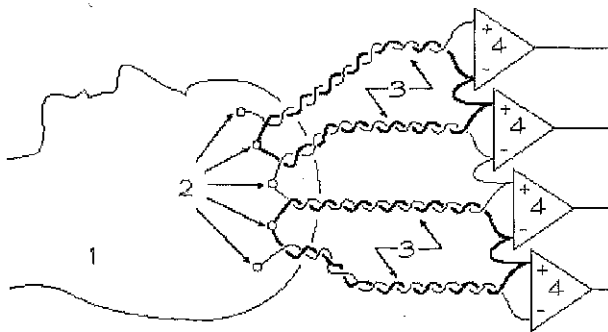


Figure 1B

WO 02/13689

PCT/US01/25480

2/16

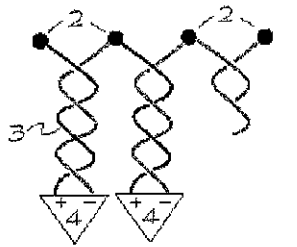


Figure 2A

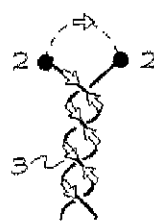


Figure 2B

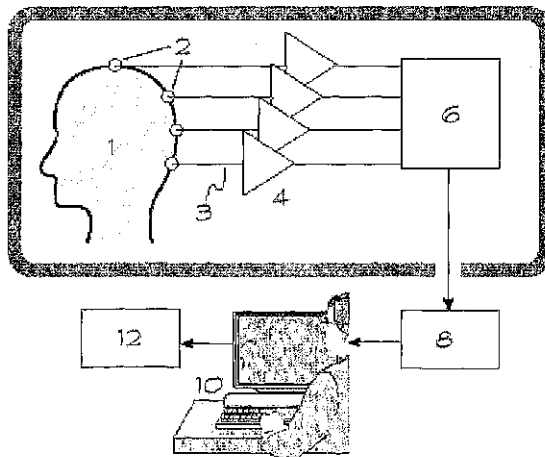


Figure 3

WO 02/13689

PCT/US01/25480

3/16

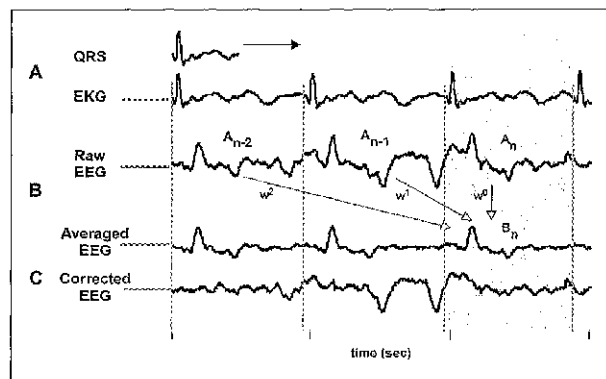


Figure 4

WO 02/13689

PCT/US01/25480

4/16

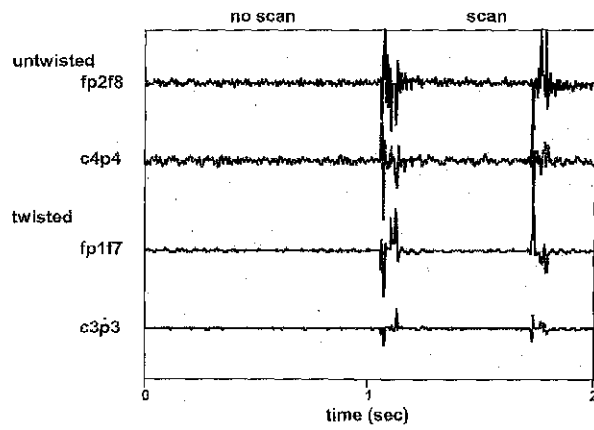


Figure 5

WO 02/13689

PCT/US01/25480

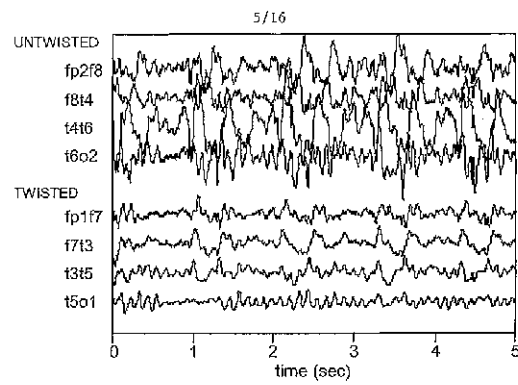


Figure 6

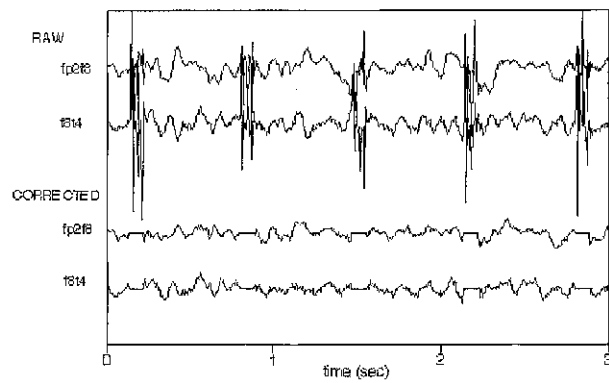


Figure 7

WO 02/13689

PCT/US01/25480

6/16

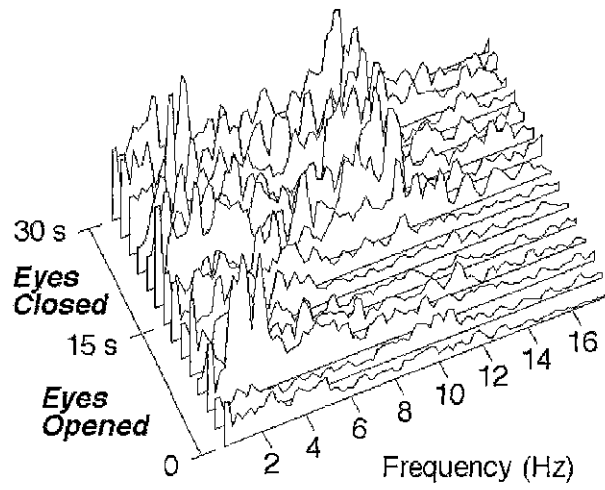


Figure 8

WO 02/13689

PCT/US01/25480

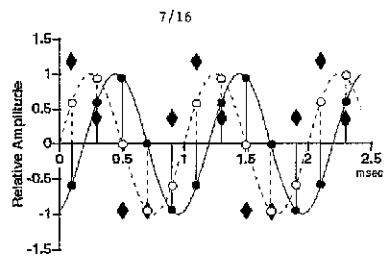


Figure 9

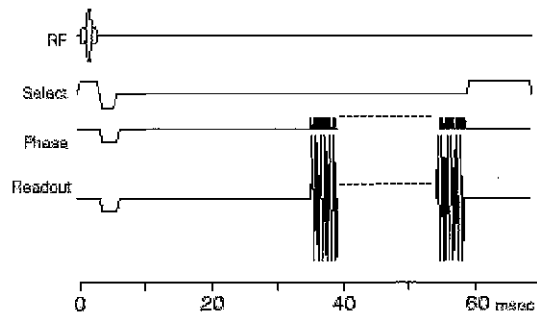


Figure 10

WO 02/13689

PCT/US01/25480

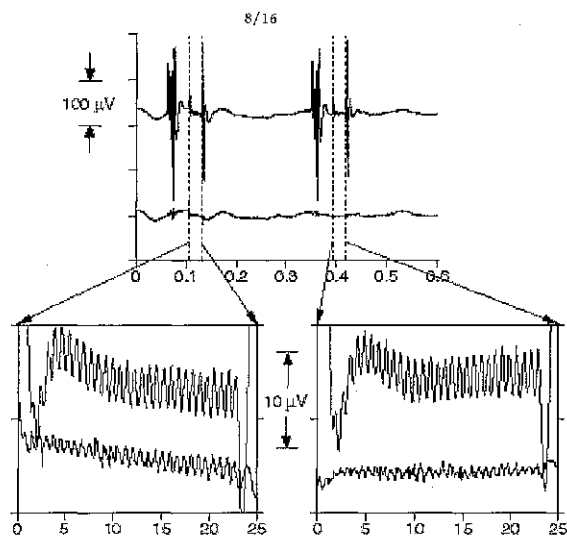


Figure 11

WO 02/13689

PCT/US01/25480

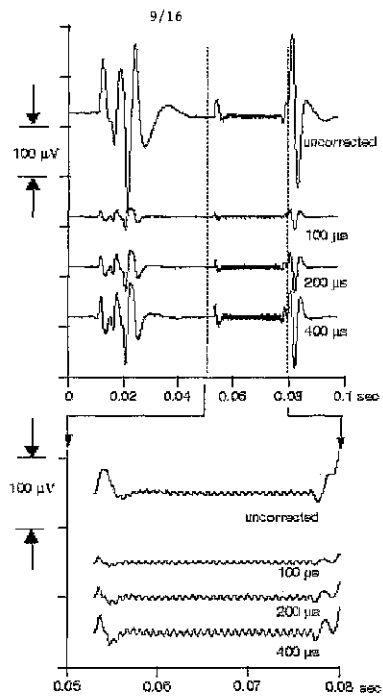


Figure 12

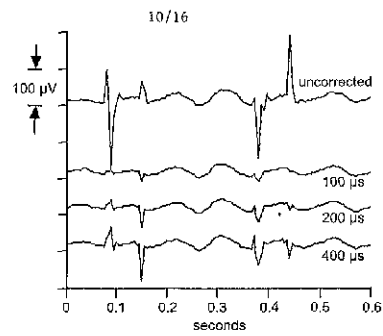


Figure 13

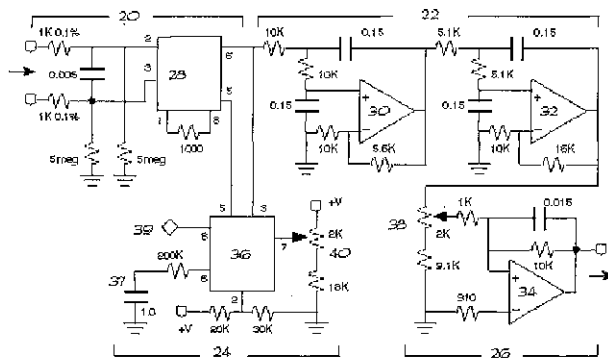


Figure 14

WO 02/13689

PCT/US01/25480

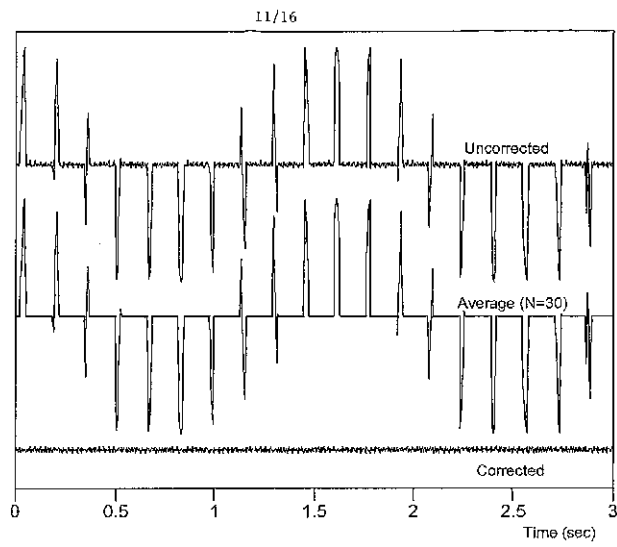


Figure 15

WO 02/13689

PCT/US01/25480

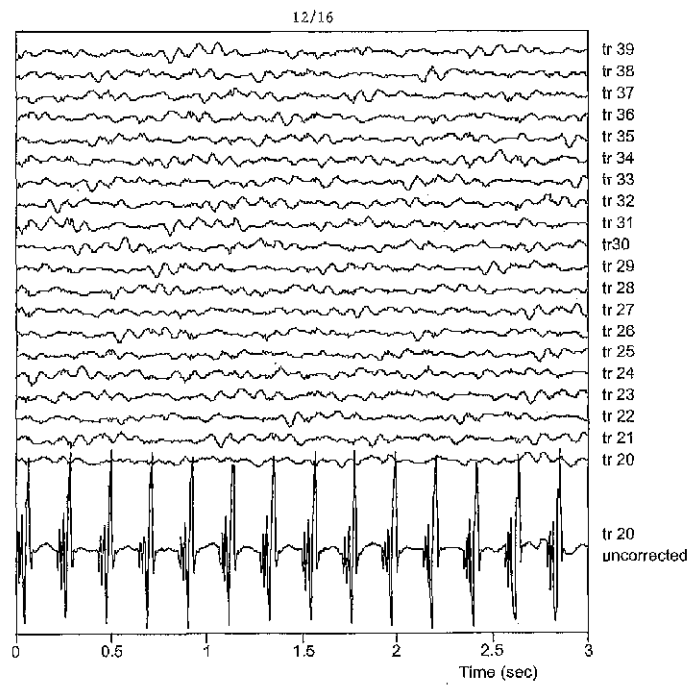


Figure 16

WO 02/13689

PCT/US01/25480

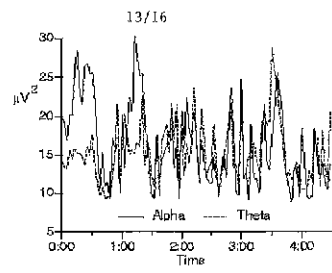


Figure 17A

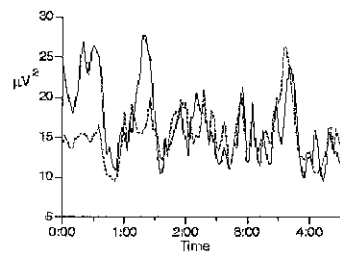


Figure 17B

WO 02/13689

PCT/US01/25480

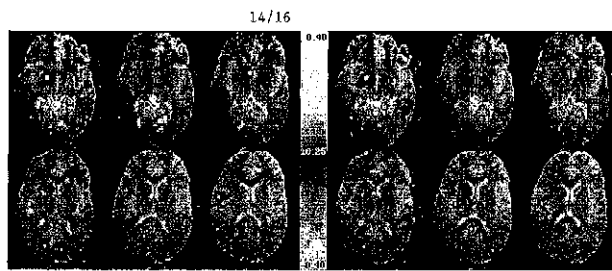


Figure 18A



Figure 18B

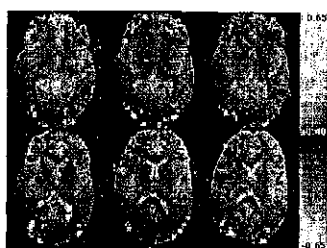


Figure 18C

WO 02/13689

PCT/US01/25480

15/16

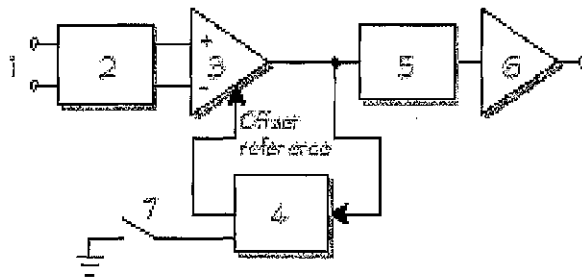


Figure 19

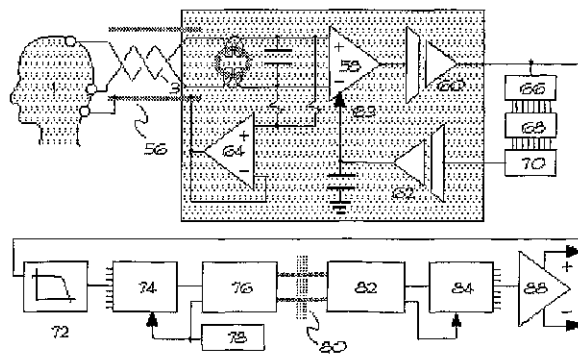


Figure 20

WO 02/13689

PCT/US01/25480

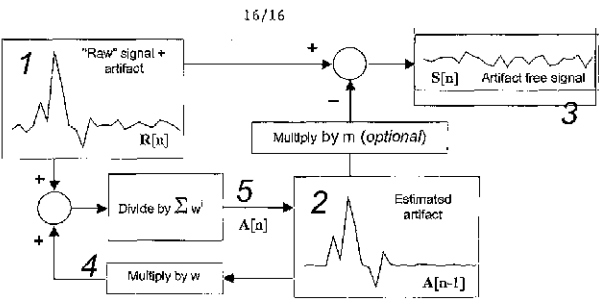


Figure 21

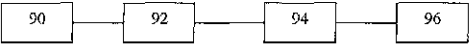


Figure 22

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 February 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/013689 A3

(51) International Patent Classification: G06F 17/00

(74) Agent: CANADY, Karen, S., Gates & Cooper LLP, Suite
3050, 6701 Center Drive West, Los Angeles, CA 90045
(US)

(21) International Application Number: PCT/US01/25488

(22) International Filing Date: 15 August 2001 (15.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00/225,589 15 August 2000 (IN 08.2000) US
00/267,337 7 February 2001 (07.02.2001) US

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).

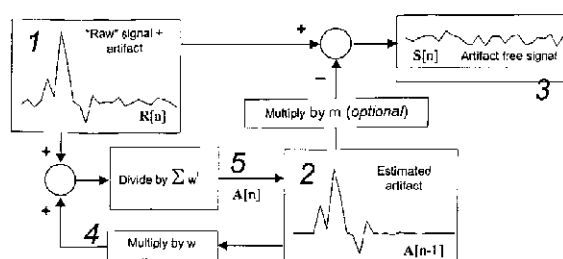
(71) Applicant (for all designated States except US): THE
REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA
(US/US); 111 Franklin Street, 12th floor, Oakland, CA
94607 (US).

(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicant (for US only): COHEN, Mark, S.
(US/US); 916 Camino Colibri, Calabasas, CA 91305 (US).Declaration under Rule 4.17:
of inventorship (Rule 4.17(iv), for US only)

[Continued on next page]

(54) Title: METHOD AND APPARATUS FOR REDUCING CONTAMINATION OF AN ELECTRICAL SIGNAL



(57) Abstract: The method of reducing contamination of electrical signals recorded in the presence of repeated interference contamination comprises choosing an electrical signal recorded in the presence of a contaminating signal, and detecting a timing signal that occurs at a fixed time point during the electrical signal relative to the onset of the contaminating signal. The electrical signal is digitized, wherein the digitizing begins with the timing signal. A plurality of digitized electrical signals is analyzed, wherein the electrical signals are synchronized with respect to the timing signal, to obtain an estimated contaminating signal that is subtracted from the digitized electrical signal. This method can be used with electrophysiological signals, such as EEG, ECG, EMG and galvanic skin response, and for elimination of noise associated with concurrently used methods such as MRI. The method of noise reduction is applicable to recordings of other electrical signals, including audio recordings.

WO 02/013689 A3

WO 02/013689 A3



Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(88) Date of publication of the international search report:
21 August 2003

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 01/25480		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 606F17/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 606F A61B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPD-Internal, WPI Data, FAJ, IBM-TDB, INSPEC, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 513 649 A (GEVINS ET AL) 7 May 1996 (1996-05-07)	1,6,38
Y	column 3, line 12 -column 4, line 31; figures 1,1A	2,3,14
Y	WD 94 27497 A (SJOESTROEM SVEND OLOF ;BANG & OLUFSEN TECH AS (DK)) 8 December 1994 (1994-12-08) page 6, line 13 -page 11, line 1; figures 1-5	2,3
Y	US 4 887 609 A (COLE JR MALCOLM P) 19 December 1989 (1989-12-19) abstract	14
~ / ~		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.		
☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more of the other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "d" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 April 2003		Date of mailing of the international search report 08/05/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5018 Postfach 2 NL - 2260 HW The Hague Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 3 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer Schenkels, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (4.0/15.02)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International	Publication No.
PCT/US 01/25480	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 217 010 A (TSITLIK ET AL) 8 June 1993 (1993-06-08)	34,37
Y	abstract column 10, line 6 -column 12, line 2; figures 4,5	35,36
Y	US 5 230 344 A (OEZDAMAR OEZCAN ET AL) 27 July 1993 (1993-07-27)	35,36
A	abstract column 4, line 1 - line 68 column 5, line 54 -column 15, line 29; figures 1-16	1,2

From PCT/US 01/25480 (prior art document) (July 1993)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Info on patent family members

International application No.
PCT/US 01/25480

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5513649	A	07-05-1996	NONE
WO 9427497	A	08-12-1994	AT 213604 T 15-03-2002 AU 6924794 A 20-12-1994 DE 69429992 D1 04-04-2002 DK 122993 A 03-12-1994 WO 9427497 A1 08-12-1994 EP 0710085 A1 08-05-1996 US 5685317 A 11-11-1997
US 4887609	A	19-12-1989	NONE
US 5217010	A	08-06-1993	EP 0591334 A1 13-04-1994 WO 9221286 A1 10-12-1992
US 5230344	A	27-07-1993	NONE

Form PCT/ISA/210 (patent family members) (July 1995)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 コーヘン, マーク エス.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 3 0 2, カラバサス, カミーノ コリブライ 9 1 6
Fターム(参考) 4C027 AA02 AA03 AA04 AA10 CC02 FF07
4C096 AA18 AB50 AC01 AD06 AD14 AD19 AD24 BA18 BA42 DA03
DA15 DA17 DB08 DC20 DC21 DC25 DC28 DC33 DC37 DD15
DE02 FC20