

## 摘 要

心脑血管疾病是全世界范围内重要的致死因素，威胁着人类的生命安全。在美国，每四例死亡案例中就有一例由心血管疾病导致；而在中国，有将近四分之三的人或多或少存在心血管问题，而脑血流自调节是维持正常人体生理机能的重要机制，近年来探究脑血流自调节的研究不断丰富，临床上也迫切需要一种量化评估脑血流自调节能力的指标作为诊断神经血管疾病的指标。

大脑需要稳定的氧气和血红蛋白供应，一旦供应短缺，神经系统将会在几分钟内发生不可逆的退化。因此通过调节脑部血管张力来保持脑部血流相对恒定的机制（即脑血流自调节）对于神经系统的健康至关重要。本文主要探索评估自动脑血流调节能力的量化方法，期望能让我们从更深的角度来理解人类脑血流自调节能力的机制以及它与神经-血管疾病之间的关系。时域相关性方法通过直接计算脑血流和血压信号之间的相关系数来评价两者之间互相影响的程度；传输函数法通过分析两道信号之间各个频率分量之间的增益、相位差和相干性来分析他们之间的关系；小波相干分析法将信号特征延申到时空域，同时能够表征信号在时间上的变化和相干性。

本研究期待对比各评估算法，吸取各评估方法的精华，形成统一的标准，提出创新的CA调节指数计算方法。综合地可靠地评价个体的脑血流调节能力。

另外，本文同时探索通过散射光学成像方法对血管进行成像，使用 OpenCV 库，实践 Frangi-Hessian 血管滤波器，增强图像中的线性结构。结合分光光度分析法，可以区分出动脉血和静脉血。通过搭建双波长光源成像系统和编写实现高效的 CCD 相机现实程序，血管成像装置已经初具实用性。

关键词：脑血流自调节；信号相关性；血管成像



## Abstract

Cardiovascular and cerebrovascular diseases are important causes of death worldwide, threatening the safety of human life. In the United States, one in four deaths is caused by cardiovascular disease; In China, nearly three-quarters of people have more or less cardiovascular problems, and cerebral blood flow auto-regulation serves to maintain normal human physiology as an important biological mechanism. Although research on cerebral blood flow self-regulation has been enriched in recent years, an index for quantitative assessment of cerebral blood flow self-regulation ability is urgently needed as an indication for diagnosing neurovascular diseases.

The brain needs a stable supply of oxygen and hemoglobin. Once the supply is short, the neural system will undergo irreversible degradation within a few minutes. Therefore, a mechanism that maintains a relatively constant blood flow in the brain by regulating the vascular tone of the brain (ie, Cerebral Auto-regulation) is critical to the health of the neural system. This article mainly explores a quantitative method for assessing the ability of automatic cerebral blood flow regulation. It is expected that we can understand the mechanism of human cerebral auto-regulation ability and its relationship with neuro-vascular disease from a more comprehensive perspective. The time domain correlation method evaluates the degree of interaction between the two signals by directly calculating the correlation coefficient between cerebral blood flow and blood pressure signals; the transfer function method analyzes the gain and phase difference between the frequency components of the two signals. And coherence to analyze the extent of the two signals being intertwined; wavelet coherence analysis extends the signal characteristics to the space-time domain, and can also characterize the temporal change and coherence of the signal.

This project aim to compare different evaluation algorithms and explore their strength and weakness, so that we can have a means to establish a universal standard for quantifying the Cerebral Autoregulation ability of subjects.

In addition, this paper also explores the imaging of blood vessels by diffuse optical

imaging methods, using the OpenCV library, and implementing the Frangi-Hessian vessel-ness filter to enhance the linear structure in the image. Combined with spectroscopy imaging, arterial blood and venous blood can be distinguished. Vascular imaging devices have begun to take shape by building dual-wavelength light source imaging systems and building visual C++ programs that implement efficient visualization via CCD near infrared camera. (小四号 Times New Roman, 1.5 倍行距)

**Keywords:** Cerebral Auto-regulation; Transfer function; Wavelet Coherence; Vessel Imaging

# 目录 (示例) (右页起页打印)

## 第一部分 毕业论文 (设计)

<b>1</b>	<b>绪论</b> .....	<b>1</b>
1.1	课题来源及背景 .....	1
1.2	研究现状 .....	2
1.2.1	对于脑血流自调节的认识与局限 .....	2
1.2.2	血管成像技术的现状与局限 .....	3
1.3	研究意义与目标 .....	3
1.3.1	脑血流自调节与神经血管疾病诊断 .....	3
1.3.2	散射光学血管成像技术的意义与展望 .....	5
<b>2</b>	<b>脑血流自调节的量化评估</b> .....	<b>6</b>
2.1	信号的获取 .....	6
2.1.1	实验设计 .....	7
2.1.2	脑血压信号的后处理计算 .....	7
2.1.3	脑血流动力学信号的后处理计算 .....	8
2.1.4	实验设计及部分数据展示 .....	10
2.2	脑血流自调节评估算法 .....	12
2.2.1	时域相关系数分析法 .....	14
2.2.2	传输函数分析法 .....	16
2.2.3	小波相干分析法 .....	18
2.3	实验数据分析 .....	20
<b>3</b>	<b>散射光学血管成像</b> .....	<b>24</b>
3.1	近红外光学成像原理概述 .....	24
3.2	基于图像后处理的血管线性结构增强.....	25
3.3	区分动脉与静脉血 .....	28
3.3.1	基于光吸收谱的帧间差分技术.....	28
3.3.2	基于浅表动脉的搏动.....	29
3.4	可视化-MFC 应用搭建 .....	30

3.5 成果展示 .....	31
<b>4 结论与展望 .....</b>	<b>32</b>
4.1 结论 .....	32
4.2 本设计的局限与展望 .....	33
<b>5 附录.....</b>	<b>34</b>
<b>参考文献 .....</b>	<b>40</b>
<u>《浙江大学本科生毕业论文（设计）任务书》 .....</u>	<u>（可不编页码）</u>
<u>《浙江大学本科生毕业论文（设计）考核表》 .....</u>	<u>（可不编页码）</u>

# 第一部分

## 毕业论文（设计）

# 1 绪论

## 1.1 课题来源及背景

本课题来自哈佛大学医学院-美国马塞诸塞州总医院 (Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School) [1]。

人体的血液循环系统就像不停歇的发动机，驱动着机体的正常运转。大脑也毫不例外地需要源源不断地血流供应，为神经元提供富含血氧和活性物质的血红蛋白。神经系统是如此的脆弱，以至于片刻的缺氧就会导致不可逆的损伤。所以保持血液的稳定供应——既不能太快也不能太慢——就成为了一项人体生存的必备机制，即脑血流自调节 (Cerebral Auto-regulation)。脑部的血管能够以某种人类尚不了解的机制，自动地根据脑部血压 (Cerebral Blood Pressure, CBP) 的大小，改变自身的张力和管径，以保持脑血流 (Cerebral Blood Flow, CBF) 的相对恒定。一些神经系统疾病和人体的这种调节能力拥有密切联系，比如颅脑外伤、中枢性失眠、癫痫、阿尔茨海默综合症[2]。某些疾病比如出血性中风会引起脑血流灌注不足，导致血液内氧合水平下降，破坏脑血流自调节能力，而某些疾病则直接由脑血流自调节的缺损引起。另外有疾病，比如过度焦虑症可能会在引发中风等更加严重的疾病之前导致脑血流自调节能力的下降[7]，在这种情况下，监测血液动力学环境的质量就是预防更严重疾病发生的重要环节。

另一方面，血管成像已经是一个古老的话题。在临床上，我们利用静脉成像辅助护士进行静脉穿刺；利用眼底小静脉纹路来判断眼球视网膜病变情况[8]。高质量的血管影像对于诊断心脑血管疾病也非常重要，通过图像中的血管纹路特征、血管管径特征、色度特征等，我们可以更具体地得出关于循环系统的诊断评价。血管成像还有众多其他应用，包括肿瘤与正常组织的判定、非侵入式光谱学血糖检测、还有本项目中用到的颞浅动脉定位等等。现有的血管成像方法还不是非常成熟，包括核磁共振 (MRI)，断层扫描 (CT)、超声等的方法昂贵而笨重，而基于光学方法的血管成像法还在发展阶段。光学方法也分反射成像法和散射成像法，他们各有优劣，但散射光学成像更利于检测不同深度的血管。



## 1.2 研究现状

### 1.2.1 对于脑血流自调节的认识与局限

脑血流自调节 (CA) 主要分两个层次, 静态调节和动态调节, 静态调节主要用来适应长时间尺度上的血压变化 (数分钟到数小时); 动态调节 (dynamic Cerebral Auto-regulation, dCA) 用来应对一个心拍内的瞬间血压变化<sup>[9]</sup>。

虽然两者都是基于改变血管阻力的调节, 但是相对于静态CA, 动态CA对于保护人体正常运转具有更为基础性的意义, 同时, 实现对于动态CA的监测也对脑血流和脑血压监测技术和分析方法提出了更大的实时性要求。

CA的评价主要通过人为地引入血压、血液成分和神经活动的变化, 并观察脑血流响应改变来实现。血压波动主要可以通过比如袖带加压、快速蹲下站起姿态改变、加冷压或是等长收缩握拳动作等来引入。由于实验操作相对方便, 目前对于CA评价的实验主要都是通过引入血压波动来实现。但这些实验往往需要被试者执行较为复杂且高压的任务, 并且引入的血压波动无法稳定到某个频率, 带来了后处理上的麻烦。

另一方面, 在脑血流与脑血压原始信号的获取上, 已有方法的鲁棒性、与方便易用程度都有提升空间。

测血压的方法有很多, 分为有创测血压和无创测血压, 有创血压测量会带来不适以及需要专业设备、专业人员带来的不便。无创血压测量方法有很多, 比如示波法、柯氏音法、动脉张力法、脉搏传输时间法等。<sup>[10]</sup>但这些方法均存在各自的问题, 例如无法实现连续血压测量、因为漂移而无法实现长时间的准确测量、仪器笨重等等。

测量脑血流的方法主要分为测量血管阻力和测量血液中氧合血红蛋白浓度两种。经颅多普勒超声检查 (Transcranial Doppler ultrasonography, TCD) 是最早用来检测CA的工具。TCD主要检测血管流速 (CBFV) 的变化,<sup>[11]</sup>优点有: 非侵入、廉价便携、时间分辨率较高等, 但是它智能测量CBFV的时间变化量而不能反映绝对值, 同时检测结果受个体无关因素的干扰较大: 无颞窗者不能检测, 患贫血、心脏疾病也会影响检测结果<sup>[12]</sup>。近红外光谱法 (Near-infrared Spectroscopy, NIRS) 是另一种非侵入式测量CBF的方法。它通过使用近红外光

散射与吸收的关系测量相对氧合血红蛋白（HbO<sub>2</sub>）浓度和非氧合蛋白（Hb）浓度<sup>[13]</sup>，两者之和可以反映相对血流量灌注。相对于其他技术的一个最大的优势就是它对检查环境的要求非常低，鲁棒性高。

其他用来检测脑血流的方法有MRI、BOLD技术、ASL技术、DSC技术，SPECT等，各自有优劣，但大都不适合穿戴式应用。

## 1.2.2 血管成像技术的现状与局限

血管成像在评估血管中起着重要作用，可用于诊断与血流异常相关的疾病。目前已经有了一系列非常成熟的非侵入性便携式血管成像方法，但是他们各自引入血管与普通组织对比的方法限制了各自的应用场景。超声检查利用血管结构与周围组织之间超声波反射的差异，使大血管可视化为低回声区域<sup>[14]</sup>。这种方法还可以通过检测由于血流而改变发射的超声频率-即多普勒频移-来识别血管功能<sup>[15]</sup>。光声成像基于血红蛋白的强光学吸收，也允许血管可视化，通常能够用于探测比传统超声检查更大的直径范围<sup>[16]</sup>。光学相干断层扫描基于由血流引起的反射光的变化被考虑用于精细脉管系统的成像。与使用机械波或光能相反，较高能量的光子不能为血管提供足够的对比度，故其仅适于仅在400微米深度处可视化浅表血管<sup>[17]</sup>。X射线计算机断层扫描需要使用基于碘的造影剂。类似地，磁共振血管造影术需要基于钆的造影剂用于脉管系统成像。

上述方法通常仪器笨重，需要有经验操作人员的配合花费较多时间才能完成一次成像任务。其次，由于各自探测血管的尺度和深度各有不同，每种成像方法都存在者各自的局限。更重要的一点，在实际应用中，往往需要区分图像中的动脉与静脉，除了光声方法外，其余方法都只能用于探测血管，无法区分静脉与动脉。

## 1.3 研究意义与目标

### 1.3.1 脑血流自调节与神经血管疾病诊断

颅脑外伤综合征（Post-Traumatic Syndrome，PTS）是颅脑外伤（Traumatic Brain Injury，TBI）后常见的后遗症，一般表现为头痛、头晕、失眠、健忘等。颅外伤发生后患者可能会出现脑血管痉挛、血液黏度增加，导

致脑血流减慢，血流量减少，严重者甚至出现水肿、缺氧，影响神经细胞的功能。而CA功能与缺血性脑损伤的发生密切相关。在1978年，Cold等人的研究发现脑外伤后83%的患者的局部血流调节功能受损<sup>[5]</sup>，并提出TBI后血压管理对于预防PTS的重要性。

癫痫的发作可能会导致一定区域脑血流动力学的异常，过灌注和低灌注都可能发生。CA有望成为预测癫痫患者卒中风险的指标，同时为脑血管病的预防提供个性化的指导。

阿尔茨海默病（Alzheimer Disease），或称痴呆症，是一种发病缓慢，随着时间不断恶化的持续性神经功能障碍。阿尔茨海默病的真正成因至今仍然不明。目前将阿尔茨海默病视为一种神经退化的疾病。CA的损伤可能是这一病理过程的重要环节。<sup>[6]</sup>CA可能会对AD患者的临床管理和预防产生重要意义。但是现有临床研究证据也有证明AD患者的自动调节能力依然保留。

虽然很多疾病的机理尚不清楚，但确定的式他们与脑血流自调节功能存在紧密联系。脑血流自动调节（CA）是在脑部血压波动条件下稳定脑部血流的一种重要机制，对CA的量化评估对于许多疾病的诊断都具有重要意义。在临床上，许多疾病对患者CA功能的影响尚不清楚，通过实验理清CA机制与各种病理学之间的关系可以帮助我们研发各种新型的疾病诊断方法。

对于CA的评估，目前的主要局限包含信号监测硬件的可靠性和便携易用性和CA分析算法的精准性两方面。

硬件上，连续血压监测设备亟需创新，目前的设备并不适用于长时间，高精度的脑血压测量。连续血流监测设备同样需要创新，笨重，昂贵的设备不适用于临床诊断，而最具潜力的NIRS技术具有方便，廉价的特点，但也需要该进来实现采集可靠，稳定的脑血流信号。

算法上，目前的分析方法主要分为时域分析、频域谱分析和时频域谱分析三个大类。各自有各自的优缺点。

本研究使用阻力呼吸法，将CA评估方法应用到人体实验中。分析人体数据，期望获得对临床诊断有实际指导意义的结果。

### 1.3.2 散射光学血管成像技术的意义与展望

散射光学光谱成像法 (DOT) 可以用于直接成像人体内重要色团特征, 血液就是其中之一。近红外光 (Near Infrared Light, NIR) 是一种极具潜力的非侵入式探测源, 它能够穿透人体数厘米的组织<sup>[18]</sup>。而氧合血红蛋白和无氧血红蛋白在光谱吸收上的差异使得从空间上对人体血液组织的成像变为可能。另外, 水和脂质在近红外谱区也具有光谱峰, 原则上也可以对这两个特征进行成像。与诸如X射线和核磁共振的成像模态相比, 近红外散射光学方法没有电离辐射且低成本, 可以设计潜在的穿戴式、便携式电子设备来完成成像任务。但同时, 由于光子在组织中传播轨迹随机性高的特性, 对人体内深层血管的成像也非常具有挑战性。

本文设计基于NSG-BME实验室开发的fNIRS技术, 传感器采用高响应的CCD相机, 设计上更具便携性, 更加安全。血管成像的结果具有多方面意义, 比如肿瘤组织的判别, 眼底细小血管反映眼球健康等。基于散射光学的血管成像能够快速、简单、直观地向用户展示成像结果。

在本文的研究范围内, 血管成像可以被直接应用到改良无袖带的脑血压监测当中去。首先第一步对颞浅动脉成像, 成像结果直观地指导实验人员将压力传感器准确放置在颞浅动脉表面, 以活得更高质量的STA信号。另一方面, 血管成像也可以直接用于测量血管脉路和血管直径, 未来改良后希望能够对头部毛细血管进行成像, 通过血管直径和光谱响应度的变化来反映血管阻力 (CVR), 该指标直接与脑血流自调节能力的评价相关。

除此之外, 本设计的潜在应用还包括基于光谱学的非侵入式血糖监测, 未来通过光学方法就可以实现非侵入式的血糖测量; 脑部肿瘤组织的探测和高危手术辅助, 帮助外科医生了解组织血管走向, 等等。

## 2 脑血流自调节的量化评估

### 2.1 信号的获取

本设计采用集成式的多模态脑部功能监测系统（MCMS-1）<sup>[2]</sup>，该系统可以同步采集心电信号、血液动力学信号、血压信号、加速度信号等。第三代NIN-M仪器是集成了MCMS-1所有功能的穿戴式设备，采样率为250Hz。本研究用到的信号模态有：

- 1) 二通道NIRS光学探测器光强信号，一道在靠光源近端，一道在靠光源远端。光源发射的光在组织中散射反射后在探测器端检测到光强变化，通过计算得到血液动力学参数。
- 2) 单通道指端Finapres标准血压连续检测设备（图 5-16），作为血压信号的金标准。
- 3) 单通道表面张力信号（颞浅动脉STA）。主要通过颞浅动脉张力法，在血管被压平，血管壁内外压强相等时通过外面的传感器得到内部血压变化。该方法仍然在不断改进中，实验数据处理作为和Finapres信号的比较。
- 4) 单通道呼吸传感器模拟信号，通过测量捆绑在受试者胸部和腹部的线圈电感大小的变化，来反映受试者的呼吸波。
- 5) 三通道加速度传感器，帮助其他信号的理解。



图 2-1 受试者实验中

## 2.1.1 实验设计

由于实验室成员有各自的任务专攻，为配合每个人的科研目标，我们设计以下实验流程：

### 1) 实验准备

调整阻力呼吸器阻力旋钮，使得受试对象完全通过阻力呼吸器进行呼吸时，每次呼吸的持续时间约为10s（0.1Hz）。受试者平躺于倾斜窗上，确认倾斜角为0度，为受试者穿戴呼吸传感器、Finapres指套、校准用袖带血压计，固定心电基共模端，地端和信号端，穿戴头部NIRS环带、STA头戴并调整位置。开启Finapres，通过高度差传感器校准指端到心脏的血压差。

图 受试者在实验中

### 2) 实验过程

实验过程主要分三个阶段：预校准阶段、实验阶段和基线测量阶段。预校准阶段主要通过步进电机的步进操作，找到STA信号的最大幅值点。基线测量阶段主要用于后续PTT的计算。

实验阶段分为五段，分别对应倾斜床角度 $0^\circ$ ， $-10^\circ$ ， $0^\circ$ ， $10^\circ$ ， $0^\circ$ 。受试者在每个角度执行阻力呼吸任务3分钟，后休息15秒后调整倾斜床角度，后静息1分钟后再执行阻力呼吸任务3分钟。获得对应5个倾斜角度上，各道生理信号相对于呼吸的波动。用于计算脑血流自调节系数。

## 2.1.2 脑血压信号的后处理计算

由系统测得的STAT信号需要通过线性变换来映射到血压值，假设深度不变。在血管被压得足够扁切稳定得情况下，结合袖带或者Finapres的收缩压和舒张压的测量结果，联立以下方程组：

$$\begin{cases} F_{systolic} = S_{artery} * P_{systolic} + F_{skin} \\ F_{diatolic} = S_{artery} * P_{diatolic} + F_{skin} \end{cases} \quad 2-1$$

其中 $F_{systolic}$ 和 $F_{diatolic}$ 分别为血管收缩和舒张时传感器测得的压力， $P_{systolic}$ 和 $P_{diatolic}$ 分别为STA处收缩压和舒张压并可以解出 $S_{artery}$ （血管受压面积）和 $F_{skin}$ 组织提供的力。然后可以计算STA血压：

$$F_{sensor} = S_{artery} * P_{blood} + F_{skin} \quad 2-2$$

以及平均压MAP:

$$\text{MAP} = (F_{\text{systolic}} + 2 * F_{\text{diastolic}}) / 3 \quad 2-3$$

根据IEEE1708协议<sup>[19]</sup>, 连续式血压监测方法需要通过平均绝对误差(Mean Absolute Difference, MAD)的评估。

MAD的计算公式:

$$\text{MAD} = \frac{\sum_{i=1}^n |p_i - t_i|}{n} \quad 2-4$$

其中p为待检方法给出的血压信号, t为真实的血压信号, MAD反映了血压的测量值和真实值之间的差距。根据IEEE1708标准, 当MAD大于7时就宣告该方法失败。

表 2-1 ANSI/AAMI SP10 和 BHS 与 MAD 评级之间的对照

MAD(mmHg)	ANSI/AAMI SP10	BHS	Recommended Grading
≤ 4	Pass	Grade A	A
4 - 5	Pass	Mostly in Grade A, less in Grade B	A
5 - 6	Pass or fail	Mostly in Grade B, less in Grade A, extremely less in Grade C and Grade D	B
6 - 7	Mostly fail, less pass	Mostly in Grade C, less in Grade B and Grade D	C
≥ 7	Fail	Worse than Grade C	D

本实验将Finapres信号假设为真实血压值作为参照, 当测得的STA血压值计算得到的血压信号与Finapres信号之间的MAD大于7时, 表明实验收到的干扰较大, 此时, 我们直接使用Finapres信号作为脑血压信号进行计算。而当STA血压的MAD小于7时, 表示该数据稳定, 精度较高。使用STA血压信号的有点在于, 能够直接测量头部小动脉位置的血压, 更接近颅内动脉血压的大小, 有利于脑血流自调节的分析。

### 2.1.3 脑血流动力学信号的后处理计算

由于光子在组织中不断反弹, 运动轨迹接近于随机运动, 最终被光强传感器探测到的光子的运动轨迹接近于香蕉形传播。虽然近红外光的穿透深度为2-

4cm，但是只有少量的光子才能穿透深层组织。而我们需要测量的脑血流存在于皮下5mm之下的脑部毛细血管中，所以探测器测得的信号中有很大部分必然是来自头皮的干扰<sup>[20]</sup>。故我们设计了双探测器阵列，如图 2-2排布，1号传感器中心距离光源1.5cm，2号传感器中心距离光源4cm。计算时，由两个光强传感器计算得到的脑血流信号分别对应头皮和受头皮干扰的大脑脑血流灌注。



图 2-2 近红外光学脑血流测量片

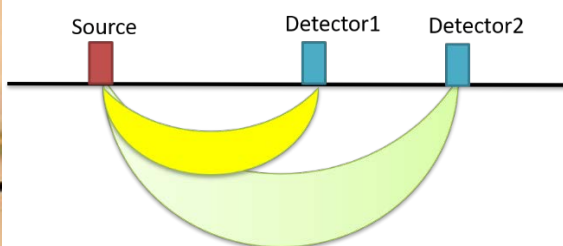


图 2-3 光子散射轨迹

实验测得的近红外光学信号单位为光强，需要通过转换得到脑血流灌注（由有氧和无氧血浓度表征Hb+HbO）。根据朗伯-比尔定律(Lambert-Beer law)，光经过介质时，其被吸收的量正比于光程中产生光吸收的分子数目。比尔-朗伯定律数学表达式如下：

$$OD = \lg(1/T) = \epsilon dc \quad 2-5$$

$$T = I/I_0 \quad 2-6$$

$$ODn = \frac{OD}{DPF*d} \quad 2-7$$

其中，OD为吸光度，T为透光度，即出射光强度（I）与入射光强度（I<sub>0</sub>）之比，ε为摩尔吸收系数，该系数和经过介质的自身性质以及入射光的波长有关，d为吸收层厚度，c为吸光介质的浓度，DPF为探测器感光面积。

有氧和无氧血浓度与吸收光强的关系为：

$$ODn(NIR) = \epsilon(NIR, Hb) \Delta Hb + \epsilon(NIR, HbO) \Delta HbO \quad 2-8$$



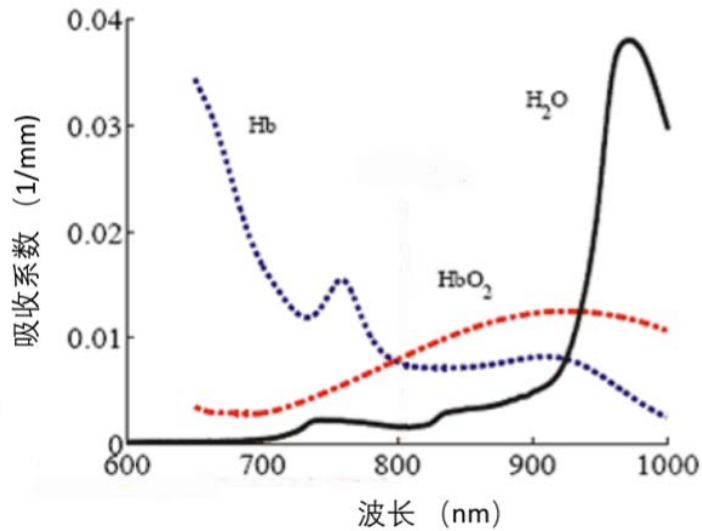


图 2-4 氧合血红蛋白和无氧血红蛋白和水的分光吸收曲线

实验设备使用的805nm光源条件下，Hb与HbO<sub>2</sub>的摩尔吸收系数 $\epsilon(\text{Hb})$ 和 $\epsilon(\text{HbO}_2)$ 近似相等，故有：

$$\Delta\text{HbT} = \Delta\text{Hb} + \Delta\text{HbO} = \frac{ODn(\text{NIR})}{\epsilon} \quad 2-9$$

近红外光谱法无法得到脑血流速度（CBFV）的绝对值，计算得到 $\Delta\text{HbT}$ ，即氧合血红蛋白和非氧合血红蛋白之和随时间的变化率曲线，可以用来反映脑血流速度的变化量，对应动态脑血流调节能力。

## 2.1.4 实验设计及部分数据展示

### 【阻力呼吸实验数据展示】

阻力呼吸实验主要分为5个阶段——S1到S5，分别对应倾斜床的五个不同角度，从图 5-16可以看出，该受试者的脑血压水平随倾斜床角度没有明显改变。图中第一幅为颞浅动脉张力法测得的血压，第二幅为Finapres提供的血压参照，其中的上包络和下包络分别对应收缩压和舒张压，第三幅为计算得到的脑血流速度变量，远端和近端光学传感器分别对应深层脑血流信号（Cerebral Hemodynamic）和头皮脑血流信号（Scalp Hemodynamic）

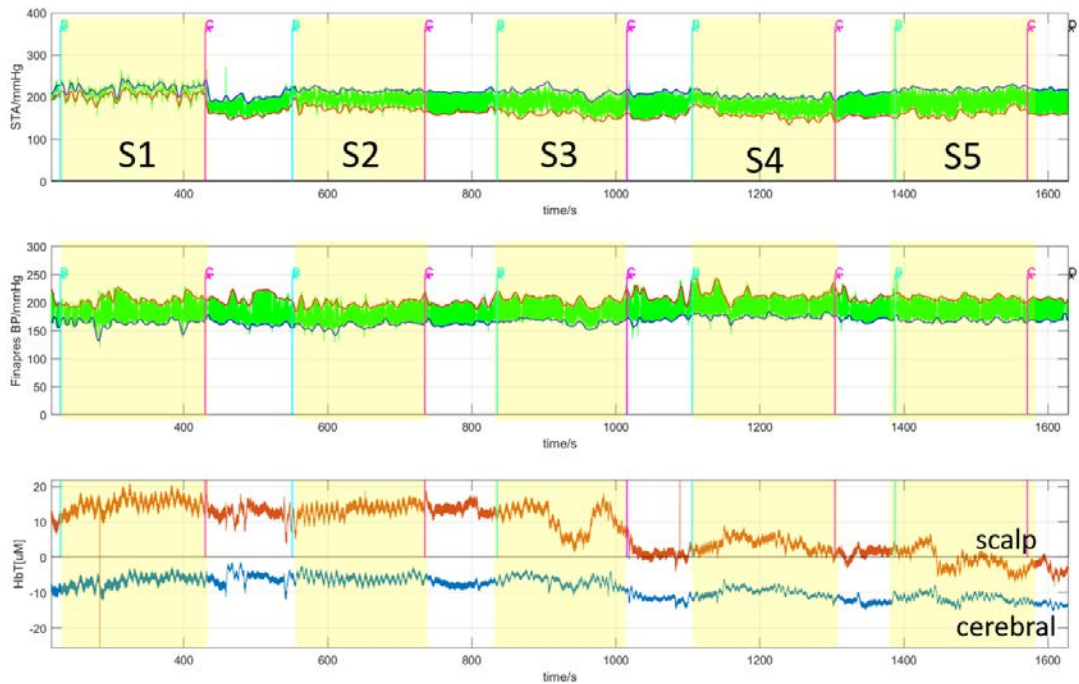


图 2-5 STA/Finapres/脑血流信号的对比

从完成实验的时间尺度上看，在实验阶段（S1-S5）血压和脑血流信号存在明显的周期性波动，而在静息态（两个实验阶段之间）时，血压和脑血流信号保持相对稳定。

图 2-6为上图中S2数据段的放大，从中可以清晰地看到每个血压心拍。Finapres和STA同样地描绘出了每个心拍上血压瞬时值随着呼吸节律的变化。对比Finapres和STA信号，可以看出STA信号更能够跟随呼吸频率，而Finapres信号直观地表现出对于呼吸频率稍不敏感。原因可能在于Finapres通过指端容积补偿的方式测量血压可能会引起对于血压高频变化跟随性不佳。为了更好地体现血压的稳定变化，本研究在STA信号MAD小于7时，优先使用STA信号计算CA。

另外，对比头皮和含头皮干扰的大脑血流灌注信号（红色与蓝色曲线），可以发现两者之间存在较高的跟随性。这是由于抵达远端光强传感器的光子中百分之90以上都同样受到头皮的调制，这说明我们所需要的脑血流灌注信号其实被淹没在了头皮干扰之中，而头皮干扰不受CA的调节，故两道HbT信号同样表现出相对于呼吸波的跟随性。本研究的创新点之一就在于同时测量远端和近端的大脑和头皮血流信号，从受干扰的大脑血流信号中减去头皮血流信号可以得到更接近真实值的大脑血流信号。

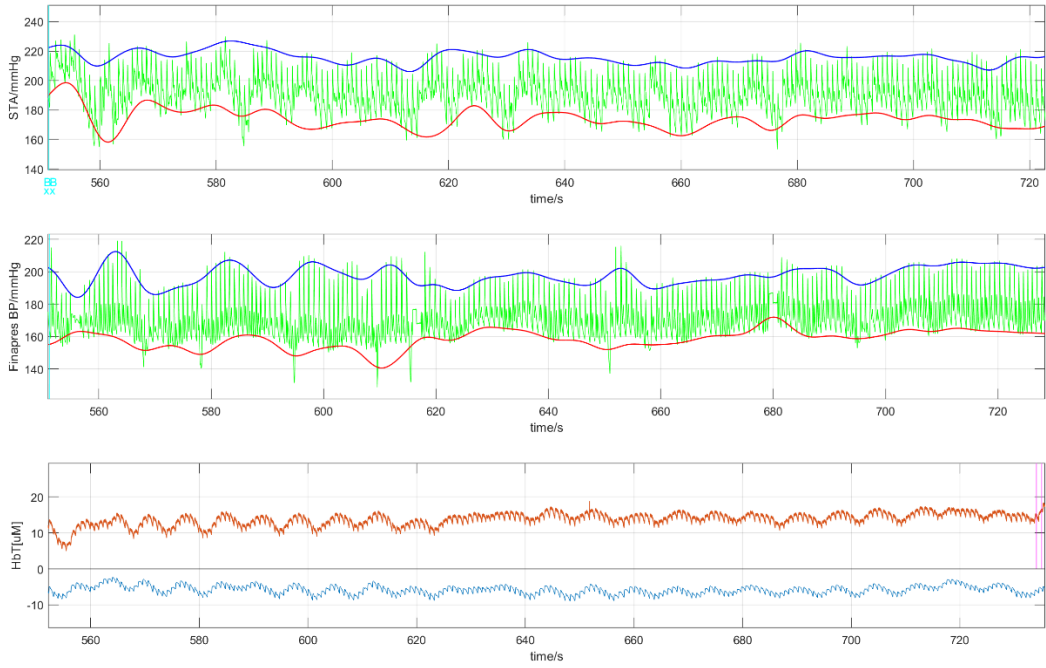


图 2-6 同一数据 S2 数据段

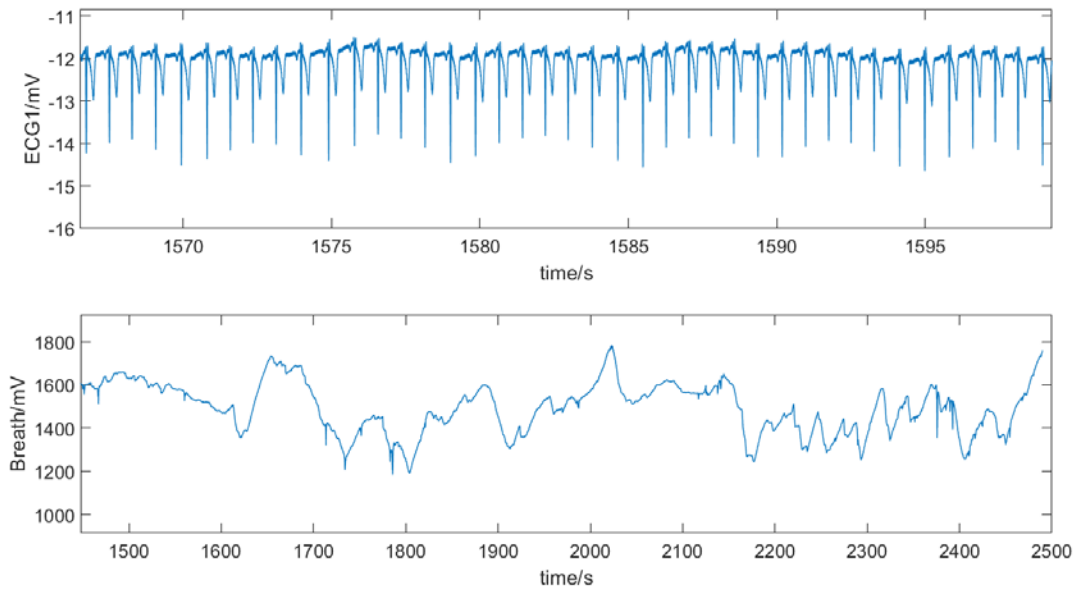


图 2-7 心电信号与呼吸波

## 2.2 脑血流自调节评估算法

将减去头皮干扰的脑血流信号标准归一化后得到CBFV的最终近似，标准归一化公式：

$$x^* = (x - \mu) / \delta \quad 2-10$$

其中  $\mu$  为样本均值， $\delta$  为样本标准差，标准归一化将数据集归一化为均值为0，方差为1的数据集。以S1阶段为例，血压平均压与脑血流信号的示例如图

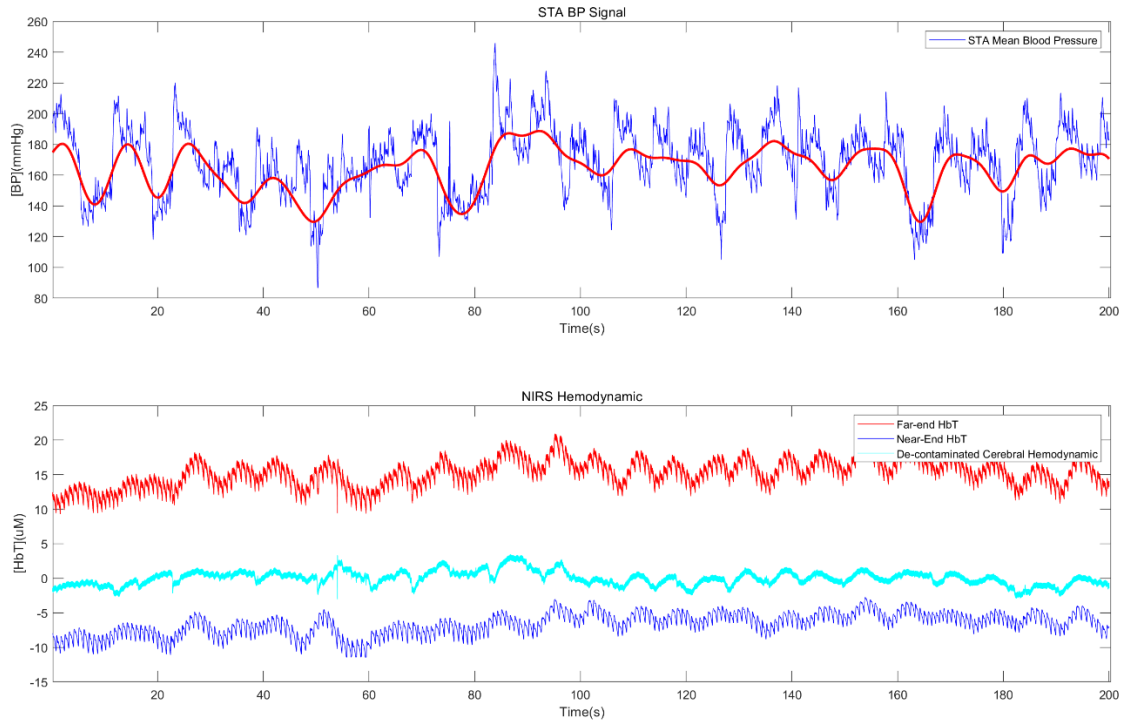


图 2-8 STA 平均压与 NIRS 血液动力学

STA与NIRS信号之间的相关性越高，表示血压对脑血流流速的影响越大<sup>[21]</sup>，意味着个体的脑血流调节能力越弱，相关性越低，或者负相关，或者脑血流相对于血压信号呈现出负相位<sup>[22]</sup>，意味着个体脑血流自调节的能力越强。

本文通过Matlab编程，实现了三种常用的信号相关性分析方法：相关系数法，传输函数法以及小波相干分析法。三种方法各自独立，但是本质上存在紧密的联系。本文从信号处理方法上对这三种相关信分析方法分别实现，分析同一套数据，时域相关系数分析法简单直观，可以用于脑血流调节的初步判断，一旦其结果呈现出较高的正相关值，则表示实验对象的脑血流调节能力受到损伤。但同时即使时域相关系数较低也不能证明实验体脑血流调节能力强，原因在传输函数分析法中做了说明，在引入传输函数分析后，可以同时从各个频率分量的相关性和相位差的角度观察血压和血流信号的关系，该方法作为评估静态CA的主要方法。而最后小波相干性分析法进一步引入时域信号的平稳性分析，可以表现瞬时的信号相干性大小，结果更为精细，作为作为评估动态CA的参考。

## 2.2.1 时域相关系数分析法

在统计学中，Pearson相关系数（PCC），也称作Pearson积矩相关系数（PPMCC），是表征双变量之间线性相关性的度量。根据柯西-施瓦兹不等式，PCC的范围应在-1到1之间，为1表示X和Y变量之间具有完全的线性相关性，0表示完全没有线性相关性，-1表示完全的负相关。PCC分析被广泛应用在科学数据的分析中。对于随机序列X, Y, PCC可由下式计算：

$$\rho_{X,Y} = cov(X,Y)/(\sigma_X\sigma_Y) \quad 2-11$$

调研发现，在较长时间尺度内CBFV与血压的波动或多或少存在相关性。在相关系数分析中我们使用Pearson相关系数。为全方位反映血压波动情况，我们同时使用收缩压，舒张压和平均压计算，得到的相关性指标分别记为Sx, Dx, 和Mx。第一步计算三道血压信号在每3秒周期上的平均。第二步我们使用20个连续的3秒周期平均来计算单个PCC（每分钟计算一个PCC）。最后我们对整个信号段上所有的PCC系数求平均，分别标记为Sx, Dx, Mx, 这三个系数表征了收缩压，舒张压和平均压与脑血流信号波动之间的相关程度。

以S1阶段为例，PCC计算结果如

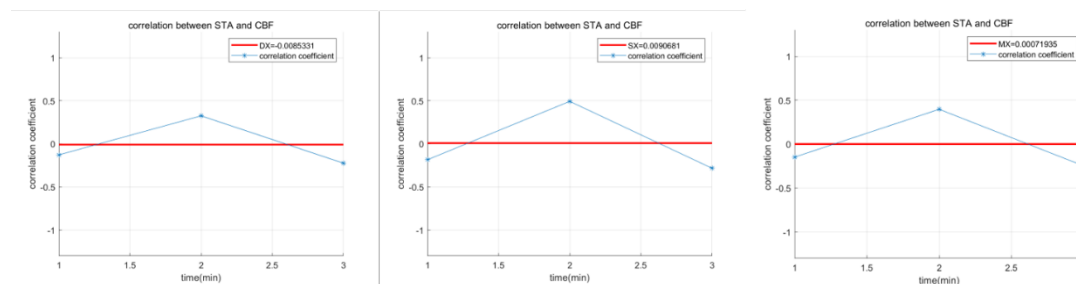


图 2-9 Dx、Sx、Mx 计算结果

为验证各算法的可靠度，我们首先使用仿真信号进行测试。仿真信号采用一个频率为0.25Hz的余弦波叠加高斯噪声来生成。

$$\mathbf{X} = 2\cos(2\pi f_0 t) + \sigma(0, 1) \quad 2-12$$

$$\mathbf{Y} = 2\cos(2\pi f_0 t + \varphi_0) + \sigma(0, 1) \quad 2-13$$

其中 $f_0 = 0.25$ ,  $\varphi_0 = \pi/2$ .  $t$ 为时间序列，假设采样频率为250Hz，时长为6分钟. 降采样到2Hz后使用本节描述方法，每分钟计算一个PCC后取平均。

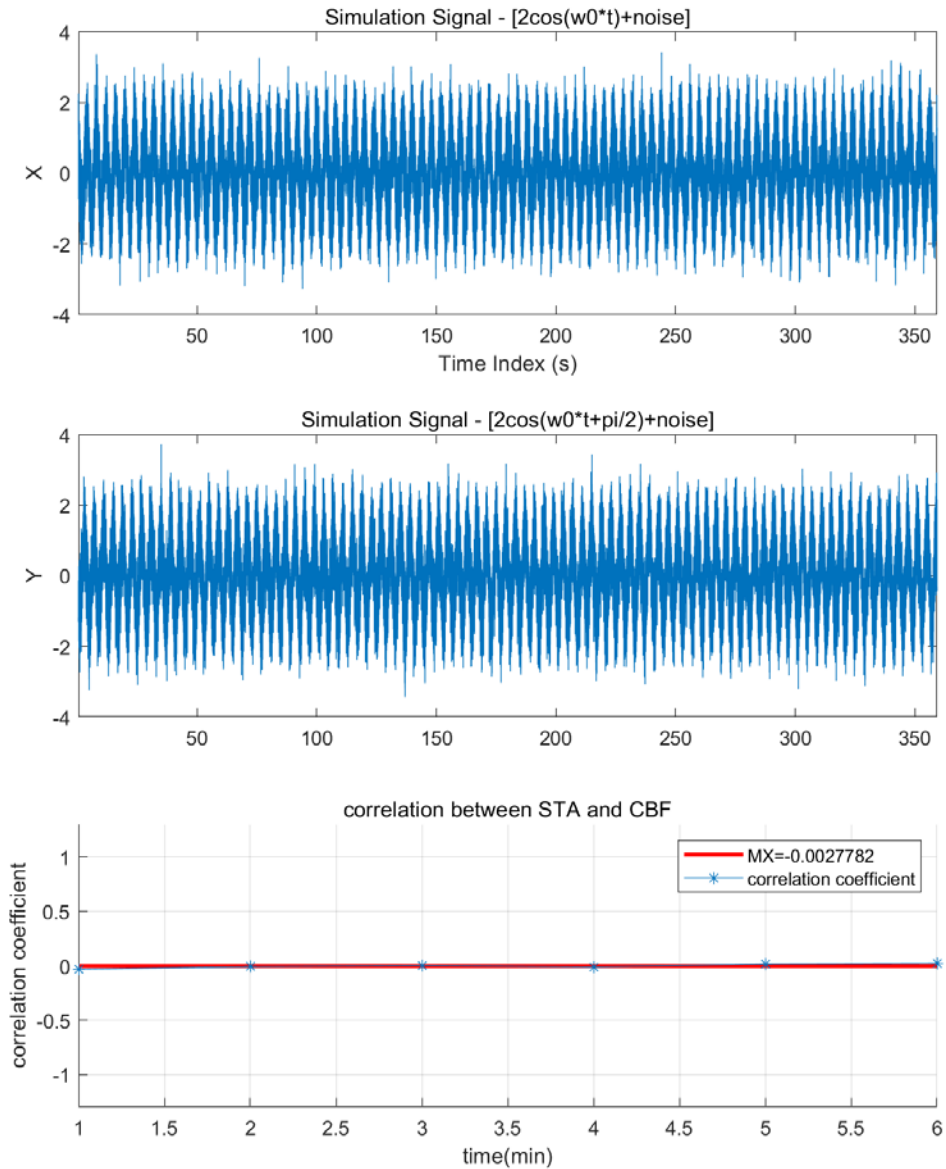


图 2-10 仿真信号和相关系数计算结果

当两道信号相关成分的相位差为0度时，计算结果会接近1，为 $-180^\circ$ 时接近-1。而为 $90^\circ$ 时，计算结果将会接近于0。这便是时域相关系数分析法的局限，当两道信号的相位差接近 $90^\circ$ 时，计算得到的相关系数会比较小，从而错误地将两道信号归为低相关性，而实际上两者之间存在相干关系。一般认为当相干性存在时，脑血流信号若对脑血压信号呈现出正的或接近0的相位差，那么实验者的脑血流调节能力也是正常的。

## 2.2.2 传输函数分析法

假设CA为一个线性系统，MAP是系统的输入，脑血流速度的各项参数为输出。线性系统的特征可以由传输函数来表征。

依据Reinhard方法<sup>[25]</sup>，从计算得到的MAP和HbT信号的全数据段离散傅里叶变换可以计算得到对应的周期图 $P_{ABP}(f)$ 和 $P_{CBFV}(f)$ 以及交叉周期图 $CP(f)$ ，MAP对应动脉血压ABP，HbT对应脑血流速度CBFV。对于一个长度为N的信号来说，对应周期图的频率分辨率为 $1/N$ 。对应的周期图用一个半长8点三角窗平滑滤波后得到对应的自相关功率谱估计 $S_{ABP}(f)$ ， $S_{CBFV}(f)$ 和交叉功率谱估计 $CS(f)$ 。

$$CS(f_i) = \sum_{j=-h}^h \omega_j CP(f_{i+j}), \quad \omega_j = \frac{1}{h} - \frac{|j|}{h^2}, \quad h = 8 \quad 2-14$$

对应的相位谱 $\varphi(f)$ 从交叉功率谱上得到：

$$CS(f) = |CS(f)| \exp(i\varphi(f)) \quad 2-15$$

相干谱的定义为归一化后的交叉功率谱：

$$Coh(f) = |CS(f)| / (S_{ABP}(f)S_{CBFV}(f))^{1/2} \quad 2-16$$

根据Ran方法<sup>[26]</sup>，自功率谱密度由式2-17计算：

$$F_{x \text{ or } y}(f) = \frac{1}{8} \sum FFT(x \text{ or } y_{seg}) \quad 2-18$$

$$PSD_{xx \text{ or } yy}(f) = F_{x \text{ or } y}^*(f)F_{x \text{ or } y}(f) / f_{x \text{ or } y} \quad 2-19$$

整个信号数据被分成8段，每段之间有50%的重叠。在每段数据上加Hanning窗减轻频谱泄露。然后将8段数据的快速傅里叶变换求平均，得到傅里叶频谱。然后求复数谱的模值，并通过采样频率归一化得到信号的自功率谱密度。

交叉功率谱密度通过下式计算得到：

$$CSD_{xy}(f) = F_x^*(f)F_y(f) / f_s \quad 2-20$$

传输函数：

$$H(f) = CSD_{xy}(f) / PSD_{xx} \quad 2-21$$

相干谱：

$$Coh(f) = |CSD_{xy}(f)|^2 / [PSD_{xx}PSD_{yy}] \quad 2-22$$

相位谱：

$$\varphi(f) = \arctan \frac{H_I(f)}{H_R(f)}$$

在任何频率位置上的相干性值都是0到1之间的实数，相干谱上0表示完全没有线性关系，1表示在给定频率上两信号呈完美的线性关系。在加上了式2-12的平滑滤波之后，如果相干值大于0.49，我们就认为两信号相干性是显著的（大于95%置信区间）。如果相干性接近于0，那么相位谱不能用于分析，因为当两信号相干接近于0时，理论上相位谱的值应呈现在 $\pm 180^\circ$ 之间的随机分布。

在评估脑血流调节能力时，我们最关心小于0.5Hz区间。分别考虑低频区间（LF, 0.06到0.12Hz）和低频区间（HF, 0.20到0.30Hz），低频区间是阻力呼吸的中心频率区间，高频区间是人体自发性血压波动的区间。

下图展示了使用传输函数法分析2.2.1中提到的仿真信号的结果。

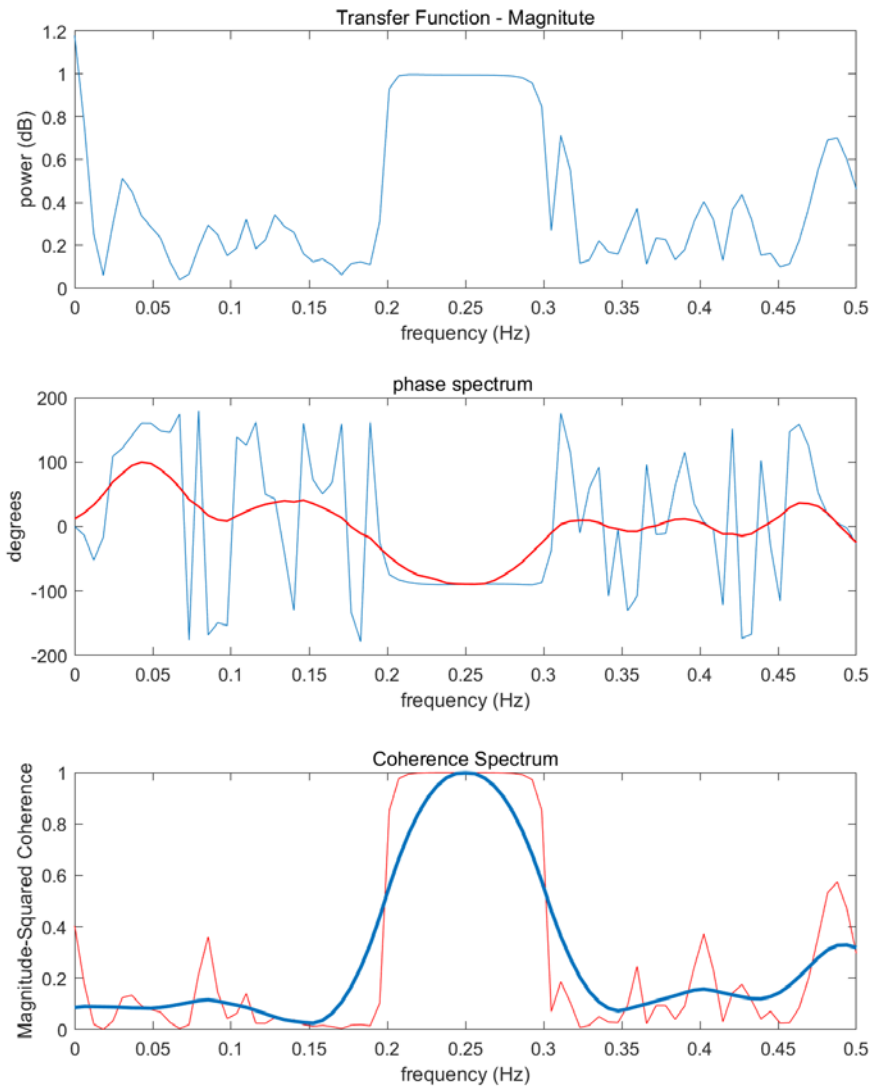


图 2-11 传输函数法分析仿真信号



相位图中红线和相干谱中蓝线表示通过8-8点三角窗滤波后的结果。可见，在两信号中心频率0.25Hz附近，两者有着接近于1的相干值，对应相位差为-90°，表示Y相对于X滞后四分之一周期。

### 2.2.3 小波相干分析法

小波相干分析法基于连续时间的小波变化（CWT），CWT通过将时间序列与拉伸缩放后的基波 $\psi_0$ 迭代卷积将时间序列展开到时频域。长度为N，采样间隔为 $\Delta t$ 的连续时间序列 $x(n)$ 的连续时间小波变化定义为：

$$W^X(n, s) = \sqrt{\frac{\Delta t}{s}} \sum_{n'-n}^{N-n} x(n')_0^* \left[ (n' - n) \left( \frac{\Delta t}{s} \right) \right] \quad 2-24$$

式中 $n$ 为时间系数， $s$ 表示与频率成反比的时域缩放系数。

与傅里叶变换类比， $x(n)$ 的小波功率谱可以被定义为 $x(n)$ 自相关函数的小波变换（维纳-辛钦定理），可以由下式计算：

$$W^{XX}(n, s) = W^X(n, s)W^{X*}(n, s) \quad 2-25$$

小波自相关功率谱 $W^{XX}(n, s)$ 是一个实数谱，描述时域信号 $x(n)$ 的时频域功率密度分布。

类似的， $x(n)$ 和 $y(n)$ 的小波交叉相关功率谱定义为：

$$W^{XY}(n, s) = W^X(n, s)W^{Y*}(n, s) \quad 2-26$$

取模， $|W^{XY}(n, s)|$ 表示 $x(n)$ 和 $y(n)$ 相干的功率密度分布。它们的相对相位差表示为：

$$\Delta\varphi(n, s) = \tan^{-1} \left\{ \frac{\text{Im}[W^{XY}(n, s)]}{\text{Re}[W^{XY}(n, s)]} \right\} \quad 2-27$$

类似于基于傅里叶变化的传输方程，小波传输方程定义为：

$$H(n, s) = \frac{S[S^{-1}W^{XY}(n, s)]}{S[S^{-1}W^{XX}(n, s)]} \quad 2-28$$

$S$ 代表时频域的平滑算子，平滑运算对于去除小波功率谱的奇点非常重要。<sup>[27]</sup>它可以通过基于权重的滑动平均来计算。传输函数的模 $|H(n, s)|$ 代表 $x(n)$ 和 $y(n)$ 之间的相对增益，传输函数的复角代表 $x(n)$ 和 $y(n)$ 之间的相位关系。

类似于傅里叶变换的相干谱，小波交叉相干谱（平方）<sup>[27]</sup>定义为：

$$R^2(n, s) = \frac{|S[S^{-1}W^{XY}(n, s)]|^2}{S[S^{-1}|W^X(n, s)|^2 S^{-1}|W^Y(n, s)|^2]} \quad 2-29$$

我们使用仿真信号来测试小波相关算法，X和Y信号分别又6段长度为1分钟，采样频率250Hz的信号拼接而成，每段的表达式见表 2-2

表 2-2 小波分析用仿真信号

X	Y
$\sigma(0,1)$	$\sigma(0,1)$
$2\cos(2\pi f_0 t) + \sigma(0,1)$	$2\cos(2\pi f_0 t + \pi) + \sigma(0,1)$
$2\cos(2\pi f_0 t) + \sigma(0,1)$	$2\cos(2\pi f_0 t + \pi/2) + \sigma(0,1)$
$2\cos(2\pi f_0 t) + \sigma(0,1)$	$2\cos(2\pi f_0 t) + \sigma(0,1)$
$0.5\cos(2\pi f_0 t) + 2.5\sigma(0,1)$	$0.5\cos(2\pi f_0 t) + 2.5\sigma(0,1)$
$\sigma(0,1)$	$\sigma(0,1)$

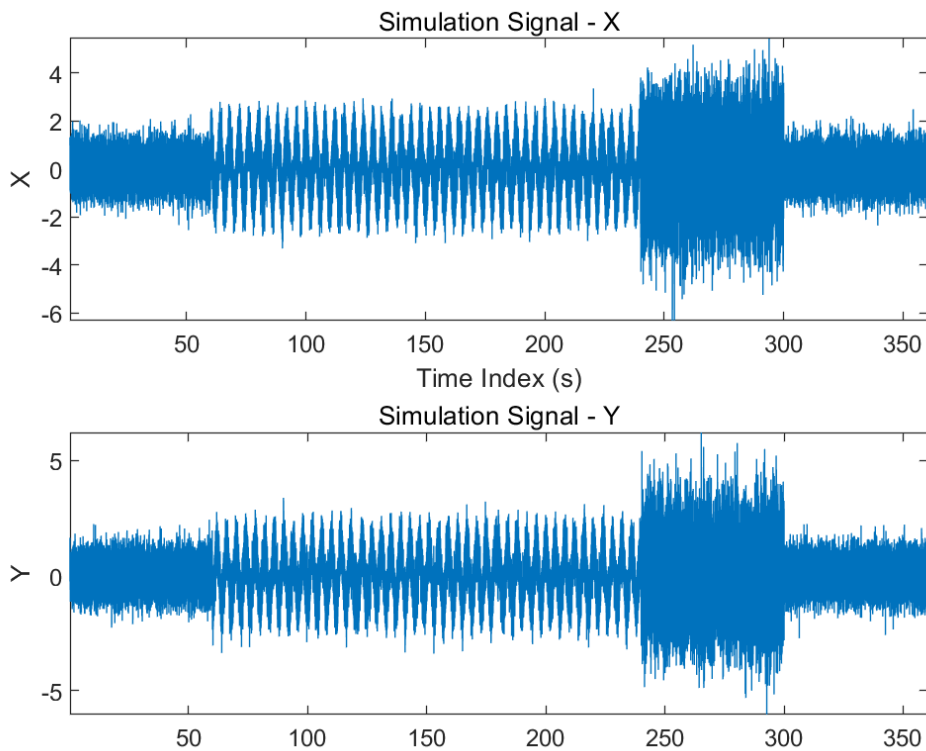


图 2-12 小波分析用仿真信号

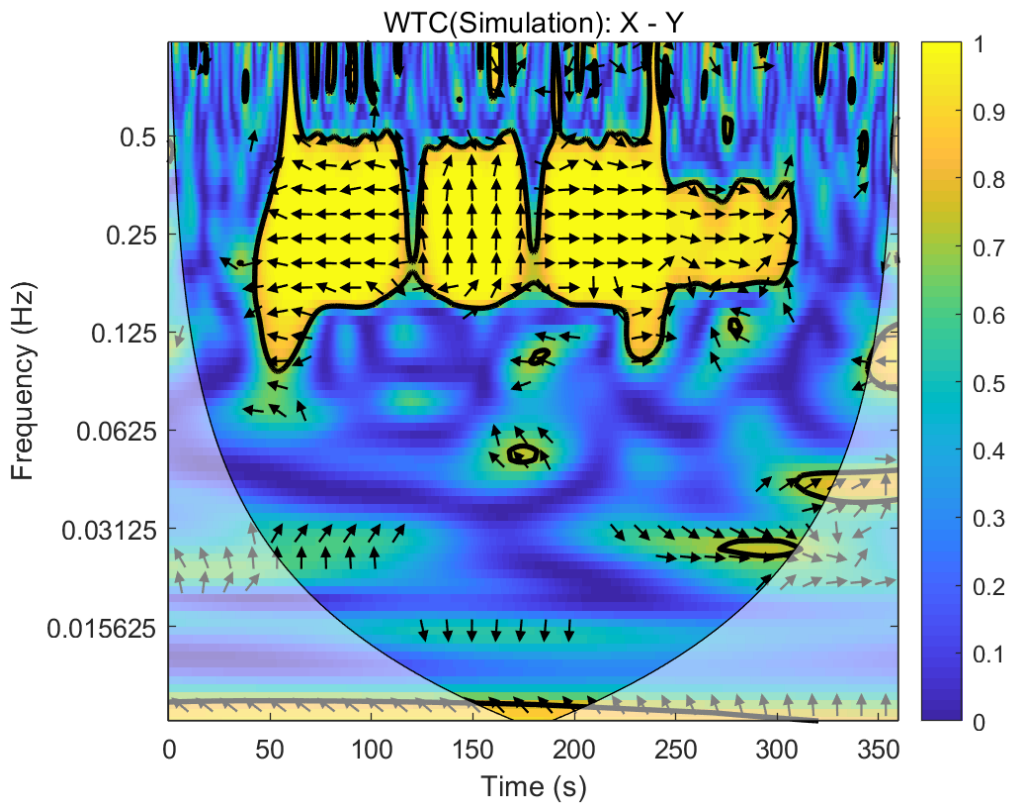


图 2-13 仿真信号小波相干分析结果

小波相干可以直观地看出两信号在全时频域上的相干值和相位关系。如图 2-14，第一分钟和最后一分钟由于两道信号完全是随机噪声，相干谱呈现出低相干或完全不相干。第 2、3、4 分钟两道信号中相干分量占主导，可以在图上看到在 0.25Hz 中心频率附近呈现出高相干性，Y 与 X 的相位差分别为  $180^\circ$ ， $90^\circ$ ， $0^\circ$ 。第 5 分钟，噪声权重增大到相干分量的 5 倍，可以看到相干频率域（大于 0.8 的区域）被挤压，并且在时间上也呈现出不稳定性，相位差开始出现抖动。

小波相干分析可以作为传输函数法得出结论的补充，验证信号在时域上的稳定性，增强脑血流自调节评估结论的置信度。

## 2.3 实验数据分析

### 【时域相关系数分析】

受试者为 22 周岁正常男性，统计实验数据的  $D_x/S_x/M_x$  系数：

表 2-3 S1-S5 对应  $D_x/S_x/M_x$  系数

	$D_x$	$S_x$	$M_x$
S1 ( $0^\circ$ )	-0.0085331	-0.0090681	0.00071935

S2 (-10°)	-0.29114	-0.17628	-0.29333
S3 (0°)	-0.32993	0.44616	-0.0014911
S4 (10°)	-0.15651	-0.21042	-0.17705
S5 (0°)	-0.13909	-0.026901	-0.1227

实验发现，Dx与Mx系数存在明确的双边关系，而Sx则与Dx、Mx缺少直接的联系。另外，Reinhard等的研究<sup>[24]</sup>发现，就组间差异而言，自调节系数Mx和Dx已经被证明比Sx更为有用，Mx系数不同组之间分化程度叫小，结果较为稳定，Dx也由相似的规律。目前普遍接受使用Mx系数来反映CA能力，对于正常的CA Mx将倾向于接近于零，但是如果CA受损则将朝向Mx=1.0增加，从而反映CBFV对BP的依赖性。一般来说，Mx指数低于0.4都被视为正常。

只考虑Mx系数，在S1，S2阶段接近于0，在S2，S4阶段分别为-0.29和-0.18，其中的变化反映了重力的影响，负的Mx系数被理解为脑血流对于血压波动的正向补偿。在从10°回归0°后，Mx系数依然保持一个较小的负值-0.12，猜测原因可能式人体在从正重力回复到无重力时脑血流调节依然存在惯性，或者是由于受试者疲劳导致。

#### 【传输函数分析】

首先检查S1阶段，虽然S1的Mx系数接近0，但是我们发现发现在0.15Hz附近相干谱上有一个峰值，说明脑血流有随着血压波动的趋势。在相干值大于0.4时，表明相干具有显著性，此时对应相位谱上的值有意义，此峰对应相位差约为 $[-123^\circ \sim -34^\circ]$ ，表明此时受试者的脑血流调节作用是被削弱的。

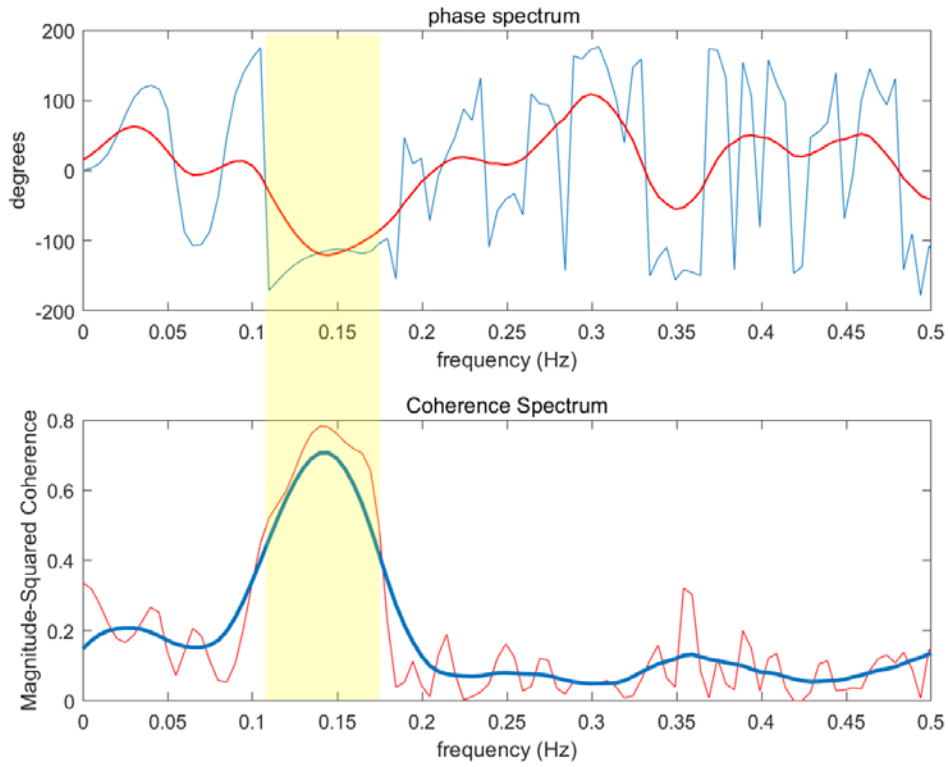


图 2-15 S1 段相干大于 0.4 区间

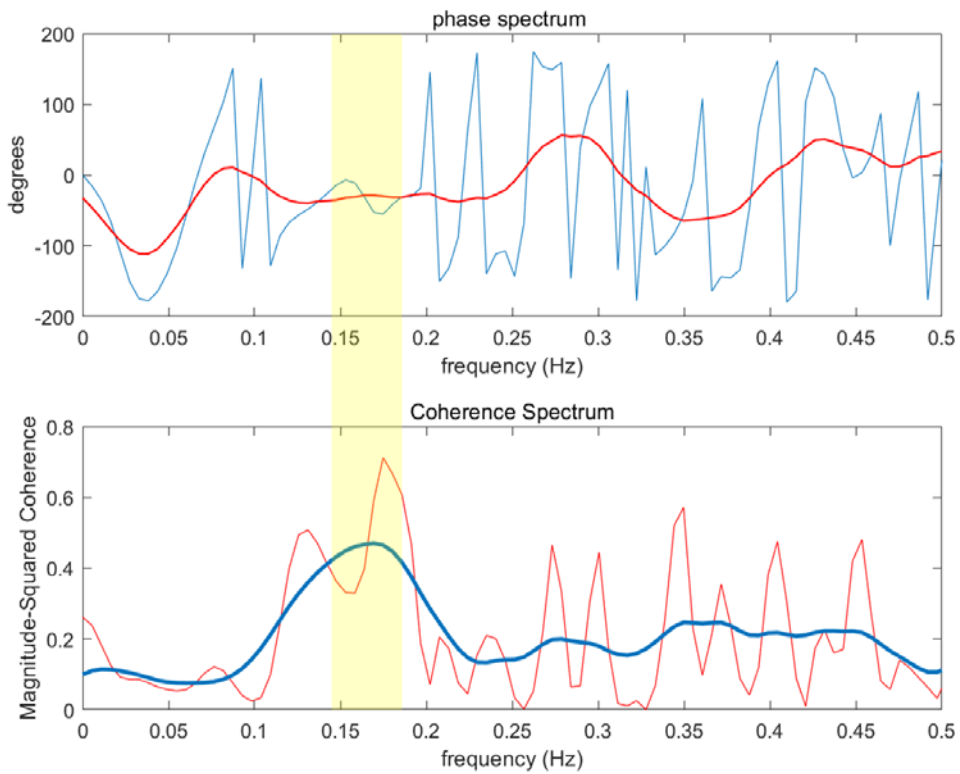


图 2-16 S2 段相干大于 0.4 的区间

类似的，图 5-5 中展示的 S2 区间传输函数分析结果中同样在 0.15 Hz 上有一个峰，峰值的高度相比 S1 有所下降。在 S2 阶段，倾斜床角度为 -10 度，模拟了负加

速度环境。在这种情况下，由于血液受到重力作用，从心脏泵入大脑的血流会相应增加，但由于CA的作用，此时脑部毛细血管呈现收缩的趋势。对比S1和S2，可以看出0.15Hz附近的相干峰明显下降，大于0.4的相干显著性区间变窄，同时相位差向0靠近。这反映了负重力对于脑血流自调节的刺激作用，由于人体的这一保护机制，是的人体在承受负加速度时，大脑功能保持正常。

在S3、S4、S5区间上，总体信号相干性都没有超过0.4，体现了这些阶段完全的CA作用。对比S1，S3，S5，三个阶段倾斜床都处于0°位置，但信号相干性平均值依次下降，这体现了静态CA的作用，人体逐渐适应有节律的血压波动。

另一点值得注意的是，在S4阶段的0.25Hz到0.3Hz频段的增益谱上存在一个高峰，这里反映了人体在正重力状态下，脑血压和脑血流存在自发波动<sup>[23]</sup>。在线性假设下，两者虽然没有相干性，但存在幅值大小相似的自发波动。

#### 【小波相干分析】

小波相干等价于将频域相干谱和相位谱在时域上展开，可以在时间轴上直观地看相干和相位情况。事实上，不同的频率区间对应不同的生理活动区间。

表 2-3 D 【Hb02】波动频率区间和生理来源<sup>[28]</sup>

频率 (Hz)	生理来源
0.6 - 2	心脏活动
0.15 - 0.6	呼吸
0.05 - 0.15	肌源性活动
0.02 - 0.05	神经源性活动
0.0095 - 0.02	内皮代谢活动
0.005 - 0.0095	内皮活动

小波相干上1的位置意味着该位置瞬时的线性关系，接近0的点意味着在该位置两信号瞬时缺乏关联。

观察图 5-109发现，在0.15Hz附近从60s开始有一长条的高相干区间，而这一结果与传输函数分析得到的相干谱上看到的情况是一致的，都体现了阻力呼吸造成的血压变化对脑血流波动的影响，还可以看出在相干区间上，总体呈现出接近-90°的相位差。不同的是，使用小波方法还可以看出在60s之前还有两段时间中相干值非常小，原因尚不清楚，可能由实验阶段的外界干扰有关。

对比图 5-12发现，相干区域在时间和频率上的占有区域都有变小，这与传输函数分析中得出的关于重力和人体适应性的影响的结论是一致的，我们还能清晰地看出脑血流调节在时间上的调制作用。

在S3, S4, S5上, 0.15Hz区间的相干性被逐渐消除。但同时0.07Hz左右逐渐出现局部的高相干性, 这是在传输函数分析中没有体现的。猜测可能的原因是由于长时间阻力呼吸后, 肌肉群产生疲劳, 由肌源性活动造成的脑血流调节能力瞬时受阻。

具体对数据的理解需要在更深入的生理学背景下探讨, 本研究给出的数据分析结果都会对未来研究提供参考。

### 3 散射光学血管成像

#### 3.1 近红外光学成像原理概述

散射光学成像 (diffuse optical topographic and tomographic, DOT) 是一种非侵入式的医学成像方法, 他通过非侵入性方法, 利用“内在”的光学信号 (即在不引入外部造影剂的情况下观察到的信号) 来研究人体组织的成像特性<sup>[29]</sup>。人体组织相对于光是很好得散射介质, 使用宽照射域得光源和CCD相机可以测量通过介质散射吸收后的光子响应的空间分布, 时域分辨率由相机特性决定, 空间分辨率和动态范围由照射光强和相机参数共同决定。

我们知道, 人眼的光谱响应在390nm到700nm之间, 故红外光波段对人眼不可见, 但CCD相机的光谱响应可以达到更宽的宽度, 在700nm以上仍能保持较高的响应。所以可以捕捉到对人眼不可见的光线。

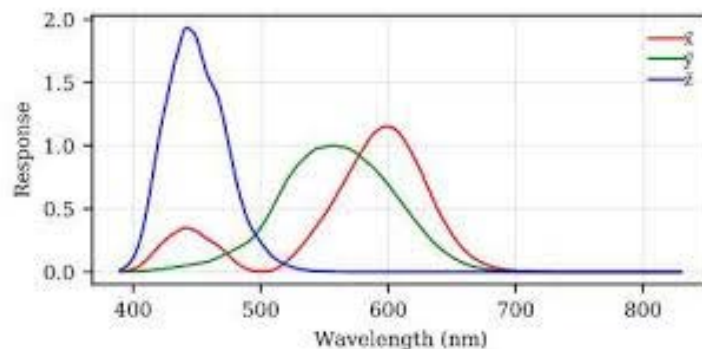


图 3-1 人眼对于红蓝绿光的响应

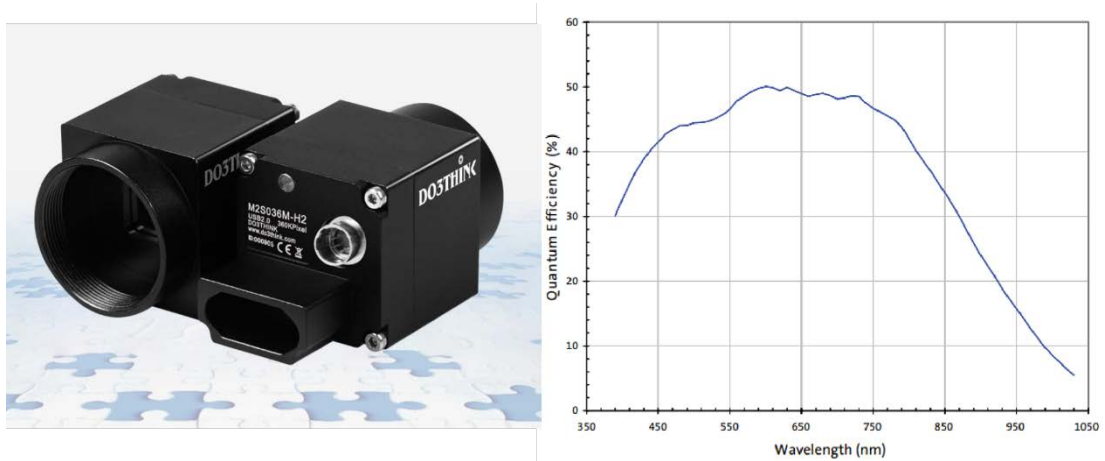


图 3-2 度申工业相机 M2S(T)036M-H2 光谱响应<sup>[30]</sup>

从图 2-4上可以看出，从600nm到795nm波段，无氧血吸收系数都远高于水和有氧血，在795nm之后，无氧血和有氧血的吸收系数曲线出现交叉。为了同时看到静脉与动脉，我们选用830nm激光器作为光源。

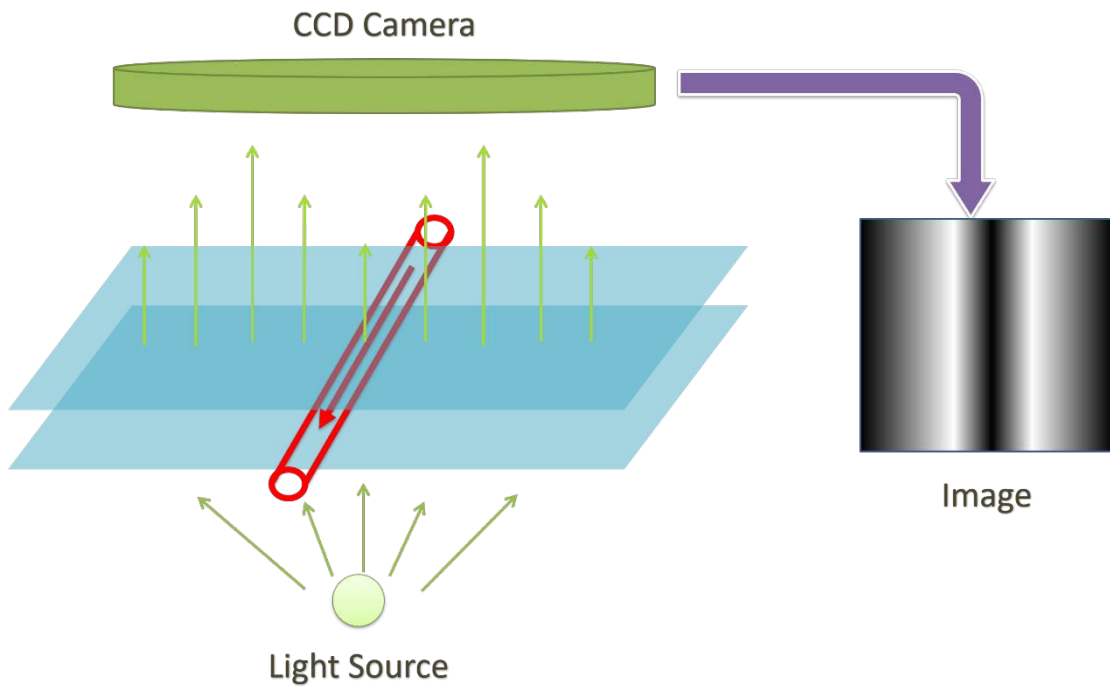


图 3-3 血管成像原理性示意

### 3.2 基于图像后处理的血管线性结构增强

利用Hessian矩阵的线性结构增强方法有Frangi等人提出，被称作Frangi-Hessian血管滤波器<sup>[31]</sup>。在这里利用Frangi滤波的二维方法。



第一步求解Hessian矩阵：

Hessian矩阵由双变量函数的二阶偏导组成

$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} I_{xx} & I_{xy} \\ I_{yx} & I_{yy} \end{bmatrix} \quad 3-1$$

由于二阶偏导对于噪声敏感，需要首先对图像进行平滑处理，假设平滑后的图像为 $I$ 。 $I_{xx}$ ， $I_{xy}$ ， $I_{yx}$ ， $I_{yy}$ 分别由卷积核 $G_{xx}$ ， $G_{xy}$ ， $G_{yx}$ ， $G_{yy}$ 卷积 $I$ 得到。

$$\begin{aligned} G_{xx} &= \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 1 & -2 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, & G_{xy} &= \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 1 & -2 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}, \\ G_{yx} &= \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & -2 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, & G_{yy} &= \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & -2 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \end{aligned} \quad 3-2$$

第二步求解Hessian矩阵的两个特征值：

$$|\lambda \mathbf{E} - \mathbf{H}| = 0 \quad 3-3$$

解的 $\lambda_1$ ， $\lambda_2$ ，其中 $\lambda_1 \leq \lambda_2$ 。他们分别代表某点处图形曲率的大小和方向。此时构建两个变量

$$R_b = \lambda_1 / \lambda_2, \quad S = \sqrt{R_b^2 - \lambda_2^2} \quad 3-4$$

再根据 $R_b$ 和 $S$ 构建响应函数

$$\delta_0(s) = \begin{cases} 0, & \text{if } \lambda_2 > 0 \\ \mathbf{A} * \mathbf{B} = \exp\left(-\frac{R_b^2}{2\beta^2}\right) \left(1 - \exp\left(-\frac{s^2}{2c^2}\right)\right) \end{cases} \quad 3-5$$

第三步，我们根据像素的特征大致将他们分成三类：

- 1) 背景——灰度分布均匀，任意方向曲率较小
- 2) 孤立点、转折点——任意方向曲率大
- 3) 血管——径向 $\lambda_2$ 曲率较大，轴向 $\lambda_1$ 曲率较小

表 3-1 Frangi 滤波像素分割参数

	背景	孤立点	血管
$\lambda_1$ 和 $\lambda_2$	$\lambda_1$ 小 $\lambda_2$ 小	$\lambda_1$ 小 $\lambda_2$ 小	$\lambda_1$ 小 $\lambda_2$ 小
A 和 B 的绝对值	A 随机； B 较小	A 接近 0； B 较大	A 接近 1； B 较大

$\beta$  用于调节对块状和条状区域的敏感程度，其值越大越敏感，但是增大 $\beta$ 同时也会减弱对于孤立区域的抑制作用，而减小 $\beta$ 在增强对孤立区域抑制作用的同时容易引起对血管弯曲处的抑制。

c用于调节图像的整体平滑程度，c较大时，S的变化权重变低，图像变得平滑。C很小时，S的变化被放大，最终图像波动也会变大。

Frangi滤波器在卷积尺度和血管直径最接近的时候表现最好，由于图像中往往存在各种直径的血管，一般的做法是从1开始迭代，增加卷积核尺度，对得到的多幅图像做融合得到最终包含各个尺度血管的结果。

手部血管增强结果：

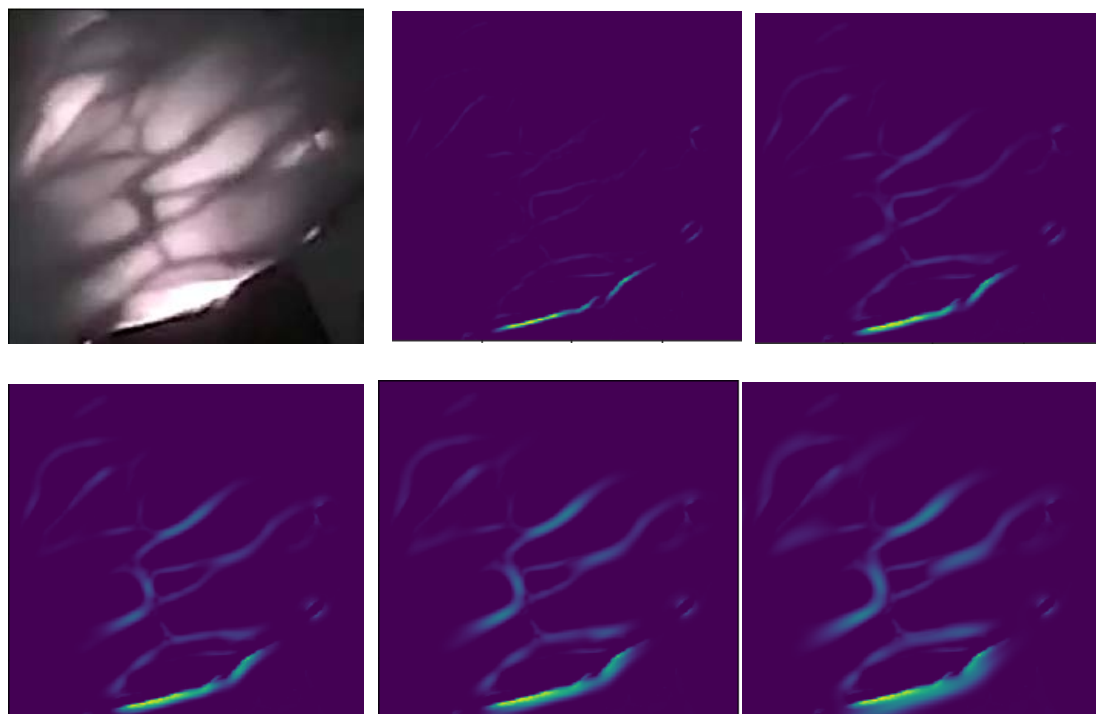


图 3-4 原图-Frangi 滤波 Sigma=3、5、7、9、11

### 3.3 主流血管增强算法对比



图 3-5 原图、Boguslaw Obara<sup>[32]</sup>、Frangi Filtering [Sigma=1~10, Beta=4 ]

### 3.4 区分动脉与静脉血

#### 3.4.1 基于光吸收谱的帧间差分技术

再次关注图 2-4，在690nm位置无氧血吸收峰高于有氧血，而在830nm位置，无氧血高于有氧血。如果完全在同一位置分别使用690nm核830nm光源进行照射，成像结果中应同时都包含有氧血和无氧血的响应。此时，结合相机光谱响应，对双波长成的图像帧分别乘上一个系数相加，在这两个系数选取合理的条件下，假设没有背景光干扰，应该会存在某个时刻，我们可以调制出图像中只含有氧血，而完全抑制无氧血。

$$I_{m_{HbO_2}} = c_1 * I_{m_{690}} + c_2 * I_{m_{830}} \quad 3-6$$

但是关于这两个系数的选取需要一定的光学背景的计算，目前只能确定大致区间，实际应用中受到光场分布，外界干扰，抖动的影响，很难得到的稳定的结果。我于是编写了实时显示的程序，能够在应用时根据具体情况，调制这两个系数。

##### 【帧间差分系统的搭建】

首先使用相机的外部外部触发电路，用arduino产生三录同步的数字信号，驱动激光器驱动电路和相机，相机配置为上升沿触发。双波长激光器交替闪烁。

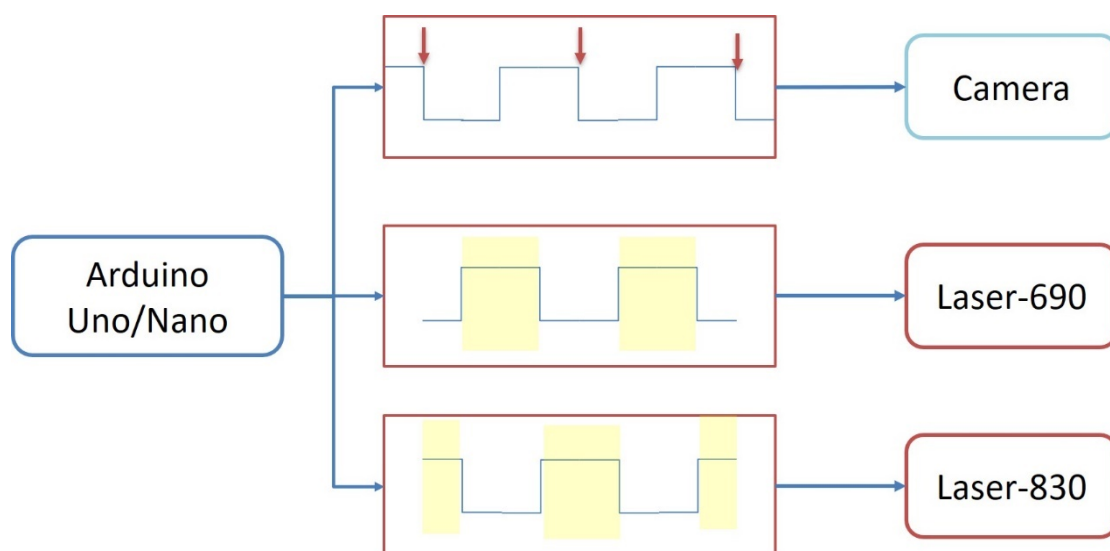


图 3-6 帧间差分系统框图

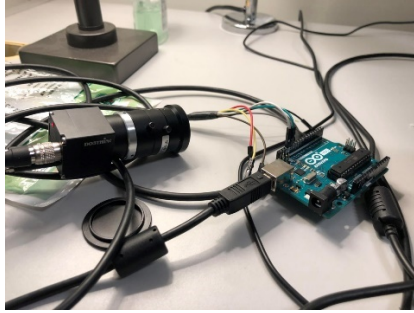


图 3-7 相机链接 Arduino

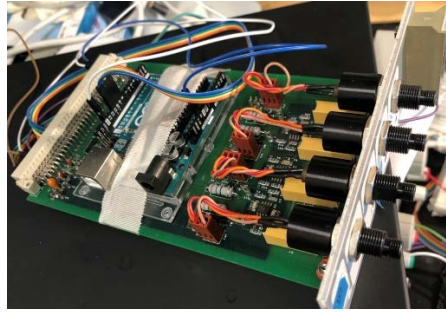


图 3-8 CW5 双波长驱动板



图 3-9 自制整合系统

### 3.4.2 基于浅表动脉的搏动

另一区分动脉与静脉的方法十分直觉，动脉存在会自发搏动的特性，而静脉始终保持静止。

对于原始数据（视频），考虑图3-9中红标位置我们认为存在颞浅动脉的位置，记录该点灰度值相对比准取对数后随时间变化的波动。

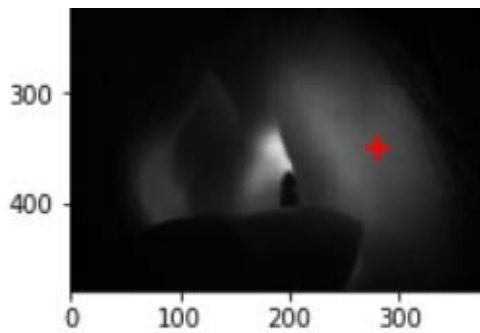


图 3-10 猜想 STA 位置

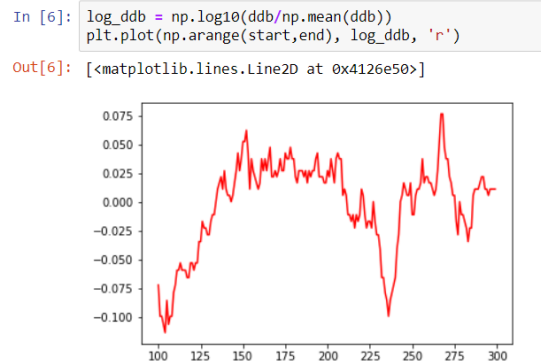


图 3-11 同一位置灰度随时间波动

可以看出除了整体性的波动之外，曲线中存在局部周期性尖峰，这反映了波动动脉对于广场分布的的周期性影响，虽然肉眼很难看出，但我们可以通过有无这种特性来判别动脉与静脉。

结合3.3.1中提到的帧间差分方法，再通过肉眼判断有无波动，我们可以有效对颞浅动脉进行定位，为实时视频数据的截图，图中黑色斑块位置在实验室处在有节律跳动中，我们判断它就是STA。



图 3-12 搏动中的颞浅动脉

### 3.5 可视化-MFC 应用搭建

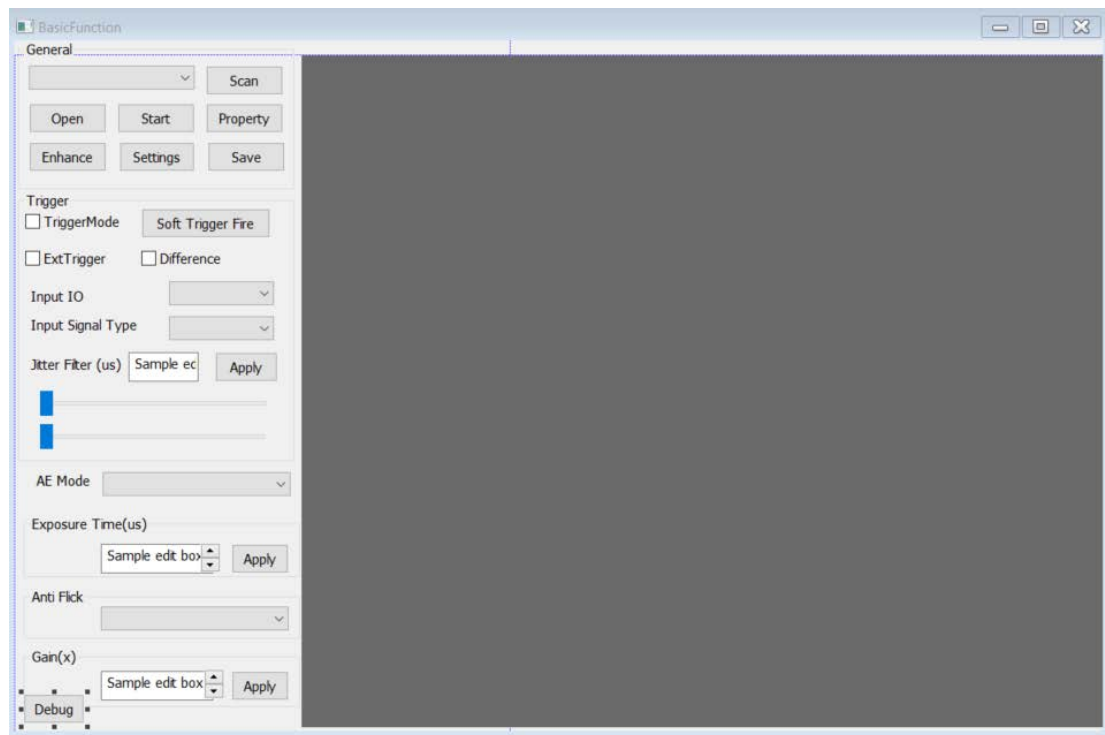


图 3-13 DVP Vessel Finder V1.0 界面

DVP Vessel Finder V1.0使用度申科技提供的相机API编程，集成了相机视频流显示，动态直方图均衡（CLAHE算法），Frangi滤波器增强等图像后处理方法。调用多线程的视频流传输和显示，可以实时显示，实时观察增强结果，随时切换外部和内部触发方式，可以选择配置输入输出和电平触发方式，可以利用滑块调整帧间差分所使用的系数。可以配置自动曝光方式，配置防抖动滤

波器的时间窗宽度，手动曝光模式下配置曝光时间长度，配置工频陷波器频率，配置单帧图像增益。

所有实验结果均使用DVP Vessel Finder V1.0记录。

### 3.6 成果展示

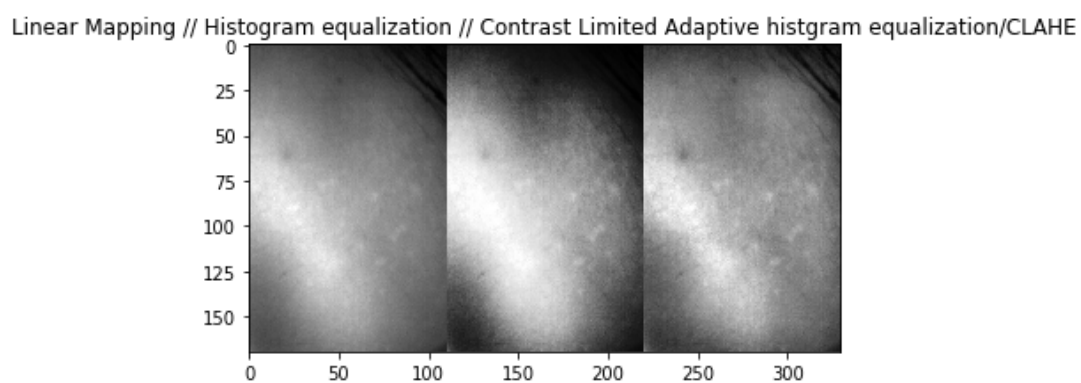


图 3-14 线性均衡/直方图均衡/CLAHE

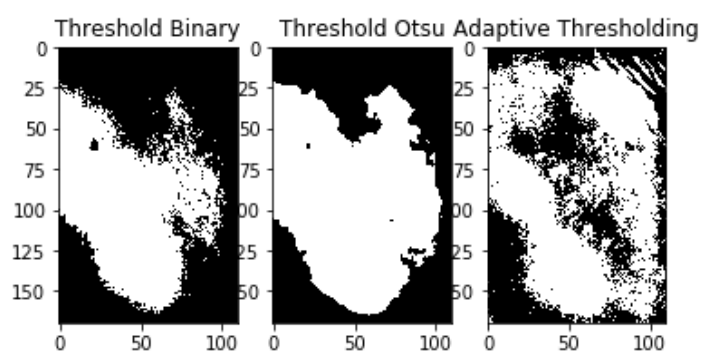


图 3-15 二值分割/Otsu分割/自适应分割

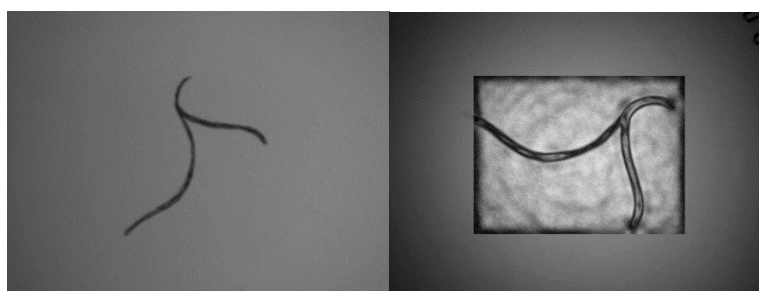


图 3-16 Frangi 血管滤波仿真

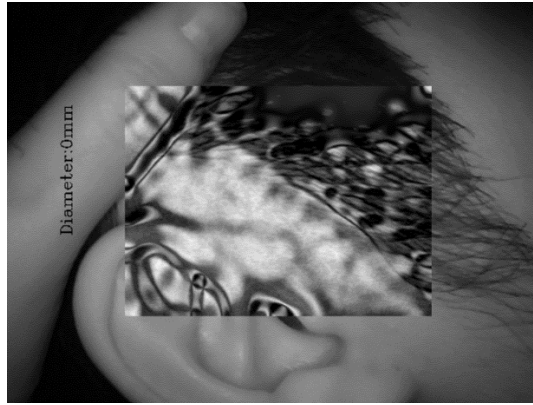


图 3-17 人体实验

## 4 结论与展望

### 4.1 结论

本文基于NSGBME实验室原生技术，开展了两方面研究：

第一部分基于STA血压和由NIRS计算得到的CBFV信号，运用三种分析方法，导出信号的相关性，用于量化评估个体脑血流调节能力。

正常人脑血流受到脑血流自调节的影响，与血压信号整体上呈现出低的相关性。但是在高频大幅度的血压波动刚刚被引入时，在波动频率附近依然会看到脑血流对血压呈现出高的相干性，并且血压变化滞后于脑血流变化，表现出因果的特性。但这种相干性会随着时间的推进逐渐减弱，负重力的刺激也能激发出人体潜在的CA调制，缩小相位差。

从分析方法上，相关系数分析作为原始，初步的指标，可以用于对个体的CA评估进行初步划分；传输函数法作为主要参考，在相干频谱上低于0.4的区域都判定为CA有效作用域，高于0.4的部分若对应平均相位为正或接近0，也是CA有效作用域，若平均相位为负，则判定为个体CA受到阻碍；小波相干法作为传输函数法的补充，从时间轴上可以观察整个实验区间个体脑血流调节的动态变化情况。

第二部分基于近红外散射光学成像，研究对人体浅表血管进行成像。探索了基于单帧图像后处理的图像处理算法，探索了基于帧间差分的动态动脉血增强。并将成果整合在windows平台下MFC应用中，为后续科研工作提供基础。

## 4.2 本设计的局限与展望

脑血流自调节评估方面：

- 1) 由于STA血压监测技术还在不断改进中，目前无法做到每次实验结果的MAD都小于7。由于实验过程复杂，实验条件要求苛刻，我们很难得到理想的信号。故本研究基于少量实验数据得到的结论的可靠性有待推敲。
- 2) 目前本研究已经通过NIH (National Institute of Health) 的项目申报，研究脑血流自调节与阿尔茨海默综合症之间的联系。但是有关人体实验的许可还没有发放，故我们无法采集患有神经血管疾病，CA能力受损的患者的实验数据，只能在实验室老师同学（正常人）身上做实验。所以结论有一定局限性。未来可以通过更深入的人体实验来进一步探索CA的机制。

散射光学血管成像方面：

- 1) 目前基于图像后处理的血管增强算法已经较为完善，可以应用在诸如医疗穿刺或是STA血管定位等应用上。但是虽然理论上可行，基于帧间差分方法依然很难获得理想的图像，即两个参数的确定非常困难，且即使找到合适的组合，稍微移动镜头就不再有效。
- 2) 在提取血管时，我们无法区分血管与其他线性结构，比如耳廓。目前任何后处理算法都无法解决这个问题。我们希望帧间差分方法能完全去除除了血管结构之外的干扰。
- 3) 目前1.0版本软件无法存取视频流，出于后续数据采集需求，未来若有进一步探索光谱成像方法的需求，必须要实现该功能



## 5 附录

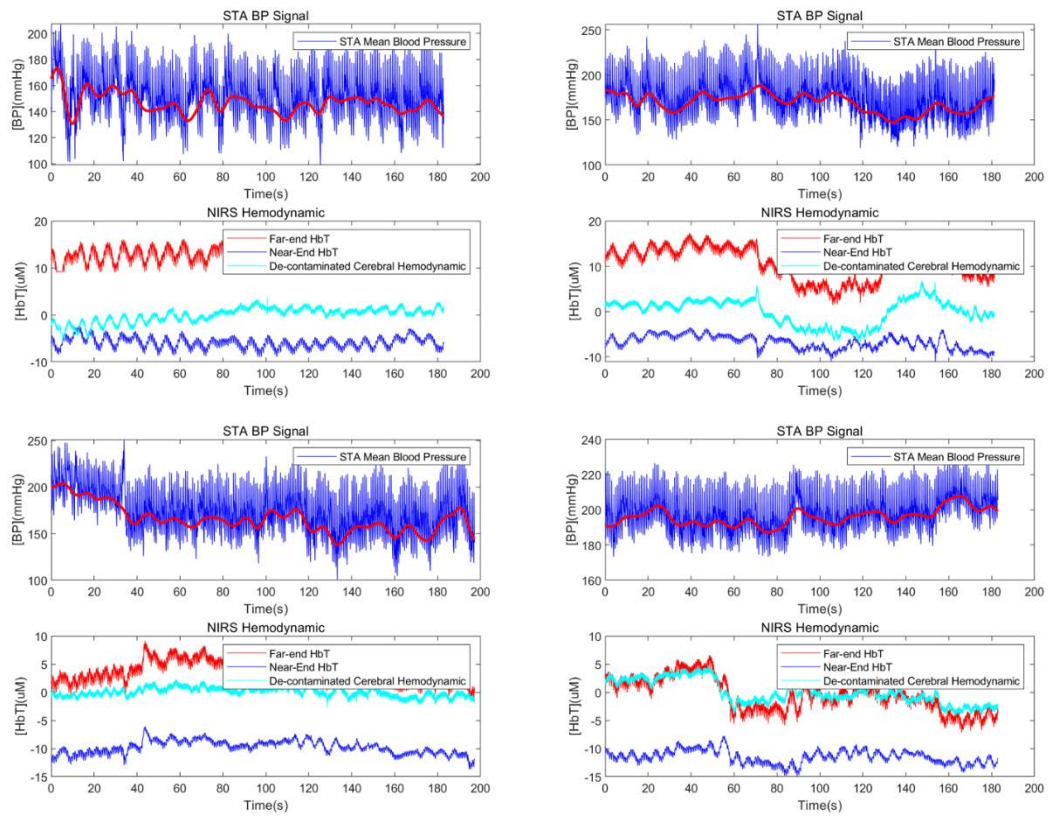


图 5-1 S2-S5 的数据展示（从左到右，从上到下）

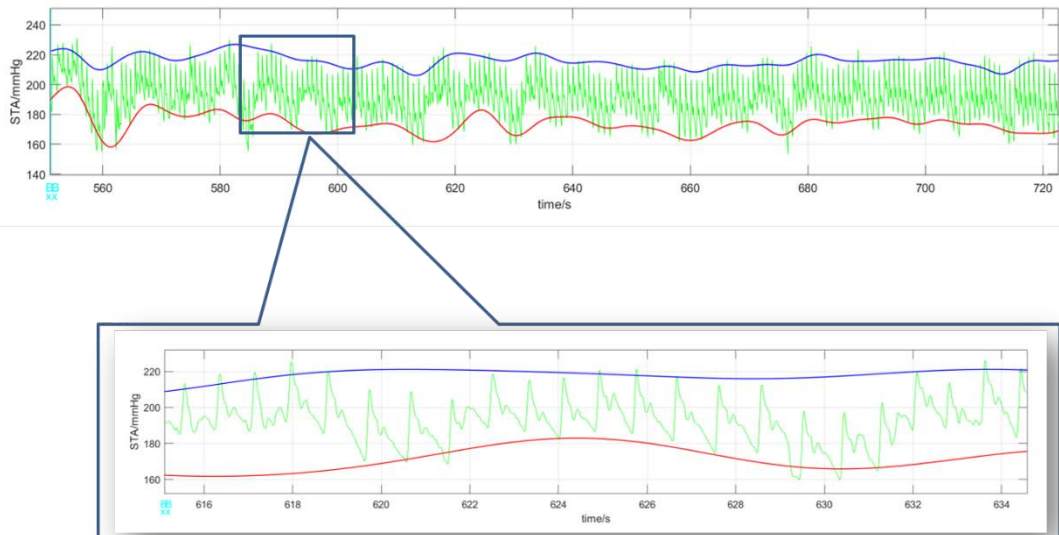


图 5-2 STA 血压信号

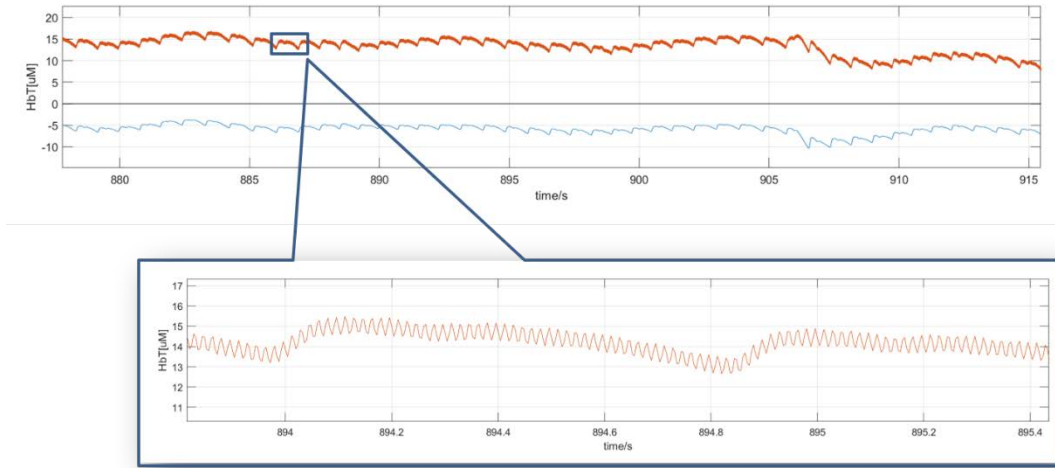


图 5-3 CBFV (dHbT) 信号

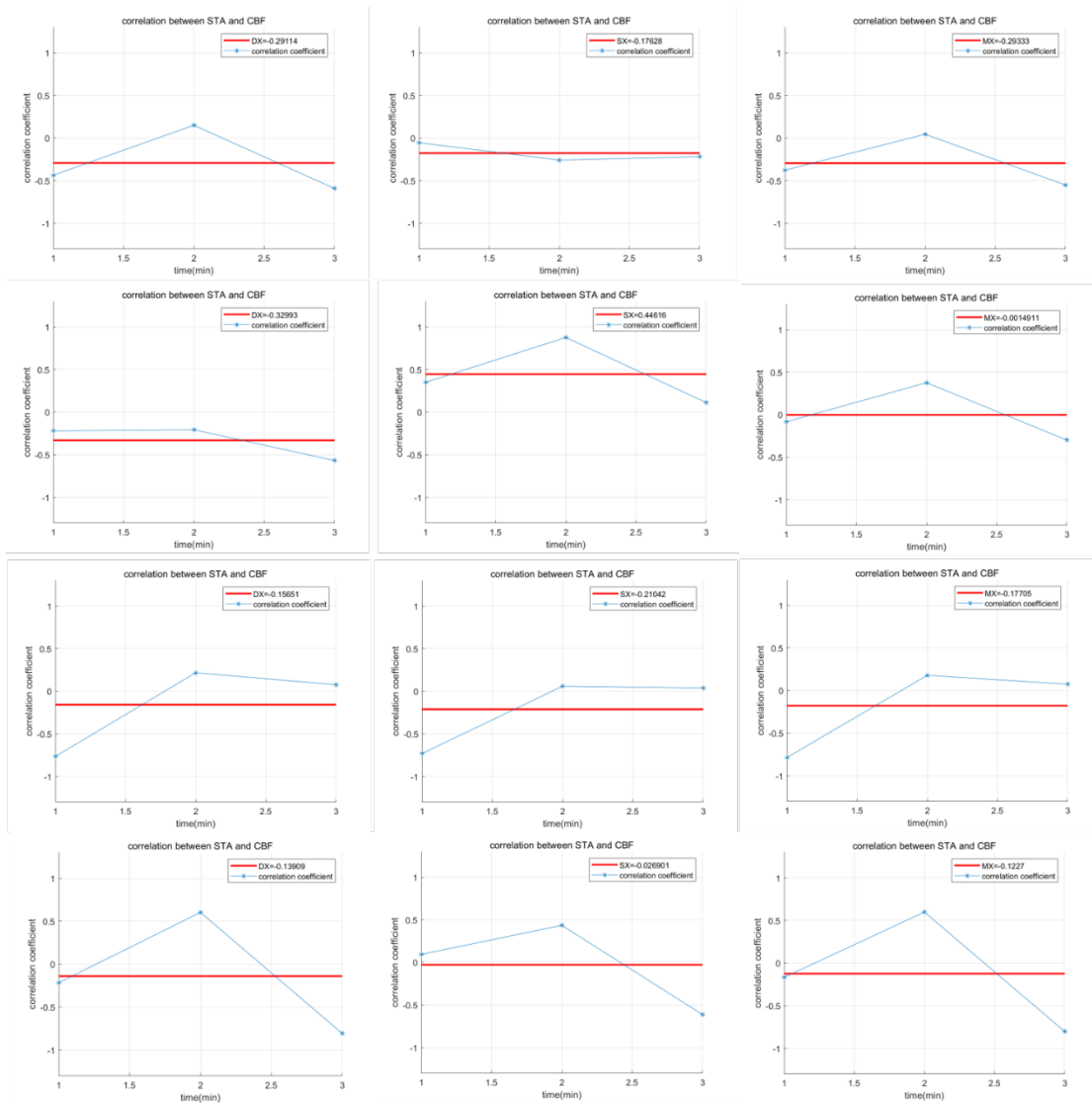


图 5-4 S2-S5 的 Dx/Sx/Mx 系数计算结果

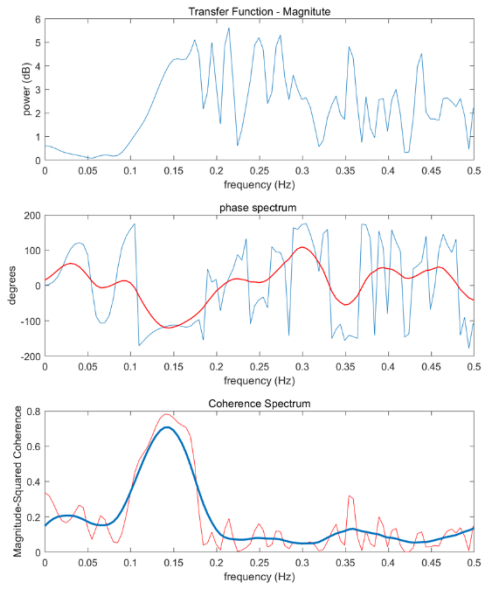


图 5-5 传输函数 S1

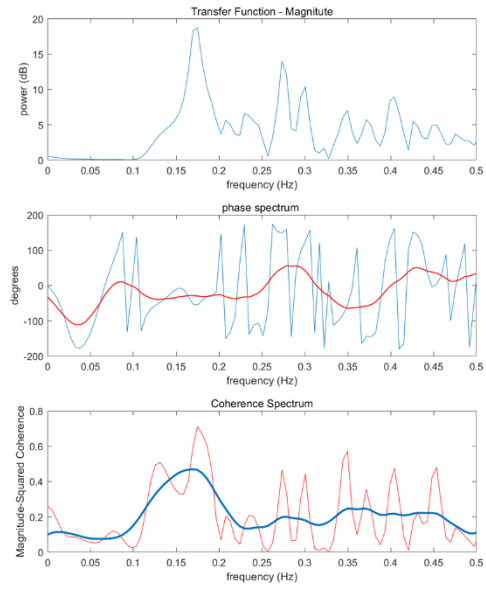


图 5-6 传输函数 S2

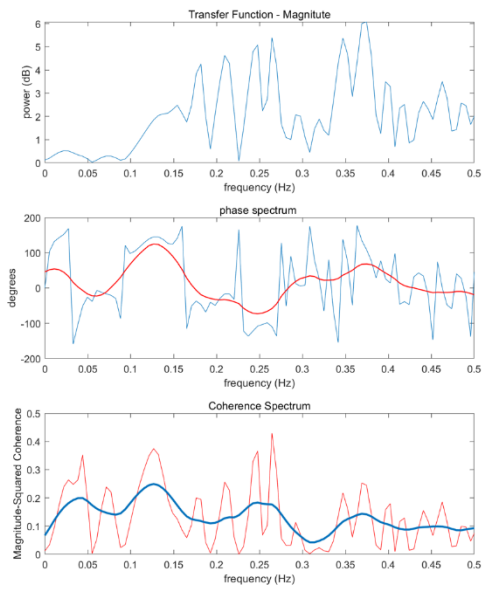


图 5-7 传输函数 S3

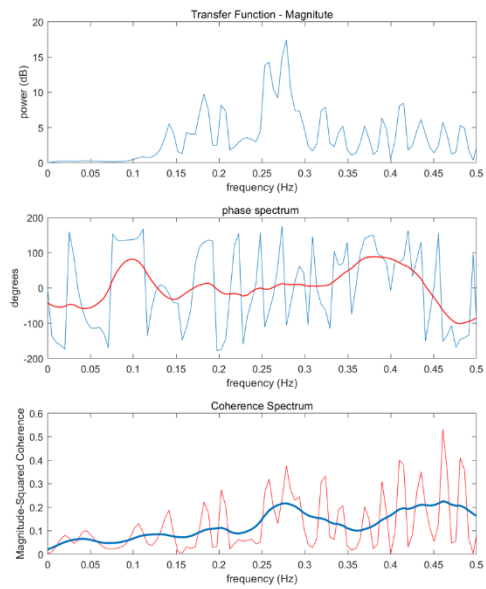


图 5-8 传输函数 S4

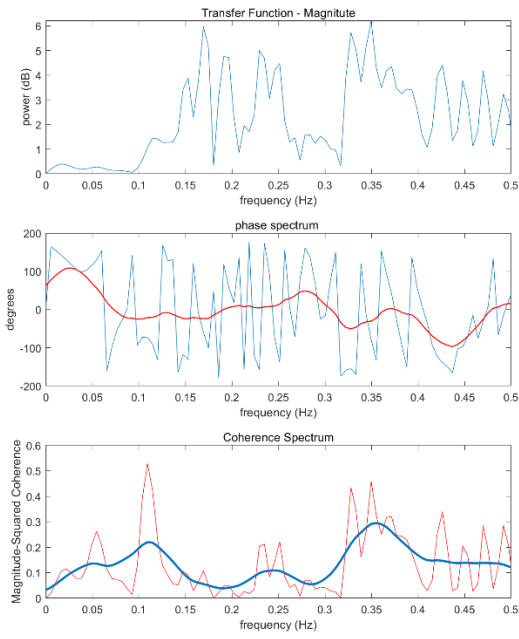


图 5-9 传输函数 S5

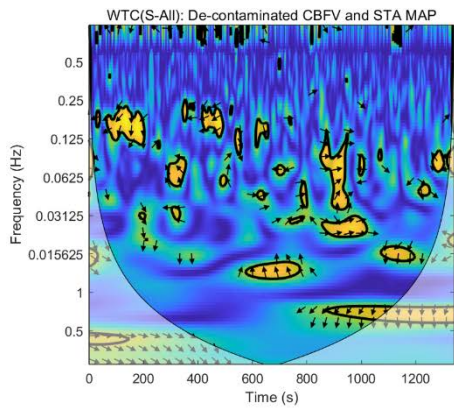


图 5-10 小波相干-全数据段

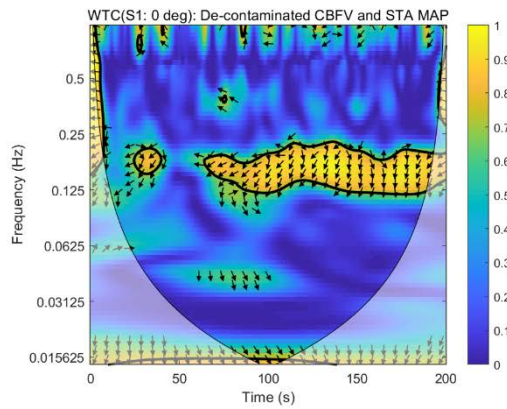


图 5-11 小波相干 S1

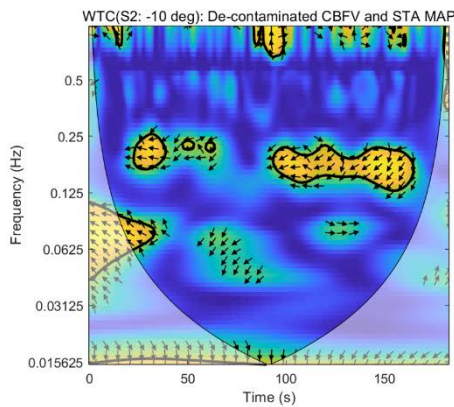


图 5-12 小波相干 S2

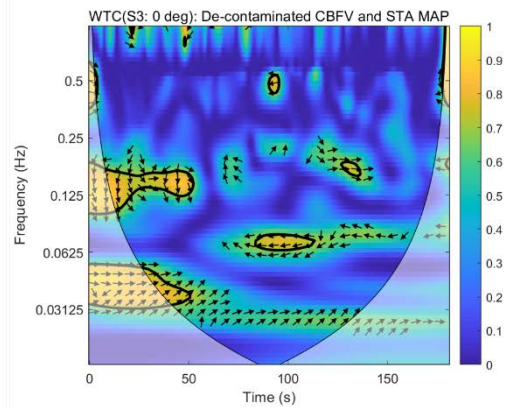


图 5-13 小波相干 S3

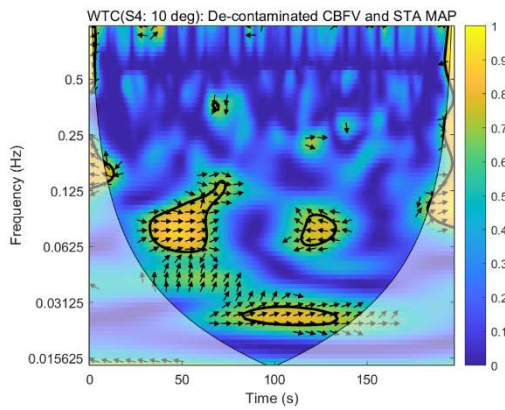


图 5-14 小波相干 S4

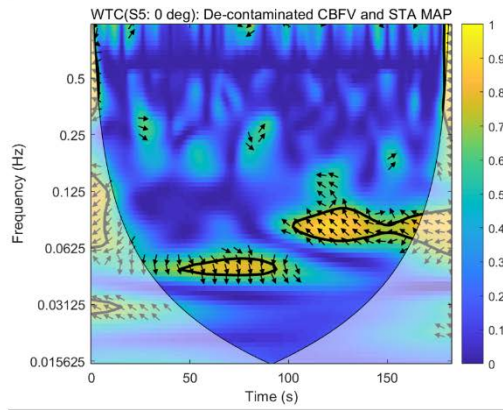


图 5-15 小波相干 S5



图 5-16 Finapres Nova 连续血压监测设备



图 5-17 呼吸传感器

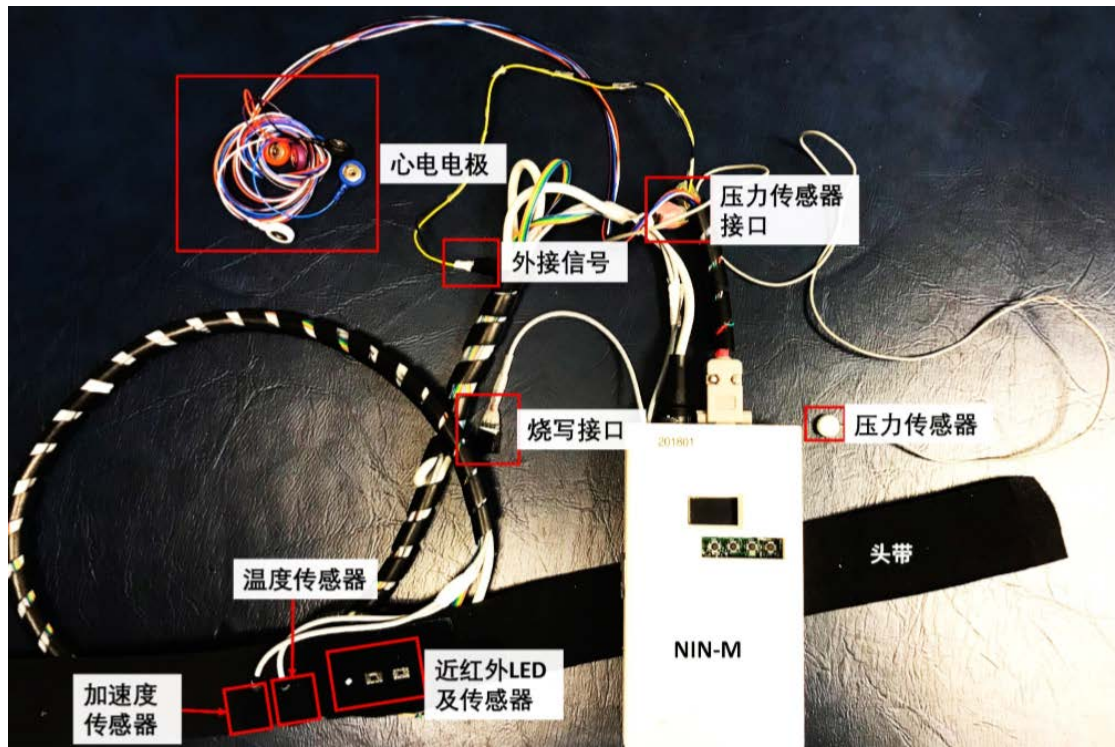


图 5-18 NIN-M 系统实物图

## 参考文献

- [1] Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School reserves the rights associated with the innovations and intellectual properties in this thesis work.
- [2] Zhang Q, Zhang N, Kang L, et al. Technology Development for Simultaneous Wearable Monitoring of Cerebral Hemodynamics and Blood Pressure[J]. IEEE journal of biomedical and health informatics, 2018.
- [3] 韩毅, 刘涌, 张广宇, 杜立健. 颅脑外伤恢复期头痛患者脑血流动力学变化的研究. 解放军医药杂志. 2017年5月第29卷第5期
- [4] 张然, 孙晴晴, 陈倩, 张亚南, 王赞. 中枢性多眠患者的动态脑血流自动调节的研究. 2017中国睡眠医学论坛
- [5] 吕珊. 癫痫患者动态脑血流自动调节功能的研究. 吉林大学. 2018. 硕士学位论文
- [6] 刘青, 叶鹏. 阿尔茨海默病患者脑血流的动态调节. 中华高血压杂志. 2018年8月第26卷第8期
- [7] 赵璐. 广泛性焦虑障碍与脑血流自动调节关系的研究. 吉林大学. 2017. 硕士学位论文
- [8] Sazak Ç, Nelson C J, Obara B. The multiscale bowler-hat transform for blood vessel enhancement in retinal images[J]. Pattern Recognition, 2019, 88: 739-750.
- [9] 侯清华, 洪华. 脑血流调节检测研究进展. 实用医学杂志. 2018年第34卷第17期
- [10] 徐克, 周奇, 韦云隆. 无创血压测量[J]. 重庆理工大学学报(自然科学), 2008, 22(1):164-167.
- [11] Tomek A, Urbanova B, Hort J (2014) Utility of transcranial ultrasound in predicting Alzheimer's disease risk. J Alzheimers Dis 42, S365-S374.
- [12] vanBeek AH, Claassen JA, Rikkert MG, Jansen RW (2008) Cerebral autoregulation: An overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. J Cereb Blood Flow Metab 28, 1071-1085.
- [13] Chou P-H, Lan T-H (2013) The role of near-infrared spectroscopy in Alzheimer's disease. J Clin Gerontol Geriatr 4, 33-36.
- [14] Pandian, N. G. et al. Ultrasound angiography: real-time, two-dimensional, intraluminal ultrasound imaging of blood vessels. Am. J. Cardiol. 62, 493-494 (1988).
- [15] Camici, P. G., d'Amati, G. & Rimoldi, O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. Nat. Rev. Cardiol. 12, 48-62 (2015).
- [16] Taruttis, A. et al. Optoacoustic Imaging of Human Vasculature: Feasibility by Using a Handheld Probe. Radiology 281, 256-263 (2016).
- [17] Aguirre, J. et al. Precision assessment of label-free psoriasis biomarkers with ultra-broadband optoacoustic mesoscopy. Nat. Biomed. Eng. 1, 0068 (2017).
- [18] Boverman G, Miller E L, Li A, et al. Quantitative spectroscopic diffuse optical tomography of the breast guided by imperfect a priori structural information[J]. Physics in Medicine & Biology, 2005, 50(17): 3941.
- [19] IEEE Standard for Wearable Cuffless Blood Pressure Measuring Devices[J]. 2014:1-32.
- [20] Strangman G E, Zhang Q, Li Z. Scalp and skull influence on near infrared photon propagation in the Colin27 brain template[J]. Neuroimage, 2014, 85: 136-149.
- [21] Beishon L, Haunton V J, Panerai R B, et al. Cerebral hemodynamics in mild cognitive impairment: a systematic review[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2017, 59(1): 369-385.
- [22] Reinhard M, Wehrle-Wieland E, Grabiak D, et al. Oscillatory cerebral hemodynamics—the macro-vs. microvascular level[J]. Journal of the neurological sciences, 2006, 250(1-2): 103-

- [23] Reinhard M, Roth M, Muller T, et al. Cerebral autoregulation in carotid artery occlusive disease assessed from spontaneous blood pressure fluctuations by the correlation coefficient index[J]. *Stroke*, 2003, 34(9): 2138-2144.
- [24] Reinhard M, Roth M, Guschlbauer B, et al. Dynamic cerebral autoregulation in acute ischemic stroke assessed from spontaneous blood pressure fluctuations[J]. *Stroke*, 2005, 36(8): 1684-1689.
- [25] Reinhard M, Müller T, Guschlbauer B, et al. Transfer function analysis for clinical evaluation of dynamic cerebral autoregulation—a comparison between spontaneous and respiratory-induced oscillations[J]. *Physiological measurement*, 2002, 24(1): 27.
- [26] Cheng R, Shang Y, Hayes Jr D, et al. Noninvasive optical evaluation of spontaneous low frequency oscillations in cerebral hemodynamics[J]. *Neuroimage*, 2012, 62(3): 1445-1454.
- [27] Torrence, C., Compo, G.P., 1998. A practical guide to wavelet analysis. *B. Am. Meteorol. Soc.* 79, 61–78.
- [28] Bernjak A, Stefanovska A, McCLINTOCK P V E, et al. Coherence between fluctuations in blood flow and oxygen saturation[J]. *Fluctuation and Noise Letters*, 2012, 11(01): 1240013.
- [29] Gratton G, Chiarelli A M, Fabiani M. From brain to blood vessels and back: a noninvasive optical imaging approach[J]. *Neurophotonics*, 2017, 4(3): 031208.
- [30] 度申科技© M2ST036M-H 工业相机 <http://www.do3think.com/mobile/products/4/>
- [31] Frangi A F, Niessen W J, Vincken K L, et al. Multiscale vessel enhancement filtering[C]//International conference on medical image computing and computer-assisted intervention. Springer, Berlin, Heidelberg, 1998: 130-137.
- [32] Sazak Ç, Nelson C J, Obara B. The multiscale bowler-hat transform for blood vessel enhancement in retinal images[J]. *Pattern Recognition*, 2019, 88: 739-750.