

脑功能成像

唐孝威 主编



中国科学技术大学出版社

脑功能成像

唐孝威 主编

中国科学技术大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

脑功能成像/唐孝威主编. —合肥:中国科学技术大学出版社,1999. 10
ISBN 7-312-01081-4

I. 脑… II. 唐… III. 脑-机能(生物)-成像-诊断 IV. R816.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1998)第 40727 号

中国科学技术大学出版社出版发行
(安徽省合肥市金寨路 96 号,邮编:230026)
中国科学技术大学印刷厂印刷
全国新华书店经销

开本:787×1092/16 印张:15.5 字数:391 千
1999 年 10 月第一版 1999 年 10 月第一次印刷
印数:1—1500 册
ISBN 7-312-01081-4/Q·25 定价:32.00 元

主编:

唐孝威(中国科学技术大学脑科学研究中心,合肥 230027;
中国科学院高能物理研究所,北京 100039)

作者(按姓氏笔画为序):

王卫东(中国人民解放军总医院,北京 100853)
包尚联(北京大学重离子物理研究所,北京 100871)
叶虎年(华中理工大学生命信息与科学仪器实验室,武汉 430074)
刘玄(中国科学院高能物理研究所,北京 100039)
孙卫东(中国科学技术大学脑科学研究中心,合肥 230027)
庄建程(中国科学院心理研究所,北京 100012)
李丽云(中国科学院武汉物理与数学研究所,武汉 430071)
孟庆安(中国科学院物理研究所,北京 100080)
赵见高(中国科学院物理研究所,北京 100080)
俎栋林(北京大学重离子物理研究所,北京 100871)
翁旭初(中国科学院心理研究所,北京 100012)
唐孝威(见上)
景小棠(中国医学科学院基础医学研究所,北京 100005)
魏景汉(中国科学院心理研究所,北京 100012)

前 言

脑是自然界中最复杂的物质,脑的高级功能是自然界中最复杂的运动形式。脑的研究是一项具有重大科学意义和哲学意义的战略性科学领域。揭示脑的工作原理是当代自然科学面临的巨大挑战之一。

脑的研究包括认识脑、保健脑、开发脑和仿造脑等领域。认识脑是要阐明脑功能的本质;保健脑是要预防和治疗脑疾病;开发脑是要发挥人脑的潜在能力;仿造脑是要制造具备人脑特点的高度智能化的机器。跨世纪的脑科学研究将在这些领域取得进展。

要认识脑、保健脑、开发脑和仿造脑,必须探测脑和研究脑,特别是在实验上无损伤地、实时地测量和研究脑高级活动时脑内发生的变化。近年来,各种无损伤的活体脑功能成像技术有飞速的进展,要充分利用和不断发展这些先进的技术手段,来进行脑的实验研究。

1997年中国科学技术大学成立了脑科学研究中心,决定从多个方面开展脑科学研究,并且出版一批脑科学的专著。本书作为这批专著中的第一本,目的是适应脑科学研究的需要,介绍脑功能成像技术的原理及应用,以便有关学科的研究人员了解和利用这些技术,进行脑的实验研究。

本书共分十章。第一章引言。第二章介绍正电子断层成像技术。第三、四、五章分别介绍磁共振成像技术、脑功能磁共振成像技术和磁共振波谱技术。第六、七、八章分别介绍光学成像技术、脑电成像技术和脑磁成像技术。第九章介绍脑功能成像的图像处理技术。第十章介绍用脑功能成像技术研究脑的高级功能。

需要说明一点:脑功能成像的图像都应采用伪彩色图像,其中不同颜色表示不同的激活程度;还要把伪彩色图像与结构图像相融合,来显示激活脑区的部位。但由于彩色图版的成本高,为了降低书价,本书中的附图未采用伪彩色图像,而用黑白图像作为示意图。希读者见谅。

本书由在脑功能成像领域中工作的许多单位的专家集体写作而成。在前面,列出参加写作的作者、本书主编的姓名和工作单位。同时在书中各章最后,用括号注明该章的作者。本书的出版得到中国科学技术大学科研处、中国科学技术大学出版社和中国科学技术大学脑科学研究中心的资助和支持,在此表示衷心感谢。

脑功能成像是一个迅速发展的新的科学技术领域,本书作者的知识 and 经验有限,书中有错误和不足之处,请读者指正。

主 编

1998年5月

目 录

前 言	I
第一章 引言	1
第二章 正电子断层扫描术(PET)	5
第三章 磁共振成像	39
第四章 脑功能磁共振成像	60
第五章 活体磁共振波谱技术与应用	90
第六章 脑功能内囊光学成像	126
第七章 脑功能的电生理学成像	145
第八章 脑磁场与脑磁图	160
第九章 脑功能成像的图像处理技术	193
第十章 脑功能成像与脑高级功能研究	214

第一章 引言

历史上最早是从解剖人的尸体和研究脑局部损伤病人来获取脑的结构和功能知识的。但这样获得的知识很有限。自从有了医学影像技术,特别是计算机断层显像技术(CT, computerized tomography)和磁共振成像技术(MRI, magnetic resonance imaging)后,就可以无损伤地测量人脑内部结构。其中CT是用X射线(或 γ 射线)照射人脑,通过多次投影来获得脑内部结构的图像。MRI是利用磁共振原理测量人脑内部质子分布来获取脑内部结构的图像。这些影像技术在脑的医学诊断和治疗方面发挥了重要作用,但是它们给出的图像是人脑的结构像而不是功能像。

测量脑活动时的电磁信号可以研究脑功能的动态过程。这种脑电成像技术(EEG 或称 electrophysiological imaging)和最近发展的脑磁成像技术(MEG 或称 magnetic-physiological imaging)给出脑功能活动时快速的时间信息,但是它们对脑区定位的空间分辨率很差。

核医学中的单光子发射计算机断层显像技术(SPECT, single photon emission computerized tomography)和正电子发射断层显像技术(PET, positron emission computerized tomography)是早期进行脑功能成像的重要技术。其中SPECT是把发射 γ 射线的核素标记的化合物注入人体,它们进入脑部,在体外测量 γ 射线而获得这种标记化合物在脑内分布的断层图像。PET是把发射正电子的核素标记的化合物注入人体,它们进入脑部,在体外测量正电子湮灭射线而获得这种标记化合物在脑内分布的断层图像。PET多用 ^{18}F 标记的葡萄糖(FDG)获得脑内代谢的图像,可以进行脑内葡萄糖代谢功能的定量测量,或用 ^{15}O 标记的水(H_2^{15}O)获得脑内血流的图像,可用以进行人认知活动中脑激活区的定位。用这些技术得到脑功能的三维图像,其空间分辨率为数毫米,但时间分辨率差。

近年来在磁共振成像技术的基础上发展起来的功能磁共振成像技术(fMRI, functional magnetic resonance imaging)和磁共振波谱技术(MRS, magnetic resonance spectroscopy),是进行脑功能成像的新手段。其中fMRI的原理是磁共振信号与血流中含氧量有关,测量脑活动时脑内各处血流含氧量的变化可反映相应的神经细胞活动的变化,MRS的原理是磁共振信号有化学位移,可测量脑内有关区域中各种化合物分子的谱。此外,基于脑活动时脑内组织光学性质变化的多种光学成像技术,提供了能观察脑皮层功能构筑的高分辨图像。近红外谱技术(NIRS, near infrared spectroscopy)和光学相干层析成像技术(OCT, optical coherence tomography)等也迅速发展,成为很有前景的新的脑功能成像技术。其中NIRS是利用脑对近红外光传输的影响来成像,OCT是利用光学相干原理进行脑组织的层析成像。

目前已经有了许多种研究脑功能的技术^[1],它们的时间分辨率和空间分辨率如图 1.1 所示,图中也标明了各种技术对脑损伤的程度。脑功能成像需要对活体脑进行无损伤的、三维的、动态的功能成像,要求有好的时间分辨率和空间分辨率,还要求有足够高的灵敏度。为此需要不断发展新的脑功能成像技术。

无损伤的脑功能成像技术为脑研究提供了客观而有效的方法。利用现有的脑功能成像技术,已经对人脑的活动取得了许多新的认识。图 1.2 是一些功能区的示意图^[2]。图 1.3 是用

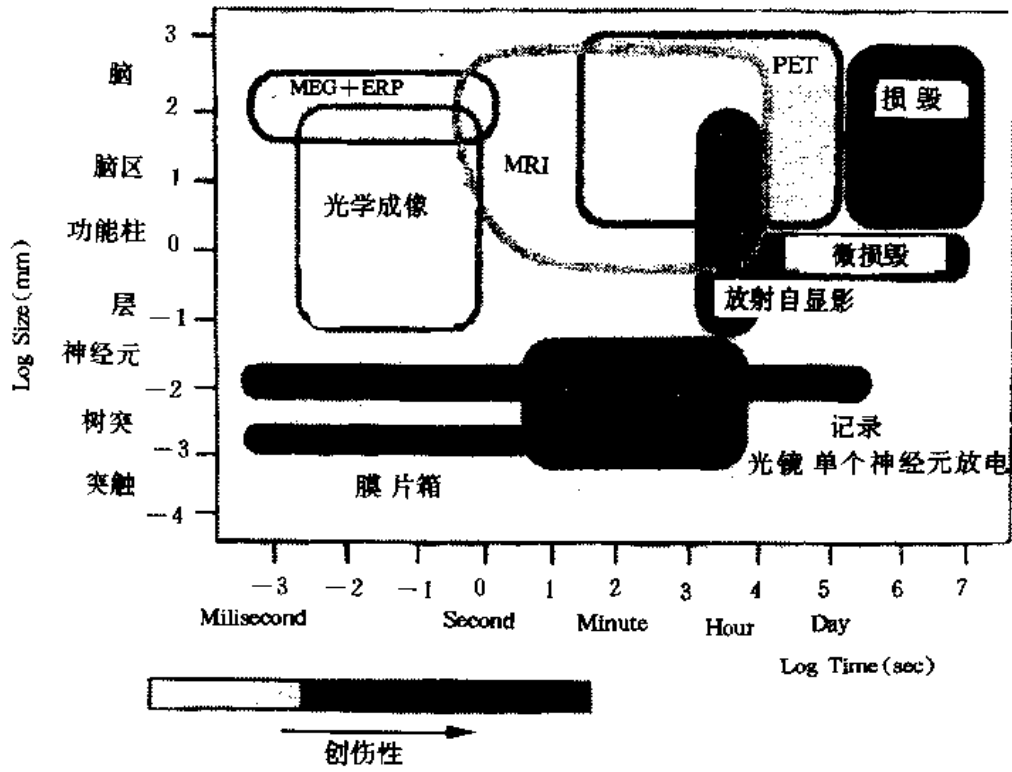


图 1.1 探测脑的各种技术的时间和空间特性^[1]

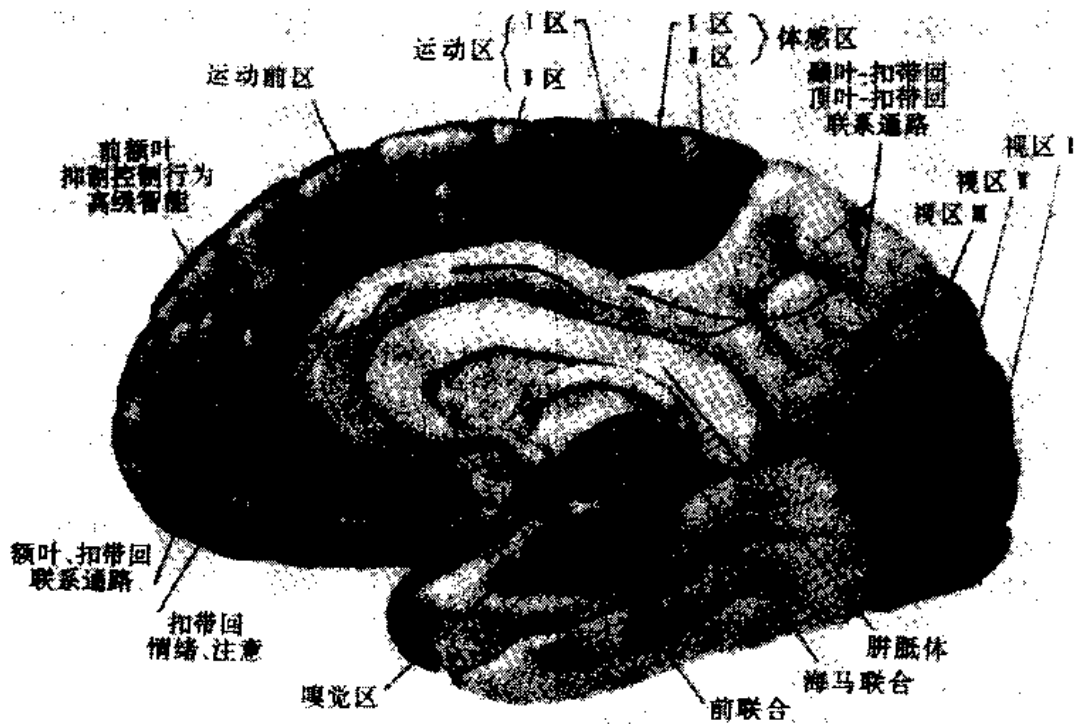


图 1.2 脑功能区的示意图

PET 技术得到的几种不同刺激时脑区激活的断层图像¹³。已知,在脑进行活动时总是有多个脑区参与。通过对脑高级活动时多个激活脑区时空特性的测量和分析,有可能进一步了解脑高级活动的原理。

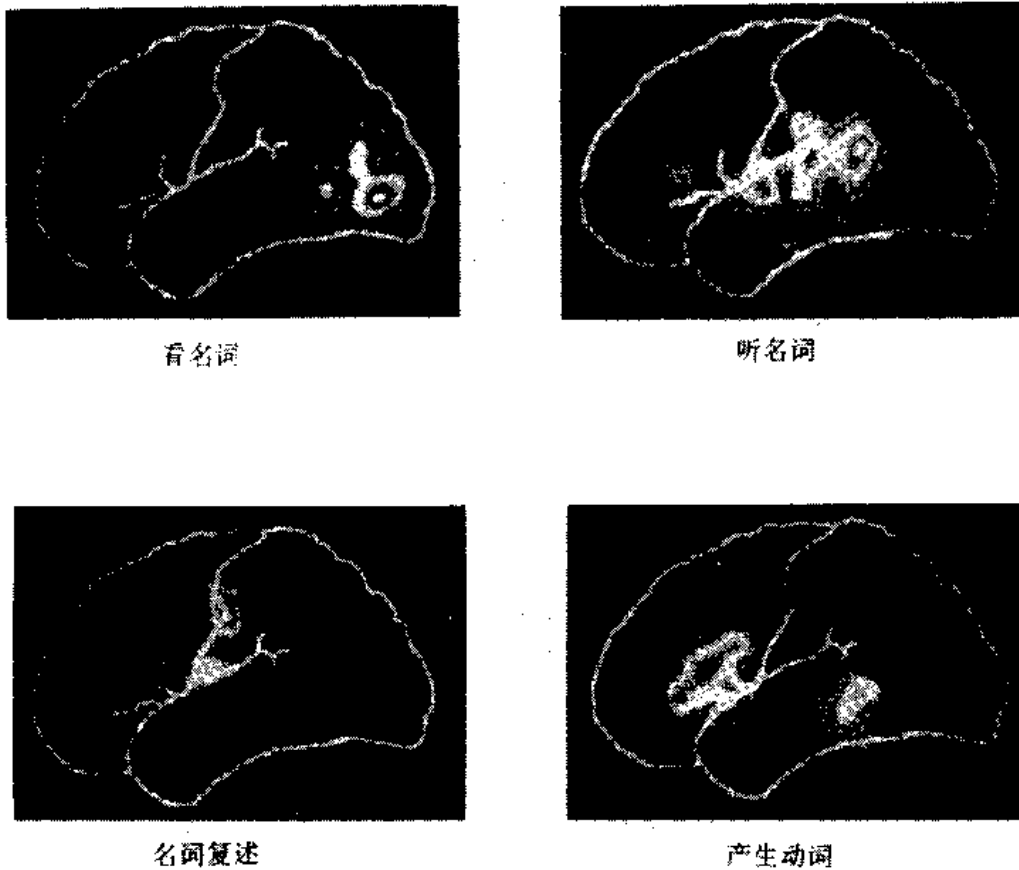


图 1.3 用 PET 技术得到的脑功能图像¹³

最近,在脑功能成像方面国外有不少新的专著[3~7]和会议论文[8~10]读者可以参阅。

(唐孝威)

参 考 文 献

- [1] J W Belliveau et al. Invest. Radiol,1992,27:559
- [2] Jr W W Orrison et al. Functional Brain Imaging. Mosby-Year Book, Inc St Louis,1995
- [3] M I Posner, M E Raichle. Images of mind. New York;Freeman, 1997
- [4] A W Toga, J C Mazziotta ed. Brain mapping, the methods. Academic Press,1996
- [5] E D Bigler ed. Neuroimaging I ;Basic Science. Plenum Press,1996
- [6] E D Bigler ed. Neuroimaging I ;Clinical applications. Plenum Press,1996
- [7] A W Toga, R S Frackowiak, J C Mazziotta. Neuroimaging. San Diego;Academic Press,1996
- [8] M I Posner, M E Raichle. Proc Natl Acad Sci USA, 1998,95:763
- [9] M E Raichle. Proc Natl Acad Sci USA,1998,95:765
- [10] K J Friston. Proc Natl Acad Sci USA,1998,95:796

第二章 正电子断层扫描术(PET)

正电子断层扫描术(positron emission tomography,以下简称PET),是70年代中期发展起来的核医学成像技术。与同位素成像相似,它能测量标记物在生物体内的分布。但PET可进行无损测量,实现立体的动态的成像,而且可定量地测量化学物质的分布,真正地实现了功能成像。正因为如此,PET在临床和基础研究上正发挥着越来越大的作用。这一章从PET的原理、探测器结构和新技术、临床应用等几个方面来介绍PET。

2.1 PET及其发展简史

与其它显像设备相比,PET发展虽慢,技术也有待于进一步提高和成熟,但它独特的定量和功能成像能力弥补了传统成像方法的不足,具有巨大的潜力。PET的出现,进一步加强了我们对人体正常或异常生理功能的生化基础的理解,也为各种疑难病症的诊断、治疗和病因探寻提供了强有力的观测分析手段。

2.1.1 PET的原理和特点

PET是发射型断层扫描技术^①的一种。它可获得正电子标记药物在人体中的三维密度分布,以及这种分布随时间变化的信息。这种检测能力的重要性表现在:一切生物活动都是生物体内部生化反应的结果;而每一种病理现象背后,都隐含了一种或多种不正常的生化反应。对生化反应的观测和研究,不仅将提高人们对人体本身的认识,对各种病症的早期诊断和对症治疗也大有裨益。

PET采用发射正电子(β^+)的核素来标记化合物,如图2.1的PET成像的原理图所示,正电子标记药物由静脉注入人体,随血液循环至全身。正电子与人体内的电子相遇并湮灭产生两个背对背光子。这对光子具有确定的能量(511keV),能穿透人体并被环绕着人体的探测器探测到,提供正电子的位置信息。用以图像重建为基础的软件进行处理后可得断层图。由于PET可进行三维成像,有较高的灵敏度,可在短时间内获得清晰的三维图像,这就使得连续获取图像成为可能。以时间为轴的这样一系列三维图像,经过数学处理,可从中提炼出有用的功能信息——组织对某种物质的摄取比、生物率常数(如代谢常数、血流)等。

PET常用的正电子同位素及其性质见表2.1。其中C,N,O为生物体的自然组成成分,这使得标记过程变得简单,且标记后药物的生化性质基本不变。因此,PET的标记药物很丰富,并可根据所要研究的目标选择特异性药物。另外,这些核素的半衰期都很短,减少病人所受的辐射剂量,并可在短时期内重复测量。

^① 发射型断层扫描技术有两种:正电子断层扫描术(PET)和单光子发射断层扫描术(SPECT,single photon emission computerized tomography)。

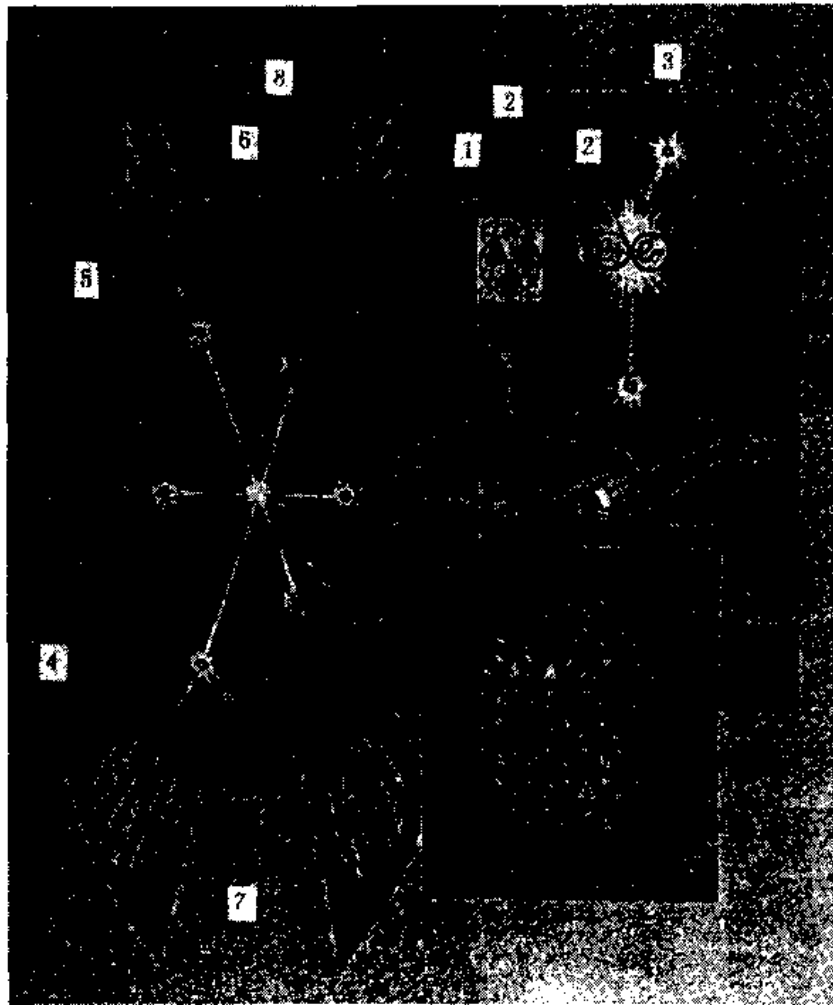


图 2.1 正电子断层扫描术原理图

1. 正电子标记药物经静脉注入人体,参与循环和代谢; 2. 正负电子湮灭;
 3. 湮灭产生的 γ 光子; 4. 晶体环; 5. γ 光子入射;
 6. γ 光子与晶体作用,发出闪烁光; 7. 光电倍增管; 8. 符合光子被定位

表 2.1 常用正电子同位素的性质及正电子在水中飞行距离的最大长度 MAXL、飞行距离的分布曲线的半高宽 FWHM 和十分之一宽 FW1M

同位素	半衰期 (min)	最大能量 (MeV)	最可几能量 (MeV)	MAXL (mm)	FWHM (mm)	FW1M (mm)
^{11}C	20.3	0.96	0.326	5.0	1.1	2.2
^{13}N	10.0	1.197	0.432	5.4	1.4	2.8
^{15}O	2.08	1.738	0.696	8.2	1.5	3.6
^{18}F	109.7	0.64	0.202	2.4	1.0	1.8

2.1.2 PET 的发展

PET 的历史可追溯到本世纪 30 年代。1932 年,Carl Anderson 在研究宇宙射线所拍的云室照片中发现了 β^- 的存在。同年 Ernest Lawrence 发明了可产生发射 β^+ 核素的回旋加速器。这两个事例是使得 PET 成为可能的两个不可或缺的前提条件。

早在 30 年代末 40 年代初,就有人利用 ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F 等正电子核素作为跟踪剂研究植物的生化过程。但当时由于对短寿命核素的认识不足,再加上探测技术的缺乏,这种研究很快让位于其它长寿命的核素,如 ^{14}C , ^{131}I 等。直到 50 年代,正电子在医学、生物学上的应用才重新得到注意。Wrenn^[43], Gordon Brownell^[7] 和同事们在 50 年代中期利用 ^{64}Cu 和 ^{72}Ar 实现了对脑部肿瘤的定位。1957 年,第一台医用小型回旋加速器在伦敦的 Hammersmith 医院启用,开始了关于呼吸生理的基础研究。在 60 年代初,符合探测技术开始在核医学中得到应用^[20,17]。对 PET 和回旋加速器的研究从此得到了广泛的开展。到了 70 年代初,已有了在临床上发挥作用的 PET; Ter-Pogossian^[39] 的 PETT 和 Phelps^[33] 的 ECAT。第一台全身(whole-body)PET 系统于 1976 年正式投入市场。

尽管 PET 在初期发展缓慢,它在研究生化反应通径上独一无二的成像功能终究使它脱颖而出。目前全世界已有超过百家的 PET 中心,利用 PET 从事临床医学、基础医学、脑科学等的研究。无以数计的大学、研究单位开展了对 PET 和回旋加速器的制造技术的研究,使得 PET 的成像能力不断提高,标记化合物的制备越来越趋向自动化,PET 的操作难度也不断降低。

一些医院开展了 PET 的临床应用,但 PET 在临床上的应用还处于襁褓阶段。随着 PET 技术的成熟,相信在不远的将来,PET 会和 XCT, MRI 一样,成为诊断上不可缺少的工具。

2.2 PET 探测器的结构和性能指标

PET 探测器多排成环状或多边形结构,少数采用两个大探头相对旋转的模式。这种结构可同时采集全方位角的投影数据,增加了灵敏度。多数 PET 有多环探测器。若在环与环间插入铅或钨制的挡板(septa)以阻断不同环间的符合事例,这种 PET 称为二维 PET(2D PET),可有效地排除散射事例,数据处理相对简单,但灵敏度较低。早期的 PET 多属这种模式。在 1988 年,英国伦敦的 Hammersmith 医院首次凿掉挡板,改进数据采集的电子学系统,实现了三维数据获取。这种模式下的灵敏度可比同等环数的二维情形高 6~10 倍,但散射影响大,数据的校正、重建、定量计算等都较复杂。因而很多 PET 系统采用可抽出的挡板,使用者可根据具体情况灵活处理。

PET 探测器要求对湮灭光子的探测效率高、定位精度好、时间响应快。由光转换器(photon converter)和光探测器(photon detector)两部分组成。光转换器将高能湮灭光子转化为许多低能量的光子(波长 200~500nm),与光探测器的能量响应相匹配。绝大部分光转换器采用无机晶体,仅极少数采用气体丝室的 PET 系统用铅作转换体。光探测器收集上述的低能光子并转化为电信号。最常用的光探测器是光电倍增管(photon multiplier tube, PMT)。另外,多丝室的雪崩光二极管(avalanched photodiode, APD)也是可能的选择。

2.2.1 用于 PET 的光转换器

用于 PET 的光转换材料多为无机闪烁晶体,要求时间响应快、阻止本领高、光产额高等。William^[42]在 1995 年的国际无机晶体及其应用的会议上给出了 PET 应用中晶体性能的最佳参数:

- (1) 衰减长度应短于 1.5 厘米(短则光子吸收能力强,空间分辨和探测效率可得到优化,不同位置的空间分辨也越均匀);
- (2) 光电反应分支比(photo fraction)应大于 30%(大则位置精度好);
- (3) 衰减时间常数 τ 短于 500ns,时间分辨(FWHM)应好于 5ns(可有效排除偶然符合事例);
- (4) 能量分辨(FWHM)应好于 10%~12%,光产额应高于 8000photons/MeV(增强抗散射能力)。

最初 PET 采用 NaI(Tl)晶体,但它的阻止本领不高,且易潮解,后逐渐为 BGO 晶体取而代之。常用的还有 BaF₂。目前在用于 PET 的晶体研究方面,LSO(Lu₂SiO₅),LuAP(LuAlO₃),YAP(YAlO₃)晶体的性能良好,很有发展前途。大部分商品 PET 系统仍使用 BGO 晶体。表 2.2 给出了这几种晶体的性能。

表 2.2 PET 系统中常用的一些晶体的性能参数

晶体	密度 (g/cm ³)	衰减长 度(cm)	衰减时 间(ns)	波长 λ (nm)	光电分 支比(%)	光产额 (photons/MeV)	折射率	辐射硬度 (\leq rad)
NaI (Tl)	3.67	3.0	230	410	16	41000	1.85	10 ²
BGO	7.13	1.11	300	480	43	9000	2.15	10 ²
BaF ₂	4.88	2.3	0.7	210	21	1400	1.48	10 ³
LSO (Ce)	7.4	1.22	40	420	33	25000	1.82	—
LuAP	8.3	1.05	17	390	30	25000	1.94	—
YAP	5.55	2.3	30	360	4.4	21300	—	—
GSO	6.71	1.5	60	440	26	9300	1.85	10 ⁵

2.2.2 PET 的光子探测器

常用的 PET 光探测器有三种:光电倍增管、丝室和雪崩光二极管。

2.2.2.1 光电倍增管 PMT

最早和最常用于 PET 的光探测器是 PMT。最初的 PET 探测器采用一块晶体和一个 PMT 的耦合形式。随着对空间分辨要求的提高,晶体块的探测表面越来越小,这种安排逐渐为“块探测器”结构所取代,见图 2.2。这种方法降低了成本,使得空间分辨得以大幅度提高,但它所采用的分光读出法也因有限的光子数目不可避免地受到了统计精度的限制。多道光电倍增管和位置灵敏光电倍增管的使用有效地解决了上述问题,是目前 PET 探测器中颇有潜力的发展方向。

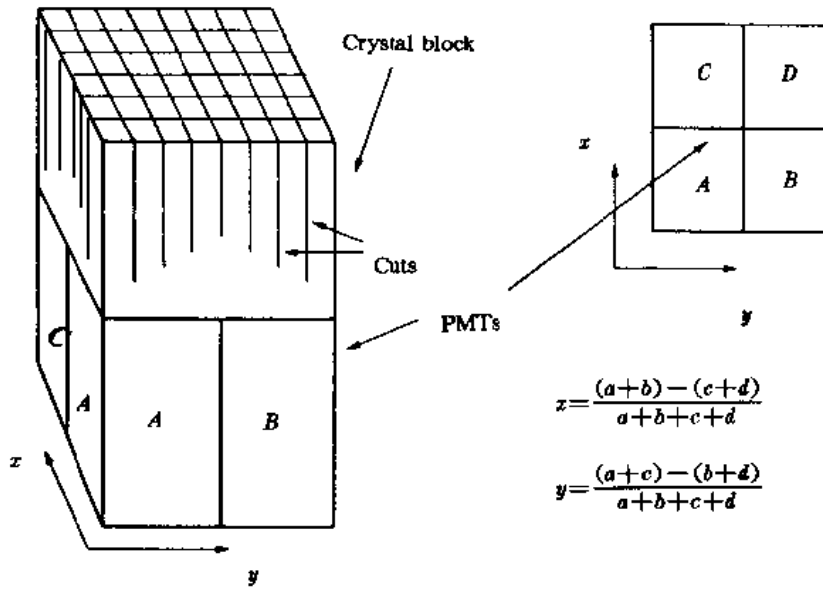


图 2.2 块探测器示意图

整块大晶体被切割成深浅不一的小块晶体矩阵,并由四个(或多个)PMT 读出。
 a, b, c, d 分别为各 PMT A, B, C, D 的读出值。入射光子坐标 x, y 由分光原理得到。

2.2.2.2 丝室

丝室的位置分辨好,造价低,是较理想的光探测器。传统的丝室有三明治式的几何结构(两阴极面夹一阳极面),采用这种丝室的 PET 系统有 80 年代初卢瑟福实验室研制的 MUP-PET^[2,32]和日内瓦大学医院的 HIDAC^[40]。这两个 PET 系统都是以铅作为光转换器的,探测效率很低。多步丝室是在传统丝室的基础上发展起来的,有增益大、稳定性好、无二次雪崩等优点。比利时布鲁塞尔自由大学所属的高能所最近研制成功的动物 PET-VUB-RATPET 即采用这种多步丝室,具体设计和说明详见图 2.3。该探测器采用充 TMAE 的多步丝室与 BaF₂ 晶体相结合来探测湮灭光子,其空间分辨可与 PMT 相媲美^[8]。

2.2.2.3 雪崩光二极管 APD

传统的 PMT,在一对一的耦合中由于尺寸太大无法满足对空间分辨的要求,小尺寸的雪崩光二极管 APD 的出现,正好解决了这一困扰。APD 可做到直径为 2~5mm,与之耦合的晶体可很小(3~5mm)。另外,晶体间的间隙也可很小,从而减少了死空间。

APD 的暗电流较大,噪声级别高,信号幅度小,要求与之匹配的放大器具有大的增益和好的抗噪声能力。而且 APD 的增益对温度和高压都很敏感,对工作环境的要求也较高,目前 APD 的价格仍然很高,性能也不甚理想,但可望在不远的将来得到改善。世界上已有很多大学实验室和研究机构开展了 APD 用于 PET 的研究,其中加拿大的 Sherbrooke 大学已第一个采用 APD 制成了一个两环的小动物 PET 系统^[29]。

2.2.3 常用的各种 PET 探测器组合

PET 探测器可有各种各样的组合,其中最常见的是上述 BGO+PMT 的块探测器结构。

值得一提的是目前仍处于实验室研究阶段的几种新颖探测器组合: UCLA 的 MicroPET 采用 LSO 晶体和多道光电倍增管(multi-channel, MC-PMT)的组合^[10]。各项性能指标目前达到最优; Sherbrooke 大学的 BGO-APD^[28]动物 PET; Hamamatsu 公司的 SHR7700 动物 PET 采用 BGO 和位置灵敏光电倍增管(position-sensitive, PS-PMT)的组合; 比利时 VUB 大学的 BaF₂ 十步丝室组成的 VUB-RATPET(图 2.3)等。表 2.3 列出了各种探测器的设计参数和性能指标。

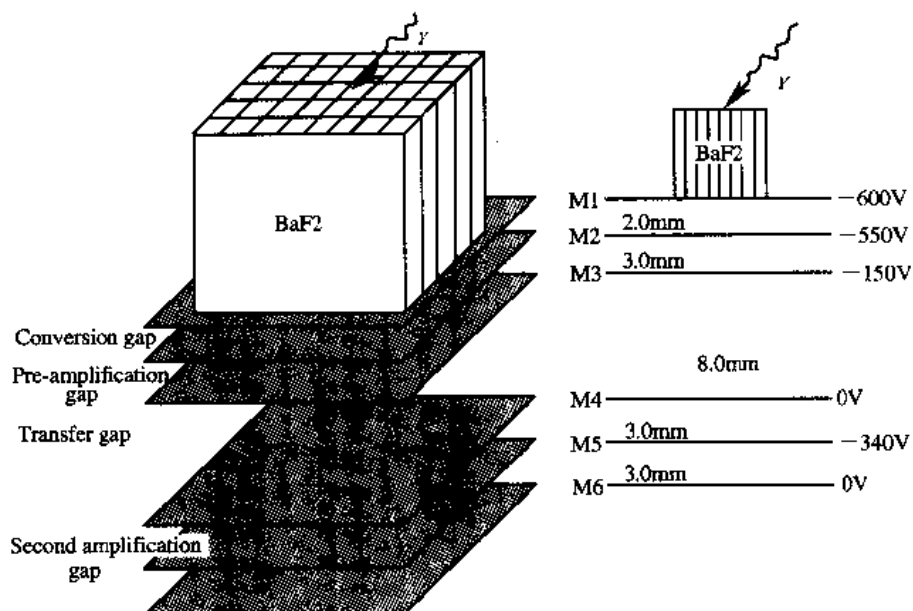


图 2.3 布鲁塞尔 VUB-RATPET 的多步雪崩丝室示意图

γ 光子入射 BaF₂ 晶体, 部分被转换为低能的闪烁光子。这些闪烁光子进入丝室的转换区, 与 TMAE 作用形成光电子。光电子在电场作用下漂向第一级放大区——预放大区, 在这儿被放大约 10^3 倍。放大后的电子团穿越传输区进入第二级放大区。传输区不起放大作用, 主要用于吸收反馈光子, 使丝室工作更稳定。信号在第二级放大区又被放大约 10^3 倍, 并由阴极和阳极收集、读出。右图给出了雪崩丝室的尺寸和各电场的强度

表 2.3 几个具有代表性的 PET 探测器及其物理性能参数(分辨率均为半高宽)

型号	探测器	横向分辨 (mm)	轴向分辨 (mm)	能量分辨 (%)	时间分辨 (ns)	灵敏度 cps (Bq/mL)	模式
UCLA MicroPET	LSO+MC-PMT	2.0	2.0	15~25	2.4	—	3D
Sherbrooke APD-PET	BGO+APD	2.1	3.1	<25	20	0.09	3D
Hamamatsu SHR-7700	BGO+PS-PMT	2.6	3.3	—	—	2.30(2D) 22.80(3D)	2D&3D
HammerSmith-RATPET	BGO+PMT	3.8	4.2	20~30	4.5	2.16	3D
VUB-RATPET	BaF ₂ +MWPC	3.0	3.5	60	29	0.51	3D

2.2.4 PET 的性能指标

评价一个 PET 设备的好坏,是以它的各项性能指标为参考的。PET 应用中较重要的物理参数主要有:空间分辨率、灵敏度、信噪比、时间分辨率、能量分辨率等。这些是决定图像质量的关键。

2.2.4.1 空间分辨

通常以三个垂直方向上点源响应的半高宽来表示空间分辨:沿扫描仪纵轴的轴向分辨,与之垂直的横断面上的径向和切向分辨。视野中央由于取样的缘故空间分辨最好,当远离视野中心时(横向),由于光子穿透效应空间分辨会逐步降低。目前一般医用 PET 在视野中心的空间分辨为 4~6mm,而实验室 PET 最好可达 2mm,接近理论极限。

从理论上来说,对空间分辨的限制有两条:正电子飞行距离和两湮灭电子的非共线性。正电子发射后,在人体组织中飞行一段距离,动能逐步降低,最后与人体组织中的电子结合并湮灭产生一对背对背的光子(动量守恒)。飞行距离与正电子能量和物质的密度均有关,见表 2.1。而由于电子在介质中的运动(费米运动),正负电子系统的总动量并不严格为零,两光子的飞行方向有一定的偏差角(见图 2.4),呈高斯分布,半高宽约为 0.5° 。这两种效应将空间分辨的极限限制在 1~2mm。

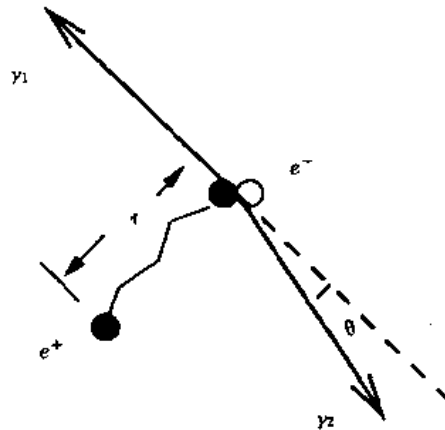


图 2.4 正电子飞行距离 r 和非共线角 θ

正电子在与电子湮灭以前会飞行一段距离 r ,而且两个湮灭光子也并不严格地背对背,它们偏离 180° 的角度称非共线角 θ

尽管空间分辨存在着物理极限,目前限制空间分辨的主要还是探测器的内在分辨,而这取决于单个探测表面的尺寸。如何实现 PMT 与小晶体的有效耦合是提高内在分辨的关键,这要求晶体本身有高的光产额,PMT 有好的量子效率且易于紧密排列。

限制空间分辨的还有重建参数,如取样频率、像素大小、截止频率等。

2.2.4.2 灵敏度

灵敏度是指扫描仪在单位时间内单位辐射剂量条件下所获得的符合计数。这决定了在一定的统计误差要求下,获取一张清晰的图像所需的时间。这在 PET 系统的动态扫描和临床应用中有非常重要的意义。扫描的时间要求短,这不仅是因为标记物在体内的分布随时间迅速

变化,也考虑到受试者保持长时间不动的困难。反过来,当扫描时间一定,灵敏度越大,总计数越多,统计涨落引起的误差就越小。另一层考虑是辐射剂量,很显然,当扫描时间和总计数一定时,灵敏度越大,所需剂量越小,由辐射引起损伤的几率也降低。

灵敏度主要由两个因素决定:探测器所覆盖的立体角和探测效率。

2.2.4.3 噪声等效计数(NEC, noise equivalent counts)

虽然灵敏度很有力地说明了一个 PET 设备的计数能力和工作特性,但并不能完全反映设备的成像能力。一个重要的原因是在总的符合计数中不可避免地包含着散射计数和偶然计数。这两种效应不仅增加了噪声,降低了信噪比(signal to noise ratio, SNR),也降低了图像的对比度,引起图像质量变差。这在三维采集中由于立体角的增大而变得尤其严重。因此,为比较不同的 PET 设备之间的图像质量,除灵敏度外,又引进了噪声等效计数。NEC 是一种噪声衡量标准,它的定义如下:对于一个含有一定比例的散射和偶然计数的数据而言,它的等效噪声计数是在无散射和偶然符合条件下有同样信噪比的真实事例率。这样,等效噪声计数给出的是在一定的源强条件下, PET 设备可如何有效地利用符合计数来获得一定质量的图像。换句话说,如果噪声仅取决于统计涨落,尽管实际获得的计数有 T_{tot} ,由于散射和偶然符合,可资利用的事例只有^[36]:

$$NEC = \frac{\left(T_{tot} \cdot \frac{T}{S+T} \right)^2}{T_{tot} + 2fR} \quad (1.1)$$

其中, T 是经散射修正后的事例率, S 是散射事例率, R 是测量到的偶然计数率(用延迟窗法测定), f 是目标物与视场 FOV 的体积之比。

随着 FOV 内的辐射强度的增加, PET 获得的计数率也随之增加,但到一定程度由于死时间的影响而不再增加,即达到饱和。在源强更高的情况下,计数率相反地还下降。文献[38]中测量表明 NEC 在较小的辐射强度下先灵敏度而达到饱和。这是由于在辐射强度增加的情况下,散射和偶然计数增加迅速($\propto N^2$)而使信噪比下降的缘故。了解等效噪声计数的响应曲线,在决定注入剂量时起着指导性的作用。一般来说,注入的剂量应保持可获得最高的噪声等效计数。

2.2.4.4 时间和能量分辨

时间响应是指一对湮灭光子被探测到时的时间间隔的分布,它的半高宽和十分之一高宽给出了时间分辨的性质。能量响应则是系统对入射光子能量响应的曲线。这两种分辨表明了 PET 系统对散射和偶然计数这两种误差来源的处理能力。

时间分辨的好坏直接影响着偶然计数 N_e 的多寡:

$$N_e = \Delta t N_i N_j \quad (2.2)$$

其中, Δt 是由时间分辨决定的符合窗的长短, N_i, N_j 是两个探测器的单计数。很显然,为减少偶然计数, Δt 应越小越好。但在决定 Δt 时还必须考虑到时间分辨,如果 Δt 相对于时间的半高宽太小,则在减少偶然计数的同时也将大部分真实的符合计数摒弃了,一般 Δt 选择为两倍的半高宽以接受大部分的真实计数(假定为 Gaussian 分布)。

能量分辨率的重要性在于对散射光子的甄别能力。湮灭光子在物体(如人体组织)中发生散射后不仅改变了方向而且损失了能量。如果能利用能量甄别将小能量光子排除,即可达到清除大部分散射光子的目的。由于大部分散射是小角度的($40^\circ \sim 60^\circ$),所损失的能量在 100keV

左右。以 BGO 为光转换的 PET 系统的能量分辨在入射光子能量为 511keV 时可达 20%~30%；而 BaF₂ 则只有 60%，很难达到甄别散射光子的目的。PET 系统的能量分辨率主要取决于所用晶体的光产额及光阻止能力。

2.3 PET 的成像原理

2.3.1 数据采集

PET 以测量正负电子湮灭产生的两个背对背 γ 光子为其物理基础。湮灭光子被环绕着受检者(物)的环形探测器以符合逻辑探测到并由计算机控制采集数据。由于标记的核素、药物的不同性质，以及扫描的目的各异，在数据采集时各参数可随要求而变。对不同的药物，生物体有着不同的时间响应，因而要把握好开始扫描的时间，以及采集的时间长度和间隔。

PET 所记录的原始数据是标记物密度的线积分的组合，用公式表示为(参见图 2.5)：

$$P(r, \theta) = \int_L f(l) dl, \quad l \in L \quad (2.3)$$

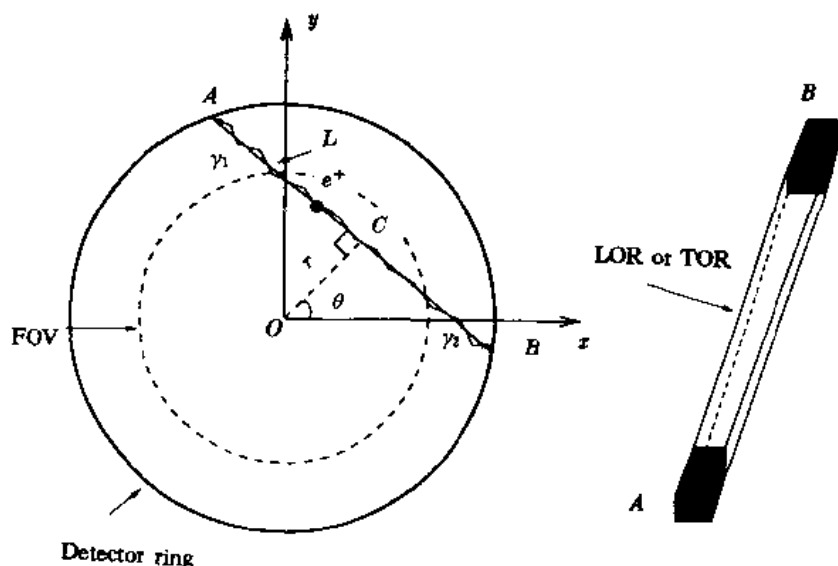


图 2.5 线响应示意图(line of response, LOR)

以 A, B 代表两个在探测器环上的小探测器，所有被这两个探测器探测到的符合事例属于该 LOR。换句话说，该 LOR 的值反映了 AB 连线上放射性活度的线积分。一条线响应是由径向距离 r 和角度 θ 来表示的； (r, θ) 。实际上探测器总有一定的体积，线响应也就变成了管响应(tube of response, TOR)。

其中， l 为直线 L 上的点， $f(l)$ 是密度函数。具有同样角度的所有线积分叫做一个平行投影(parallel projection)。一个完整的 PET 扫描包括 $0^\circ \sim 180^\circ$ 内的所有平行投影(均匀、分立)。这种将事例按符合连线的角度 θ 和径向距离 r 编码的直方图矩阵称为正弦直方图(sinogram)。

然而 PET 所得数据又不是精确的线积分,它往往受很多种不可避免的物理因素影响,如探测效率的不均匀性、光子衰减、散射、偶然符合、死时间、辐射衰变等。这些在进行图像重建之前都应得到仔细的校正。下面几小节描述常见的校正方法。

2.3.1.1 探测效率的归一化(normalization)

PET 各探测器效率的不均匀性决定于一些几何因子和非几何因子。非几何因子包括光探测器中光电子数目的统计涨落和各单个晶体的特性差异。几何因子是指由于 PET 系统的几何结构,各个 LOR 所在的径向位置所引起的光子入射角度及所张立体角等的不同而引起的探测器效率的不均匀。

探测效率归一化的基本思路很简单:如果每一个探测器在同样的时间间隔内接受同样强度的辐射,各 LOR 的计数即反应了它的探测效率。所有 LOR 响应的平均值与该 LOR 值之比便为各对探测器的归一化因子。用于刻度的放射源通常是均匀的面源或旋转线源。在使用面源的情况下,通常在扫描过程中将其旋转到几个不同位置(典型的是六个位置)以实现对所有 LOR 的刻度。

上述方法虽然简单,精度也较高,但往往需要较长时间。一些经改进的方法可大大缩短刻度扫描所需的时间,有兴趣者可参看文献[9]和文献[41]。

2.3.1.2 光子衰减校正

衰减在被测对象体积大且不均匀时将引起严重的图像失真。利用一个发射正电子的环状源或旋转的线状源得到一个透射扫描(病人在位)和一个空白扫描(病人不在位,而源的位置不变),二者的比值即为修正因子。这种方法能得到准确的校正,但整个操作过程费时很长。

针对上述局限性,有人用 γ 源替代正电子源^[19,23]。这样能提高数据采集速率,缩短扫描时间。由于能量的不同,有可能利用能量甄别技术达到同时采集发射和透射数据。还有人利用数学模型(models)计算来得到衰减系数,可免去透射扫描的操作,但效果不如前面提到的方法。

2.3.1.3 散射校正

光子在穿过被测对象时可发生康普顿散射而改变方向,丧失了原事例所携带的位置信息。散射在最后的图像中表现为均匀的背景噪声、降低信噪比和图像的对比度。在二维的 PET 系统中经过至少一次散射的事例约占总事例的 20%,而在三维的系统中,这个比例增加到 30%~50%,这使得在 PET 的数据处理中不得不考虑散射修正。

自 SPECT 和 PET 问世以来,就有大量的散射修正方法被提出,大致可分为两类:

(1) 利用能量窗(energy-window manipulations)的方法。光子在被散射后要损失一部分能量,通过对能量的甄别可排除一部分散射光子,达到去除散射的目的。有兴趣者可参看文献[22,4,5]。

(2) 图像重建前或后的过滤方法(pre- or post-reconstruction filtering operation)。如 Metz 过滤^[24],反卷积(deconvolution^[6,30,34])和卷积减除(convolution subtraction^[3])等。

还有一些方法不在这两类之列,比如说对于可同时用于 2D 和 3D 模式的 PET 系统(retractable septa),可将 2D 和 3D 的数据结合起来修正散射^[36]。还有一种方法是利用 Monte-Carlo 模拟^[26]来修正散射引起的图像失真。

2.3.1.4 偶然符合校正

随着 PET 系统计算能力的增强和所覆盖立体角的增加,偶然符合事例引起的信噪比的降

低已不容忽视。在使用短寿命核素的动态成像中,由于各时间序列图^①中的计数率显著不同,偶然计数对图像质量的影响也会不同,且影响着定量分析的精度。

一对探测器对间的偶然计数可由下式表示:

$$C_{12}^A = 2\Delta t R_1 R_2 \quad (2.4)$$

其中 R_1, R_2 为两个探测器所应接收的真实计数率,而 Δt 为符合逻辑中所用的时间窗宽度。引起偶然计数的原因并不仅仅局限于探测器探测范围内的放射性,而探测区域外的放射性、各种途径的散射以及所用材料的自然辐射等都有可能对偶然计数作贡献。偶然计数在整个 FOV 中的分布特征^[25],一般来说较为均匀,并且依赖于 PET 探测器的具体设计。对偶然计数的修正可分为三类:

(1) 以偶然计数在 FOV 中的近似均匀分布为前提,从总计数中直接减去偶然计数的影响。

(2) 以方程式(2.4)所揭示的两探测器间的单计数率与偶然计数的关系为基础来做修正。这种方法要求在硬件上有对每个探测器的单计数率做记录的能力,相对来说,由于比较高的单计数率,这种方法的统计精度在所有方法中最好。

(3) 延迟窗法(delay window technique)。基本思想是将诸道符合探测信号的一道一分为二;其一参与正常的符合逻辑,另一做一延迟,错过正常时间分辨内的符合逻辑,并与其它道进行符合。在延迟条件下所得到的符合计数被看做为偶然计数,然后再从总计数中减去。这种方法的误差来源于总符合计数和偶然符合计数的统计误差。

2.3.1.5 死时间校正

死时间所引起的计数损失在使用短寿命核素的 PET 系统中对系统的计数能力和图像质量都有不良的影响。在计数系统中,有两种类型的死时间:非扩展型(non-paralyzable)与扩展型(paralyzable)。非扩展型死时间的计数系统要求两个事例之间有一个最小时间间隔 τ_{np} (即死时间),否则便无输出。这种系统的输出率为:

$$R_0 = R_i \cdot e^{-R_i \cdot \tau_{np}} \quad (2.5)$$

如图 2.6 左,很显然,当输入计数率 R_i 很高时,输出 R_0 会很快地下降至 0。而扩展型死时间的计数系统只在探测到一个有效事例后的时间间隔 τ_p 内不再灵敏。它的输出率为:

$$R_0 = R_i / (1 + R_i \cdot \tau_p) \quad (2.6)$$

见图 2.6 右。

一般说来, PET 的电子学线路中包含有这两种类型的死时间。但是在实际条件下, τ_p 或 τ_{np} 并不都能精确地知道,而且入射的真实事例 R_i 也是未知数(如能量等的限制),死时间修正多以实验数据为准。通常的处理方法是在电子学系统中,增加一个记录“真实事例”的计数器以得到无死时间条件下总计数的估计值,再以此去校正数据获取中的实际计数率。“真实事例”是指在尽可能地减少数据丢失的条件下(如因处理数据、因信号幅度过大或过小而损失的事例),得到接近于“真实事例”的计数率。

2.3.1.6 辐射衰变的校正

这个过程比较容易,遵循放射衰变的指数规律校正即可。

^① time frames,即按时间顺序获得的一系列图像,用于动态扫描。

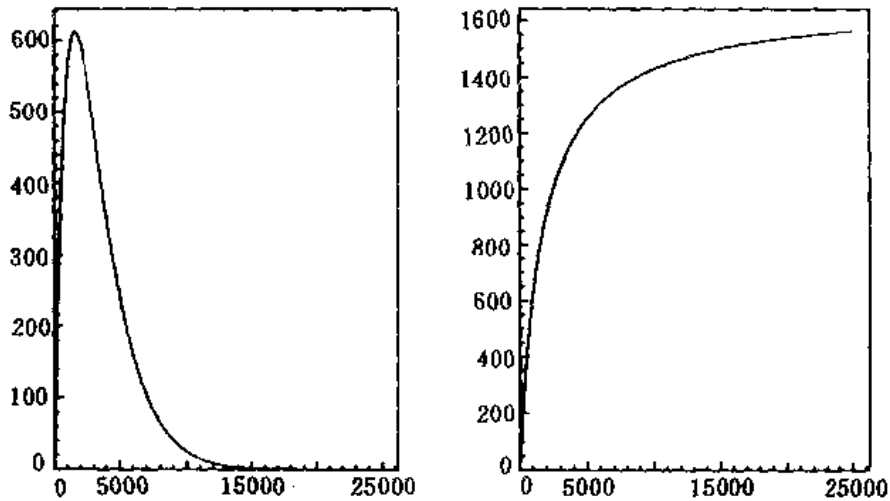


图 2.6 非扩展型和扩展型死时间引起的计数率表现

左为非扩展型死时间条件下,计数率先随活度的增加而增加,到一定点开始下降,缓慢降至零。右为扩展型死时间条件下,计数率随活度的增加而持续增加,趋向于一最大值

2.3.2 图像重建

式(2.3)表明,为得到药物的密度分布函数 $f(l)$,还须一个图像重建的求逆过程。早期的 CT 和 PET 多是二维成像,并由此发展出许多二维重建算法。三维成像近几年随着三维 PET 的出现,受到广泛重视,也存在着多种算法,有些是从二维重建算法发展和推广而来。各种重建算法可简单地归为两类:变换法和迭代法。变换法是以中心分片定理(central slice theorem)为理论基础的求逆过程,适合计算机运算,能快速地求解;迭代法可将被测物的结构(如解剖结构)、探测器的几何与物理特征、放射性的统计分布等信息结合在重建过程中,尤其适合于统计精度较低或信噪比差的数据,但计算颇为费时。

多数 PET 采用滤波反投影,属变换法。这个算法最早是由 Bracewell 和 Riddile 在 1967 年,Ramachandran 和 Lakshminarayanan 在 1971 年,根据 Radon^[35]和 Cormack 的理论提出来并应用于计算机断层技术。自 1972 年起,这个算法便鲜有改动,且一直为大多数 CT,SPECT 和 PET 系统所采用。

2.3.2.1 二维图像重建算法(变换法)

变换法图像重建是以中心分片定理(又称傅立叶分片定理,Fourier-slice theorem)为基础的。其中又有滤波反投影法(filtered backprojection,FBP)、反投影滤波器法(backprojection-filtered,BPF)或 ρ 滤波法(ρ -filtered layergram)、卷积反投影法(convolution-backprojection)等算法,不过数学基础大同小异。

二维中心分片定理 任意函数 $f(x,y)$ 在任意角度 θ 上的平行投影的一维傅立叶变换就是该函数的二维傅立叶变换在同一角度上且通过原点的一维取样。

图 2.7 表达了二维中心分片定理的内容,函数 $f(x,y)$ 表示一种二维分布(图 2.7a)),如正电子标记物的密度分布,它在角度 θ 上的平行投影以 $p(x,\theta)$ (图 2.7b)来表示:

$$p(x_r, \theta) = P_\theta f(x) = Pf(\theta, x) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x + t\theta) dt, \quad x \in R^N \quad (2.7)$$

这一变换与 Radon 变换等价。它的傅立叶变换为：

$$P(\nu_x, \theta) = \mathcal{F}_{1D} p(x_r, \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} dx_r p(x_r, \theta) e^{-2\pi i x_r \nu_x} \quad (2.8)$$

而 $f(x, y)$ 的二维傅立叶变换 $F(\nu_x, \nu_y)$ 可表示为：

$$F(\nu_x, \nu_y) = \mathcal{F}_{2D} f(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} dx \int_{-\infty}^{\infty} dy f(x, y) e^{-2\pi i(x\nu_x + y\nu_y)} \quad (2.9)$$

可以证明^[31]，角度 θ 的平行投影 $P(\nu_x, \theta)$ 与原点的二维傅立叶变换等同，如图 2.7(c), (d)：

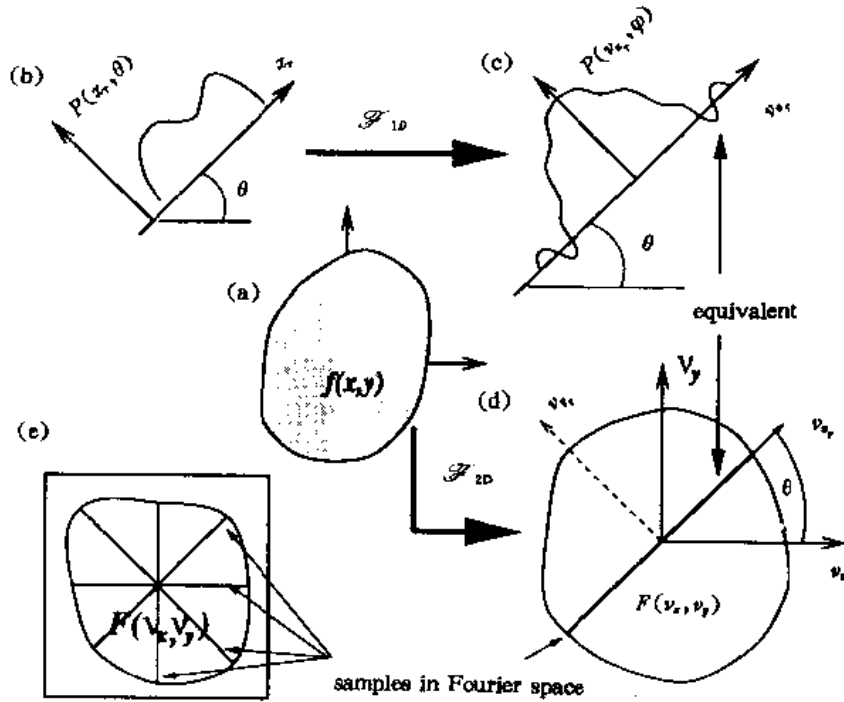


图 2.7 二维中心分片定理

(a) 密度分布函数 $f(x, y)$; (b) 分布函数在某一角度 θ 上不同径向位置的线积分，即一维平行投影 $p(x_r, \theta)$; (c) 平行投影 $p(x_r, \theta)$ 的一维傅立叶变换 $P(\nu_x, \theta)$; (d) 分布函数 $f(x, y)$ 的二维傅立叶变换空间 $F(\nu_x, \nu_y)$; (e) 傅立叶空间内不同角度取样的平行投影。二维中心分片定理表明：(c) 中 $P(\nu_x, \theta)$ 与 (d) 中的具有同一角度且通过原点的线 $F(\nu_x, \nu_y, \nu_x) |_{\nu_y=0}$ 等价。而 (e) 则表示不同角度取样的一维平行投影可覆盖整个二维傅立叶空间

$$P(\nu_x, \theta) = F(\nu_x, \nu_y) |_{\nu_y=0} \quad (2.10)$$

如果我们可以获得所有的平行投影 ($0 \leq \theta < \pi$) $p(x_r, \theta)$ ，中心分片定理告诉我们，我们已获得了密度分布 $f(x, y)$ 在整个傅立叶平面的值 $F(\nu_x, \nu_y)$ 。图 2.7(e) 形象地显示了这一点。值得注意的是，在原点上显然有更多的取样。根据傅立叶变换的可逆性，可以有：

$$f(x, y) = \mathcal{F}_{2D}^{-1} F(\nu_x, \nu_y) = \int_{-\infty}^{\infty} d\nu_x \int_{-\infty}^{\infty} d\nu_y e^{2\pi i(x\nu_x + y\nu_y)} F(\nu_x, \nu_y) \quad (2.11)$$

若将上式改为极坐标 (ρ, θ) , 利用 $F(\rho, \theta) = F(-\rho, \theta + \pi)$, 可得:

$$\begin{aligned} f(x, y) &= \int_0^{2\pi} d\theta \int_0^{\infty} d\rho \rho e^{2\pi i \rho (x \cos \theta - y \sin \theta)} F(\rho, \theta) \\ &= \int_0^{\pi} d\theta \int_{-\infty}^{\infty} d\rho \rho e^{2\pi i |\rho| (x \cos \theta + y \sin \theta)} F(\rho, \theta) \end{aligned} \quad (2.12)$$

由中心切片定理可知, $F(\rho, \theta) = P(\rho, \theta)$, 其中 $P(\rho, \theta)$ 是投影数据的傅立叶变换, 又有 $\rho = \nu_x$, $x_r = x \cos \theta + y \sin \theta$, 上式变为:

$$f(x, y) = \int_0^{\pi} d\theta \int_{-\infty}^{\infty} d\nu_x |\nu_x| e^{2\pi i \nu_x x_r} P(\nu_x, \theta) \quad (2.13)$$

式(2.13)即为大多数变换法的数学基础。根据对此式的不同处理, 衍生出几种算法来, 下面分别予以介绍。

(1) 滤波反投影法 FBP: 将式(2.13)分解为两步:

① 滤波(使用 apodizing window $W(\nu_x)$), 即对频率积分:

$$p^*(x_r, \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} d\nu_x e^{2\pi i \nu_x x_r} |\nu_x| W(\nu_x) P(\nu_x, \theta) \quad (2.14)$$

式中 $|\nu_x|$ 被称为斜坡函数(ramp function), 这是在从平面坐标向极坐标转换时出现的雅可比(Jacobian)系数。严格的理论公式要求无噪声, 这在任何测量数据都是无法办到的。 $W(\nu_x)$ 窗函数的引进用来控制噪声。窗函数与斜坡函数的乘积形成滤波器。由于有用信号绝大多数是低频的, 高频成分很少, 噪声信号则均匀地分布在所有频道上, 因而一个低通的窗函数可有效抑制噪声。窗函数的形状权衡着统计噪声和空间分辨。一般说来, 在 $W(\nu_x)$ 取为常数 1 的情况下(即对高频噪声无抑制作用), 空间分辨最好, 但所得图像不平滑, 易产生振荡。一个典型的常用窗函数是 General Hamming 窗, 定义如下:

$$W(\nu) = \begin{cases} \alpha + (1 - \alpha) \cos \pi \nu / \nu_c & \text{if } |\nu| \leq \nu_c \\ 0 & \text{其它} \end{cases} \quad (2.15)$$

其中, α 常取 0.5 或 0.54 ($\alpha = 0.5$ 时称 Hanning 窗, $\alpha = 0.54$ 时称 Hamming 窗)。参见图 2.8。

② 反投影: 对过滤后的投影 $p^*(x_r, \theta)$ 进行反投影, 即对角度 θ 积分:

$$f(x, y) \approx \int_0^{\pi} d\theta p^*(x_r, \theta) \quad (2.16)$$

所谓反投影, 就是对任一点 (x, y) , 将所有经过该点的投影 $p^*(x_r, \theta)$ 累加起来(积分)的运算, 见图 2.9。式(2.16)表示的积分是在极坐标中的表示。注意到上式中的 \approx , 这是由于窗函数的引入和分离取样所引起的误差。FBP 算法以其快速、稳定的成像, 成为 PET 系统“标准”的成像算法。

(2) 反投影滤波法 BPF 或 ρ 滤波法: 由于积分运算的线性, 式(2.13)又可分解为:

① 反投影: 先对原始投影数据进行反投影, 即对角度 θ 积分:

$$b(x, y) = \int_0^{\pi} d\theta p(x_r, \theta) \quad (2.17)$$

② 过滤: 对上步得到的 $b(x, y)$ 进行傅立叶变换:

$$B(\nu_x, \nu_y) = \mathcal{F}_{2D} b(x, y)$$

由于傅立叶空间内的取样是以均匀的投影取样为基础的(图 2.10), 在无穷取样的极限条件下, 频率密度按 $\frac{1}{|\nu|}$ 规律变化, 即有:

$$\begin{aligned}
B(\nu_x, \nu_y) &= F(\nu_x, \nu_y) / |\nu| \\
f(x, y) &= \mathcal{F}_{2D}^{-1} F(\nu_x, \nu_y) \\
&= \mathcal{F}_{2D}^{-1} B(\nu_x, \nu_y) |\nu| \\
&= \mathcal{F}_{2D}^{-1} (\mathcal{F}_{2D} b(x, y)) |\nu|
\end{aligned} \tag{2.18}$$

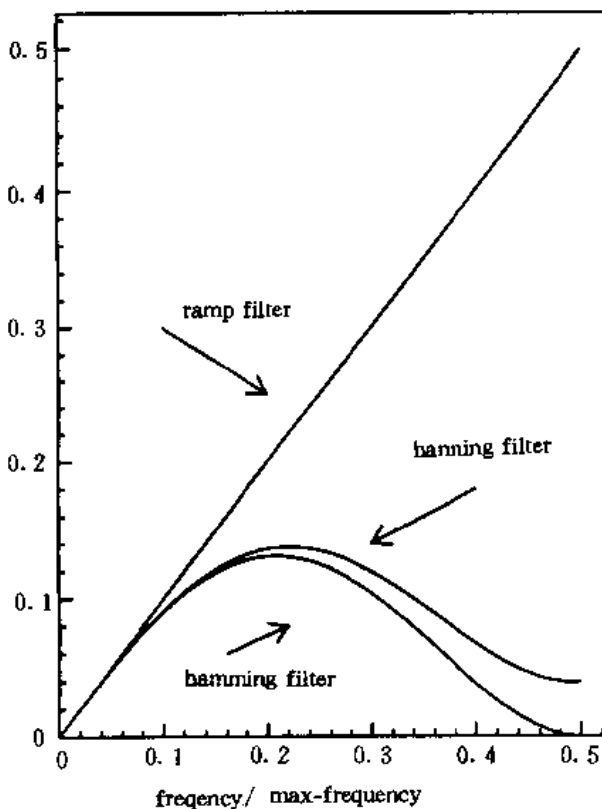


图 2.8 滤波反投影重建中常用滤波器
图中给出斜坡滤波器和 Hamming, hanning 滤波器

这就是反投影滤波法。这种算法由于反投影时 $b(x, y)$ 的“尾巴”太长而不太适于计算。

(3) 卷积滤波法: 卷积滤波法其实与 FBP 等价, 只不过滤波是在图像空间而不是傅立叶空间进行。可由下式表示:

$$f(x, y) \approx \int_0^\pi d\theta (p(x, \theta) * h(x, \theta)) \tag{2.19}$$

其中 $h(x) = \mathcal{F}_{1D}^{-1} W(\nu) |\nu|$ 。它推导是以傅立叶-卷积定理为基础的。

以上是三种常见二维重建算法。对多环 PET 的二维数据, 可做逐层重建, 得到的各层图像堆叠起来, 获得三维分布。

2.3.2.2 三维图像重建算法

三维图像重建与二维图像重建有两个重要的区别: 数据过剩 (data redundancy) 和空间异性 (spatial variance)。从上节的推导可知, 二维数据对图像重建是足够的 (在原点且有多余取样), 而在三维采集时又包括了更多的数据 (倾斜的环间 LOR), 可见三维数据是过剩的。它的空间异性正来自于这些“多余”而又不完全的 LOR。一个明显的例证就是, 二维 PET 探测到的

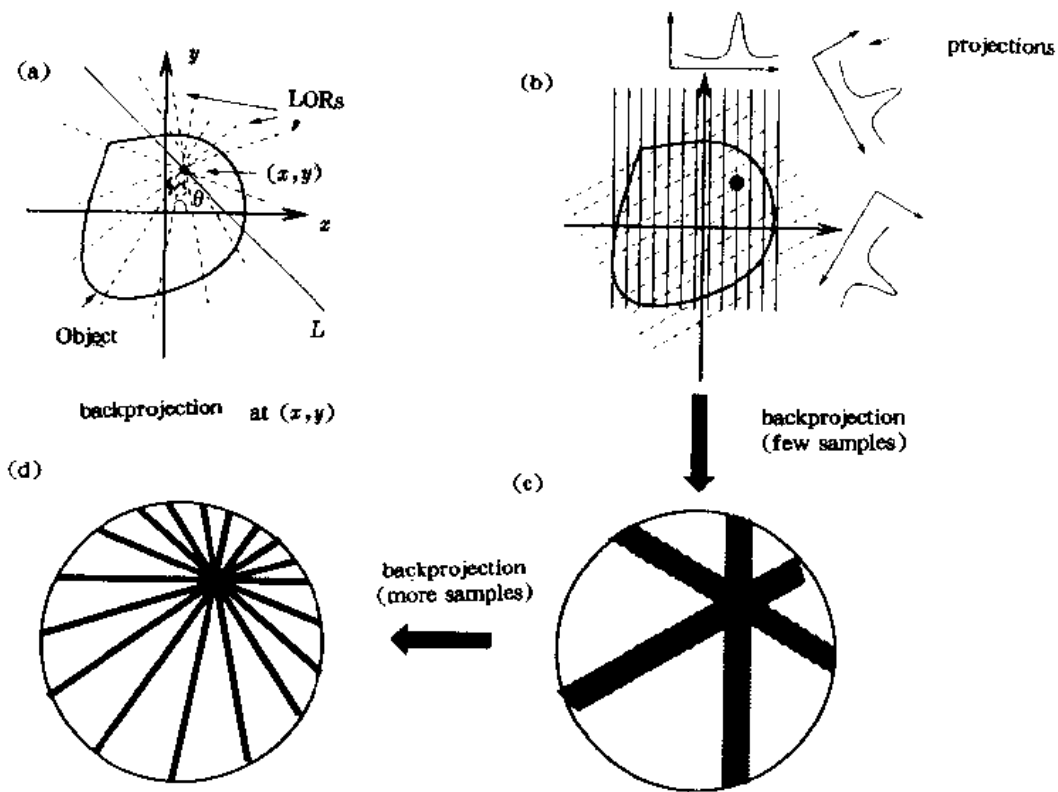


图 2.9 反投影示意图

- (a) 反投影操作即对任一点 (x, y) , 将所有通过该点的线响应叠加起来, 得到该点的值;
- (b) 以一个点源为例, 在不同角度得到平行投影值 (3 个);
- (c) 将每条线积分“反投影”到该线上, 产生一个初略的图像;
- (d) 随着角度取样的增多, 图像质量变好, 但仍模糊, 须其它运算进行滤波平滑。

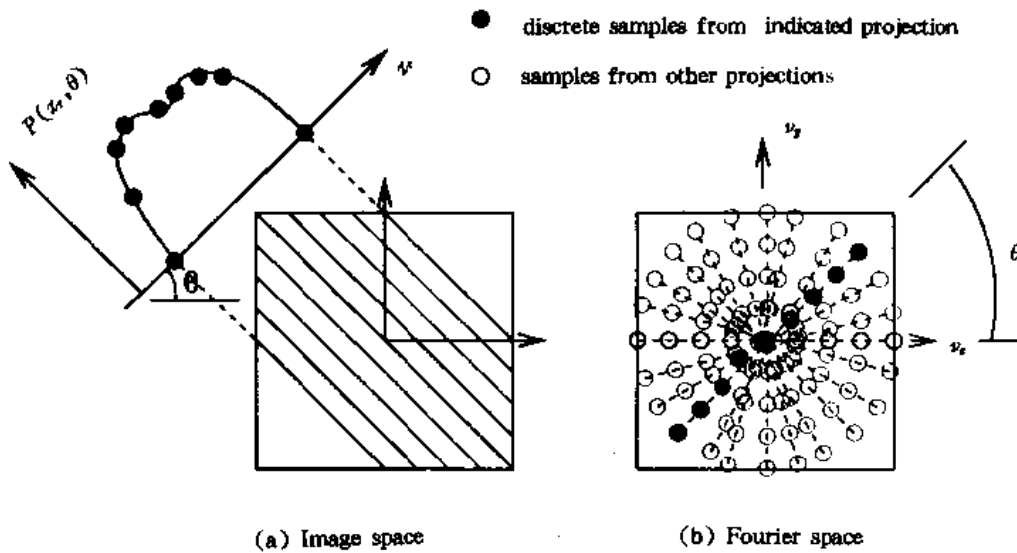


图 2.10 取样示意图

- (a) 在真实的图像空间里, 径向 r 和角度 θ 取样都是均匀的;
- (b) 在傅立叶频率空间, 取样不再均匀, 其密度随频率按 $1/|r|$ 的规律变化

点源的光子数目(或者说所覆盖的立体角)是与点源位置无关的,而三维 PET 则显然不同(图 2.11)。

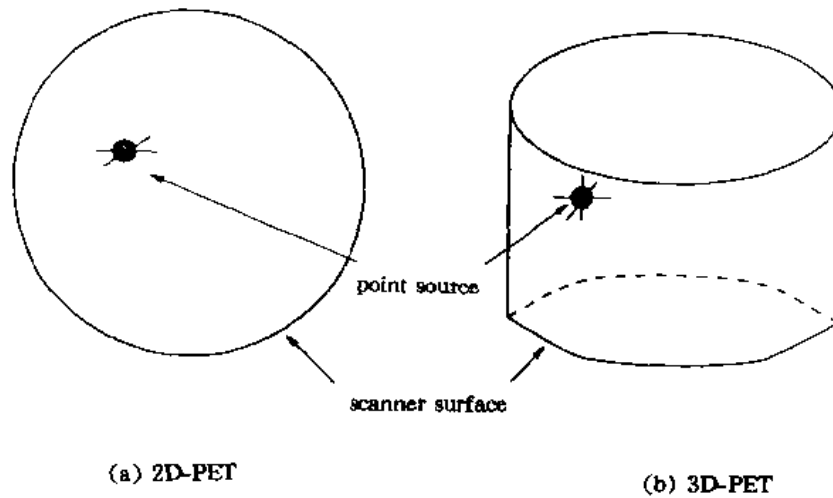


图 2.11 2D-PET 的空间不变性和 3D-PET 的空间异性

- (a) 2D 条件下,对于一点来说,其对探测器所张的立体角是与点的位置无关的;
- (b) 3D 条件下,由于其截断的圆柱体结构,使得不同位置的点对探测器所张立体角明显不同

为了解这种数据过剩,我们仍然从中心分片定理出发,一个二维投影(或称 X 光变换)可由图 2.12 表示,与一维投影不一样,它不再与 Radon 变换等同。此时投影方向由单位矢量 $\hat{Z}_r(\theta, \phi) = (\cos\theta\cos\phi, \sin\theta, \sin\phi)$ 表示,与投影平面垂直。投影变换可由下式表示:

$$p(x_r, y_r, \theta, \phi) = \int f(x, y, z) dz. \quad (2.20)$$

其中, $f(x, y, z)$ 为三维分布函数, x, y, z 与 x_r, y_r, z_r 的坐标变换如下:

$$\begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\cos\theta & -\cos\theta\sin\phi & \cos\theta\cos\phi \\ \cos\theta & -\sin\theta\sin\phi & \sin\theta\cos\phi \\ 0 & \cos\phi & \sin\phi \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_r \\ y_r \\ z_r \end{bmatrix}$$

注意到投影函数是一个四维函数,而分布函数为三维,这也暗示了投影数据包含了过剩的信息。

三维中心分片定理 任意分布函数的二维投影的傅立叶变换等同于该函数的三维傅立叶变换在相应方向且过原点的平面上的值。

三维中心分片定理的公式表示如下(参见图 2.12):

$$P(\nu_x, \nu_y, \theta, \phi) = F(\nu_x, \nu_y, \nu_z) |_{\nu_z=0} \quad (2.21)$$

其中, $P(\nu_x, \nu_y, \theta, \phi) = \mathcal{F}_{2D} p(x_r, y_r, \theta, \phi)$, $F(\nu_x, \nu_y, \nu_z) = \mathcal{F}_{3D} f(x, y, z)$ 。

图 2.13 以图的形式显示了三维中心分片定理的意义和数据过剩。图 2.13(a)为 $\phi=0$ 时不同 θ 角的投影,经二维傅立叶变换后,为一组过原点的平面。显然当 θ 角连续时,这些平面形成了整个傅立叶空间 $F(\nu_x, \nu_y, \nu_z)$ (在原点及过原点的轴有多余取样,图 2.13(b)),这也表明了仅仅 $\phi=0$ 的投影即可唯一确定分布 $f(x, y, z)$ 。而任一 $\phi>0$ 的投影(图 2.13(c)),都会在傅立

叶空间形成多余取样。应该指出的是：由上面的推论可知，三维数据采集并不是图像重建所必须的，而旨在利用这些“过剩”数据降低统计噪声（提高计数率 5~8 倍）、缩短数据采集时间，并

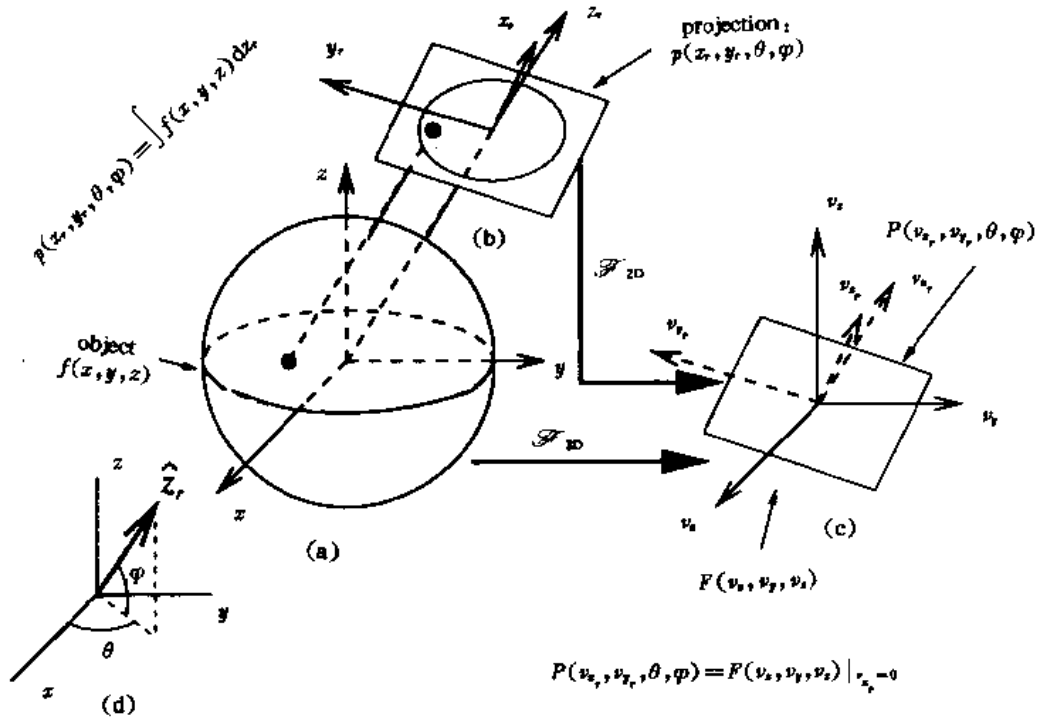


图 2.12 3D-PET 中的二维平行投影和三维中心分片定理

- (a) 二维平行投影由角度 θ, ϕ 来表示，见 (d)； $\hat{z} = (\cos \phi \cos \theta, \cos \phi \sin \theta, \sin \phi)$ ；
- (b) 投影平面 $x-y'$ 与 \hat{z} 垂直。平行的线积分以该投影平面上的点表示： $p(x, y', \theta, \phi)$ ；
- (c) 分布 $f(x, y, z)$ 的三维傅立叶变换 $F(v_x, v_y, v_z)$ 。平行投影 $p(x, y', \theta, \phi)$ 的二维傅立叶变换在此空间内为一过原点且垂直于 v_z 的平面，即 $p(x, y', \theta, \phi) = F(v_x, v_y, v_z) |_{v_z=0}$

尽可能地减少被试所受的辐射剂量。

尽管三维投影数据“过剩”，它又是不完全的，正是这种不完全性造成了它的空间异性。图 2.14 表示了这种不完全性。对 $\theta=0$ 而言，它的投影是完全的（扫过 FOV 内任一角落）；而对 $\theta>0$ 的某些角度而言，由于 PET 具有截断的圆柱体结构，无法获得该角度的全部投影，我们称这个角度的投影是不完全的。图 2.14 表示了角度 $\theta<\psi$ 的投影是完全的，而 $\psi\leq\theta\leq\Psi$ 时不是。在实际情况下，大多数 PET 系统的轴向视场 HFOV 等同于探测器高度 H_{det} ，因而仅仅 $\theta=0$ 的投影是完全的。

Orlov 定理可以进一步帮助理解三维数据的过剩性质。如果将每个投影平面以一个在单位球面上与单位方向矢量 \hat{z} 相交的点来表示的话，我们便可定义集合 Ω 为所有投影在球面上的点的集合（又称 PET 仪器的角度孔径，或孔径）。图 2.15(a) 显示了一个投影及它的 Ω 集（一个点）。以二维情形为例，各个方向矢量在单位圆上的集合为一赤道圆（图 2.15(b)）。Orlov 定理给出了欲得到稳定的逆解 $f(x, y, z)$ ，投影数据必须满足的条件：单位球面上的任意赤道圆与集合 Ω 的交点必须非空。

图 2.15(c), (d), (e) 给出了三种情形下的孔径。 $\theta=0$ 时为一赤道圆； $\theta=\pi/2$ 时是完整的三

维成像,孔径为整个球面; $\theta < \pi/2$ 为以赤道圆为中心线的截断的球面。三种情形都满足 Orlov 定理,第二、三种情形显然有多余数据。其中第三种即为三维 PET 的情形。

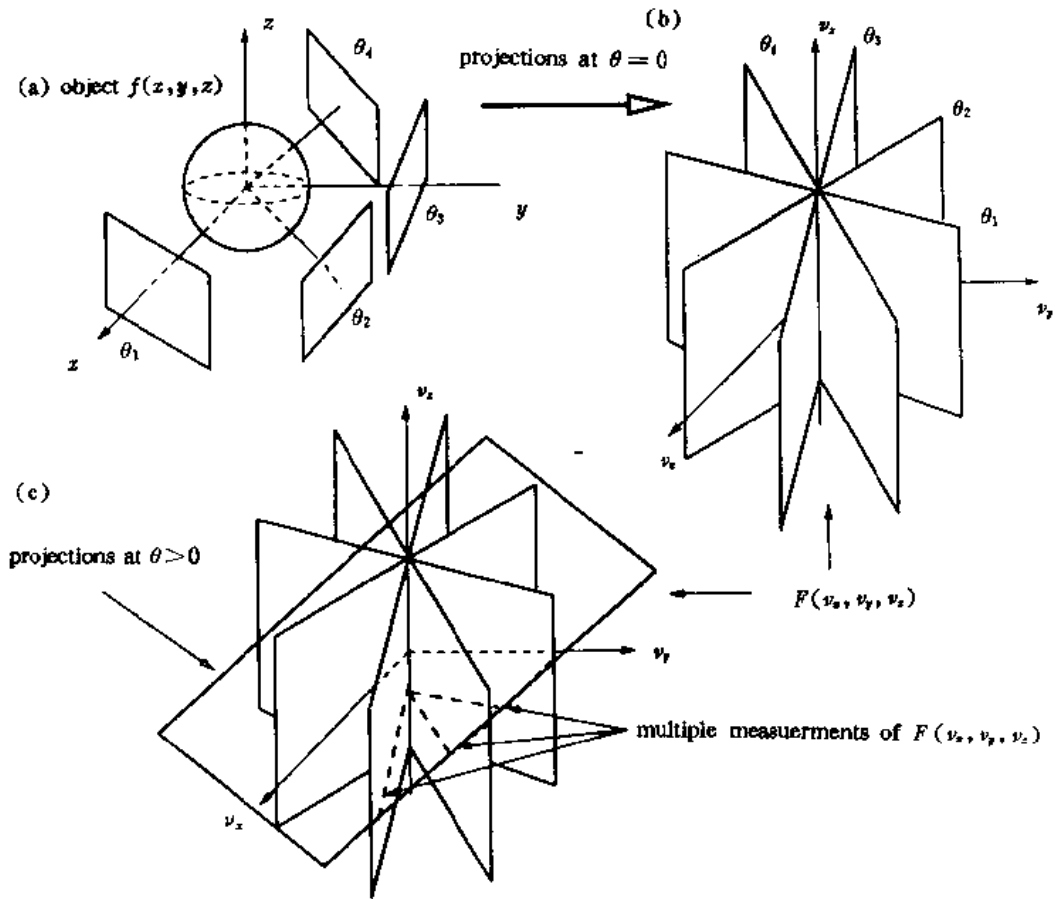


图 2.13 3D-PET 的“多余”数据

(a) 为被测分布 $f(x, y, z)$ 在 $\theta = 0$ 时的二维投影; (b) 为各 $\theta = 0$ 投影的傅立叶变换; (c) $\theta \neq 0$ 时的投影在傅立叶空间引起的“多余”数据

对于三维图像重建,我们可以从二维情形的滤波反投影法(FBP)直接推广到三维情形:

$$f(x, y) = \int_0^\pi d\theta \mathcal{F}_{1D}^{-1} P(\nu_x, \theta) |\nu_x|, \quad \theta = 0 \quad (2.22)$$

$$f(x, y, z) = \int_0^\pi d\theta \int_{-\pi/2}^{\pi/2} d\phi \cos \phi \mathcal{F}_{2D}^{-1} P(\nu_x, \nu_y, \theta, \phi) \sqrt{\nu_x^2 + \nu_y^2}, \quad \theta = \pi/2 \quad (2.23)$$

$$f(x, y, z) = \int_0^\pi d\theta \int_{-\Psi}^{\Psi} d\phi \cos \phi \mathcal{F}_{2D}^{-1} P(\nu_x, \nu_y, \theta, \phi) H(\nu_x, \nu_y, \theta, \phi), \quad \theta = \Psi \leq \pi/2 \quad (2.24)$$

在三维 PET 的 $\theta < \pi/2$ 的条件下,滤波函数不再可以明确地给出。其实,滤波函数是用以归一通过傅立叶变换后的投影在频域里的权重因子,在二维重建中是唯一的,即斜坡函数

$|\nu_x|$ 。在三维情形,由于数据过剩和它的特殊几何结构,滤波函数的寻找就变得复杂多了。

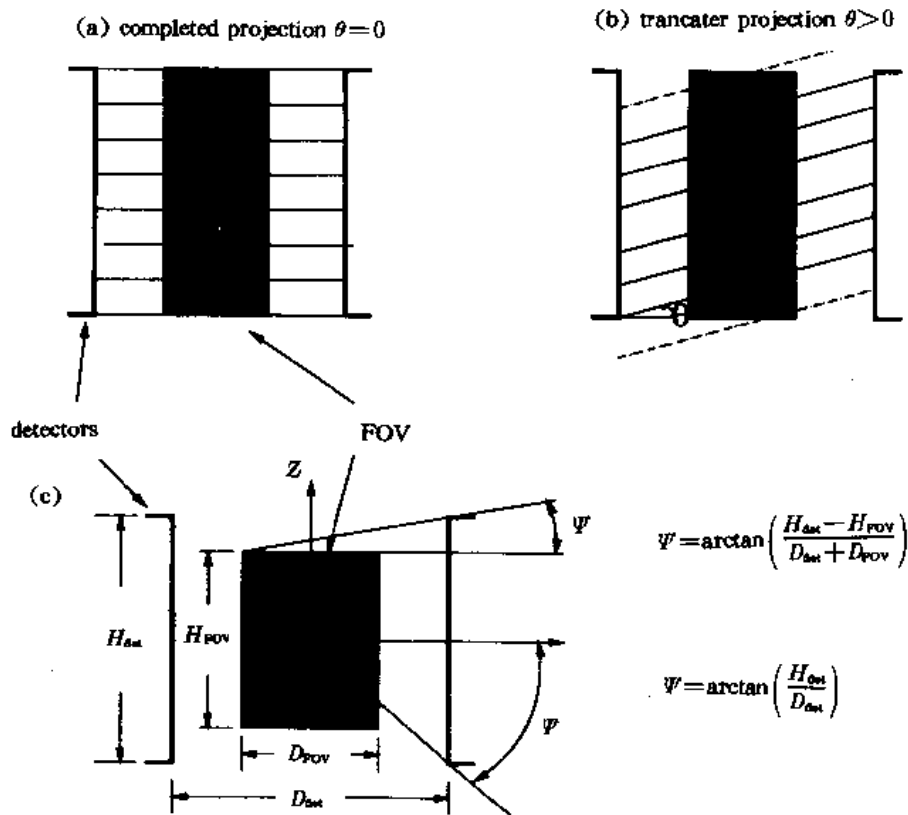


图 2.14 3D-PET 的不完全数据

(a) 在 $\theta=0$ 时可获得完全的二维投影;(b) 在 θ 大于某一角度时,该角度的一些线积分丢失;(c) 如果探测器轴向长度为 H_{det} ,直径为 D_{det} ,而有效视野长度为 H_{FOV} ,直径为 D_{FOV} ,则在 $\theta \leq \psi$ 时可获得完全投影,而在 $\psi < \theta \leq \Psi$ 时则不能

如何寻找滤波函数 $H(\nu_x, \nu_y, \theta, \phi)$? Michel DeFrise^[15]等根据三维切片定理得到了所有有效的滤波函数必须满足的滤波方程:

$$\int_0^\pi d\theta \int_\psi^\Psi d\phi \cos \phi H(\nu_x, \nu_y, \theta, \phi) \delta(\hat{z}_r \cdot \hat{\nu}) = 1 \quad (2.25)$$

其中,Dirac 函数选择了那些与 $\hat{\nu}$ 垂直的投影方向。

理论上来说,存在着无穷多个滤波器,它们可被分为两类:可因子化与不可因子化滤波器 (factorizable and non-factorizable filters)。如果 H 可被看成一组通过相应角度的三维滤波函数的二维截面,即角度依赖性可被分解为单独的权重因子,如:

$$H(\nu_x, \nu_y) = H(\hat{\nu}) \cdot W(\theta, \phi)$$

这类滤波函数为可因子化的,它们适用于三维的反投影滤波算法。更一般化的滤波函数是不能因子化的,它们只适用于三维的滤波反投影算法。关于滤波函数的详细讨论可参考文献[12]。

最常用的滤波函数是 Colsher 滤波器,它是在假定滤波函数可因子化的条件下从滤波方

程式(2.25), 推导而来的^[13]:

$$H(\bar{\nu}) = \begin{cases} |\bar{\nu}|/2\pi, & |\Theta| \leq \Psi \\ |\bar{\nu}|/4\arcsin(\sin\Psi/|\sin\Theta|), & \Psi < |\Theta| \leq \pi/2 \end{cases}$$

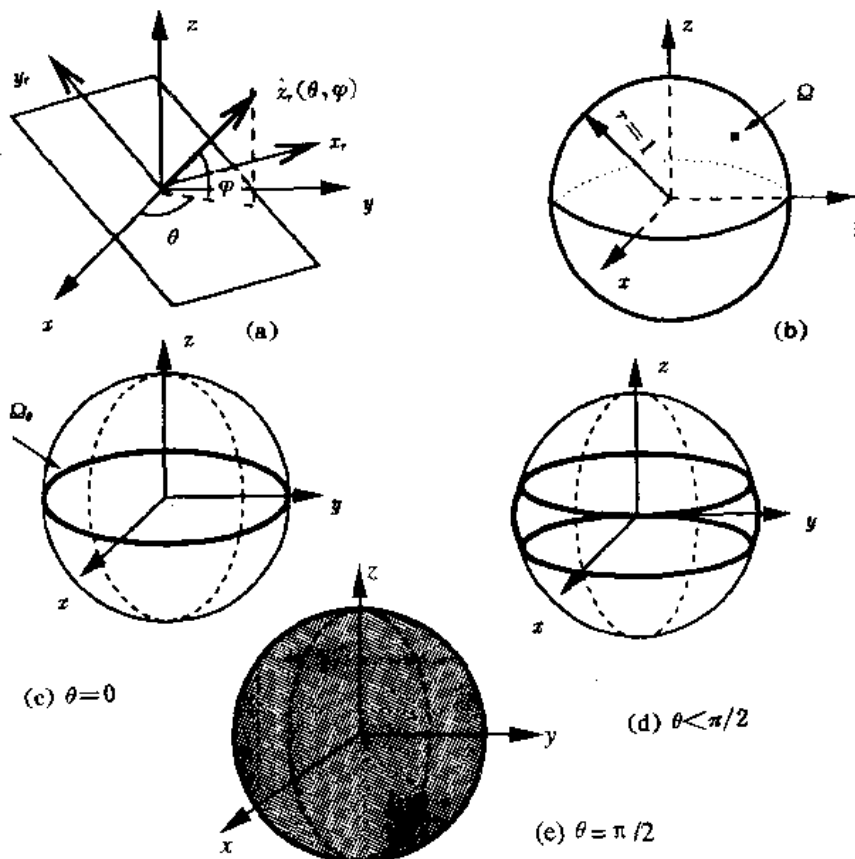


图 2.15 Ω 集

(a) 一个平行投影 $\hat{z}_r(\theta, \phi)$; (b) 该投影在 Ω 集中对应单位球面上的一点; (c) $\theta=0$ 时的二维平行投影 Ω 集为一经过 x - y 平面的赤道圆; (d) $\theta < \pi/2$ 的 Ω 集为一截断的球面; (e) $\theta = \pi/2$ 的 Ω 集为整个球面, 即覆盖了全方位立体角

其中, $\cos\Theta = |\nu_z|/|\nu|$ 。Colsher 滤波器仅为无穷多可能的滤波函数之一, 但由于它具有最小范数模的性质, 可使对噪声的放大达到最小^[16]。其它常见滤波器有 ETTR 滤波^[11], Favor 滤波^[17]等。

以上是三维滤波反投影算法的推导, 式中省略了窗函数。注意到推导是在假定所有投影都是完全投影的条件下进行的, 三维 PET 并不满足这个条件。为了处理这种不完全的投影数据, Kinahan 和 Rogers 提出了一种再投影 (re-projection) 或前投影 (forward-projection) 技术。图 2.16 显示了这种称为 Promis 或 3DRP 的三维重建算法的基本思想。它采用二维算法逐层重建得到初步图像 (step 1), 再从此初步图像“前投影”估计缺损的线积分值 (step 2) 并与原始测量数据融合在一起 (step 3), 形成完整的二维投影数据, 然后再利用上述的算法重建出分布函数 $f(x, y, z)$ (step 4)。

还有一种直接的傅立叶重建方法,可避免反投影,但包含傅立叶空间的复杂的插值运算。所有这些三维算法,不仅耗时,而且对计算机的内存要求也很高。近年来发展起来的几种近

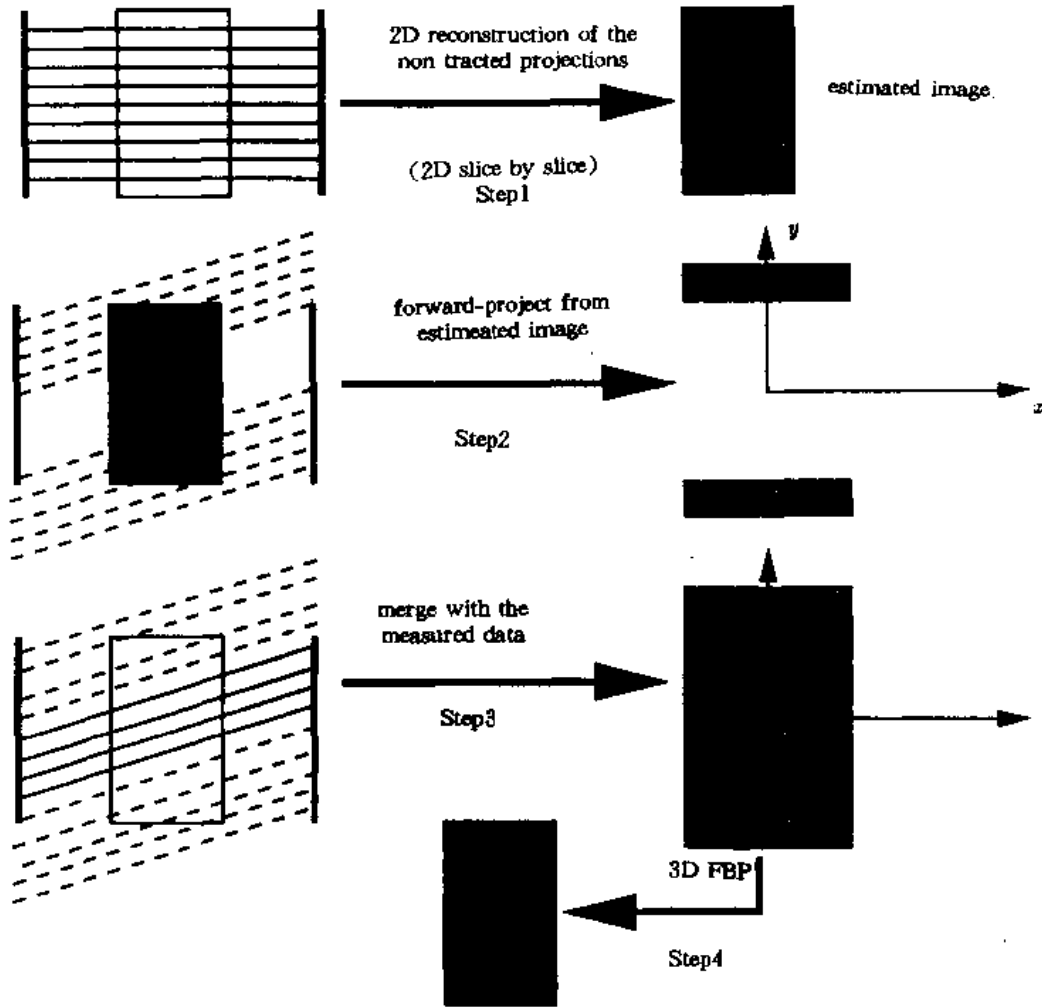


图 2.16 Promis 算法

- 第一步,对完全投影数据(即 $\theta=0$ 的投影)进行二维重建,得到初步的密度分布图像;
- 第二步,从这个图像出发做“前投影”;
- 第三步,将前投影所得投影数据与测量得到的投影数据融合,得到完全的三维投影数据;
- 第四步,对上步得到的投影数据进行三维滤波反投影重建,得到密度分布图像。

似算法,可处理三维数据,虽精度略差,但运算快,对内存要求也不高,得到了迅速的推广和应用。

所有近似算法都是以重组(rebinning)为基础的,共有三种:单层重组(single slice rebinning, SSRB)、多层重组(multi-slice rebinning, MSRB)和傅立叶重组(Fourier rebinning, FORE)。重组的目的是将三维问题简化为二维的逐层重建问题(见图 2.17)。

(1) 单层重组(SSRB);SSRB 最早是由 Daube-Witherspoon 和 Muehlelehner 于 1987 年提

出的^[14]。这种算法忽略线响应 LOR 与横断面间的夹角 θ (图 1.18), 将线响应 AB 等同于 $\theta=0$ 的 $A'B'$, 并且将 $A'B'$ 置于 AB 的中间平面 $z = (z_A + z_B)/2$ 上。如果将所有的 LOR 都做如是处

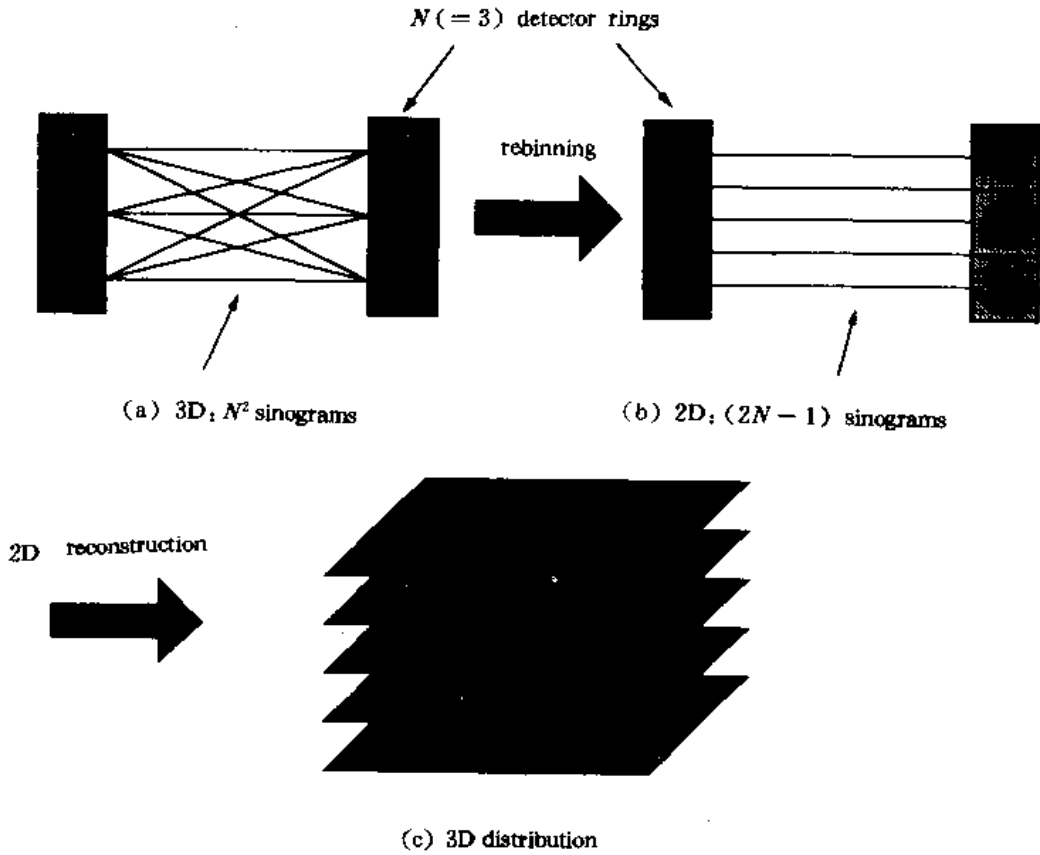


图 2.17 重组概念示意图

- (a) 一个三环三维 PET 形成的九个(N^2)正弦直方图; (b) 经过重组后将所有原始数据按一定规律重新组合, 形成五个($2N-1$)正弦直方图; (c) 对重组后的正弦直方图进行二维重建, 得到三维分布

理, 就将一个三维数据组(N^2 个正弦直方图)转化为一组二维直方图($2N-1$)。这种算法很快, 实际上就是用二维算法解决三维问题, 而且可实现在线重组。但 SSRB 重组却降低了离视场中心远的区域的空间分辨。这一点从它的重组过程即可看出。对于一条 LOR 而言, 源在该线的何处是未知的, 如果硬性定它位于中间平面上便引进了误差。图 2.18 反映了这种误差: 对于点源 P 来说, 同是通过该点的两条 LOR 分别被重组到 AB 和 CD 两个不同的平面, 可见重组后的数据是不一致的。一般, SSRB 要进行轴向滤波来去除这种因数据不一致而引起的图像畸变^[21]。

(2) 多层重组(MSRB); MSR^[27,28]避免了 SSRB 的数据不一致性。与 SSRB 不同, 每条斜的 LOR 不是被“投影”到中间平面上, 而是均匀地“投影”到所有与该线相交的二维正弦直方图平面上(图 1.18)。重组仍建立在假定的基础上, 仍然存在图像畸变的问题。重组时轴向上的点扩展函数是各点不同的, 通常在数据重建后进行一维的反卷积以消除点扩展函数各点不同所造成的轴向模糊^[28]。

(3) 傅立叶重组(FORE); FORE 是最近由 Michel Defrise^[18]提出的, 与 SSRB 和 MSR

不同,它的重组不是在图像空间而是在傅立叶频率空间根据频率-距离关系来进行的。

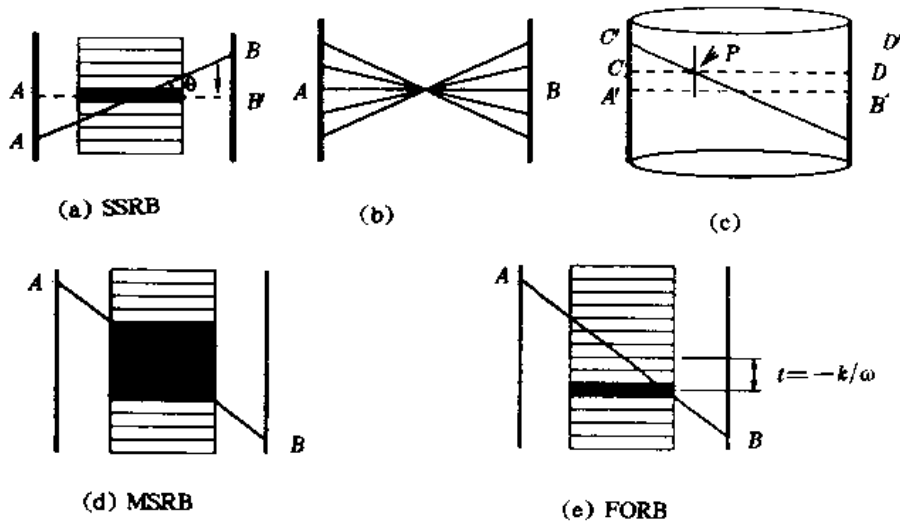


图 2.18 三种重组算法:SSRB,MSRB 和 FORE

(a) SSRB,对倾斜的线积分 AB ,假定湮灭发生在该线的中心而忽略其倾斜角 θ ,将 AB 投影至其中间平面: $z = (z_A + z_B)/2$; (b) 对于经 SSRB 后的平面 AB 来说,它包括了所有中间平面为 AB 的线积分; (c) 反应了 SSRB 后数据的不一致性。对于同是经过点 P 的线积分 AB 和 CD 来说,它们被重组到不同的平面 $A'B'$ 和 $C'D'$; (d) MSRB,将倾斜的线积分 AB 均匀地投影到它所穿过的所有平面上; (e) FORE,重组在傅立叶空间进行,根据频率和距离的关系,将线积分投影到位移 $t = -k/\omega$ 的平面上。

Defrise 证明,二维投影的傅立叶变换可由下式表示:

$$P(\omega, k, z, r) = \iint dx dy \int_0^{2\pi} d\phi e^{-ik\phi - i\omega(x\cos\phi + y\sin\phi)} f(x, y, z + r(-x\sin\phi + y\cos\phi)) \quad (2.26)$$

其中, ω, k 为两个频率坐标, z 为 LOR 的 z 轴中点, $r = \tan\theta$ 。考虑式中复指数项 $e^{-ik\phi - i\omega(x\cos\phi + y\sin\phi)}$ 的幂,当 ω, k 较大时,幂随 ϕ 迅速振荡而使该指数项在正、负值间迅速跃变,致使该指数项在 ϕ 上的积分可忽略不计(假定函数 f 足够平滑)。换句话说,傅立叶变换值 $P(\omega, k, z, r)$ 主要来自于稳定状态,即

$$\frac{\partial}{\partial \phi} [k\phi + \omega(x\cos\phi + y\sin\phi)] = k + \omega(-x\sin\phi + y\cos\phi) = 0$$

而 $(-x\sin\phi + y\cos\phi)$ 正是沿着 LOR 离 LOR 中心平面的距离 t 。可见,尽管二维投影的傅立叶变换值混合了所有的线积分,每一个频率成分 (k, ω) 却只接受从一个固定点 $t = -k/\omega$ 附近而来的信号。则有:

$$P(\omega, k, z, r) \approx \iint dx dy f(x, y, z - (rk/\omega)) \int_0^{2\pi} d\phi e^{-ik\phi - i\omega(x\cos\phi + y\sin\phi)}$$

而且这种轴向平移是与 x, y 无关的,上式可进一步写成:

$$P(\omega, k, z, r) \approx P(\omega, k, z - (rk/\omega), 0) \quad (2.27)$$

这便是傅立叶重组的数学依据。与式(2.27)等效的 SSRB 近似可写为:

$$P(\omega, k, z, r) \approx P(\omega, k, z, 0) \quad (2.28)$$

而 MSRb 的近似则为:

$$P(\omega, k, z, r) \approx \sum_{z'=z_{lo}}^{z_{hi}} \frac{1}{z_{hi} - z_{lo}} P(\omega, k, z', 0) \quad (2.29)$$

其中, z_{lo} 为 LOR 所经的最低层, z_{hi} 为最高层(图 2.18)。

2.3.3 定量分析

当原始数据经图像重建算法处理后,得到的是多幅断层图像。医学工作者可根据这些图像经观察或进一步数学处理得到所需的信息。与 SPECT 相比, PET 有较高的定量精度。根据不同的研究或临床需要, PET 数据的定量分析可以由粗到精地分为五种:

2.3.3.1 放射性密度分布图 (radioactivity image)

图像重建所得图即为放射性密度分布图,单位可以是计数/(秒·像素),或者是计数/(秒·毫升)。以后者为单位时,需有均匀放射性圆柱体的刻度扫描数据。密度分布图的精确性不仅依赖于 PET 仪器的精度,还取决于对原始数据修正的有效性,如对死时间、散射、偶然符合、推测效率、光子衰减等的修正。PET 与 SPECT 相比,优点之一就是电子准直(符合计数)极大地简化了光子衰减的过程,提高了定量精度。

2.3.3.2 感兴趣区 (region-of-interest, ROI) 的平均值

感兴趣区分析方法因其简单快速而被广泛应用。在上述密度分布图的基础上,可借助半自动的图像工具描绘感兴趣的区域,如某一个脑区或病灶区,得到该区域的统计信息。描绘 ROI 时,可凭经验,也可借助其它显像手段(XCT 或 MRI)得到的解剖图来定位。

2.3.3.3 ROI 的放射性-时间曲线 (time-activity curve, TAC)

为跟踪示踪药物随时间的变化,常在一系列连续的时间段上采集图像(sequence of images over time)。借助图像工具可将每一幅图上相应位置的感兴趣区的平均值计算出来。平均值对时间的曲线即为 ROI 的放射性-时间曲线。这条曲线可以粗略地反映该区域示踪药物的变化。

2.3.3.4 归一化的放射性-时间曲线

即便是有很强特异性的受体类标记药物,除了感兴趣的区域,其它区域内的组织也会不可避免地吸收一些药物。为排除这种背景放射性的影响,常用归一化的放射性-时间曲线,即一个感兴趣区的平均值对另一个感兴趣区的比值随时间变化的曲线。如在研究某一脑区时,取整个脑区作为参考。

2.3.3.5 示踪动力学模型

标记物的动力学模型(tracer kinetics modelling)以上述的感兴趣区为基础,将各种药物在人体内的生化反应用简化的数学模型来描述。将数学模型与测得的感兴趣区的放射性-时间曲线和输入函数拟合,可获得模型的参数,如率常数、血流速度(ml/min)等。其中输入函数一般指动脉血液中的放射性浓度随时间变化的函数。

在核医学领域,绝大多数的动力学模型以室模型(compartmental models)为基础,它将生化反应过程中感兴趣的部分以室(compartment)的概念来表示。所谓“室”,是指一个区域或空间,所研究物质在其间可迅速均匀地分布,也就是说无明显的分布落差。“室”可以有明显的物

理意义,如血管内血池(intravascular blood pool),化学反应的反应物和反应产物,被各种膜分开的物质等;也有些“室”并无明显的物理意义,比如在同一组织中两个不同细胞群内的标记物。在一个模型中,如何选择“室”是与标记物所参与的生化反应紧密相关的。下面以 ^{18}F FDG (^{18}F -fluorodeoxyglucose)研究葡萄糖代谢时最常用的三室模型为例来说明室模型的建立和应用。

大脑对葡萄糖的吸收和利用是大脑活动对能量需求的一个很好的反映,这是因为在正常的生理条件下,葡萄糖提供了95%~99%的大脑所需能量。FDG是葡萄糖的很好的类似物。它们从血液到大脑组织的运输机制相同,都是通过血脑屏障上的载体系统进行的。在己糖(磷酸)激酶催化作用下的葡萄糖酵解第一步也完全相同:葡萄糖磷酸化为六磷酸葡萄糖(glucose-6- PO_4),FDG则磷酸化为六磷酸FDG(FDG-6- PO_4)。但FDG-6- PO_4 不再明显参与进一步的代谢,并且不能通过细胞壁扩散,也就是说,它被组织细胞所“捕获”(trapped)。这一点,不管从成像还是建模型的角度来看,都是很方便的。图2.19给出了葡萄糖和FDG的代谢示意图。

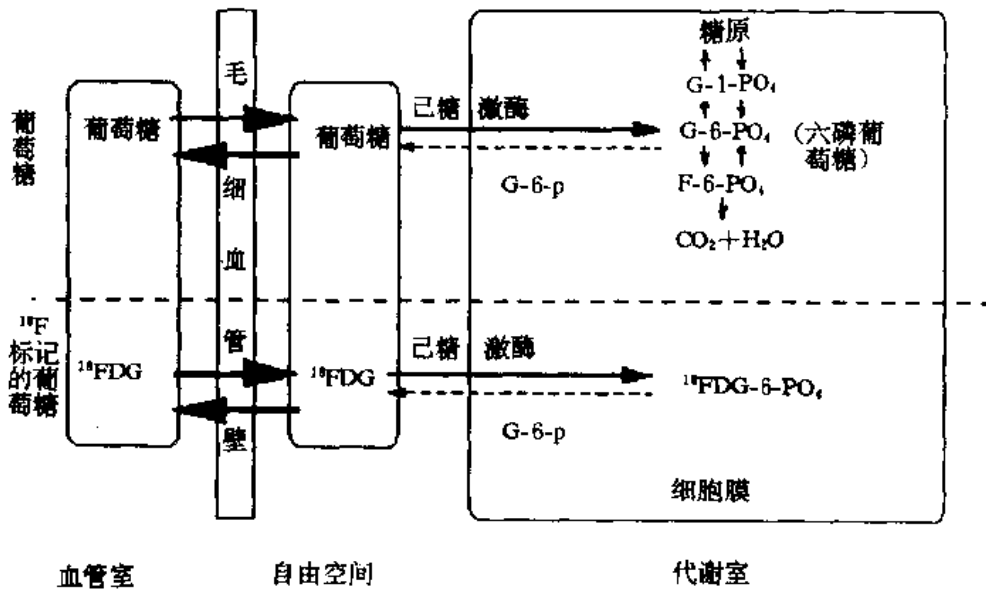


图 2.19 葡萄糖和 FDG 的代谢示意图

葡萄糖和 FDG 经毛细血管壁进入组织细胞,在己糖(磷酸)激酶催化作用下的进行糖酵解的第一步。葡萄糖磷酸化为六磷酸葡萄糖,FDG 则磷酸化为六磷酸 FDG。六磷酸葡萄糖参与进一步的糖酵解能为机体提供能量,而六磷酸 FDG 则不再参与进一步的糖酵解,实际上被组织“捕获”。

建立 FDG 模型的一个基本假定是:葡萄糖代谢处于稳定状态,即各率常数有恒值。一个三室模型可根据上述代谢模式建立起来,见图 2.20。三室包括:血浆中的 FDG(浓度)、组织中的自由 FDG(浓度)和组织中的 FDG-6- PO_4 (浓度)。

以酶动力学为基础,Sokoloff^[37]及其同事采用 ^{14}C -deoxyglucose(CDG)用自显影的方法测量实验小动物的代谢率,首先建立了上述三室模型。这个方法在 PET 出现后很快被推广至该领域。Sokoloff 方程为

$$R = \frac{c_g}{LC} \times \frac{c_i(t) - k_1 x}{\int_0^t c_p(t') dt' - x} \quad (2.30)$$

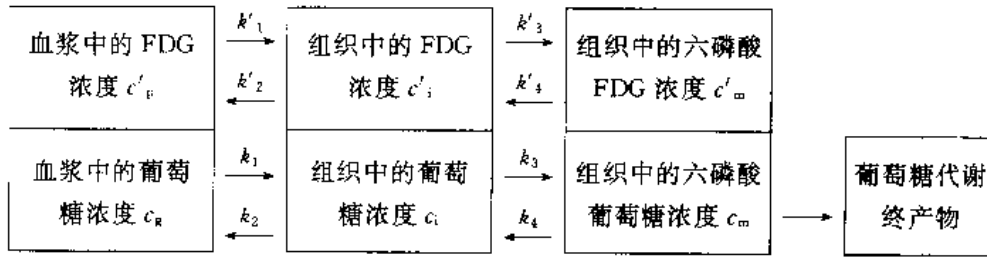


图 2.20 三室模型示意图

三室分别为：血浆中的 FDG，其浓度为 c'_p ，组织中的 FDG，其浓度为 c'_i ；组织中的六磷酸 FDG，其浓度为 c'_m 。各室间的代谢率常数分别为： k'_1, k'_2, k'_3, k'_4 。

其中， R 是反应率， $x = \int_0^t e^{-(k_2-k_3)(t-t')} dt'$ ， $c_i(t)$ 是标记药物在组织内的浓度分布随时间变化的函数， $c_p(t')$ 是标记药物在血浆中的浓度分布随时间变化的函数， c_g 是葡萄糖在血浆中的浓度。LC (lump constant) 是集总常数， k_1, k_2, k_3 是图 2.20 中定义的率常数。这个模型假定 FDG-6- PO_4 的逆磷酸化过程可忽略，即 $k_4=0$ 。

2.4 PET 示踪药物

PET 的常用正电子同位素由回旋加速器产生，再经化学合成得到所需药物。

2.4.1 回旋加速器

回旋加速器由一对置于强磁场中的半圆形金属电极（又称 D 形盒）组成。两 D 形盒间有一窄隙，工作时由一高频振荡器产生交变电压，以加速由窄隙中央粒子源产生的带电粒子。粒子被加速射入 D 形盒，盒内无电场，因而在磁场作用下沿半圆形轨道匀速运动。穿出 D 形盒再进入窄隙时受到反向电场的作用，再一次被加速并进入相对的 D 形盒沿半圆形轨道运动。如此反复，直至粒子被加速至所需能量。加速后的粒子被导引轰击靶物质，发生相应的核反应，产生所需核素。表 2.4 列出几种常用的反应过程。以 ^{18}F 的 $^{20}Ne(d, \alpha)^{18}F$ 生产反应为例，它采用加速至 9MeV 左右的氦离子束轰击氖气靶，产生 ^{18}F 并放射 α 射线。

表 2.4 回旋加速器制备 PET 同位素的几种常用核反应

同位素	衰变模式	常用核反应
^{11}C	β^+	$^{10}B(d, n)^{11}C$ $^{11}B(p, n)^{11}C$
^{13}N	β^-	$^{12}C(d, n)^{13}N$
^{15}O	β^+	$^{14}N(d, n)^{15}O$
^{18}F	β^+, EC	$^{20}Ne(d, \alpha)^{18}F$ $^{18}O(p, n)^{18}F$

一般医用回旋加速器备有自动化学合成模块,由计算机控制合成的步骤,在铅屏蔽腔内利用微型的电磁阀、气动阀的启闭和气压的压力差来实现连续的、管道化的操作。这样不仅可保障药物的质量、合成迅速,还可减少操作人员所受的辐射损伤。

2.4.2 常见 PET 标记药物及其主要用途

PET 标记药物的种类很多,并且发展迅速,这里按不同核素所标记的药物做一简单的介绍。

2.4.2.1 ^{15}O 标记的化合物

用 ^{15}O 标记的化合物有 CO_2 , O_2 , H_2O , CO 等,常用于脑部和心脏的血流测量。其中 H_2O 由于完成实验的时间短,易进行重复测量,已越来越多地被用于脑的认知规律的研究。脑的活动需要大量的能量,而它的主要能源葡萄糖在供能过程中需要有氧的参与。脑的耗氧量占全身的20%~25%。尽管如此,脑中葡萄糖和氧的储备却极少,只能通过血液运输。因此局部脑血流量的变化与该处的氧和葡萄糖的代谢平行。心脏的血流灌注显像亦同此理。

CO_2 ——可用于局部脑血流量测量。

CO ——可用于局部脑血容量测量。

O_2 ——可用于心肌氧消耗和氧摄取比的定量测量;肿瘤坏死。

H_2O ——可用于心肌氧消耗和氧摄取比的定量测量;心肌血流灌注;脑的血流灌注。

2.4.2.2 ^{13}N 标记的药物

NH_3 ——可测量血流,用于局部心肌灌注显像。

2.4.2.3 ^{11}C 标记的药物

碳在生物体必须的各种物质中广泛存在,因而 ^{11}C 标记的药物种类很多。

^{11}C 标记的软脂酸和乙酸盐(Acetate),用于心肌代谢显像。乙酸盐是软脂酸的一种结构简单的同系物。脂肪酸代谢提供了心肌活动所需能量的三分之二,它在心肌中的摄取率取决于心肌各部分的血流灌注情况,而当它因氧化作用由心肌中清除时的清除速率反映了心肌脂肪酸代谢功能的强弱。

^{11}C 标记的 Carfentanil 是一种 μ -阿片受体激动剂(μ -opiate receptor agonist),其效力高出吗啡近 8000 倍,用于研究脑内的阿片受体。

可卡因(Cocaine)可通过阻断“胺泵”(dopamine transporter, DAT)来影响脑内多巴胺能神经元的神经递质——多巴胺的储运,从而可有效地增加脑内自由多巴胺的浓度,引起欣快感。 ^{11}C 标记的可卡因可用来测量它在脑中的结合位点、密度分布,研究其阻断程度与可卡因所致欣快程度的关联和它的赖药机制等。

^{11}C 标记的各种氨基酸可用来分析氨基酸的摄取和蛋白质的合成,临床上可用来检测肿瘤。恶性肿瘤细胞分裂增殖快,生长过程中需要较多的氨基酸参与,因而 ^{11}C 标记的各种氨基酸可用于对肿瘤定边界、分级和术后跟踪观察。目前常用的标记氨基酸有亮氨酸、蛋氨酸等,一个主要的原因就是制备较容易。

^{11}C 标记的甲基螺旋哌啶酮(N-Methylspiperone, NMSP)是多巴胺受体 D_2 亚型的一种选择性拮抗剂,可与多巴胺 D_2 受体结合,研究多种物质对多巴胺能神经元的神经化学效应。 ^{11}C 标记的 Raclopride 也可用来研究多巴胺 D_2 受体,是一种选择性的可逆的受体抑制剂。

2.4.2.4 ^{18}F 标记的药物

氟哌啶醇(Haloperidol)是多巴胺 D_2 受体亚型的有效的拮抗剂,作为减轻焦虑和紧张的安定药被广泛用于治疗精神分裂症和其它精神病。 ^{18}F 标记后用于研究多巴胺受体和各种精神病。

^{18}F 氟离子在 PET 中用于骨头显像。在注射 ^{18}F 药物一段时间后,骨头吸收 F^- 并沉积下来,而其它组织中的放射性物质慢慢被清除,这样骨头-软组织间的对比增强,可进行精度较高的骨头显像。

^{18}F 标记的脱氧加氟葡萄糖(Fluorodeoxyglucose, FDG),用以研究葡萄糖代谢,广泛用于神经学、心脏病学和肿瘤学。

^{18}F 标记的氟多巴(Fluorodopa, FDOPA),用于测量多巴胺神经递质的突触前分布。FDOPA 的化学本质是多巴胺前体,为多巴胺能神经终端摄取并合成为多巴胺。常用来诊断帕金森征。

用 ^{18}F 标记的药物还有 Fluoroethylspiperone(多巴胺 D_2 受体的辐射配基)、Fluorouracil(在癌症治疗中可测量化疗药物的运输和分布)等。

2.4.2.5 ^{82}Rb 标记的药物半衰期 1.25 分钟

^{82}Rb 的半衰期 1.25 分钟,用于心脏灌注测量。它的短半衰期允许快速的运动/静息测量。还用于确定血脑屏障损伤。

2.5 PET 应用

PET 自 70 年代面世以来,已广泛地应用在临床和基础研究上。临床上主要用于诊断神经类疾病、心脏疾病、癌症等,也可辅助设计治疗方案和评估药物疗效,并可用于探寻一些神经类疾病发病的机制。由于 PET 能定量无损地测量血流、物质代谢、配基结合位点等,给认知神经科学提供了观测手段,被越来越多地应用到了这些领域,研究人类的学习、思维、记忆等的生理机制,为人类进一步了解自身做贡献。PET 还广泛地应用于动物实验。

2.5.1 PET 在肿瘤诊断和治疗中的应用

PET 在肿瘤诊断中可提供葡萄糖和氧代谢、脑血流、pH 值、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)状态、氨基酸摄取和蛋白质合成、受体的位点和密度、化疗药物的运输等诸多方面的信息。在肿瘤的诊断中可定位、分级,在术后跟踪观察中区分坏死或复发。表 2.5 给出肿瘤显像中常用标记物及其用途。

表 2.5 肿瘤成像的示踪剂、所测生化过程及用途

示踪剂	生化过程	用途
^{18}F FDG	葡萄糖代谢	分级和术后跟踪
$^{15}\text{O}_2$	氧代谢	神经胶质瘤
标记氨基酸	蛋白质合成	定位和大小
^{11}C -PBZ	受体密度	神经胶质瘤

2.5.2 PET 在神经科学中的应用

各种精神类疾病,如癫痫、精神分裂症、运动障碍性精神疾病、痴呆等,以及脑肿瘤、脑血管疾病,都将引起血流、葡萄糖和氧代谢的异常。PET 可通过定性或定量测量这些生理参数来诊断疾病。另外,给正常人不同的刺激(如光、语言)或让其进行不同的活动(如记忆、学习、经受喜怒哀乐等)也将引起不同脑区内的血流和代谢的增强,因而 PET 可用于研究脑功能,有助于进一步绘出和了解脑区图(brain mapping)。各种神经活动所不可缺少的化学物质(如神经递质)、影响神经活动的药物都可方便地用正电子同位素标记,用于 PET 成像,研究配基受体的结合规律,为临床诊断、治疗精神疾病以及探索其病因提供信息。

表 2.6 列出了用于各类精神疾病的 PET 示踪药物。表 2.7 则给出了几种用于放射配基-受体结合实验的 PET 药物及其性能。

表 2.6 用于各类精神疾病的 PET 示踪药物和功效

疾 病	示 踪 剂	生 化 过 程	表 现
癫痫	¹¹ C-PBZ	特异性配基	病灶内密度降低
癫痫	¹⁸ F-FDG	葡萄糖	突发间歇病灶区代谢降低,发作时代谢增强
帕金森综合征	¹⁸ F-DOPA	多巴胺前体	壳核摄取明显降低
慢性舞蹈病	¹⁸ F-FDG	葡萄糖	尾状核和壳核代谢低
精神分裂症	¹¹ C-NMSP ¹¹ C-Raclopride	D ₂ 拮抗剂	
精神分裂症	¹¹ C-SCH23390	D ₁ 拮抗剂	前额叶的 D ₁ 受体的密度降低
痴呆	¹⁸ F-FDG	葡萄糖	额叶、顶叶和颞叶的代谢降低,不同类型和不同阶段的模式各异

表 2.7 用于 D₁, D₂ 受体研究的常用配基及性质

受 体	标 记 配 基	类 型	性 能
D ₂	Benzazeping SCH23390	拮抗剂	亦与 5HT ₂ 结合,代谢迅速
D ₁	Benzonaphthazepine SCH39166	拮抗剂	与 5HT ₂ 的亲合力比前者小 25 倍
D ₂	¹⁸ F-FESP	选择性拮抗剂	不可逆、摄取量高、代谢稳定
D ₂	¹¹ C-NMSP	选择性拮抗剂	不可逆、摄取量高、代谢稳定
D ₂	¹¹ C-Raclopride	选择性拮抗剂	可饱和、可逆非特异结合少
D ₂	¹¹ C-Eticlopride	选择性拮抗剂	可饱和,可逆非特异结合少,亲和力大 30 倍
D ₂	¹¹ C-YM-09151-5	选择性拮抗剂	可饱和,可逆非特异结合少,亲和力比 Raclopride 大
多巴胺	¹⁸ F-fluorodopa	前体	
多巴胺	¹¹ C-Cocaine	再摄取阻断剂	
mAChR	3-Quinuclidinyl Benzilate	拮抗剂	高亲和力
5-HT	¹¹ CMeN5652, ¹⁸ FMeN5652	摄取阻断剂	选择性
5-HT _{1A}	¹¹ C-WAY-100635	拮抗剂	选择性

2.5.3 PET 在临床心脏病学中的应用

很多心脏疾病表现有血液灌注异常或代谢异常, PET 能对这两种过程做定性和定量的测量, 因而常用于诊断冠状动脉疾病和其它因心肌缺血或坏死引起的心脏疾病。

灌注测量多用 ^{82}Rb 标记的卤盐或 ^{13}N 标记的氨(NH_3), 也有人采用 ^{15}O 标记的水(H_2O)。 ^{82}Rb 和 NH_3 均能很快为心脏组织摄取, 且半衰期短, 允许短时间内的重复测量。代谢研究则采用 FDG。由于心脏的基本能源是脂肪酸, 在血糖浓度低时正常组织对葡萄糖的摄取也低, 而异常组织对葡萄糖的摄取较高, 血糖浓度增高, 脂肪酸的消耗降低, 而对葡萄糖的摄取相应增加。因此, PET 的代谢显像多在注射 FDG 前通过口服或注射葡萄糖来增加心脏对 FDG 的摄取。

灌注和代谢研究常同时被用来做诊断, 它们的对比实验可作为判断缺血区域的心肌是否仍存活的依据。

2.5.4 动物 PET 的应用

小型动物 PET 系统的研制, 从两个方面来说具有重要意义。一是为 PET 探测器技术的改进提供经验, 二是动物 PET 有实用价值。

小型动物 PET 系统具有小的探测器环直径, 所需原材料比较起临床用 PET 要少得多, 因而在研究新型探测器技术方面具有研制周期短、费用低的特点。由于直径小, 很容易做成覆盖大立体角的三维 PET。动物 PET 的有效视野较小, 所用放射性强度也较低, 极大地减少了散射、衰减、偶然符合等因素的影响, 这在临床 PET 系统中一直是严重影响图像质量的几个因素。另外, 动物 PET 的数据量较小, 且受各种外界条件影响也较小, 是实现和探寻新的三维重建算法的理想平台。

小型动物 PET 系统的应用价值在近几年也越来越受到重视。临床 PET 的迅速发展不断要求有新的具有强特异性的标记药物。这些新的药物在应用到人身上以前, 需经严格的动物实验进行特异性和安全性的检查, 新的药物在生命体内参与代谢的行为和途径也依赖动物模型。传统的药物检测是利用大量的实验室动物, 采用解剖的方法进行体外放射自显影 (autoradiography) 来获得药物在动物体内的分布。这种方法只能得到某一时间点上的药物分布。由于动物个体间的差异, 需要大量的重复实验以获得足够的统计精度, 耗费大量的人力物力和时间。利用小型动物 PET 系统来动态地测量动物活体内的药物的分布, 将极大地克服上述方法的缺陷, 加速制药学的发展。当然, 动物 PET 系统不仅仅是提供临床 PET 所需的药物, 对其它类型药物的发展也同样有效, 如肿瘤治疗中放疗药物的开发。

小型动物 PET 系统在药物动力学、神经科学等方面也将发挥重大的作用。这是因为动物的 PET 图像可与解剖方法、组织分析方法等所得的结果相对照, 更好地诠释 PET 图像。这是人体扫描所不具备的优势。

(刘 玄)

参 考 文 献

- [1] Anger H O. Gamma-Ray and Positron Scintillation Camera. *Nucleonics*,1963,21(10):56~59
- [2] J E Bateman, J F Connolly, R Stephenson, G J Tappern, A C Flesher. The Rutherford Appleton Laboratory's MARK I Multiwire Proportional Counter Positron Camera. *NIM*,1984,225:209~231
- [3] Dale L Bailey, Steven R Meikle. A convolution-subtraction scatter correction method for 3D PET. *Phy Med Biol*,1994,39:411~424
- [4] Bendriam B, Trebossen R, Froulin V, Syrota A. A PET scatter correction using simultaneous acquisitions with low and high lower energy thresholds. proceedings of IEEE Med Ima Conf,1993
- [5] Bentourkia M, Msaki P, Cadorette J, Lecomte R. Assessment of scatter components in multispectral PET imaging. proceedings of IEEE Med Ima Conf,1993
- [6] Bergstrom M, Eriksson L, Bohm C, Blomquist G, Litton J. Correction for scattered radiation in a ring detector positron camera by integral transformation of the projections. *J Comput Assis Tomogr*,1983,7:42~50
- [7] Brownell G L, Sweet W H. Localization of Brain Tumours with Positron Emitters. *Nucleonics*,1953,11(11):40~45
- [8] P Bruyndonckx, Liu Xuan, S Rajeswaran, W Smolik, S Tavernier, Zhang Shuping. Design and physical characteristics of a small animal PET using BaF₂ crystals and a photosensitive wire chamber. *NIM A382*,1996:589~600
- [9] Michael E Casey, Edward J Hoffman. Quantitation in Positron Emission Computed Tomography: 7. A Technique to Reduce Noise in Accidental Coincidence Measurements and Coincidence Efficiency Calibration. *J Comput Assis Tomogr*, 1986,10(5):845~850
- [10] S R Cherry, Y Shao, S Siegel et al. MicroPET: A High Resolution PET Scanner for Imaging Small Animals. proceedings of NSS/MIC,1996
- [11] Cho ZH, Ra J B, Hilal S K. True three-dimensional reconstruction(TTR)—application of algorithm toward full utilization of oblique rays. *IEEE Trans Med Imag*,1983,2(1):6~18
- [12] Clack R. Towards a complete description of three-dimensional filtered backprojection. *Phys Med Biol*,1992,37(3)
- [13] Fully three-dimensional positron emission tomography. *Phys Med Biol*,1980,25(1):103~115
- [14] Daube-Witherspoon M E, Muehlehner G. Treatment of axial data in three-dimensional PET. *J Nucl Med*,1987,28(11):1717~1724
- [15] Defrise M, Townsend D W, Clack R. Three-dimensional image reconstruction for complete projections. *Phys Med Biol*,1989,35(4):573~587
- [16] Defrise M, Townsend D W, Deconinck F. Statistical noise in three-dimensional positron tomography. *Phys Med Biol*,1990,35(1):131~138
- [17] Defrise M, Townsend D W, Clack R. FaVoR, A fast reconstruction algorithm for volume imaging in PET. Proc Proceedings of IEEE NSS/MIC Conf,1991
- [18] Michel Defrise. A factorisation method for the 3D X-ray transform. Presented at the meeting on mathematical methods in tomography held at the mathematisches Forschungsinstitut Oberwolfach (Germany), Sep 1994
- [19] Dekemp R, Nahmias C. Attenuation correction in PET using single photon transmission measurement.

- Phys Med Biol, 1994, 21(6):771~778
- [20] Dyson N A. the Annihilation Coincidence Method of Localizing Positron-Emitting Isotopes, and Comparison with Parallel Counting. Phys Med Biol, 1960, 4:376~390
- [21] Kjeil Erlandsson, Sven-Erik Strand. A New Approach to Three-Dimensional Image Reconstruction in PET. IEEE Trans on Nucl Sci, 1992, 39(5):1438~1443
- [22] Grootnoonk S, Spinks TJ, Jones T, Michel C, Bol A. Correction for scatter using a dual energy window technique with a tomograph operated without septa. Conf record of the 1991 MIC, Santa Fe
- [23] Joel S Karp, Gerd Muehlehner, He Qu, Xiao-Hong Yan. Singles transmission in volume-imaging PET with a ^{137}Cs source. Phys Med Biol, 1995, 40:929~944
- [24] King M A, Schwinger R B, Doherty P W, Penney B C. Two dimensional filtering of SPECT images using the Metz and weiner filters. J Nucl Med, 1984, 25:1234~1240
- [25] Edward J Hoffman, Sung-cheng Huang, Michael E Phelps, David E Kuhl. Quantitation in Positron Emission Computed Tomography; 4. Effect of Accidental Coincidences. J Comp Assis Tomogr, 1981, 15(3):390~400
- [26] C S Levin, M Dahlbom, E J Hoffman. A Monte-Carlo correction for the effect of compton scattering in 3D PET brain imaging. IEEE Trans Nucl Sci, 1995, 42(4)
- [27] Lewitt R M, Muehlehner G, Karp J S. Three-dimensional image reconstruction for PET by multi-slice rebinning and axial image filtering. Phys med Biol, 1994, 39(3):321~339
- [28] Lingxiong Shao, Robert M Lewitt, Joel S Karp, Gerd Muehlehner. Combination of Wiener filtering and singular value decomposition filtering for volume imaging PET. IEEE Trans Nucl Sci, 1995, 42(4)
- [29] C J Marriott, J E Cadorette, R Lecomte, V Scasnar, J Rousseau, J E Vanlier. High Resolution PET Imaging and Quantitation of Pharmaceutical Biodistributions in a Small Animal Using Avalanche Photodiode Detectors. J Nucl Med, 1994, 35(8)
- [30] McKee B T A, Gurvey A T, Harvey P J, Howse D C. A deconvolution scatter correction for a 3D PET system. IEEE Trans Med Imag. 1992, M1~11:560~569
- [31] Natterer F. The mathematics of computerized tomography. New York; Wiley, 1986
- [32] R J Ott, P K Marsden, M A Flower, S Webb, S Cherry, V R McCready, J E Bateman. Clinical PET with a Large Multiwire Proportional Chamber PET Camera. NIM, 1988, A269:436~442
- [33] Phelps M E, Hoffman E J, Huang S-C, Kuhl D E. ECAT: A New Computerized Tomographic Imaging System For Positron-Emitting Radiopharmaceuticals. J Nucl Med, 1978, 19(6):635~647
- [34] Prati P, Lanza P, Corveisiero P, Guzzardi R, Sorace O. Verification of the integral transformation of the projections technique for scatter correction in positron tomographs. Eur J Nucl Med, 1993, 20:255~259
- [35] Radon J. On the determination of functions from their integral values along certain manifolds. (translation of the original paper in 1917 in German). IEEE Trans Med Imag, 1986, M15:170~176
- [36] Cherry Simon, Meikle S, Hoffman E J. Correction and characterization of scattered events in three-dimensional PET using scanners with retractable septa. J Ncl Med, 1993, 34:671~678
- [37] Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C et al. The ^{14}C -deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization; Theory, Procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. J Neurochem, 1997, 28:897~916
- [38] Strother S C, Casey M E, Hoffman E J. Measuring PET Scanner Sensitivity; Relating Counrates to Image Signal-to-noise ratios Using Noise Equivalent Counts. IEEE Trans Nucl Sci, 1990, 37(2):783~788

- [39] Ter-Pogossian M M, Phelps M E, Hoffman E J, Muilani N A. A Positron Emission Transaxial Tomograph For Nuclear Medicine Imaging(PETT). *Radiology*, 1975, 114: 89~98
- [40] D W Townsend. PET with the HIDAC Camera? *NIM*, 1988, A269: 443~450
- [41] David W Townsend, Michel Defrise, Antoine Geissbuhler, Terry J Spinks, Dale L Baily, Maria-Carla, Terry Jones. Normalisation and reconstruction of PET data acquired by a multiring camera with septa retracted. *Medical Progress through Technology*, 1991, 17: 223~228
- [42] William W Moses, Stephen E Derenzo. Scintillators for Positron Emission Tomography. *Proc Int Conf on Inorganic Scintillators and their applications* ,SCINT, 1995
- [43] Wrenn F R Jr, Good M L, Handler P. the Use of Positron-Emitting Radioisotopes for the Localization of Brain Tumours. *Science*, 1951, 113: 525~527

第三章 磁共振成像

3.1 前言

在某种意义上说,功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是磁共振成像(MRI)的一种应用和深入发展,主要是用磁共振成像方法研究人脑和神经系统的功能。因此在这一章中先介绍磁共振成像。磁共振成像是核磁共振成像的简称,它是基于核磁共振这一物理现象发展起来的。

1946年物理学家首先发现核磁共振现象。直至70年代初,它一直沿着高分辨核磁共振波谱学的方向发展,成为化学、生物学等领域中研究分子结构不可缺少的分析工具。

1972年达马迪安(R Damadian)注册了第一个关于核磁共振成像的专利,提出磁共振成像的设想,并指出可以用磁共振成像仪扫描人体检查疾病。1973年劳特伯(P Lauterbur)在《自然》杂志上发表了用试管样品得到的磁共振截面像,显示了磁共振成像的可能性。从此开始了磁共振成像的发展时期。1980年在实验室中获得了足够清晰的有医学诊断意义的人的头部磁共振图像。磁共振成像仪逐渐形成产业,开始进入医院,主要用于观测人体内部解剖学结构,确定肿瘤和其它疾病的位置。

1990年对动物的实验表明,有可能用磁共振成像研究大脑功能。1991年发表了第一幅有意义的人的大脑功能的图像,显示出视觉刺激在大脑的反应,开始了脑功能磁共振成像研究。至今刚刚过了几年的时间,这一研究领域已得到了迅速的发展。

在本章中,首先介绍一下磁共振成像的基本方法,然后对功能磁共振成像中经常用的快速成像方法及产生新的对比度增强的机制加以说明。下一章将简要介绍一下脑功能磁共振成像的生物物理机制、典型实验结果、fMRI信号检测和提高信噪比的方法,并将比较详细地介绍一个脑功能磁共振成像的理论模型。大脑皮层活动的生理和生物物理参数对脑功能磁共振图像信号的影响是十分复杂的,只有把理论与实验紧密结合起来,才可能对fMRI信号变化作出逐步接近实际的合理解释。

3.2 磁共振成像的基本方法^[1]

3.2.1 原子核的自旋磁化强度和核自旋弛豫

凡自旋不为零的原子核都有磁矩,有磁矩的原子核称为磁性核。在外磁场的作用下,原子核磁矩和外磁场取向趋于一致,这种过程称为原子核的磁化。描写原子核磁化的物理量称为自旋磁化强度 M_0 ,它和主磁场 B_0 的方向一致。为方便起见,这个方向取为纵轴 z 。MRI就是利用磁化强度 M_0 来实现成像的。如果在 x 轴上加一个有一定宽度的射频(RF)脉冲磁场 B_1 , M_0 会绕 x 轴旋转一定角度 θ ,称为倾角(flip angle),这个过程称为共振激发。如果一个RF脉冲能

把自旋磁化强度 M_0 激发到和主磁场 B_0 垂直的平面(即横向平面或 xy 平面)上,这种脉冲被称为 90° 脉冲。被激发的原子核通过和周围环境交换能量(时间常数 T_1 ,称为纵向弛豫或自旋-晶格弛豫),和同类自旋核交换能量(时间常数 T_2 ,称为横向弛豫)而退激,返回到原来的热平衡位置,这种过程称为弛豫。弛豫时间 T_1 和 T_2 的长短反映了自旋核周围的环境情况。其中, T_1 和外场 B_0 有一定关系, T_1 随外场 B_0 提高而有所增大。所以不同场强磁共振成像的 T_1 加权像不具有可比性。在激发之后的弛豫过程中,测量横向磁化强度并实现可视化,这就是磁共振成像的基本原理。

3.2.2 磁共振信号的基本类型

从最基本的层次上说,有四种类型的磁共振信号:即自由感应衰减(free induction decay, FID)、自旋回波(spin echo, SE)、受激回波(stimulated echo, STE)和梯度回波(gradient echo, GE)。

3.2.2.1 自由感应衰减(FID)

这是在射频(RF)激发之后响应最快也是最直接的信号。该信号从最大值开始以特征时间常数 T_2^* 指数地衰减到零,如图 3.1 所示。其幅度衰减源于横向磁化强度相位分散(dephasing),而相位分散是由于核磁矩之间相互作用引起的。FID 是磁共振成像的基本信号,但是临床上很少直接用 FID 来成像,虽然世界上第一帧 MR 像是用 FID 信号成像的。现在普遍使用的傅立叶成像技术很多是使用自旋回波成像,FID 是理解自旋回波的基础。

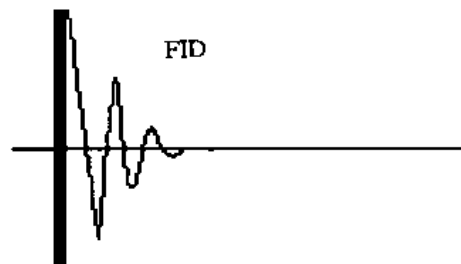


图 3.1 RF 激发后产生 FID 信号

3.2.2.2 自旋回波(SE)

自旋回波通常用间隔为回波时间(TE)之一半的 2 个射频脉冲来产生。第一个射频脉冲是 90° 脉冲,把 M_0 激发到 y 轴上,产生 FID 信号。第二个射频脉冲是 180° 脉冲,其作用是把横向磁化强度的散相运动变为聚相运动,并在 TE 时刻形成回波峰值。故此又把 180° 脉冲称为聚焦脉冲。自旋回波信号从零开始达到一个最大值,然后再衰减到零(如图 3.2 所示)。采用自旋回波的一个优点是被探测的信号和激发脉冲之间相距一段时间,避开了脉冲之后基线抖动的问题。在这段时间内完成频率和相位编码。回波信号以 T_2^* 为时间常数进行衰减, T_2^* 包括化学环境决定的本征 T_2 弛豫和主磁场的非均匀性引起的弛豫。虽然用 90° - 180° 脉冲可以得到最大回波幅度。但是应当指出,任何两个激发脉冲都可以得到一个自旋回波。

3.2.2.3 受激回波(STE)

受激回波是任意三个射频激发脉冲先后作用于被激发样品时形成的。最大的受激回波幅

度通常用三个 90° 脉冲来实现。第一个 90° 脉冲把自旋激发到横向平面上,之后自旋在横向平面上相位分散,第二个 90° 脉冲把自旋激发到纵向,并在 T_M 时间内以 T_1 时间常数衰减,最后

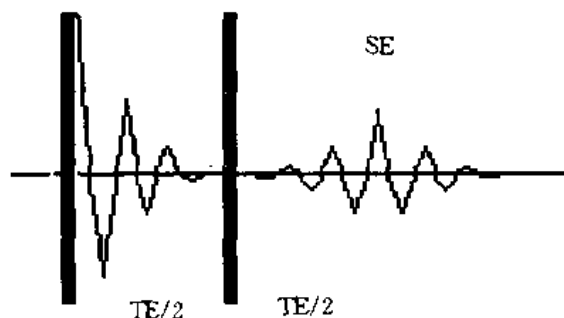


图 3.2 在 90° 和 180° RF 脉冲之后形成一个回波 (SE)

一个 90° 脉冲把剩余的纵向自旋又激发到横向平面,相位分散的自旋重新会聚形成一个回波,如图 3.3 所示。受激回波是产生伪影的根源之一,值得注意。另一方面,受激回波也可以用来成像,并且具有一些独特的优点。

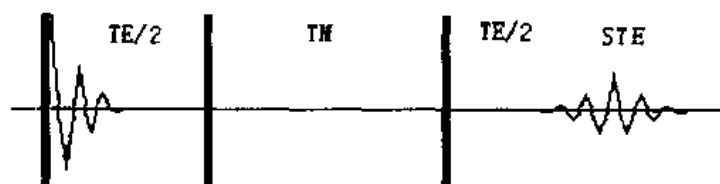


图 3.3 三个 90° RF 脉冲之后形成一个“受激回波”

3.2.2.4 梯度回波 (SE)

在 $t=0$ 时,用 90° RF 脉冲把磁化强度激发到横向平面上,之后,如果沿 x 轴方向加一个线性梯度磁场 G_x ,设脉冲 G_x 的宽度为 $TE/2$,则沿 x 轴方向,不同位置样品中自旋进动频率有微小分散,导致相位分散。如在 $TE/2$ 时刻把梯度脉冲反向,上述散相运动立刻转变为聚相运动,在 TE 时刻沿 x 轴方向不同位置所有自旋的相散均得到完全补偿,叫做相位相干,于是回波形成,这种回波叫做梯度回波。

3.2.3 自旋回波 (SE) 成像

自旋回波是 Hahn 在 1950 年首先发现的,之后自旋回波被广泛应用于 NMR 波谱仪和临床 MRI 中。在 MRI 中用于成像的自旋回波脉冲序列的时序如图 3.4 所示。相位编码梯度的强度在序列重复时取不同的值,而频率编码的梯度强度值始终是固定的。

自旋回波成像可以成三种不同权重的像:质子密度加权像、 T_1 加权像和 T_2 加权像。临床 MRI 在本质上都是水质子自旋密度成像,但它可以通过改变物理参数的权重,获得不同的对比度加权像。

3.2.3.1 $TR-T_1$ 加权对比度

自旋回波成像中重复时间 (TR) 是脉冲序列的周期,每个周期以 90° 脉冲开始。 90° 脉冲把

M_0 激发到 xy 平面, 数据采集完之后, 要等待 M_z 恢复, M_z 以时间常数 T_1 向 M_0 恢复。完全恢复需要约 5 倍 T_1 时间。在人体组织中, T_1 是秒的量级。如果重复时间 (TR) 比 T_1 短, 那么在下一个激发脉冲来到之前, T_1 短的组织 M_z 恢复快, T_1 长的组织 M_z 恢复慢。因此在下个周期中, T_1 短的贡献信号较大, 从而实现对 T_1 长的组织的抑制。使纵向磁化强度不完全恢复的另外一个方法是局部饱和, 即让某些组织的磁化强度不论横向还是纵向分量都等于零。显然, 饱和的部分就不能成像。对那些 T_1 比较短的组织, 比如脑白质, 用较短的 TR 会贡献较强的信号, 在图像中就比较明亮。而 T_1 长的组织, 例如脑脊液 (CSF), 就可以被抑制下去。

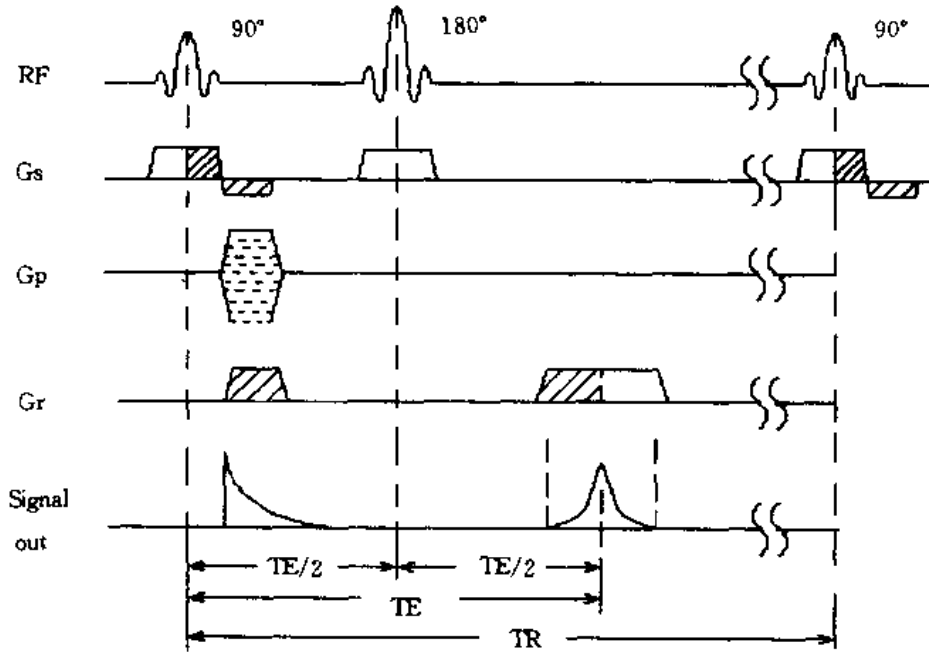


图 3.4 自旋回波 (SE) 成像脉冲序列

3.2.3.2 TE- T_2 加权对比度

回波时间 (TE, echo time) 定义为激发脉冲 (90°) 和聚焦脉冲 (180°) 之间间隔的两倍。在前半个 TE 内自旋磁化强度在横向平面上发生散相 (dephasing), 可观察到信号衰减。激发和回波之间的时间间隔越长, 信号衰减也就越大。散相可分为可逆的和不可逆的两部分。后者对应本征 T_2 衰减。 T_2^* 和 T_2 之间有如下关系:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0 \quad (3.1)$$

这里, γ 是旋磁比, ΔB_0 是静磁场在体元 (voxel) 内的非均匀性。自旋回波脉冲序列的美妙之处在于在 180° 脉冲之后, 可逆的相散可以完全恢复, 于是导致在 TE 时刻形成回波。允许发展具有不同 T_2 值的物质之间的对比度。还是以脑白质和脑脊液 (CSF) 为例, 白质的 T_2 比 CSF 的短, 在一个具有较长 TE 的序列中, 白质的磁化强度在 TE 时间内将比 CSF 衰减得多, 于是在图像中 CSF 将比较明亮。

3.2.3.3 质子密度加权对比度

在自旋回波脉冲序列中, 只要选择尽可能长的 TR 值, 尽可能短的 TE 值, 就可以消除 T_1

和 T_2 加权的影响,而得到一个质子密度加权像。

综上所述:设置不同的扫描参数就可以获得多种对比度加权的 MRI 图像。为了得到 T_1 加权像,需要缩短 TR 和 TE,以增大 T_1 权重,缩小 T_2 权重。为了得到 T_2 加权像,需要延长 TR 并延长 TE 以增大 T_2 的权重,缩小 T_1 权重。

3.2.4 梯度回波(GE)成像

梯度回波成像和自旋回波成像的区别是:在梯度回波脉冲序列中,不用 180° RF 聚焦脉冲,而是通过“读梯度”反向来得到回波,这种回波称为梯度回波(GE)。其实,在 GE 脉冲序列中,选层梯度和相位编码梯度与 SE 完全相同,只是读梯度不同。 90° RF 激发脉冲之后,读梯度先向负方向驱动,使核自旋在横向平面上的散相加速进行;在 $t=TE/2$ 时,把读梯度反向,即向正方向驱动,于是核自旋开始做聚相运动,正好在 $t=TE$ 时形成回波峰值。

实际上,这种梯度回波并不陌生。在基本的自旋回波序列中也经常可以看到“额外的梯度脉冲”,用它来恢复被编码梯度引起的散相。不过,在梯度回波序列中,特意设计读梯度来分散和会聚相位以产生一个梯度回波。因为只有被梯度强迫分散的相位才能被梯度场会聚,这样一来,回波的衰减就决定于 T_2^* 。梯度回波近几年来在临床上得以实现的原因是主磁场的均匀性得到改善。

没有 180° 聚焦脉冲也许是梯度回波成像的最大优点。第一,由于没有 180° 聚焦脉冲,脉冲序列重复有可能加快;第二,没有 180° 聚焦脉冲,有可能减少在体内的 RF 功率沉积;第三,由于 180° 聚焦脉冲被反向的梯度脉冲所代替,所以可以用小角度激发。在小角度激发时,由于保留了相当大的纵向磁化强度 M_z ,所以恢复平衡的时间很短。有可能大大缩短扫描时间,实现快速成像。对于各种加权像,需要适当选择倾角 θ , TE 和 TR 等扫描参数。如果要求成像速度很快时,还应当考虑剩余横向磁化强度的处理问题。临床上,使用的梯度回波脉冲序列有很多变种,习惯上用英文字头进行缩写。比如,有 GRASS (gradient recalled acquisition in the steady state), FISP (fast imaging with steady-state precession) 和 FLASH (fast low angle shot) 等等。基本梯度回波脉冲序列示于图 3.5 中。

最简单的梯度回波序列是破坏的 (spoiled) 梯度回波脉冲序列,称为 FLASH 或破坏的 GRASS。在这种脉冲序列中,当回波信号被采集完之后,用梯度脉冲或相位连续变化的 RF 脉冲使剩余横向磁化强度完全散相。也就是把剩余横向磁化强度破坏掉,以防对下一个扫描周期产生干扰。这种序列和自旋回波序列不同,TE 决定 T_2^* 的对比度而不是 T_2 ; 激发角 θ 和 TR 结合起来决定 T_1 加权的对比度;用小角度 ($15^\circ \sim 20^\circ$) 和相对长的 TR (500ms) 及短的 TE (10ms) 可得到自旋密度加权像。用同样的激发角和 TR, 和较长的 TE (25ms) 可得到 T_2^* 加权像。实质上 T_1 加权像是用大激发角 (80°)、短 TR (100~150ms) 和短的 TE (10ms) 得到的。由于各次扫描采集的数据彼此独立,互不影响,所以在这一点上,FLASH 和自旋回波比较相似。所以常规的破坏梯度回波成像通常采用二维的多层面模式。在把水和脂肪区分开的特殊情况,需要精确确定 TE 的值,而且需要获取“同相位”和“反相位”的数据。简单来说,设定 TE 为一个值时,使得水和脂肪的信号互相抵消;设置 TE 为另一个值时,组织内水和脂肪的信号建设性地叠加起来,用这两种类型的图像就可解算组织中水的含量。

当倾角从最小值增加到 90° 时,信号也随之增加,而成像变成成为 T_1 和 T_2 混合加权的对比度,这类对比度和 T_1 、 T_2 单独加权的对比度相比在临床上没有多大用处。所以梯度扫描通常

作为质子密度加权扫描(短的 TR 和 TE, 小的倾角), 或用作磁化率加权扫描(T_2^* 加权)(短的 TR 和长的 TE, 小的倾角)。一般来说, 当增加倾角时, 人们可以得到比较纯的 T_1 加权的对比度。

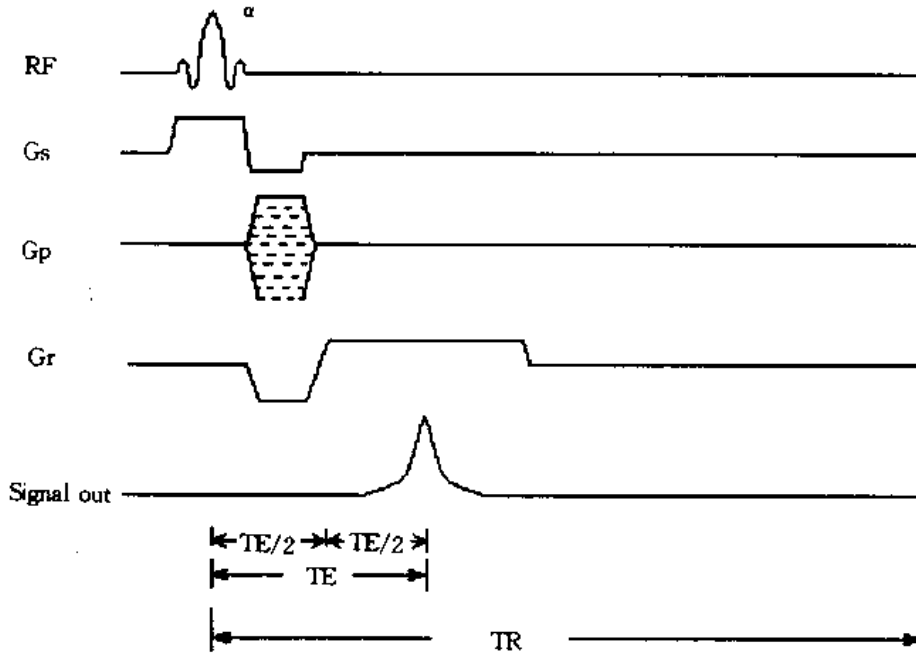


图 3.5 梯度回波脉冲序列

梯度回波有一些专门应用, 比如磁化率加权序列用于探测出血(hemorrhage)性病变特别优越。但是, 它不能够取代自旋回波成像, 主要原因是它的信噪比差。它的突出优点是成像速度可以很快。为了方便, 自旋回波序列和梯度回波序列的比较列于表 3.1 中。

表 3.1 自旋回波序列和梯度回波序列的比较

自旋回波成像	梯度回波成像
高信噪比	较低信噪比
采集时间长	采集时间短
T_2 加权	T_2^* 加权
T_1 加权	某种程度 T_1 加权
高 RF 功率沉积	低 RF 功率沉积
水/脂肪信号叠加	水/脂肪信号相加或相消取决于 TE

3.2.5 反转恢复(IR)成像

反转恢复(IR)脉冲序列是在标准的自旋回波脉冲序列之前加一个 180° RF 脉冲。这个 180° RF 脉冲的作用是把 M_0 反转到 $-z$ 轴上, 所以这个 180° RF 脉冲被称为反转脉冲。这时并

没有信号出现。经过 TI 时间后,再在 x 轴上施加一个 90° RF 脉冲,把已经衰减的 M_x 信号激发到 $-y$ 轴上形成 M_y 信号,这时, M_y 开始做散相运动。经过 TE/2 时间,再加一个 180° RF 脉冲, M_y 又开始做聚相运动。并在 $t=TE$ 时刻出现回波峰值。采集这个回波可提供成像数据。可以概括 IR 脉冲序列为 $180^\circ-(TI)-90^\circ-(TE/2)-180^\circ-(TE/2)-Echo$ 。整个 IR 序列的时序见图 3.6。

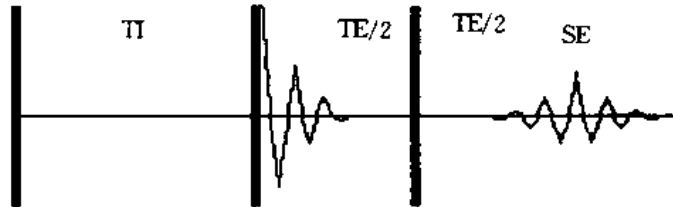


图 3.6 反转恢复脉冲序列

在 IR 脉冲序列中,有三个可供用户选择的扫描参数,即回波时间(TE),重复时间(TR)和反向时间(TI)。TE 如 SE 成像那样主要控制 T_2 的对比度, TI 主要决定 T_1 对比度, TR 也影响 T_1 的对比度,但是影响要小些。在一般的反转恢复(IR)成像中,TE 要设置得尽可能短,IR 成像比 SE 成像有更强的 T_1 对比度。对比度的潜在差别是,用反转恢复(IR)成像的纵向磁化强度的范围从 -1 到 $+1$,而 SE 的变化范围是 0 到 $+1$ 。这个技术也有缺点,如要使 T_1 对比度非常好的话,要求把 TR 设置得比 T_1 长,这就决定了 IR 的成像速度不会很快。IR 成像的另一个可能的缺点是在许多应用中只用绝对值成像,所以信号范围仍然是从 0 到 $+1$ 。尽管如此,IR 成像仍可以得到增强的 T_1 对比度加权像。IR 成像的突出优点也在于此。减轻 IR 方法在时间上慢的缺点的办法之一是把 IR 预备和梯度回波成像结合起来。

3.2.5.1 短 TI 反转恢复(STIR)

IR 方法的一个优势是用很短的 TI 来抑制脂肪。其实,只要合理选择脉冲间隔 TI,就可以选择对某种组织信号的抑制。根据 Bloch 方程,作为 TI 的函数的信号强度可由下式表示:

$$S(TI) = S_0 \{1 - 2e^{-TI/T_1} + e^{-TR/T_1}\} \quad (3.2)$$

令 $S(TI)=0$,可解出 TI

$$TI = T_1 \{\ln 2 - \ln[1 + e^{-TR/T_1}]\} \quad (3.3)$$

如果要抑制脂肪(其 $T_1 \approx 300\text{ms}$),可选择 $TR = 3000\text{ms}$,由方程式(3.3),可选择 $TI = 207\text{ms}$ 。因为在 $t=TI$ 时,脂肪的磁化强度正好恢复到零(如图 3.7 所示)。此时施加 90° RF 脉冲,脂肪将不贡献信号,只有水贡献信号。由于脂肪的 T_1 比水的 T_1 短,所以用短 TI 来抑制脂肪,通常称为:“STIR”(short-TI inversion-recovery)技术。

3.2.5.2 脑脊液衰减反转恢复(FLAIR)

如果希望抑制脑脊液(CSF)(其 $T_1 \approx 4500\text{ms}$),当选择 $TR = 3000\text{ms}$ 时,由方程(3.3)式解出 $TI = 1250\text{ms}$ 。通常希望用长的 TR,因为它可以在反转之前更好地恢复纵向磁化强度。因此,经常取 $TR = 4 \sim 8\text{s}$ 。假如取 $TR = 6\text{s}$,方程式(3.3)给出 $TI_{null} = 2050\text{ms}$ (如图 3.7 所示)。这

类脉冲序列被称作 FLAIR (fluid-attenuated inversion-recovery)。FLAIR 的一个重要应用是用长的 TE 实现 T_2 重加权成像。可降低由 CSF 脉动产生的伪影, 结合 T_2 重加权, 使得脑干部分结构细节可以看得很清楚, 并使得在靠近 CSF 部位的损伤具有很高的对比度。对脑梗塞、胶质瘤和双侧瘫痪病人, FLAIR 技术比传统的 T_2 加权优越得多。FLAIR 技术的缺点是所需要的 TI 太长, 如果把这种技术与快自旋回波 (FSE) 或 EPI 结合起来, 其成像速度可以提高。与多层面自旋回波技术结合运用时, 成像时间可以减少到分钟量级或更少。

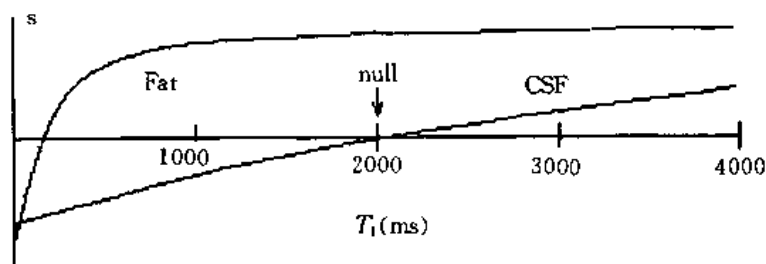


图 3.7 反转恢复时间的选择和组织中的信号幅度

3.3 快速成像^[2]

3.3.1 引言

临床 MRI 与当初相比, 扫描时间已经被极大地缩短了。扫描时间超过 3~5 分钟时, 由于病人不自主地运动会引起伪影。另外一些运动如心跳、呼吸和痉挛等也会引起运动伪影。显然, 如果扫描时间比人的生理节律短, 在脏器功能成像中, 就可能有效地抑制生理节律引起的运动伪影。

缩短扫描时间还可以提高临床效率。近年来在技术方面有了很大的发展, 其中包括数字传输技术和高速梯度线圈技术。超快 EPI 技术是 1977 年提出来的^[3], 但由于硬件的限制, 十几年之后才投入临床应用。另外, 不断提高的取样速率不可避免地受到信噪比 (SNR) 的限制。因为最小可以忍受的 SNR 值是以临床检测的最小体元 (voxel) 为标准的。在时间分辨率方面的提高往往以牺牲空间分辨率为代价。

3.3.2 回波波列

最有效的成像技术是: 只要有信号就采样。横向磁化强度的寿命是由横向弛豫时间 T_2 支配的。在横向磁化强度衰减期间, 自旋可以被周期性地散相和聚相, 从而形成一个回波列。在所有直线 (在 K 空间看) 成像技术中, 信号是在恒定读出梯度存在的条件下被取样的。因此可以假定, 回波形成和外加的空间编码梯度之间应满足一定关系。通常一个自旋回波由 90° - 180° RF 脉冲对产生。在回波时间 (TE), 相位被定义为零, 因此梯度必须满足:

$$\int_0^{TE} G(t) dt = 0 \quad (3.4)$$

这样的梯度被称为“平衡”梯度(图 3.8(a))。值得注意的是,用 A 和 B 标志的两个梯度波瓣,具有相同的面积。 180° RF 脉冲把自旋翻转到其镜像位置,即改变相位的符号,故也叫“倒相脉冲”

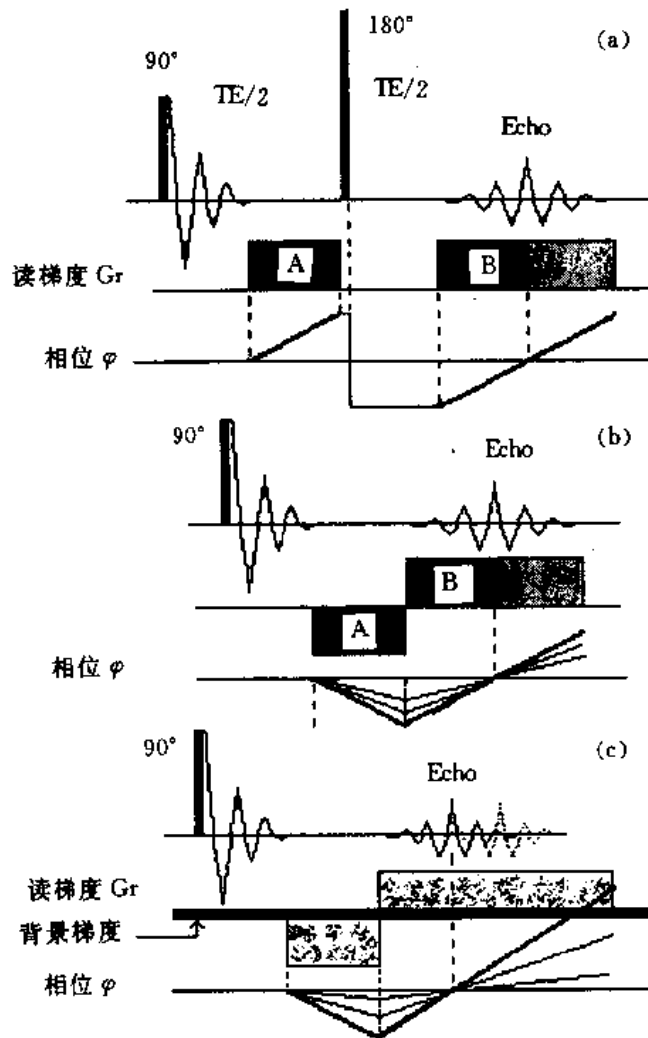


图 3.8 平衡读出梯度和回波形成机制

- (a) 用 180° RF 聚焦脉冲和同极性平衡读出梯度 A 和 B 产生自旋回波;
- (b) 不存在 180° 聚焦脉冲的情况下,需要有相反极性的梯度脉冲瓣来重新聚相以形成梯度回波;
- (c) 由于补偿主磁场非均匀性的背景梯度叠加在读出梯度上引起回波位置发生移动

或聚焦脉冲。在没有 180° RF 脉冲的情况下(图 3.8(b)),梯度 A 和梯度 B 的极性相反并满足方程式(3.4)。从图 3.8(c)可以看到,由于主磁场非均匀性造成的背景梯度,使得回波位置发生移动。这种现象会引起各种伪影,如局部信号损失和在各种以梯度回波为基础的成像技术如 EPI 中引起图像畸变。图 3.9 显示了两种回波列形成的机制:(a) 重复使用 180° RF 脉冲和同极性平衡读出梯度,自旋磁化强度周期性地散相、聚相,从而产生自旋回波列;(b) 不使用 180° RF 脉冲,靠双极性平衡读出梯度使自旋周期性散相、聚相,从而形成梯度回波列。

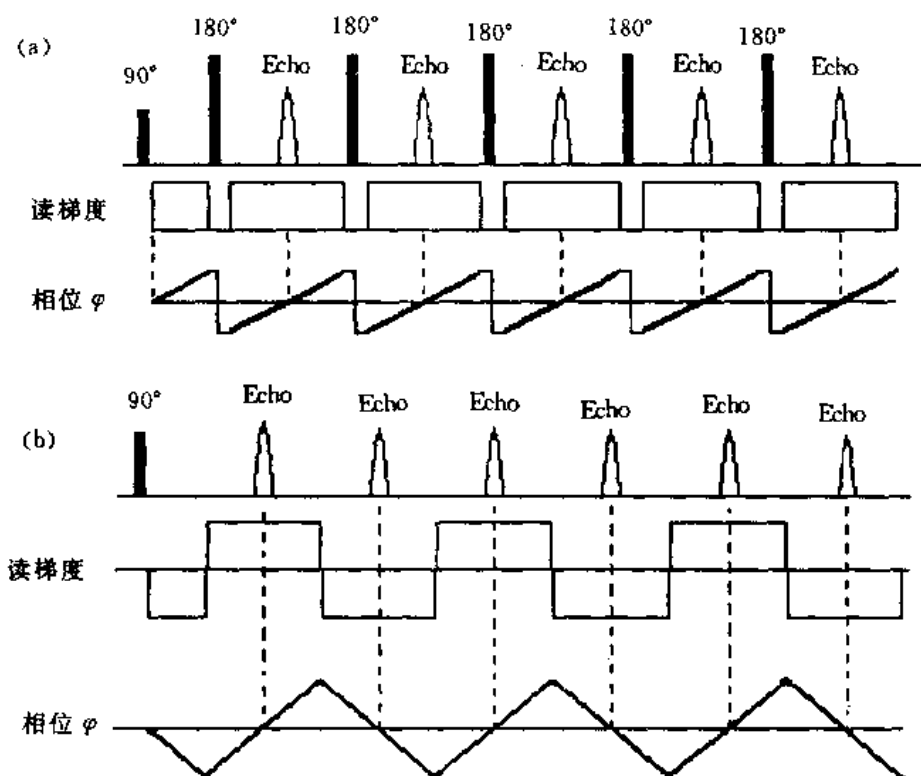


图 3.9 回波波列形成的两种机制

- (a) 反复使用 180°RF 脉冲和同极性平衡梯度,周期性自旋散相和聚相,从而产生自旋回波列;
- (b) 反复使用双极性平衡梯度,可产生梯度回波列

3.3.3 K 空间

所谓 K 空间,是描述 MRI 的另外一种表象。它和真实空间互为“倒易”关系。在 MR 中,所获取的信号是“空间频率”的函数。为了说明 K 空间的概念,把一个具有均匀自旋密度的长方体,置入对称线性梯度场中,如图 3.10 所示。如把物体细分为若干体元。各个体元自旋所看到的场强不同,因而在 t 时刻具有不同的进动相位角 Φ ;

$$\Phi = \gamma x G t \tag{3.5}$$

γ 是旋磁比, G 是梯度场幅度, x 是体元自旋的位置,而 t 是梯度持续时间。在对称中心处的体元自旋驻定不动;靠左边的,逆时针方向进动;靠右边的顺时针方向进动。现在定义一个物理量 $K = \gamma G t$,称为空间频率或 K 坐标,可以把方程式(3.5)改写为 $\Phi = K \cdot x$ 。接收器探测到的总 MR 信号等于各体元贡献的信号的矢量和。

如果旋磁比用 Hz/Gs(注:1Gs=10⁻⁴T)为单位,梯度幅度以 Gs/cm 为单位,那么,空间频率的单位就是 1/cm,是长度单位的倒数。因为 K 正比于时间和梯度幅度,那么 K 坐标可以有两种方式改变:增加梯度作用时间,或保持时间不变而不断提高梯度幅度(如图 3.10 所示)。在前面介绍的所有成像方法中都用后者做相位编码。如果没有弛豫,这两种方式是完全等价的。空间频率坐标通常是由分量 K_x, K_y 和 K_z 组成的矢量 K 来描写,它分别对应于梯度的 $G_x, G_y,$

和 G_z 的三个分量。

在二维成像中,信号分布图(map)中各个位置的强度与信号 $S(K_x, K_y)$ 相对应。靠近中心的信号有最大的幅度,因为它对应于最小的 K_x 和 K_y 值,那里自旋相位的相干性最大。因此,

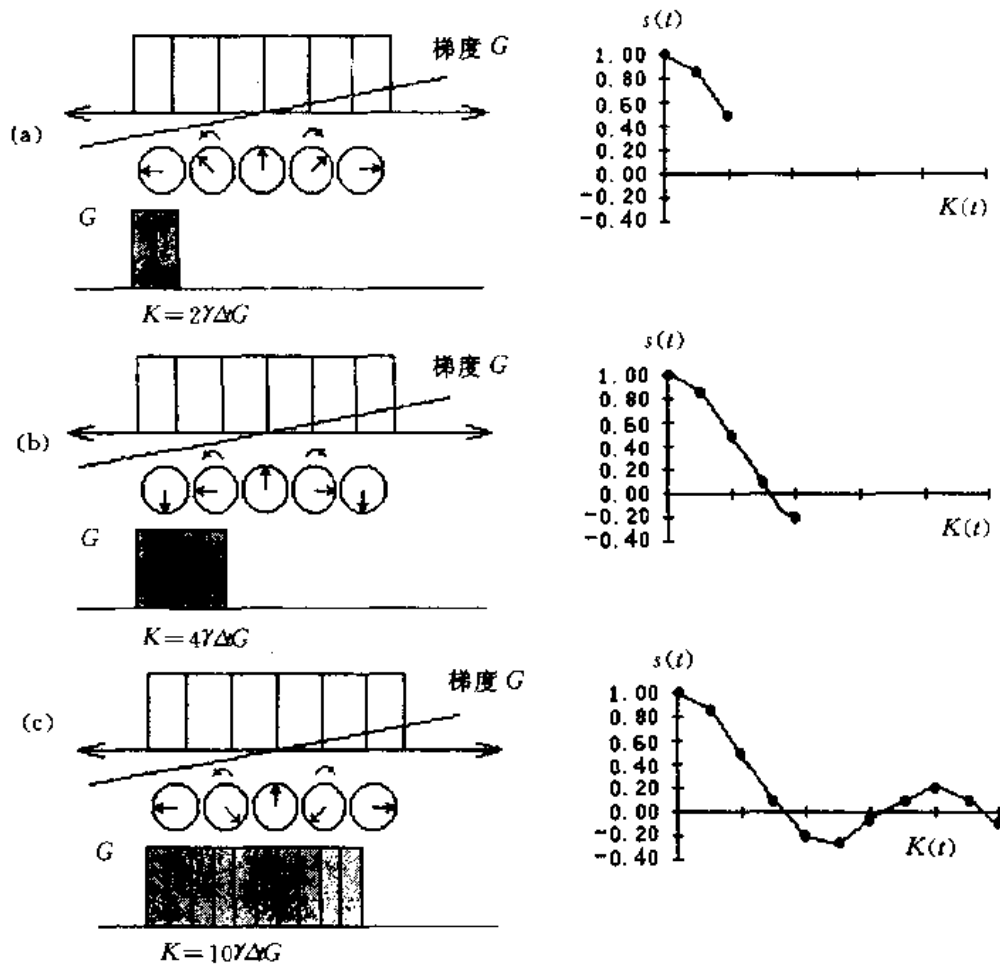


图 3.10 在三个时间点上(a~c),作为 5 个位置 MR 信号的矢量和,信号是作为空间频率取样的,可以看到,信号幅度的轨迹是 sinc 函数,它是长方体的 Fourier 变换。

信号能量主要集中在低空间频率上。高空间频率的信号是在增加了的梯度强度或延长了作用时间后采集的,这时进动的相位严重分散,相干性减弱。因此,高空间频率的信号是很弱的。但是这些高频的微弱信号提供了影像的细节。

K 空间和影像空间具有 Fourier 变换关系。最大的距离(视野 FOV)与最低的空间频率相对应;而最小的长度,像素(pixel),由最高的空间频率来决定。这两个关系可以用下面的公式表示:

$$K_{\max} = 1/\Delta x \tag{3.6}$$

$$\Delta K = 1/\text{FOV} \tag{3.7}$$

方程式(3.6)表明最大空间频率的倒数正好等于像素(pixel)大小,而方程式(3.7)描述的是 K 空间的取样间隔决定 FOV。对 K 空间的扫描可以用 K 空间坐标来表示,而这一点可以通过改

变梯度幅度 G 或者梯度周期 T 来实现。下面具体跟踪一个空间频率矢量, 执行一个梯度回波脉冲序列的周期。在图 3.11 的位置 A 时, 没有任何梯度场加载, K 矢量在中心位置。在 A 到 B 的时间间隔内, 梯度 G_x 和 G_y 都是负的, 空间频率朝向第三个 1/4 象限的边缘。在读出期间 (C, D), 只有 G_x 的作用, 使得 K_x 矢量横向扫描。在下一个脉冲周期, 除了相位编码梯度变化外 (使负得少一些), 其它过程都是重复的。它形成读出梯度期间的一条平行线, 和上一条线之间的间隔为 ΔK_y 。通过重复这个过程, 使得 K 空间逐行得到扫描。

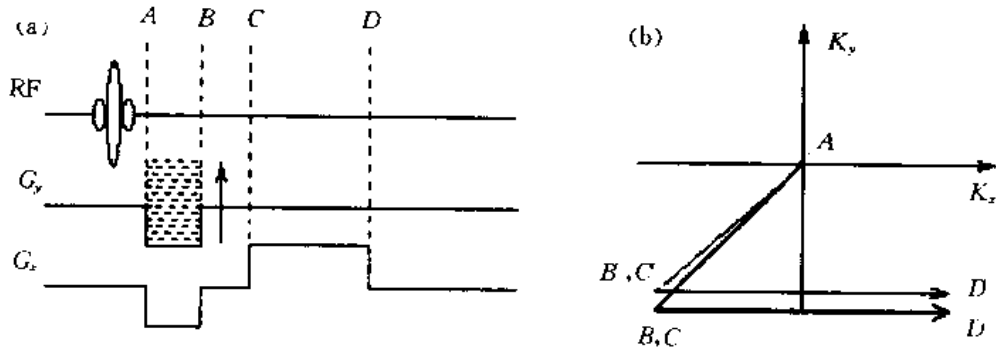


图 3.11 (a) 梯度回波序列;
(b) K 空间坐标 K_x 和 K_y 由梯度-时间曲线下的面积决定。
这里只显示两个序列周期

如果在一个重复周期内实行多行 K_x 扫描的话, 成像的速度就会极大提高。这可以通过多个回波并对它们实行逐个 y 编码的方法实现。这也是快自旋回波序列的基本原理。

3.3.3.1 回波平面成像(EPI)

1977年, Mansfield 提出了被称之为“EPI”的成像技术^[3,4], 这种技术可以在一个单序列期间完成全部的二维(2D)编码。这个方法的基本原理是: 在 G_y 不变情况下, 使读出梯度 G_x 实现周期变化。用这种方式, 半个 K 空间扫描可以一次完成。困难的问题是只有一半的数据, 缺乏共轭对称的另半个空间的数据。Pykett 和 Rzedzian 于 1987 年用预编码梯度和非连续相位编码(P-R 方法)解决了这个问题, 并在一个 2T MRI 系统上用 50ms 时间获取了 64×128 矩阵的完整图像^[5]。在 P-R 方法中, 在每个频率编码梯度反转之前用一个短的相位编码梯度, 导致在 K_y 方向有一个台阶的步进。另外, 由于使用了预编码梯度, 使得扫描范围从 $-K_{y, \max}$ 到 $+K_{y, \max}$, 如图 3.12 所示。从梯度在各时间点(自 t_A 和 t_F) 渡越的面积可以建立 K 空间轨迹。在时间点 t_A , 空间编码梯度尚未加载, $K_x = K_y = 0$ (K 空间的中心)。同时加两个预编码梯度后, K_x, K_y 前进到 B 点, K 空间的最大正值。之后 180° 倒相脉冲引导到 B 点的共轭位置 C (负向最大值)。在 (t_C, t_D) 时间间隔, 只有正的读梯度存在, 这时 K_y 是常数, K_x 逐步递增, 一直到 D 点。这里 $K_x = 0$ 对应梯度回波的峰值, 在这中心点上, 频率预编码梯度下面的面积应等于频率编码梯度下面的面积(见图 3.12(a))。这个脉冲序列的另一个重要的性质是, 渡越 K 空间的中心是在自旋回波峰值时刻。在图 3.12(b) 中, 在 K 空间扫描的轨迹是在底部开始。如颠倒 y 梯度的极性可以实现从顶部到底部的扫描。这两种情况是等价的。

或许, 最大的技术挑战是在 T_2^* 时间内, 能够很快地开关很强的梯度序列, 因为有用信号

保持的时间只有 T_2^* 量级。虽然回波信号会持续几个 T_2^* 时间,由于在一个衰减信号尾部,噪声含量很高,故采样时大都截尾。当然,截尾会引起截尾误差,在重建图像时可采取一些卷积技术来补救。这样,全部 $N_x \times N_y$ 个数据的采集必须在 T_2^* 时间内完成。因此,每个成像回波系统一定要工作在比通常成像高得多的频率上。梯度开关要求非常快,即上升时间要求很短。同时,相位编码的尖峰梯度也要开关得非常快。因为较高的空间频率信号是以 $e^{-TE(K_y)/T_2^*}$ 为权重的,这个技术和快自旋回波技术有类似的缺点。由于在高 K_y 空间信号衰减得厉害,故在相位编码方向上图像发生模糊。在实际中,由于 EPI 所追求的目标是高时间分辨,故上述问题并不突出。用当前技术 ($>20\text{mT/m}$ 的梯度幅度, 200T/ms 的上升沿),可以在 $50\sim 100\text{ms}$ 的时间内获取 128×128 回波平面像的数据。由于成像速度快,对运动不敏感。在神经成像 EPI 中,可用来检查那些不合作的病人以及小孩。

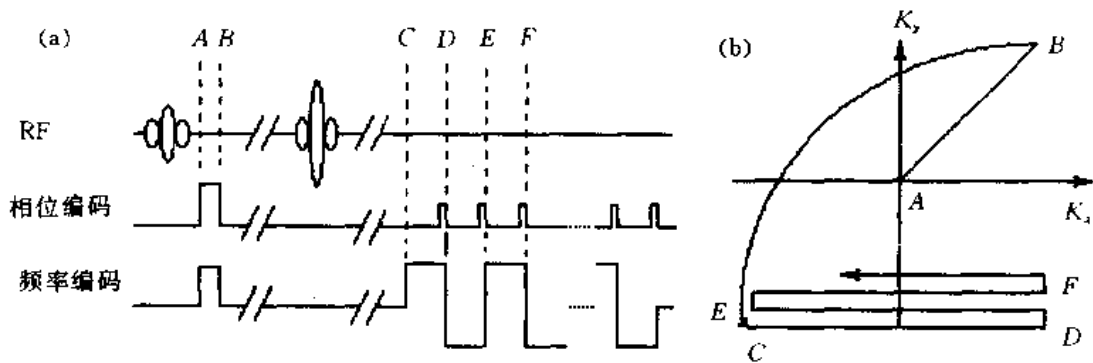


图 3.12 SE-EPI 成像脉冲序列

当在自旋回波包络下产生一系列梯度回波(如 SE-EPI 序列)时,零空间频率信号是在梯度回波峰值时刻被收集的,因此所成的像是本征 T_2 加权的。在 fMRI 中,由于利用 BOLD 对比度现象,需要用 T_2^* 加权成像。在这种情况下,对只有 $30\sim 50\text{ms}$ 回波时间的梯度回波,希望采集低空间频率 K_y 数据。梯度回波和 EPI 相结合的 GE-EPI 技术比较适合这种用途。GE-EPI 与图 3.12 所示的 SE-EPI 很类似。只是不用 180°RF 脉冲,在低倾角 RF 激发脉冲之后立即开始梯度回波列。

单射(Single-shot)EPI 的一个有趣的结果是:由于整幅像的数据是在一个单序列周期中采集的,所以脉冲重复时间(TR)失去了它原来的含义。然而,以产生动态电影为目的而进行的一连串的数据采集,在和传统 FLASH 方法同样的限制下,要求调整 RF 脉冲的倾角以控制饱和。Chapman, Cohen 以及 Weisskoff 等通过在一次心跳内采集完整的一组像得到可以显示的心脏的动态电影^[6]。这和门控技术有着本质的不同。在门控技术中,各个图像数据是在多个接连相继的心跳周期间采集的,因而门控技术对心律不齐比较敏感。

与高速 FLASH 方法相对比,EPI 技术对仪器设备的要求严格得多,尤其是对梯度的强度和上升速度的要求,在技术上难度极大。这也正是它这么多年一直不能进入实际应用的原因。如果用单一回波列只扫描部分 K 空间的话,对设备硬件的某些要求可以放松。对许多临床应用,所谓“隔行扫描(interleaved)EPI”^[7,8]是比较适合的。EPI 的这一变种的成像速度远没有单射 EPI 快,但由于读出时间还是相当短,由磁场非均匀性引起的相位误差不严重,图像质量还

是相当好。每隔 8 行扫描一次 K_y 空间,允许用多层面方式成像整个体积,仅花 8 个 TR 周期,从而可以在短于 1 分钟的扫描时间内得到质量很好的高分辨图像。

EPI,从概念上说,十分迷人,使它进入实用,却十分不易。即使面对最好的硬件设备,也不可能没有问题。最普通的就是伪影。有些问题是可以补救的,而有些是不可避免的。有一个影响快自旋回波成像 RARE 的问题也同样影响着 EPI,即 T_2 衰减引起信号幅度逐渐减小所产生的后果。 K_y 取样的“权重”效应依赖于编码次序。如果从 $K_y=0$ 开始采集数据矩阵,那么较高空间频率的信号是逐渐衰减的,导致影像模糊。要想避免明显的模糊,回波列的持续时间不应该超过 T_2^* 太多,对于典型的人体组织,回波列时间为 50~100ms。大部分其它问题都产生于在长的读出时间中寄生相位的积累。最普遍的毛病是由于组织磁化率变化引起的场畸变。比如在组织凹陷或拐弯处的气腔就会出现磁化率突变。另外一个问题是在视野一半处出现的鬼

图像投影到任意取向的 2D 平面上。通常的自旋回波成像方法,由于其过长的扫描时间,迄今还不可能实现这样的功能。最后,RARE 和 EPI 原理可用下面方式结合起来,即把一些梯度回波插入到自旋回波列中,成像效率可以进一步提高。这种技术叫做 GRASE (gradient and spin echo)^[12]。

和 EPI 一样,RARE 也可以在单射模式(single-shot mode)下工作。然而,在高场情况下,高速高功率 180°脉冲,导致过量 RF 功率的沉积。这要求脉冲序列在小倾角聚焦脉冲下运行。这个限制造成一些额外的问题。比如形成受激回波,伴随这种受激回波的变化不定的贡献,产生不希望的回波幅度调制。这个问题最近被 Alsop 解决了^[13]。他想出一种用变化倾角的办法,可以保证平稳快速地进入稳态,产生高度稳定的信号幅度。适当对回波分配空间频率,允许和快自旋回波类似的方式控制对比度。和传统的使用 180°聚焦脉冲快自旋回波不同,小倾角方案显示出有些不同的对比度,其有效 T_2 相当长,这是受激回波影响的必然结果,受激回波与 T_1 (T_1 比 T_2 长得多)有关。用比单射 EPI 扫描稍微长一点的扫描时间,单射 RARE 成像可以避免磁化率伪影。

3.4 新的对比度增强机制^[14]

传统的磁共振医学影像的对比度主要反映弛豫时间和质子密度方面的差别。当前,人们在努力寻找新对比度机制:通过探讨能产生 MR 对比度的新物理参数来提高 MR 检查的灵敏度和特异性。如证明某种病理对某一新参数,比如说水的扩散有影响,而对弛豫时间却没有多大影响,就可以提高灵敏度。这样一来,对那些用常规的方法很难探测的疾病或某种伤害,就可以用扩散加权成像来探测。另一方面,新的对比度机制在特征化某种类型的疾病方面是有用的。尤其是用传统成像方法无法诊断的疾病。通常,新技术涉及定量性成像。通过把某种组织或某个感兴趣区域用数字指标特征化,来实现定量成像。定量成像提高了解释的一致性、个体的非依赖性以及对疑难病症的确定性。这样,结合传统的方法,就可以提高诊断能力。这里将提供一些新的增强对比度的方法,其中包括当前已经用于临床的和有潜在临床应用价值的方法。另外,在介绍各种成像方法时也介绍数据归一等定量计算需要的技术。

3.4.1 磁化强度转移成像

在均匀样品中,观测到的磁化强度的弛豫可以分别用以纵向和横向弛豫时间(T_1, T_2)为参数的两个指数衰减函数来表示。但是生物组织是包含大分子、水和其它小分子并结合在一起的复杂结构,大分子中质子的磁环境有点像固体,有较长的相关时间(比较短的横向弛豫时间)。生物大分子的质子由于很短的横向弛豫时间不可能对测量到的磁化强度做出显著的贡献,但是可以通过自旋交换或横向弛豫,对磁化强度的动态特性作出显著的贡献。这种假设构成了磁化强度转移研究领域(the field of magnetization transfer)的基础。这样,作为实际的和有效的自旋交换的结果,观测到的弛豫特征不会是单指数形式,而是指数和的形式。

3.4.1.1 磁化强度转移成像模型

生物组织可以用一个简单的双址自旋交换网络模型来表示,该模型包含两个不同的磁环境 A 和 B,分别对应于水质子(自由自旋 A)和大分子中的质子(束缚的自旋 B),如图 3.13 所示。不同位置上的自旋弛豫是由相关时间不同的运动所决定的。两址之间通过交换质子而发

生相互作用,以比 Larmor 频率快得多的速率在两址间转移自旋。于是,在任一给定时刻各个自旋的弛豫决定于其当地环境。

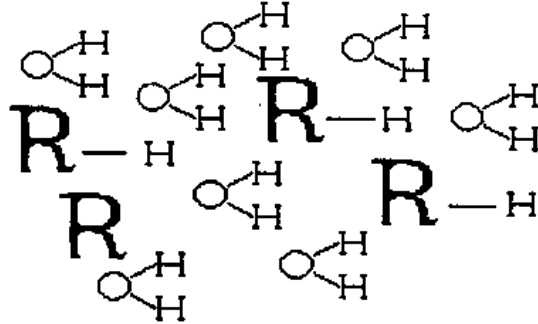


图 3.13 磁化强度转移双址(two sites)模型
R 代表束缚质子于其身的大分子

3.4.1.2 选择饱和磁化强度转移成像(MTI)

所有测量磁化强度转移成像的技术都是在激发自由水的自旋之前,先选择饱和束缚的自旋。自由水自旋被激活之后,通过正常的磁化强度交换,饱和的自旋转移到“自由”自旋池中去。通过观察自由自旋磁化强度信号的减小,可探测磁化强度交换或转移。自旋的选择饱和是通过专门设计的脉冲序列来实现的,这种脉冲序列利用快、慢-弛豫自旋的差别效应或通过偏离共振的饱和(脉冲或连续),使束缚质子饱和深一些,相反使自由自旋饱和浅一些。1989年 Wolff 和 Balaban^[15]第一次把磁化强度转移技术应用于活体中。他们使用连续 RF 场,偏离自由水质子的共振点,选择饱和束缚质子。他们将没有交换的弛豫时间用于 Bloch 方程的稳态解,计算了束缚质子的效应。偏离共振发射对自由水的影响也用类似的方法确定。自由水共振的附加效应被假定是磁化强度转移的结果,不管是由于偶极-偶极为媒介的交叉弛豫还是化学交换过程引起的磁化强度转移。自从磁化强度转移成像首次被证明之后,其本身被作为磁化强度转移对比度(MTC)予以研究,通过参考像归一后对交换过程可以提供定量指标。

3.4.1.3 磁化强度转移成像的应用

磁化强度转移成像的应用可以分为两类,即用 MTC 进行定量的诊断成像和从 MT 研究中提取定量的信息。MTI 的第一次临床应用是在定量研究方面,并不是提供新的对比度机制。例如磁共振血管造影(MRA)和使用外源性显像增强剂的情况。这些技术之所以成功,主要是因为 MTC 有一个把所有组织的信号强度都降低的效应。在 MRA 中,组织信号强度被降低,同时保留血流信号相对不受影响,于是产生“亮血”对比度。在对对比度增强剂钆(Gd)的研究中,MT 提供对组织信号的进一步抑制而不影响受钆影响的那些自旋的信号强度。MTC 的这些应用已经趋于成熟,已经在一些商业机器上使用。然而,MTC 最大的潜力也许是对那些灵敏度高、但特异性差的疾病能提高 MR 检查的诊断能力。磁化强度转移对比度通常通过计算磁化强度转移率(MTR)来实现定量化。MTR 的定义为:

$$MTR = [1 - M_s/M_0] \cdot 100\% \quad (3.8)$$

这里, M_s 代表感兴趣区域或在 MT 饱和条件下的一个像素的磁化强度, M_0 是同一区域或像素内在对照研究中所测量到的磁化强度(通常是质子密度加权成像)。此方程所定义的 MTR 随 MT 效应增大而增大, 是一个恰当的度量。在正常脑组织中已经计算出 MTR 值, 得到白质和灰质的 MTR 之差, 已经被数位专家所肯定。在多发性动脉硬化(MS)的区域内发现 MTR 值降低, 和正常组织相比, 所降低的量在一个相当宽的范围内变化。这提示用 MTR 可鉴别各种不同类型的疾病。在 Wallerian 改进的组织病理学动物模型研究中, MTR 表现出与被探测组织变化有关的双相响应, 这在传统的 MRI 成像中看不到。这暗示 MTR 可能反映了基层结构。需要指出, MTR 不是绝对测量, 事实上它是可变的, 依赖于影响选择饱和度的参数。这些参数包括 RF 饱和脉冲的幅度及其频率偏谱量。

3.4.1.4 Z 方向谱测量^[14]

Z-谱给出 MT 效应在平均饱和功率不变情况下随饱和失谐频率的变化。对这个曲线形状的研究构成了当前对磁化强度转移物理本质研究的基础。人们认为, 在 Z-谱中包含的信息可以用来解这“逆问题”, 即确定在特定组织中的本征弛豫和交换参数。Z-谱的成功分析使能够计算基于磁化强度转移的新型图像。

3.4.2 扩散加权成像(DWI)

众所周知, 减轻运动伪影仍然是感兴趣的新技术, 而血流成像在血管造影方面的应用已经很多。扩散加权成像代表了这些技术的发展趋势, 而 MR 检查的基本优点是在分子水平上研究运动的同时, 在空间分辨率上仍然可以保持几百微米或 1 毫米的水平。

3.4.2.1 分子扩散现象

扩散是由于热能的驱动, 分子随机的和非相干运动引起的。扩散现象可以在很多稳态的和非平衡系统中看到。例如, 在细胞中, 只要有浓度梯度存在, 扩散就会在两个细胞间隙之间发生。根据 Fick 原理描述的扩散的行为可以用下面方程表示:

$$J = -D \nabla c \quad (3.9)$$

这里, J 是通量, D 是扩散系数, ∇c 描写三维浓度梯度。根据上式和质量守恒原理, 可以建立扩散系数和浓度梯度之间的定量关系。这样, 利用 MRI 可以测量在分子水平上的运动, 对测量结果进行计算和数据分析就可以得到扩散系数。

3.4.2.2 MR 信号的扩散效应

考虑一个简单的梯度回波脉冲序列, 在自旋没有平移运动的情况下, 在单个体元内的自旋由于一个梯度脉冲作用, 在其横向磁化强度中积累一个相移, 紧接着被第二个幅度相同、符号相反的梯度脉冲聚相。当完全聚相时, 产生一个梯度回波。对于驻定(stationary)自旋来说, 不会有净的散相。然而, 当在第一个梯度脉冲之后, 在第二个梯度脉冲之前, 自旋有平移运动的话, 则由第一个梯度脉冲引起的散相就不可能被第二个梯度脉冲完全恢复。造成在这个体元内测到的信号强度减小。这个效应无论梯度回波还是自旋回波, 只要加进“双极性”的梯度都会发生。脉冲序列对特定运动的灵敏度无论在分子水平还是在宏观上都取决于外加梯度场的强度。

也许, 把扩散灵敏度引入 MR 实验中去的最简单的方法是对自旋回波脉冲序列加一个恒定的梯度场, 如图 3.14(a)所示。由于使用 180° RF 脉冲, 用这个恒定的梯度脉冲可以恢复相散。和这种机制密切相关的是使用脉冲梯度的扩散加权序列, 由 Stejskal 和 Tanner 首次给出, 如图 3.14(b)所示。无论哪种情况, 足够强的梯度脉冲给脉冲序列以足够高的运动灵敏度, 以

使散相可测,于是可提供分子水平上的运动信息。从这个效应预期的信号衰减是 e^{-bd} , 其中 D 是扩散系数, b 是梯度因子, 它取决于所用脉冲序列。按 S-T 的安排

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (3.10)$$

这里, γ 是旋磁比, G 是梯度场强度, δ 和 Δ 是时间间隔, 如图 3.14 所示。这里 b 可以认为类似于自旋回波序列中的 TE。它是与脉冲序列有关的参数, 决定扩散权重的量。较大的 b 指示较大的扩散权重。通过采集一系列有不同 b 值的影像, 扩散系数分布图就可以产生出来。

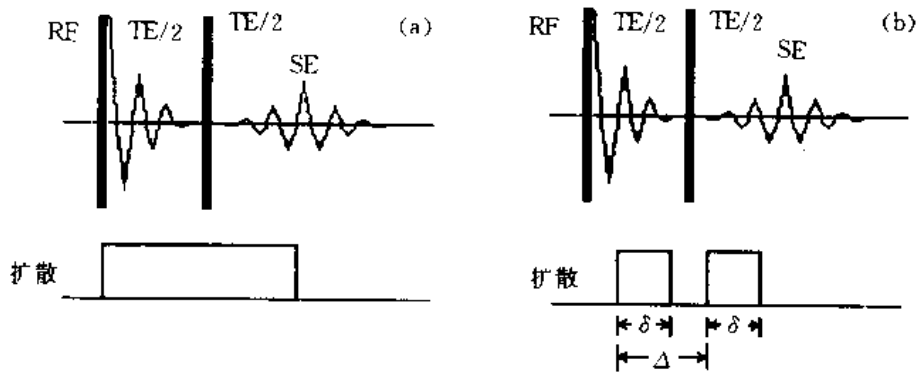


图 3.14 扩散加权自旋回波脉冲序列

(a) 恒定梯度方案: 用 180° 倒相脉冲以恢复由梯度所造成的相散;

(b) 脉冲梯度方案: 把梯度与 180° 倒相脉冲分离开, 也是较好的序列

3.4.2.3 扩散系数加权成像的应用

上面概括的基本原理可以和许多不同的成像及谱技术结合起来。其各个都有“专用”的优点和“专用”的缺点。上面概括的自旋回波可以单独使用, 也可以和梯度回波列 (turbo-FLASH) 或受激回波 (turbo-STEAM) 结合使用。扩散加权可以用作对比度机制或者通过把多个实验拟合到上面给定的关系, 也可以计算出扩散系数分布图。要注意的是扩散过程一般是三维过程, 而且一般也是各向异性的。所以扩散不能用标量常数来描述, 需要用有 9 个分量的张量来描述。为了确定这些分量, 至少需要 7 次测量。进而, 梯度因子, 在上面作为常数 b 引进的, 事实上是一个 3×3 矩阵。该矩阵包括了包含在脉冲序列中的所有梯度的效应。对某些脉冲序列, 这个因子的值已经确定出来, 包含三维信息的扩散成像已经产生出来。从短的 T_2 值得到扩散加权像的限制是明显的, 所以导致一些研究者注意受激回波成像。受激回波对高 T_1/T_2 比的组织是合适的 (人体组织中常常如此)。在这种情况下, 磁化强度的纵向弛豫时间比较长, 易于测量扩散, 这要比自旋回波方法容易。

因为任何运动都可能引起位相分散, 所以成像时需要控制生理运动和严格控制被成像物体的运动。硬件要求做得十分稳定, 以便得到可重复的结果。正因为这些限制, 人们希望把扩散加权成像和 EPI 等快速成像方法结合起来使用。多帧快速成像对扩散张量的计算也是有利的。

观察到脑梗塞和中风时扩散率减小, 这给予扩散加权 MRI 研究一个主要的推动力。这个现象可以做如下解释: 在钠泵崩溃之后的细胞膨胀减少了细胞外空间。而扩散的主要贡献来自于细胞外的水分子, 细胞膨胀将伴随扩散系统的单调减小, 其结果在扩散加权像中引起信号增强。

3.4.3 灌注成像(perfusion imaging)

灌注成像不同于扩散成像,也不同于血管造影。在血管造影中它和在微血管水平上的流动有关。传统放射技术包括导管造影(catheter angiography)、PET 和 SPECT 都已经用于评价组织灌注。但是 MRI 灌注成像有显著的优点,包括很高的空间分辨率和非侵入性。在这个领域中研究的主攻方向是脑血管以及和神经瘤有关的脑组织问题。

3.4.3.1 应用外源对比度增强剂的灌注成像

在对中枢神经系统(CNS)的研究中已经广泛使用外源对比度增强剂,如 Gd-DTPA,以实现 T_1 加权的对比度,或纵向弛豫率($R_1 = \frac{1}{T_1}$)对比度。这种技术对于研究血脑屏障(BBB, blood brain barrier)的破溃非常关键。在健康人脑中,脑神经系统和脑血系统之间有正常的屏障,叫做血脑屏障(BBB)。通过血脑屏障,神经元和毛细血管之间可以正常地交换氧气、营养物质及代谢物。当中枢神经系统某部位有病时,相应部位 BBB 会出现局部破溃,或者形象地说, BBB 有击穿。由于血管内空间比较小,很容易定位其弛豫率效应。由探测到的弛豫率效应可以确定 CNS 的病理。Willribger 等人^[16]于 1988 年首次使用 Gd-DTPA 增强剂,做了组织灌注的探索性工作。他们注意到在自旋回波和梯度回波脑成像中,伴随注射 Gd-DTPA,信号强度有明显的降低。这个效应是由于血管内的 Gd-DTPA 剂(顺磁性介质)所引起的当地磁场梯度所造成的,称之为磁化率对比度(susceptibility contrast)。当回波时间在 100ms 量级时,所引起信号的减少大约为 25%。估计 T_2 或 T_2^* 弛豫的范围近似等于血管的半径^[16]。

磁化率对比度的测量在时间尺度上必须足够短,才可以限制这测量是对 Gd-DTPA 第一次通过效应的测量。该测量可提供一个关键数据,据此,可以估计脑血流(CBF)和血体积(CBV)的变化。传统的示踪剂运动学也可以用来分析数据以及用于脑血流和脑血体积的测量。

3.4.3.2 用磁示踪(labeling)的灌注成像

假定在毛细血管床(capillary bed)内的自旋流动是随机和不相干的,扩散成像可以用来探测脑灌注情况。将术语——表观扩散系数 ADC(apparent diffusion efficient)用来描述扩散加权成像(DWI)的结果,可以辨认在微血管的灌注效应中所测量到的东西,相当于把扩散系数放大一个数量级。虽然还没有试验过,但设计一组实验来估计灌注和扩散是可能的。这种估计灌注的方法基于体元内(voxel)的非相干运动(IVIM, intra-voxel incoherent motion)^[17]。另外一种方法是利用通常 MR 检查所获得的相位信息来探测体元内的相干运动(IVCM, intravoxel coherent motion)^[18],而 IVCM 在将来有可能用于探测所谓空间定向增强灌注的问题。

另一个磁示踪的方法称为动脉水自旋标记法^[19]。在被标记的动脉水进入感兴趣区之前,用一个空间选择自旋反向脉冲来实现。在被灌注组织磁化强度中一个稳态变化可以通过计算差像来估计,并且计算灌注率可产生出灌注分布图。为了精确确定灌注特征需要对反向脉冲的磁化强度转移效应进行校正,并且这对照实验是通过在灵敏体积的相对边加一个类似的反向脉冲来执行。

3.4.4 血氧水平依赖(BOLD)对比度

局部脑血流动力学和脑神经活动之间的紧密关联的观测是当前脑功能成像(fMRI)中广

泛关注的问题。与上面讨论的灌注技术一起, BOLD 技术可以被用来探测大脑对刺激(任务)的血液动力学响应。BOLD 的成像原理(下一章将详细讨论)是基于血红蛋白的磁化率随脱氧过程而急剧变化。尤其是, 血红蛋白的磁化率从合氧时的负值(抗磁性)变到脱氧时的正值(顺磁性)。在静脉血管内脱氧血红蛋白浓度变化时, 会在血管周围引起磁场畸变, 从而使 MR 图像产生一个小的, 但可以探测的信号损失。

当某一脑区被激活时, 由于血流增加引起了合氧血红蛋白浓度的瞬态增加(没有同量氧代谢的增加)导致磁化率加权(T_2^*)脉冲序列中 MR 信号的增强。传统的梯度回波成像(GE)和 EPI 被用来探测脑的激活, 其中 EPI 的优点是时间分辨率好, 而 GE 的优点是空间分辨率好。

在 BOLD fMRI 研究中, 一个重要课题是如何把激活感应的信号变化从与激活过程时序相关的其它大信号变化中分离出来。后处理方法使用时间过程与差像的时间过程相反的像, 可以把激活感应的信号变化与伪影产生的信号变化区别开来^[20]。

在功能神经科学研究领域中, BOLD 成像有很多优点。这类研究完全非侵入性, 产生的图像数据与解剖结构的图像数据是完全配准的。这些技术已经发展得比较好, 所产生的结果与测量脑活动的其它方法如 PET 产生的结果是一致的。BOLD 方法在揭示大脑在正常和病理状态的功能方面很有前途。

(烜栋林 包尚联 王卫东 孟庆安)

参 考 文 献

- [1] J C McGowan. Imaging Pulse Sequences; Spin-Echo, Gradient Echo, and Inversion Recovery. 5th ISMRM scientific meeting, Vancouver, Canada, April 14~18, 1997
- [2] F W Wehrli. Echo train Imaging; Echo planar, Fast Spin Echo and GRASE. 5th ISMRM scientific meeting, Vancouver, Canada, April 14~18, 1997
- [3] P Mansfield. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys*, 1977, 10:55
- [4] P Mansfield, I L Pykett. Biological and Medical Imaging by NMR. *J Magn Res*, 1978, 29:355
- [5] I L Pykett, R R Rzedzian. Instant images of the body by magnetic resonance. *Magn Res Medicine*, 1987, 5:563
- [6] M S Cohen, R M Weisskoff. Ultra-fast imaging. *Magn Res Imaging*, 1991, 9:1
- [7] G McKinnon. Ultrafast interleaved gradient echo planar imaging on a standard scanner. *Magn Res Med*, 1993 30:609
- [8] K Butts et al. Interleaved echo planar imaging on a standard MRI system. *Magn Res Med*, 1994, 31:67
- [9] J Hennig et al. RARE imaging; a fast imaging method for clinical MR. *Magn Res Med*, 1986, 3:823
- [10] P S Melki et al. Comparing the FAISE method with conventional dual-echo sequences. *Magn Res Imaging*, 1991, 1:319
- [11] C Yuan et al. Three-dimensional fast-echo imaging: pulse sequence and in vivo image evaluation. *J Magn Reson Imaging*, 1993, 3:894
- [12] D A Feinberg, K Oshio. GRASE (Gradient and Spin-Echo) MR imaging; a new fast clinical imaging technique. *Radiol*, 1991, 181:597
- [13] D C Alsop. The sensitivity of low flip angle RARE imaging. *Magn Reson Medicine*, 1997, 38(4):527
- [14] J C McGowan. Novel Contrast Mechanisms; Magnetization Transfer, Perfusion and BOLD. 5th ISMRM scientific meeting, Vancouver, Canada, April 14~18, 1997
- [15] S D Wolff, R S Balaban. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magn Res Med*, 1989, 10:135~144
- [16] A Villringer et al. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain; Contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Res Med*, 1988, 6:164~174
- [17] D LeBihan et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions; Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, 1986, 161:401~407
- [18] I R Young et al. Application of phase methods in the study of diffusion and perfusion, in *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging*, by D LeBihan Ed. New York: Raven Press, 1995
- [19] J A Detre et al. Perfusion Imaging. *Magn Reson Med*, 1992, 23:37~45
- [20] P A Bandettini et al. Functional MR imaging using the BOLD approach, in *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging*, by D LeBihan Ed. New York: Raven Press, 1995

第四章 脑功能磁共振成像

4.1 脑功能磁共振成像的生物物理机制

4.1.1 引言^[1]

1936年 Pauling 指出,合氧血红蛋白和脱氧血红蛋白的磁化率稍微不同;1982年 Thulborn 论证了脱氧血红蛋白的 NMR 信号衰减速度比合氧血红蛋白快,即 T_2 短;1986年 Fox 首先发现,神经活动伴随区域性脑血流(rCBF)、血体积(rCBV)、血氧和代谢等变化^[2];1990年 Ogawa 首次报告血氧的 T_2 效应^[3]。大脑皮层的微血管中的血氧变化时,会引起局部磁场均匀性变化,从而引起 NMR 信号强度变化,称为血氧水平依赖性(BOLD, blood oxygenation-level dependent)。Turner 用动物做实验,让动物呼吸富氮缺氧的空气,用 EPI 快速成像观察这些供氧变化的时间过程,验证了 BOLD 效应^[4]。Kwong 等人报告:人在保持吸气或呼气时也观察到类似变化^[5]。以上这些研究结果奠定了 fMRI 的生物物理基础。之后, Belliveau 等人首次用血体积变化得到人脑活动的功能 MR 像^[6],形成了伴随神经活动的血液动力学变化的非侵入性观察基础。血流增加似乎超过氧消耗的增加,于是脑活动时静脉血中氧的含量增加,引起 MR 信号强度增大。

4.1.2 脑血流和 BOLD 效应

到目前为止,用 fMRI 进行脑功能研究的主要依据仍然是血流敏感性和 BOLD 对比度增强原理。通常 BOLD 对比度比血流对比度有更高的灵敏度。BOLD 是合氧和脱氧血红蛋白的磁化率有差异、神经活动引起的血流有变化、血氧浓度及代谢率有变化的综合机制。可以从三个方面进行理解。第一,当血红蛋白结合氧分子后(动脉血),它的磁化率减小;当血红蛋白失去氧分子后(静脉血),它的磁化率增大。这是因为合氧血具有抗磁性,脱氧血具有顺磁性。第二,当局部大脑神经活动时,它的局部血流(rCBF)增加,血体积(rCBV)也增大;而局部大脑皮层的神经静息时,局部血流减少,血体积也减小。第三,神经活动时,氧的代谢率是随时间变化的,因为合氧血红蛋白的浓度梯度是随时间变化的,因而会导致一个随时间变化的局部梯度场。图 4.1 表示局部脑血流等生理参数随外部刺激的变化关系。图 4.2 指示脱氧血红蛋白的浓度变化形成的微观磁场梯度。图 4.3 说明合氧血红蛋白和脱氧血红蛋白在刺激开始后随时间变化的规律。

根据合氧血红蛋白和脱氧血红蛋白的磁化率差异,以及神经活动时氧消耗变化规律,人们有针对性地给出了一些 fMRI 的对比度增强方法。其中一类是对血流敏感的方法,另一类是对脱氧血红蛋白的浓度敏感的方法。通常,在使用血流敏感脑功能成像方法时,认为大脑的其它生理变化对 MR 信号的影响极弱,主要采用 T_1 加权的成像方法^[3]。一般认为 T_1 变化偏重于反映动脉供血的变化,并认为血流变化主要影响 MR 信号的幅度;而用脱氧血红蛋白浓度梯度

方法进行脑功能成像时,可以消除血流对成像的影响,采用 T_2^* 加权的成像方法^[9,10]。认为 T_2^* 效应侧重反映静脉血的变化,并认为主要影响信号的位相。

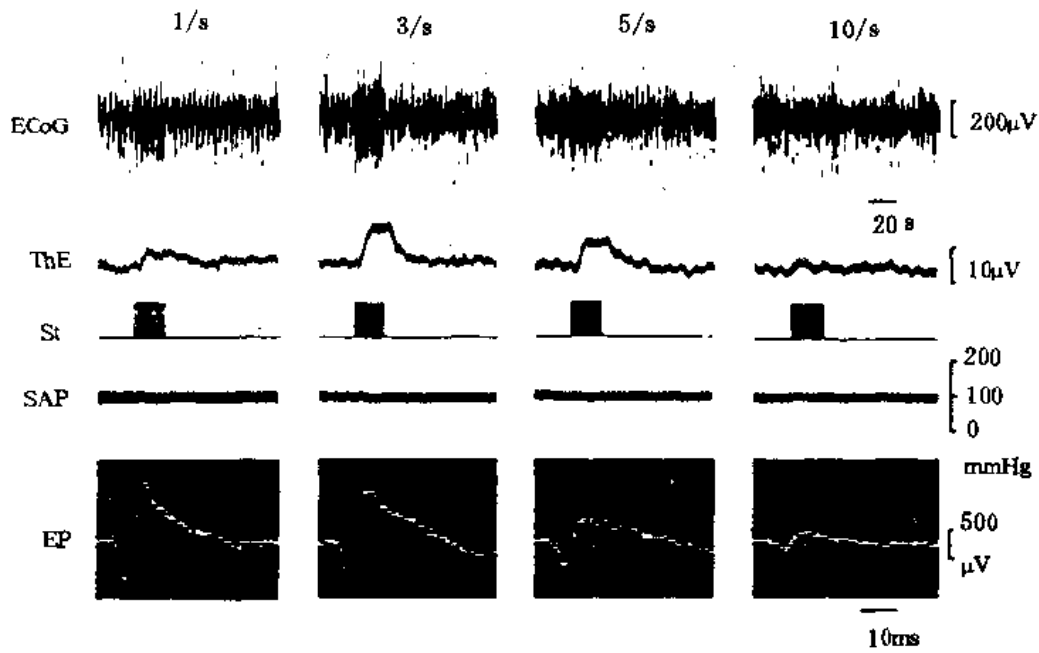


图 4.1 在刺激任务期间,脑血流等生理参数所发生的变化^[7]
 SF—刺激频率;ECoG—皮层脑电图记录;ThE—局部脑血流的变化;
 St—刺激脉冲持续时间;SAP—系统动脉血压;EP—诱发电位

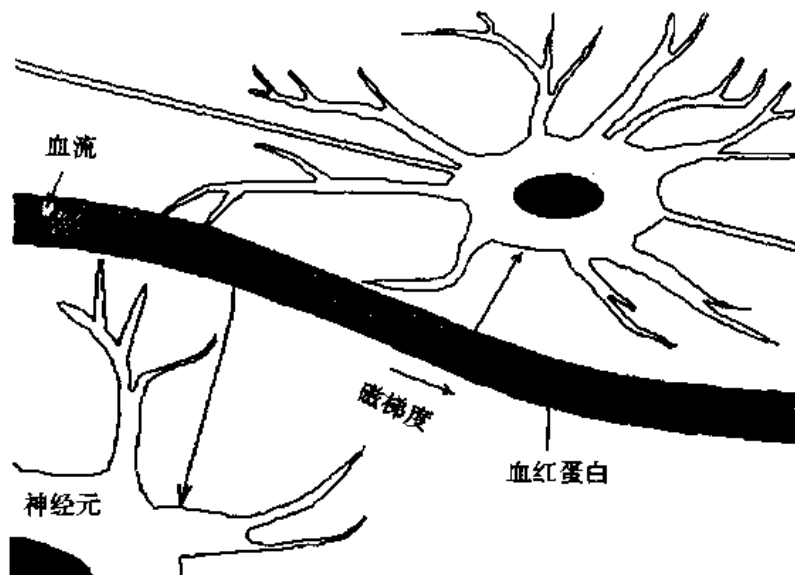


图 4.2 血管内由于脱氧血红蛋白形成的磁场梯度

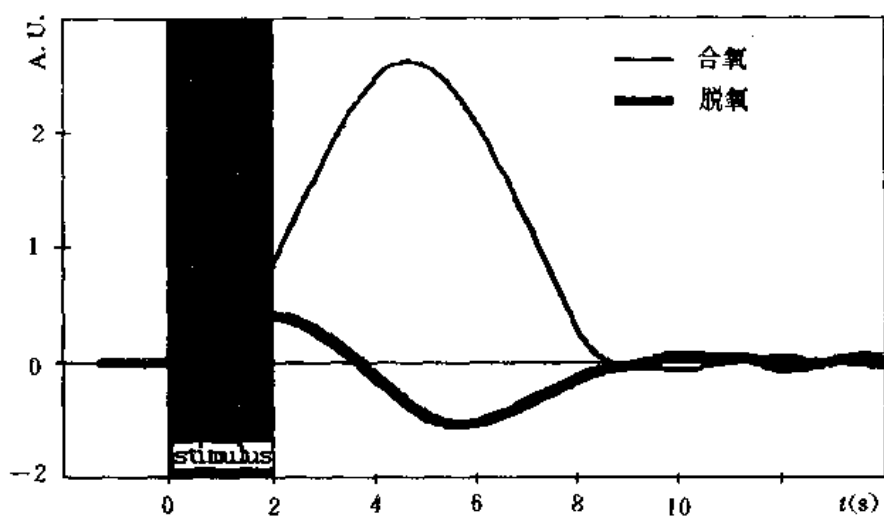


图 4.3 刺激开始后氧代谢率随时间的变化

4.2 脑 fMRI 实验的一些典型结果

4.2.1 主要的感觉和运动皮层的功能图(functional map)

刺激感官引起相应部位的大脑皮层神经活动,通常叫“激活”(activation)。前面已述及神经被激活时,其附近脑血流、血体积、血氧等都会发生变化,反映在脑 MRI 图中相应部位的信号有变化。1991 年 Belliveau 等人^[6]用 T_1 加权的 IR 序列作出了基于血体积变化的第一个视觉脑皮层功能 MR 图像。1992 年 K K Kwong 小组^[11]和 S Ogawa 小组^[9]分别用 1.5T 和 4T MRI 系统,通过视觉和运动刺激,用高速 EPI 和 GE 序列得到了基于血氧变化, T_2^* 加权的人脑活动的断层图像。在光刺激任务期间,MR 信号强度明显增大,如图 4.4 所示,在主视觉皮层 V1 内一个区域中信号强度作为时间的函数显示了极好的信噪比。并发现大脑主视觉皮层对 8Hz 闪光刺激最为敏感,如图 4.5 所示。其它响应视觉刺激^[10,13~16]、触觉刺激或运动皮层激活^[17~19]以及听觉刺激^[20]的实验结果还有很多。这些结果表明 fMRI 响应的大小与刺激强度有关^[11],但并不一定成线性关系。对低强度刺激的极限灵敏度尚不知道。这些结果还启示对低强度刺激及其响应多次重复后取平均可以提高灵敏度^[21]。

4.2.2 相对血流变化的定量测量

1994 年 Edelman 等^[22]提议了一个定性测量脑血流的技术叫做 EPISTAR (EPI and signal targeting with alternating radio frequency)。1995 年 Kim^[23]发展了一个基于 FAIR (flow-sensitive alternating inversion recovery) 的灌注成像技术,可用来定量测量刺激任务期间血流的相对变化。并在 4T MRI 系统上进行了成功的实验,这技术与 PET 类似,但 PET 技术涉及注射外源 $H_2^{15}O$ 示踪剂,因而受到剂量限制。MR 方法 (FAIR) 提供了高分辨、易用、非侵入性、成像时间短等优点。PET 的分辨率为 $10\text{mm} \times 10\text{mm} \times 10\text{mm}$, 而 FAIR 分辨率为 $3.8\text{mm} \times 3.8\text{mm} \times 5\text{mm}$ 。在手指相向运动期间用 PET 测量到运动皮层相对血流变化在 20%~40% 之

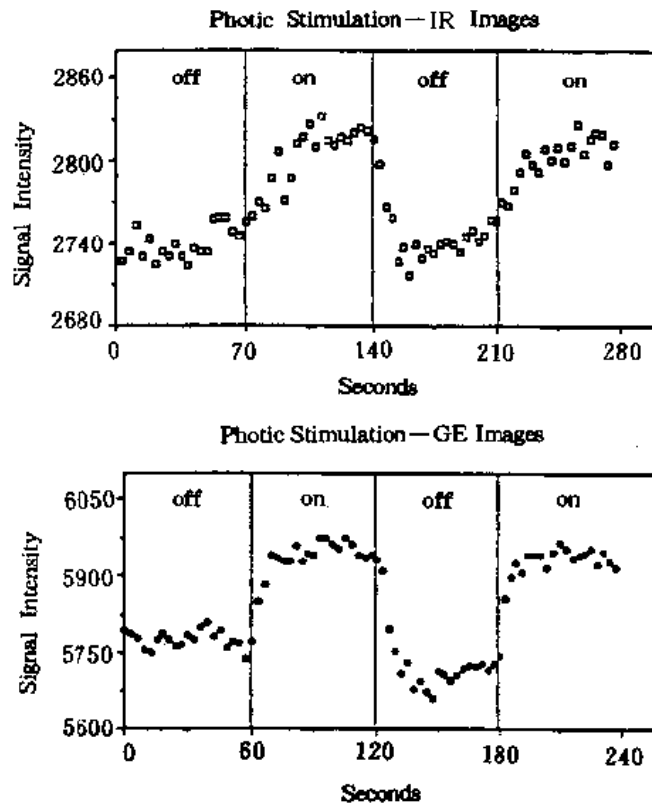


图 4.4 在黑暗和 8Hz 闪光刺激期间在主视觉皮层(约 60mm^2)内信号强度的变化
 (a)和(b)分别是 IR(对血流敏感)和 GE(对血氧敏感)技术的结果,
 IR 数据每 3.5 秒采集一次,GE 数据每 3 秒采集一次,
 这个结果与生理上已知的血氧以及 pH 变化一致

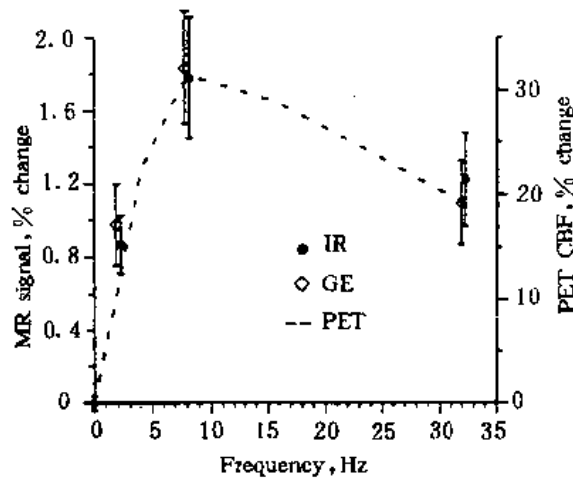


图 4.5 在纹状皮层(striate cortex)中 MRI GE 和 IR 信号响应作为视觉刺激频率的函数
 0 频代表黑暗,这里无刺激时的信号作为 0 电平,刺激时信号的增加用百分数表示,
 最大响应发生在 8Hz。为了比较,CBF %变化是在相同刺激条件下用 PET^[12]得到的

间。用 FAIR 技术测到运动皮层相对血流变化在 30%~68%之间,与 PET 的结果基本一致或者说更准确一些。

作为对比,BOLD 变化相对 rCBF 是小的。BOLD 对比度成像需要用高场,而用 FAIR 技术测 rCBF 不依赖于场强,高、低场都能测。其差别只是高场有高信噪比(SNR),可以把宏血管血流和微血管血流区分开来。适当选择成像参数,也可以只做基于微血管的功能图。

4.2.3 大脑的高级功能

4.2.3.1 语言任务(tasks)

对 fMRI(或其它功能成像技术)的一个重要挑战是探测在认知任务期间的 MR 信号的变化。在 PET 激活研究中,执行语言任务时在相关区域产生的血流变化比在主视觉或运动皮层中看到的血流变化更小(小 5~10 倍)、更难探测。然而 fMRI 成功地演示并证明了默念单词期间在前额叶下方一个区域被激活^[24],证明那里可能是语言相关区。单词读出 fMRI 也证明了 Broca's 区以及视觉预纹状皮层被激活^[30]。

4.2.3.2 运动和视觉想象

在 fMRI 结果中更有趣的是观察到在默想期间有定位的 MR 信号变化。当受试者想象一个视觉刺激^[25]或想象执行一个运动任务^[19]时,在其视觉、体感和运动皮层系统中 MR 信号增大。这样的血流变化在 1977 年曾用非断层成像技术观察到,1987 年用 PET 也曾观察到。然而,用 fMRI 有可能考察单个受试者脑活动的轨迹,而且可靠程度比较高。精神想象研究还在继续。fMRI 时间分辨与神经“点火(firing)”相比是慢一点。用它研究各种生理过程更加优越。在儿科癫痫研究中,管辖癫痫发作的活动脑区的分布,通过其血流效应,用 fMRI 进行了实验验证。这样的研究,对病理基础增加了了解,使治疗更加对症。

4.2.4 小脑功能的新发现

过去一个世纪一直认为小脑主要功能是管运动的。1992 年对脑伤病人的研究揭示^[26],小脑在非运动行为方面也能起作用,比如判断事件的时序,解决感官知觉和空间适配的理性问题,并按语义规则发出单词等。在知觉和认知行为期间^[27,28]以及精神想象旋转一个物体^[29]期间都探测到小脑的活动。1996 年高家红等人对 6 个健康志愿者执行手指肚皮肤刺激(CS, cutaneous stimulation)、辨别(CD, cutaneous discrimination)、抓物体(GO, grasp objects)刺激和辨别(GOD)四种任务^[30],用 fMRI 观察小脑齿状核(dentate nucleus)的活动,发现在辨别物体时,齿状核被激活的面积大,信号强度也大,如图 4.6 所示。所有这些新发现对“小脑只主管运动”经典理论是一个挑战。

4.2.5 激活脑区葡萄糖代谢的测量

在延长(4~6 分钟)视觉任务期间,在主视觉皮层用动态核磁共振谱(MRS)和谱成像(spectroscopic imaging)测量到葡萄糖消耗的变化、乳酸脂产生的变化和血氧变化^[31]。刺激开始后 2.5 分钟稳态葡萄糖减少 40%。因为葡萄糖消耗增加 21%并伴有乳酸暂态积累,有一个 170%的峰值。急速的血过度合氧指示,非耦合(uncoupling)的血流和氧化性代谢在刺激停止 3 分钟之后才回到基线水平。起始的非氧化性葡萄糖消耗在功能活动期间逐步被一较慢的氧化磷酸化调整过程所填补。氧化磷酸化再耦合灌注和氧消耗达到一个新平衡态。刺激活动时,脑

血流和葡萄糖代谢率增加 50%，氧代谢率只增加 5%。

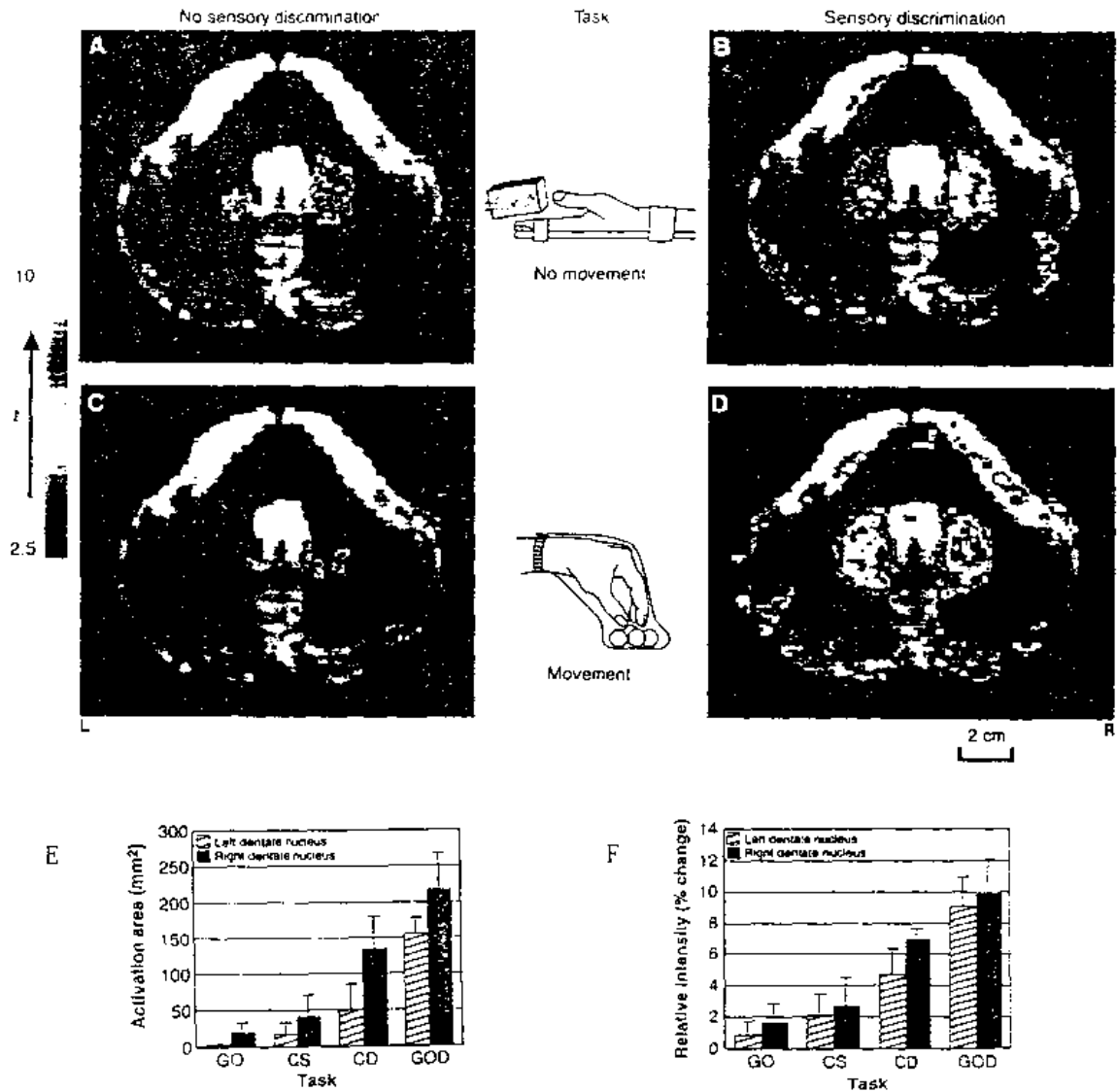


图 4.6 在 A. 皮肤刺激, B. 皮肤辨别, C. 抓物, D. 抓物辨别期间用 fMRI 观察小脑齿状核的活动。齿状核在小脑中线两边, 是半月形结构。E. 指示出任务期间左、右两边齿状核激活的面积; F. 指示出任务期间两边齿状核信号变化的强度

4.3 脑 fMRI 信号特征和灵敏度

4.3.1 信号强度

在脑活动期间, 血液变化毕竟是很小的。考虑灰质, 近似变化 6% (白质甚至更小), 相应

MR 中发生的血液动力学信号变化极小,从 2%~5%(在 1.5T MRI 中)到 5%~20%(在 4T MRI 中)。尽管如此,只要信噪比(SNR)足够高,在 MR 图像中这些变化可以很清楚地观测到。

4.3.2 潜伏期

刺激开始后,fMRI 信号需要经过几秒后才达到其峰值,Kwong 把这响应增加拟合到一个单指数函数,并确定这时间常数近似为 4.4 秒。对流动更敏感的技术,潜伏期更长。这种特征响应延迟随脑区不同、随刺激情况不同而有差别。尽管如此,响应总是滞后于神经或生理响应。于是 fMRI 时间分辨似乎落在电记录方法如 EEG 或直接细胞记录和 PET 之间。1993 年 Hennig 等人^[32]用非成像 NMR 方法测到了 MR 信号强度在光刺激后 500ms 以内发生的变化,信号虽然比较小,但能测到。这就证明了提高 fMRI 时间分辨是有用的。这些响应潜伏期或许代表了可重复的生理延迟。在原理上,MRI 方法应该能分辨几十毫秒以内的信号变化。

4.3.3 时间波动

在脑活动期间,即使刺激强度不变,fMRI 信号强度差别变化相当大。不仅刺激开始后信号响应有滞后,停止刺激后信号的减小响应也有滞后,而且在刺激存在期间,信号强度也有波动。脑活动期间信号波动比静息期间要大。

4.3.4 灵敏度和分辨率

用光学方法得到的血液动力学响应指示:大脑皮层血管响应可定位到“功能柱”的水平。标准的 MRI 解剖图像的特征分辨可以达到 $100\mu\text{m}$ 。对于评价皮层柱(cortical column),这是一个适当的大小。fMRI 响应脑血局部变化,原理上,有可能得到皮层柱的 fMRI 图。迄今,还没有人报告 fMRI 达到这样的水平。实际上有多种因素限制了空间分辨。即使目前还有这些限制,相对于其它神经成像方法来说,fMRI 信号是本征的,并且具有极好的空间灵敏度。至少在主视觉皮层,1~2mm 分辨是可达到的。fMRI 的时间分辨目前已经达到 50ms 左右。然而遗憾的是:空间分辨和时间分辨互相制约,不可兼得,它们均受制于仪器灵敏度(基本信噪比 SNR)。

fMRI 最重要的优点是:仅在一个受试者中就可以探测被各种刺激和认知任务诱发的相对比较的信号变化。因此,不必要把多个受试者的数据合在一起以给出足够的灵敏度。可以省去转换各人脑坐系统以进行配准等步骤。各个个体的脑形态及功能不可能完全相同,空间数据的叠合必须引起信号减小及个体差异的模糊。只是在需要得到有统计意义的结果时才采取多人平均的办法。

一个微妙的问题涉及到皮层活动的幅值(magnitude)和范围。由于 SNR 有限,探测小区域的大活动比大区域的小活动要容易得多,在定位“处理中心”时,有可能引起偏离的解释。还有所谓“训练效应”,当重复刺激或连续“曝光”时,某区域的活动幅值会越来越小。很多这类问题对这个领域是挑衅性的。

4.4 脑 fMRI 信号检测的统计方法

假设采集的功能 MR 图像序列为 $I(x, y, z, t)$,其对应的刺激为 $s(t)$, $s(t)$ 为二值函数, $s(t) = 0$ 表示控制状态, $s(t) = 1$ 表示任务状态,那么脑功能成像实验中信号检测的目标是根据

$I(x, y, z, t)$ 和 $s(t)$ 确定脑的活性图(mapping) $A(x, y, z)$ 。 $A(x, y, z) = 1$ 表示大脑活动, $A(x, y, z) = 0$ 表示大脑静息。确定活性图问题在统计学上属于两个正态总体的参数检验问题。它包含两方面的内容:第一,检验脑区是活动还是静息,即检验刺激与脑血流和血氧的变化关系;第二,检验活动脑区之间的相关性,即检验不同刺激的活动脑区之间的关联性。

4.4.1 t-检验法

根据刺激序列 $s(t)$ 将图像序列 $I(x, y, z, t)$ 分成任务(task)和控制(control)两类,分别记为 $I(x, y, z, t_1)$ 和 $I(x, y, z, t_2)$,其中 $t_1 = 1, 2, \dots, N_1; t_2 = 1, 2, \dots, N_2$ 。t-检验法的目的是在假设 $I(x, y, z, t_1)$ 和 $I(x, y, z, t_2)$ 具有相同方差的前提下,判断它们是否具有相同的均值。

4.4.1.1 两个正态总体的均值是否相等的检验

假设 $I(x, y, z, t_1) \sim N(\mu_1, \sigma_1^2)$ 和 $I(x, y, z, t_2) \sim N(\mu_2, \sigma_2^2)$,方差 $\sigma_1^2 = \sigma_2^2$ (但值未知),且样本 $X_1, X_2, \dots, X_{n_1}; Y_1, Y_2, \dots, Y_{n_2}$ 独立。在显著性水平 α 之下检验如下一对假设:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2; \quad H_1: \mu_1 \neq \mu_2$$

自由度为 n 的 t -分布^[33]为:

$$t(n) = \frac{1}{\sqrt{n\pi}} \frac{\Gamma\left(\frac{n+1}{2}\right)}{\Gamma\left(\frac{n}{2}\right)} \left(1 + \frac{y^2}{n}\right)^{-\frac{n+1}{2}}, \quad \Gamma(p) = \int_0^{+\infty} x^{p-1} e^{-x} dx \quad (-\infty < y < \infty) \quad (4.1)$$

由参考文献[34]中的定理得到统计检验量:

$$\frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\frac{n_1 S_1^2 + n_2 S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} = T \approx t(n_1 + n_2 - 2) \quad (4.2)$$

其中, $n_1 = N_1, n_2 = N_2; \bar{X}, \bar{Y}, S_1, S_2$ 分别是 $N(\mu_1, \sigma_1^2)$ 和 $N(\mu_2, \sigma_2^2)$ 的样本均值和样本方差。对给定的显著性水平 α ,可由 t -分布表^[35]查得自由度为 $n_1 + n_2 - 2$ 时的临界值 t_α ,使得当 $|T| \leq t_\alpha$ 时

$$\int_{-t_\alpha}^{t_\alpha} t(n_1 + n_2 - 2) d\nu = 1 - 2\alpha \quad (4.3)$$

因此检查办法如下:对给定的样本观测值 x_1, x_2, \dots, x_{n_1} 及 y_1, y_2, \dots, y_{n_2} ,具体算出 T 的值,若 $|T| \leq t_\alpha$,则 $H_0: \mu_1 = \mu_2$ 成立,即 $A(x, y, z) = 0$,表示大脑在执行任务时 MR 信号没有变化;若 $|T| > t_\alpha$,则 $H_1: \mu_1 \neq \mu_2$ 成立,即 $A(x, y, z) = 1$,表示大脑在执行任务时 MR 信号有变化。

4.4.1.2 两个正态总体的均值差的单边检验

设情况同上,试对如下一对假设进行显著性检验:

$$H_0: \mu_1 \geq \mu_2; \quad H_1: \mu_1 < \mu_2$$

若 H_0 成立,则 $\bar{X} \geq \bar{Y}$ (即 $\bar{X} - \bar{Y} \geq 0$)的可能性应很大。因此,选择

$$\frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\frac{n_1 S_1^2 + n_2 S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}} = T$$

作为检验统计量,且当 T 小过一定的临界值时,否定 H_0 。当 $T \leq -t_{2\alpha}$

$$\int_{-t_{2\alpha}}^{+\infty} t(n_1 + n_2 - 2) d\nu = 1 - \alpha$$

对于给定的显著性水平 α , 由 t -分布表可查得自由度为 $n_1 + n_2 - 2$ 时的临界值 $-t_{2\alpha}$, 这样 $T < -t_{2\alpha}$ 就是一个小概率事件。由此得检验办法如下: 若由样本观测值 x_1, x_2, \dots, x_{n_1} 及 y_1, y_2, \dots, y_{n_2} , 具体算出 T 的值 t , 若 $t < -t_{2\alpha}$, 则否定 H_0 。即执行任务时 MR 信号减弱; 否则, 就肯定 H_0 , 即执行任务时 MR 增强或者不变。

单边检验虽然可以给出激活时相对于静息时 MR 信息的符号, 但是有一种情况即执行任务时 MR 信号不变化总是与正变化相混(如上所述“负单边检验”)或者与负变化(“正单边检验”)相混。因此在 fMRI 中很少用单边检验。

4.4.2 单次检测法

将脑功能图像序列 $I(x, y, z, t)$ 归零化, 即

$$I_0(x, y, z, t) = I(x, y, z, t) - \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T I(x, y, z, t) \quad (4.4)$$

设对于体元素 $V(x, y, z)$ 的脑功能图像序列 $I_0(x, y, z, t)$ 在一次任务(task)中的信号为 $r(t)$, 于是构成下面的三元检测命题。考虑假设检验问题:

$$H_0: \quad r(t) = n(t)$$

$$H_1: \quad r(t) = s(t) + n(t)$$

$$H_2: \quad r(t) = -s(t) + n(t)$$

这里, $s(t)$ 是大脑皮层诱发的 MR 信号的变化, 正号表示增加, 负号表示减少; $n(t)$ 为谱高等于 $N_0/2$ 的高斯白噪声。设 $s(t)$ 的平均值为 c , 计算检测门限:

$$X_T = \frac{c}{2} + \frac{1}{c} \ln \lambda_0 \quad (4.5)$$

这里, $\lambda_0 = \zeta / (1 - \zeta)$, ζ 为脑区非激活概率, 通常 $\zeta = 0.5$ 。则有:

当 $|r| < X_T, H_0$ 成立; 当 $r \geq X_T, H_1$ 成立; 当 $r \leq -X_T, H_2$ 成立。

H_0 成立表明 MR 信号没有变化, 即该脑区对刺激无反应; H_1 成立表明 MR 信号有变化, 脑区对刺激有反应; H_2 成立表明 MR 信号也有变化, 即脑区对刺激有反应。

4.4.3 相关性检测方法

考虑任务由数种不同类型的刺激组成, 如果其中某两种刺激同时出现, 在某一大脑皮层的像素或体元才会激活, 则称这两种刺激是相关的, 否则互相独立。如何检测相关性? 假设对应不同任务中的刺激 A 和 B , 某脑区激活像素的分布如表 4.1 所列:

表 4.1 激活像素分布

刺激	B_1	B_2	...	B_q	和
A_1	n_{11}	n_{12}	...	n_{1q}	n_1
A_2	n_{21}	n_{22}	...	n_{2q}	n_2
...
A_p	n_{p1}	n_{p2}	...	n_{pq}	n_p
和	n_1	n_2	...	n_q	n

表 4.1 中, $A_i, i=1, 2, \dots, p$ 表示不同类型任务中的 A 刺激, $B_j, j=1, 2, \dots, q$ 表示不同类型任务中的 B 刺激。考虑独立性假设检验问题:

H_0 : 刺激 A 和刺激 B 有关;

H_1 : 刺激 A 和刺激 B 无关;

为了检验统计假设, 计算统计量

$$\chi^2 = n \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^q \frac{\left(n_{ij} - \frac{n_i n_j}{n} \right)^2}{n_i n_j} \quad (4.6)$$

其中,

$$n_i = \sum_{j=1}^q n_{ij}, \quad n_j = \sum_{i=1}^p n_{ij}$$

则 $\chi^2 \leq \chi_{\alpha}^2, H_0$ 成立; $\chi^2 > \chi_{\alpha}^2, H_1$ 成立。

其中, $\int_{\chi_{\alpha}^2}^{+\infty} \chi^2(n) d\nu = \alpha, \alpha$ 是显著水平, 自由度 $n = (q - 1)(r - 1)$ 。

4.5 脑 fMRI 实验设计应考虑的问题

4.5.1 生理波动干扰的抑制

根据 BOLD 的概念设计 fMRI 实验时, 应遵循下面原则: 一方面选择适当的刺激重复频率以使血流和血氧变化最大, 比如视觉刺激, 8Hz 闪光响应最好^[9,11]; 另一方面, 任务和控制中重复频率的选择, 应该尽可能地避开显著的生理波动的干扰。通常, 心脏波动频率大于 1Hz, 而呼吸频率约为 0.1Hz。肠胃的蠕动没有固定的频率。设计实验选择任务和控制的重复频率时应尽量避开这些频率。

但是, 像肢体运动这类刺激, 重复频率不可能高, 很难躲开这个频段。可以利用数字滤波的办法将其滤除。对于频率比较固定的干扰, 只要是在 MR 信号频谱以外, 就可以用滤波器将其滤除, 如图 4.7 所示。滤波器有低通、高通和带通三种类型, 可根据情况选用。

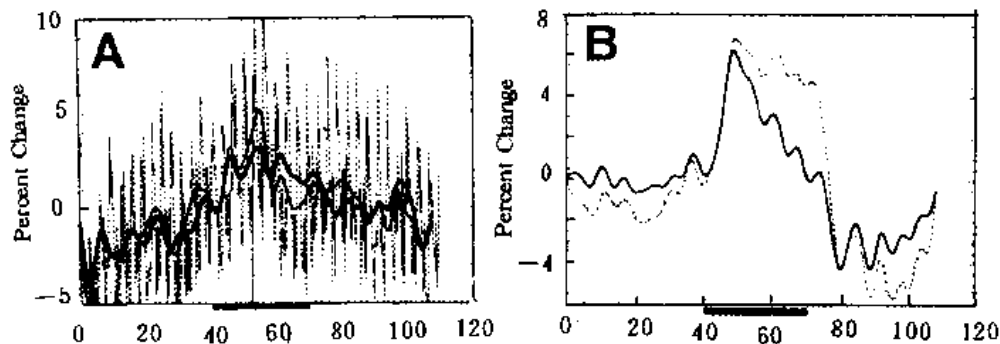


图 4.7 用低通滤波器滤除比 MR 信号频率高的固定干扰
A. 滤波前; B. 滤波后

4.5.2 用表面线圈减小生理噪声

生理噪声是由体内分子的无规布朗运动引起的,通常称为热噪声或白噪声,具有很宽且均匀分布的频谱。对于 NMR 信号频带以外的噪声,可以通过在接收通道控制带宽的办法将其卡掉。然而,在 NMR 信号频谱限以内的噪声,是作为 NMR 信号的基线,和 MR 信号共存的,不可能用滤波的手段将其滤除。除了减小生理噪声,提高信噪比,唯一的办法是巧妙地设计 RF 线圈,使 RF 磁场满足特定条件,只让成像体积内的噪声进入接受探头,成像体积以外人体生理噪声不能进入探头。各种各样表面线圈的目的就在于此。相位阵列线圈的目的之一也主要在于此。表面线圈可以把仪器信噪比提高一倍到几倍。根据需要设计,具有很大的灵活性和适应性。

4.5.3 用圆极化线圈提高信噪比

在脑功能成像中,尤其是脑的高级功能成像,由于信号比较弱,竭尽全力努力提高仪器信噪比是至关重要的。所谓仪器信噪比,是一个硬指标,完全由设备硬件决定,具体说,由主磁场、RF 磁场(由 RF 线圈产生)和接受探头决定。对于一个商品 MRI 仪器,要想进一步提高其信噪比,用户所唯一能做的事情是可以设计新的 RF 线圈,因为 RF 线圈是插拔件。对其它硬件,用户是无能为力的。

仪器信噪比一方面决定着对弱信号的极限检测能力;另一方面决定空间分辨和时间分辨能力。假若仪器信噪比提高一倍,若保持原空间分辨和图像信噪比不变,则时间分辨可提高四倍;反之亦然。圆极化 RF 接收线圈的信噪比比线极化的相应线圈高 $\sqrt{2}$ 倍。若作发射线圈,可节省一半 RF 功率。对脑成像,这对减少 RF 功率沉积很有意义,而且是必要的。

把表面线圈做成正交圆极化形式,可以把表面线圈和圆极化线圈的优点结合起来,并集于一身。这不仅在实验上已经成功,而且近一二年开始形成一种发展趋势。这种圆极化表面线圈的迷人的性能吸引了广泛的关注和兴趣。

4.6 fMRI 脑动力学模型^[36]

4.6.1 导言

在功能磁共振成像(fMRI)中,一个目标是完全了解脑激活(activation)和所观察到的 MR 信号变化之间的对应关系。在对此目标的追求中,建立在目前对脑血动力学、脑血磁化率、质子动力学和 MR 物理的了解的基础上的生物物理模型给出了定量的方程式。

已经发表了若干个理论模型,这些模型描写脑激活感应(activation-induced)血氧水平依赖(BOLD)MR 信号的变化。诸如欧哥瓦(Ogawa)等人^[37],魏斯科夫(Weisskoff)等人^[38],肯南(kennan)等人^[39],雅伯朗斯基(Yablonsky)等人^[40]和鲍柯塞曼(Boxeyman)等人^[41]的模型在描写 BOLD 对比度的特异性方面特别有教益。这些模型在 BOLD 对比度方面大多只考虑两个基本变量:磁场微扰源和质子动力学。

红细胞和血管被考虑为磁场微扰源。它们的磁化率对血红素的氧饱和度很敏感。脑激活期间,血红素的氧饱和度被认为局部增加,引起微扰源的磁化率减少。

这些微扰源附近的质子动力学影响散相的方式,即不可逆(与 T_2 有关)散相和可逆(与 T_2^* 有关)散相的相对关系。在与 fMRI 相关的自旋散相效应的场合,质子扩散被认为是最切合实际情况的动力学过程。上面提到的这些模型,其扩散效应都是用蒙特卡罗方法进行模拟,跟踪各个自旋的位置,记录其相位历史。

本节主要介绍包德迪尼(Baudettini)^[36]在翁(Wong)模型^[42]的基础上发展的脑模型。在该模型中,自旋扩散是用一个确定性(deterministic)技术来模拟的,该技术使用自旋密度分布和平滑函数的卷积,并且是确定性的。不使用随机变量,而是用其它模型所得到的和实验测量的、几乎是公认的一些值作输入参变量。

包德迪尼发展的这个生物物理模型,是建立在脑静息和激活状态脑血动力学、血管组织结构、血氧和质子动力学的一级近似基础上的。基本变量包括:

- (1) 磁化率感应的频移。对频移有影响的因素有血氧、主磁场强度和血细胞比容(hematocrit);
- (2) 血管几何。包括血管半径、血管取向和血体积;
- (3) 扩散系数。这里暂假定扩散系数是各向同性、不受限制的。

4.6.2 对建立模型的考虑

当试图对一个物理现象建立模型时,让全部模型参数精确表示出来,是最理想的。那么各个参数的相对意义通过重复模拟可精确确定下来。在模拟中各个参数在其它参数保持不变的条件下被调变。然而在脑模型这个特殊问题中,几乎所有参数(脑血动力学、血氧和质子动力学等)都不是精确知道的,各个参数对激活感应的 MR 信号变化的相对贡献知道的并不清楚。这些变量也可能随空间体元而变化。在这些情况下,通过确定这模拟结果和其它文献中描写的绝对和相对激活感应的 ΔR_2^* 和 ΔR_2 值是否一致可以评价该模型的可用性。各个参数的相对重要性可通过一次变一个参数同时保持其它参数不变来估计。这里本征横向弛豫率 R_2 是本征横向弛豫时间 T_2 的倒数, ΔR_2 可称为相对横向弛豫率或弛豫率的变化。因此,用等式表示就有:

$$\Delta R_2 = \Delta(1/T_2) \quad \text{和} \quad \Delta R_2^* = \Delta(1/T_2^*)$$

4.6.2.1 脑静息状态(resting state)生理学参数

(1) 血红蛋白的氧饱和度:血液磁化率正比于相对的血红蛋白合氧饱和度 Y ,当血液流过激活的脑区微血管时,由于氧气的消耗,引起血管中氧分压(p_{O_2})从大约 95mmHg(注:1mmHg = 133.322Pa)减少到 30mmHg, p_{O_2} 和 Y 之间的关系可以用下式表示:

$$Y/(1-Y) = (p_{O_2}/p_{50})^{2.8} \quad (4.7)$$

这里 p_{50} 是 $Y=0.5$ 时的 p_{O_2} 值,此值等于 26mmHg^[43]。当血液流过毛细血管床时,血红蛋白的氧饱和度从 0.97(动脉侧)降到 0.59(静脉侧)。MRI 信号主要受毛细血管、静脉血管、引流静脉血管和外周静脉血管中含氧量的影响,这里取静息状态氧饱和度 Y 为 0.6。

(2) 血管半径:根据 Duvernoy 等人^[44]提供的数据,脑血管半径变化范围相当大。中央软膜动脉血管半径为 130~140 μm ;外周软膜动脉血管半径为 75~90 μm ;大脑皮层表面动脉血管半径 $\leq 25\mu\text{m}$;动脉管的接合处的半径为 12~45 μm ;渗入大脑皮层表面的动脉管的粗细取决于渗入的深度,它们的直径在 120 μm (最深处)和 5 μm (浅表处)之间变化。

关于静脉血管,中央软膜静脉为 140~190 μm ;外周软膜静脉为 40~62 μm ;最大主静脉

(各皮层之间)为 $40\sim 62\mu\text{m}$ 。主静脉一般以垂直方式渗入大脑皮层,并引流其周围一定面积大脑皮层的静脉血,该面积半径在 $0.5\sim 2\text{mm}$ 之间。考虑一个 3mm 厚的大脑皮层,主静脉引流量为 $0.75\sim 12\text{mm}^3$ 。其它引流静脉血管半径取决于渗入大脑皮层的深度和脑皮层引流面积,最大半径为 $32\mu\text{m}$,最小的为 $10\mu\text{m}$ 。其它与大脑皮层相切取向的静脉血管,其半径类似于引流静脉。

毛细血管的半径 $2.5\sim 4\mu\text{m}$ 。除了在一些特殊皮层中有一些优势取向,一般是随机取向。而单个红细胞的半径约 $2.5\mu\text{m}$,可见在最细的毛细血管中,一次只能通过一个红细胞。在 Wong 的模拟中,血管半径取在 $2.5\sim 20\mu\text{m}$ 范围。 $20\mu\text{m}$ 以上的情况,因扩散效应最小, $\Delta R_2^*/\Delta R_2$ 接近 ∞ ,故不予考虑。如果保持血管半径不变,改变其它参数进行模拟计算时,包德迪尼把血管半径选取为 $10\mu\text{m}$ 。之所以选取 $10\mu\text{m}$,是基于下面事实:比较 Ogawa^[37]等人的模拟结果和 Hoppe 等人^[45]给出的数据,一般给出 $\Delta R_2^*/\Delta R_2$ 在 $3/1$ 和 $4/1$ 之间。这证明“平均”血管半径约为 $10\mu\text{m}$ 。其“平均”血管半径代表了半径范围从 $2.5\mu\text{m}$ (毛细血管和大血管内的红细胞)到 $190\mu\text{m}$ (中央软膜静脉)的加权组合。

(3) 血管取向:关于血管取向,相对于大脑皮层表面,有平行取向,有垂直取向,也有其它取向。就成像来说,大脑皮层被划分为若干体元。血管越大,在一个体元内就越可能只有一个取向。在包德迪尼的模拟计算中,其中一个模拟是改变血管取向角,观察弛豫率的相对变化。在其它模拟中取向角在 0 至 $\pi/2$ 之间随机选取。

(4) 血体积(blood volume):许多人在模拟中,把脑血体积取在 $2\%\sim 5\%$ 范围。就成像实验来说,大脑被分成许多体元,在各个体元中血体积所占份额在很宽的范围内变化。很可能情况是:血体积在各个体元内分布的非均匀性在最小的血管中变化最小;在最大的血管中变化最大。可以假定毛细血管的血体积约占总脑血体积的一半,并且均匀地分布在各个体元中,在大血管中,很可能一个血管可以充满几个体元,给出 100% 的血体积。一般来说,大血管引起的血氧变化大,引起的 MR 信号变化也大,因为在这些特殊体元中血体积大。

关于激活引起信号变化的相对效应,通过静息状态血体积变化进行了模拟。当其它参数变化时,相对血体积固定在 4% 。大家已经了解,总脑血体积的 80% 被保持在静脉和毛细血管中^[46]。后面将讨论,激活引起的血氧变化主要发生在静脉和毛细血管中。假定总(动脉、静脉和毛细血管)相对血体积为 5% ,那么静脉和毛细血管的相对血体积取为 4% ,就理所当然是合理的了。

(5) 血细胞比容:血细胞比容(Hematocrit)是指由红细胞组成的血体积占总的血体积的比例。在健康人体中,平均比容落在 $30\%\sim 50\%$ 范围内。一般随血管半径变化相当大^[48],在最大血管中为 50% ,在毛细血管中低到 30% 。包德迪尼在模拟中取为 42% 。

(6) 质子动力学:这最后的考虑是存在磁场微扰源情况下的质子动力学。质子动力学包括扩散、质子通过红细胞膜和毛细血管壁的交流。另外,红细胞相对于质子的运动也认为属于质子动力学范畴。因为散相的范围取决于相对而不是绝对动力学。自由水的扩散系数的测量值为 $2.5\mu\text{m}^2/\text{ms}$ ^[47]。作为对比,质子在脑中的扩散系数是 $1.0\mu\text{m}^2/\text{ms}$ ^[48]。在灰质中,扩散受到限制且不是各向同性的。在毛细血管中,红细胞的平均速率为 $0.3\text{mm}/\text{s}$ ^[44,46]。模拟表明,当扩散系数改变时,相对弛豫率也发生变化。包德迪尼在模拟中,当变化其它参数时,把扩散系数设置为 $1.0\mu\text{m}^2/\text{ms}$,并按各向同性考虑。

4.6.2.2 脑激活状态生理学参数

在脑被激活的时候,神经、血液动力学事件发生。通过尚未完全理解的机制^[2,6,46,49~54],解释为:小动脉括约肌张开,引起血流增加。血流的增加,通常伴随毛细血管的充盈(recruitment)和静脉血管的扩张。如果既不充盈又不扩张的话,血流速度就要增大。尽管,血流有这些变化,但是氧化性代谢率并不是成比例地增加^[2]。

正如 Weisskoff 等人^[56]讨论的那样,血氧、血流和氧代谢率在静息状态和激活状态之间的关系可以用质量守恒或 Fick 原理来描述,该原理基于氧的总量守恒。静息(rest)和激活(active)时的血流(F)、血氧以及组织氧消耗(Q)之间的关系由下式给出:

$$F_{rest}(Q_{a,rest} - Q_{v,rest}) - Q'_{rest} = F_{act}(Q_{a,act} - Q_{v,act}) - Q'_{act} \quad (4.8)$$

式中,角标 act 表示激活,rest 表示静息, Q_a 表示动脉血氧量, Q_v 表示静脉血氧量, Q' 表示氧消耗。激活时有 5% 的氧代谢率增加^[2],氧增加在几个微小的方面对 MR 信号有影响是可能的。在包德迪尼的模拟中,这个影响被忽略。考虑 $Q'_{act} \approx Q'_{rest}$,于是方程式(4.8)被简化为:

$$(Q_{a,rest} - Q_{v,rest}) / (Q_{a,act} - Q_{v,act})' = F_{rest} / F_{act} \quad (4.9)$$

这个关系式表明:激活引起的血流增加,并未伴随氧代谢率的增加,由于增加了静脉血的合氧水平,减少了动、静脉合氧水平的差别。动、静脉血氧差的减小引起在激活区域附近血氧平均增加。

血体积和血流之间的关系还不太清楚。PET 的研究表明,血流和血体积变化之间的耦合是以高碳酸血应急反应(hypercapnic stresses)为特征的^[56],有如下关系:

$$V_{act} / V_{rest} = (F_{act} / F_{rest})^{0.5} \quad (4.10)$$

fMRI 也应该有类似的机制。但是这些机制能否用到更小的更局部的区域尚不知道。Fox 等人^[2]用 PET 进行的研究表明激活引起的血流变化约为 30%,换算成静脉血中 HbO_2 的变化百分数为 60%到 65%。用 Gd(DTPA)增强剂进行的动态 MRI 研究结果表明,激活引起的血细胞比容变化为 32%±10%,相应的血流增加为 75%,静脉血氧的饱和从 60%变到 76%。综合文献中其他人的研究结果,认为激活引起的血流变化范围是 30%到 70%,这个范围相当大,它取决于许多可变因素,包括测量方法的差别和脑激活类型。据估计,血体积和血流之间的关系也取决于许多可变因素,这些因素随激活区域不同以及受试者不同而变化。包德迪尼还针对血氧和血体积改变对 MRI 信号的影响做了专门探讨。比如保持其它参数不变,让血体积和血氧在很大范围内变化。但是血流改变本身对 MRI 信号的影响仍然说不清楚。与磁化率无关的因素引起的血流变化对 MR 信号的影响在多处^[57,58]被用模型研究过,并且实验上也做过专门研究^[31,57,59]。还有,当取 $TR \geq 1s$ 时,与磁化率无关的因素引起血流变化,继而引起 MR 信号的变化,比磁化率因素引起的信号变化小得多。

包德迪尼在模拟 MR 信号对除了血体积和血合氧水平以外的参数的依赖时,把血体积和血氧分别固定为 4%和 60%(静脉血的饱和度)。他们假定,静脉血氧饱和度的变化从 60%(静息)到 75%(激活)。激活引起的血体积的变化在大多数模拟中没有考虑(固定在 4%),但是就血体积和血氧的合并增加对 MR 信号的影响给出了论证。一般认为,激活引起的血氧变化的作用要比血体积变化的影响大得多。其它一些参数,对 MR 信号也有影响,如血流速率,质子交换率和血细胞比容,在模拟时没有直接考虑。

4.6.2.3 生物物理参数

核进动频率和外磁场之间的关系为:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (4.11)$$

这里, ω_0 为 Larmor 频率, 以 rad/s 为单位, γ 为旋磁比(质子为 $2.675 \times 10^8 \text{ rad/T} \cdot \text{s}$), B_0 为外磁场强度, 单位为特斯拉(T)。如果在一个体元内, 磁场被微扰(比如被一个物体, 其磁化率与周围介质的磁化率不相等), 使得 B_0 有一个分布。因此自旋将以不同的频率进动, 并损失相干性(散相), 一般都会引起信号损失。这些散相还依赖于其它一些因素, 包括干扰源附近自旋动力学、干扰源的几何形状以及干扰源的磁化率等。

在包含全血(血细胞和血浆)的血管附近, 血氧和自旋进动频率之间的关系在下面叙述。首先考虑血氧和共振频率之间的关系与血管几何结构无关; 然后再考虑把几何因素包括进来。Weisskoff 等人^[60]已经测量了完全脱氧和完全合氧血红蛋白之间体磁化率(bulk susceptibility)之差为 0.18×10^{-6} (cgs 单位制)。为了得到全血的体磁化率, 有必要把这个数(只对红细胞有效)乘以红细胞在血管中所占体积的份额, 考虑到红细胞的比容是 42%, 则全合氧与全脱氧的全血之间磁化率之差是 0.756×10^{-7} 。在此, 忽略几何因素的影响, 频率偏移和红细胞合氧之间的关系为:

$$\Delta\omega = 2\pi\omega_0(1 - Y)\Delta\chi \quad (4.12)$$

这里, Y 是相对血氧饱和度。 $\Delta\chi$ 是完全脱氧红细胞和周围的血浆之间的磁化率之差。作为一个合理的近似, 可以考虑完全合氧红细胞的磁化率和周围血浆的磁化率相等($\Delta\chi=0$)。这样, 当考虑全血效应(频移)时, 有必要把血管内的红细胞份额(即: 红细胞比容/100)乘上全脱氧红细胞的 $\Delta\chi$ 。也可以考虑用方程式(4.12)描述在垂直于 B_0 具有磁化率差为 $\Delta\chi$ 的无限长圆柱表面上所感应的频率偏移。

置于磁场 B_0 中具有磁化率为 $\Delta\chi$ 的一个无限长圆柱, 使得 B_0 有一个畸变, 它将强烈地依赖于圆柱的取向和相对于圆柱的空间位置。圆柱的几何关系表示在图 4.8 中。所感应的频移

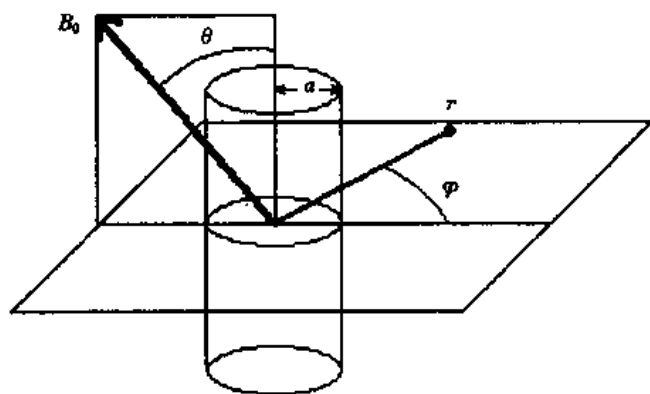


图 4.8 确定在一个被置于磁场 B_0 中的无穷长圆柱附近共振频率移动的几何关系

$\Delta\omega$ 的空间坐标、血管(无穷长圆柱)相对于 B_0 的取向等关系表示在下面。令变量 $\Delta\omega'$ 等于由方程式(4.12)给出的 $\Delta\omega$, 圆柱半径为 a , 于是

$$\Delta\omega(\gamma, \theta, \phi) = \Delta\omega' \sin^2(\theta) \left(\frac{a}{r}\right)^2 \cos(2\phi) \quad (r > a) \quad (4.13)$$

$$\Delta\omega(\theta) = \Delta\omega' [3\cos^2(\theta) - 1]/3 \quad (r < a) \quad (4.14)$$

圆柱轴和 B_0 之间的夹角为 θ , 在垂直于圆柱的平面上, 离开圆柱中心的感兴趣点到圆柱中心的距离为 r , r 和 B_0 的夹角为 ϕ (图 4.8)。

因为磁场强度沿着圆柱的长度方向不变, 对散相效应进行二维模拟即可。后面模拟要用“亚体元”单元的概念(把个体元进一步分割, 比如分为 128×128)。在这样一个单元中, 一次用一个圆柱, 其 θ 角在 $0 \sim \pi/2$ 之间随机分布。然后在各单元中逐次对磁化强度做复数加法以计算相位分散的度数。

只考虑在血管内的自旋和血管外的自旋之间产生的净相移。为简单计, 血管内红细胞和血浆之间磁化率之差引起的相移暂不考虑。血管内的信号变化相当大, 因为在给定的红细胞比容和血氧水平下, 血液的 T_2 和 T_2^* 随磁场强度而变。用 Monte Carlo 方法^[61]的模型和用这里介绍的方法今后都将考虑这些潜在有意义的血管内位相发散效应。

总起来说, 由于弯曲的几何结构、血管的重叠、血管内的散相效应或不均匀自旋动力学等, 对横向弛豫率相对变化的物理意义还没有研究得很清楚。后面的工作, 应该考虑这些参数的物理意义。纵然, 作为第一步, 建立一个简化模型, 把最基本的关系弄明白是必要的。该模型有助于分清基本参数和梯度回波、自旋回波散相效应之间的关系, 并导出了有用的公式。

4.6.3 确定性的“相位旋转(phase rotate)”和“平滑(smooth)”模型

4.6.3.1 矩阵建立: 亚体元分布关系

扩散效应的计算机模拟过去一直是用随机输入模拟, 跟踪一群自旋的位置, 记录它们的相位历史^[37~39, 41, 62], 为了得到足够精确的解, 这要求计算大量自旋的随机轨道。在这里介绍的模拟中, 不是输入随机分布的自旋。而是用一个自旋密度分布与一平滑函数的卷积来模拟扩散效应。用 $\Delta\omega$ 分布引导的相位旋转矩阵来模拟磁化率效应。

在任一瞬间, 在一体元内自旋的状态可用以亚体元分辨的磁化强度分布图来描写。如果这些分布(map)足够好, 在一个亚体元内是平滑的, 那么对 MR 信号, 它们可完全定义在体元内的自旋状态, 而没有必要跟踪具体自旋的相位历史。在每个单位时间 dt 内, 扩散效应和磁化率可分别用一个平滑函数(即高斯分布)和一个空间依赖的相位旋转(即被 $\Delta\omega$ map 引导的旋转矩阵)来描述。如果 dt 足够小, 以至自旋由于扩散移动的距离比场不均匀性尺度小, 那么, 对扩散和散相同时发生的过程这将是好的近似。取 $dt = 1\text{ms}$ 是足够小的时间间隔, 通常对脑血管系统在其几何、磁化率和扩散系数的范围内, 由时间量化引进的误差小于 1%。

为了模拟存在干扰源时的扩散, 需要产生三个二维(128×128)亚体元分布图(map)。第一个 map 是复数磁化强度, 在 $t = 0$ 时, 这磁化强度是实数(real), 并且是均匀分布的。第二个 map 是频率偏移 $\Delta\omega$, 并且被转换成一个对应时间间隔为 dt 的旋转矩阵。第三个 map 是在 dt 跨度内正在扩散的自旋的几率分布图。用 MRI 动力学方程即在旋转坐标系中的 Bloch 方程, 可以证明这磁化强度分布图是“相位旋转的”^[63], 并且在 1ms 间隔内是“平滑(smooth)的”。在各个 1ms 步中, 各体元的磁化强度以特定的 $\Delta\omega$ 演化, 然后被这几率函数平滑。

图 4.9 显示在模拟中所使用的亚体元矩阵。其中 a 显示毛细血管半径与矩阵尺寸的关系。因为该图是二维的, 其相对血体积正比于毛细血管与矩阵的面积比。 b 表示在 dt 间隔内扩散自旋的几率分布。下面推导这个几率分布函数。

正如 Le Bihan 等人^[47]描述的, 一个分子在时间间隔 t 内行进一个距离 r 的几率, 在简单液体情况下可用平均值为零的高斯分布来描述。这扩散分子的均方路径(r^2)正比于行进时间

t , 根据 Einstein 方程, 在三维情况下为:

$$6Dt = \langle r^2 \rangle \quad (4.15)$$

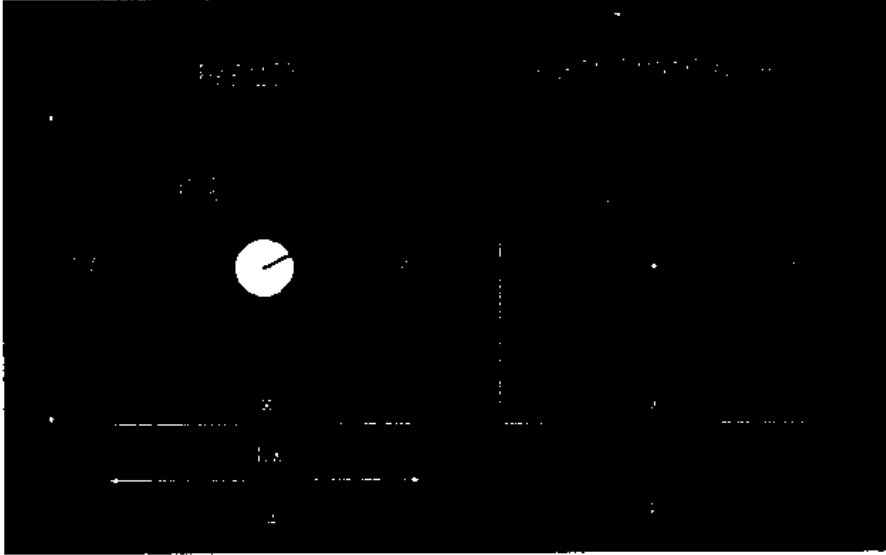


图 4.9 亚体元矩阵

(a) 毛细血管半径和亚体元面积关系; (b) 对应 dz 间隔的几率分布矩阵

这里, D 是扩散系数。由于在平行于无穷长圆柱轴方向上磁化强度不变化, 所以模拟时可考虑把方程式(4.15)投影到二维平面上。于是, 其二维投影为:

$$4Dt = \langle r^2 \rangle \quad (4.16)$$

下一步是推导模拟中所用高斯分布的标准偏差 σ 和扩散系数 D 之间的关系。一个平均值为零、标准偏差为 σ 的高斯分布函数 $f(r)$ 为:

$$f(r) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{r^2}{2\sigma^2}} \quad (4.17)$$

一个自由扩散自旋的均方路径 $\langle r^2 \rangle$, 等于在高斯几率分布中 r^2 的期望值。

$$4Dt = \langle r^2 \rangle = \frac{\int_0^\infty r^2 \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{r^2}{2\sigma^2}} \right) r dr}{\int_0^\infty \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{r^2}{2\sigma^2}} \right) r dr} \quad (4.18)$$

经计算, 方程式(4.18)可简化为:

$$4Dt = \langle r^2 \rangle = 2\sigma^2 \quad (4.19)$$

高斯分布标准偏差 σ 和 D 的关系为:

$$\sigma = \sqrt{2Dt} \quad (4.20)$$

方程式(4.15)~(4.20)中的 t 应代之以本模拟中所用的时间增量 dt , 并对应于矩阵维(matrix dimensions)以后, 这几率函数为:

$$P(x, y) = \left(\frac{LX \times LY}{2\pi} \right) \frac{1}{\sigma^2} e^{-\left(\frac{x^2 + y^2}{2\sigma^2} \right)} \quad (4.21)$$

这里, LX 和 LY 分别为几率密度矩阵维, x, y 是矩阵中的坐标。

到此, 应说明如何控制模拟参数, 看 $\Delta\omega$ 分布和高斯分布对这些参数变化的依赖关系。比如① 扩散系数; ② 血管半径; ③ 相对血体积; ④ 相对血氧饱和度; ⑤ 磁场强度 B_0 ; ⑥ 圆柱轴和 B_0 的夹角 θ 分别变化时, 根据方程式 (4.13) 和式 (4.14) 可计算 $\Delta\omega$ 分布; 根据方程式 (4.21) 可计算几率分布。图 4.10 举例说明当 θ 角变化 (其它参数固定, 如左下框内所示) 时所计算的 $\Delta\omega$ 分布。从图 4.10 可知, 当圆柱与 B_0 平行时, 磁场不存在畸变 (在圆柱周围频移 $\Delta\omega = 0$), 随 θ 角增加到 90° (垂直), 圆柱外面的微观磁场畸变最大。

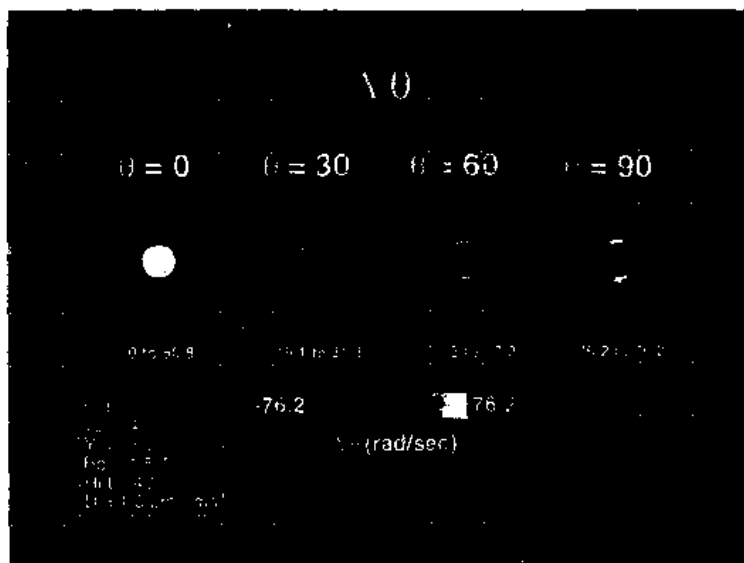


图 4.10 频移 $\Delta\omega$ map 随 θ 角的变化, θ 是圆柱 (代表毛细血管) 和磁场 B_0 之间的夹角

4.6.3.2 模拟方法

在 $t=0$ 时, 建立均匀并且相干的横向磁化强度矩阵 $M_0(x, y)$; 由 $\Delta\omega(x, y)$ 矩阵和 dt 间隔, 导出“相位旋转”矩阵 $R(\Delta\omega, dt)$; 由方程式 (4.21) 导出对应 dt 间隔的平滑矩阵 $S(x, y)$ 。将矩阵 $M(x, y)$ 与矩阵 $R(\Delta\omega, dt)$ 相乘, 所得乘积矩阵再和“平滑”矩阵 $S(x, y)$ 卷积。所得结果作为下一个迭代步 (第二个 dt 间隔) 中的横向磁化强度矩阵 $M_1(x, y)$, 周而复始地进行迭代。这样矩阵中每个亚体元累积出特定的实部和虚部。整个迭代过程如图 4.11 所示。

4.6.4 基本模拟结果

模拟计算的目的是找出 ΔR_1^* , ΔR_2 和有关生理及生物物理参数之间的依赖关系。理解这些关系有助于更准确地解释激活感应的 MR 信号的变化。

只让血管半径变化 ($2.5\mu\text{m}$, $4.0\mu\text{m}$ 和 $20\mu\text{m}$), 分别计算在 SE 和 GE 脉冲序列中相对信号变化的曲线, 显示在图 4.12 中。这里回波时间取为 $TE=60\text{ms}$, 在 $TE/2=30\text{ms}$ 时加 180°RF 脉冲。为了模拟 SE 序列中所用的 180°RF 脉冲, 磁化强度的虚部在 $t=TE/2$ 时应乘以 -1 。

4.6.4.1 自旋回波情况

对小血管, 信号强度保持高; 对中等血管, 信号强度降低; 而当血管增大到 $20\mu\text{m}$ 时, 信号

强度又增加到相当高。对最小的血管,由于快速扩散传递的平均场偏移,保持在 $2.5\mu\text{m}$ 血管周围很小的区域内,相位相干高,故信号强度高。在另一个极端($20\mu\text{m}$)扩散效应最小,因为扩散距离大,场偏移覆盖区域大,在这种情况下,被大血管产生的散相效应几乎被 180° 脉冲完全恢复。因此扩散平均最小。

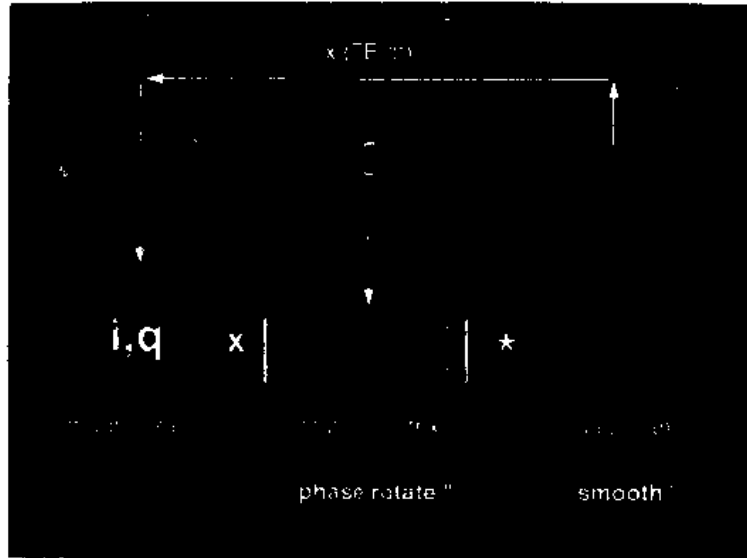


图 4.11 模拟的迭代过程

磁化强度分布乘以含有频偏 $\Delta\omega$ 和 dx 的旋转矩阵,然后再和高斯几率分布卷积

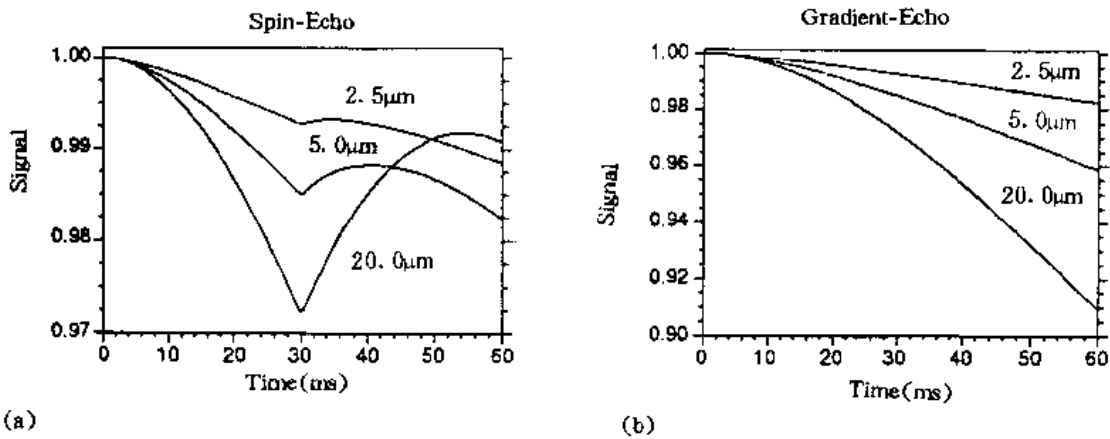


图 4.12 改变干扰源(血管)半径的效应

(a) 自旋回波情况;(b) 梯度回波情况

4.6.4.2 梯度回波情况

由于不使用 180°RF 脉冲,信号强度随血管半径增大而单调下降。当血管尺寸接近无穷大时,扩散效应趋于零。在这种情况下,SE 序列显示信号在 TE 时刻可完全恢复,GE 序列显示有最大的相散。如果做一个假定:信号的改变起源于可用单指数表示的横向弛豫率时,信号和弛

豫率之间的关系为：

$$-\ln(S_e/S_r)/TE = \Delta R_2(^*) \quad (4.22)$$

这里, S_e 和 S_r 为激励和静息状态时的信号强度。 $\Delta R_2(^*)$ 代表 ΔR_2 或 ΔR_2^* , 这是一个更一般的表示。用它表示自旋回波和梯度回波相对信号变化, 其信号变化的百分数随 TE 增加。在给定 TE 下, 信号变化百分数和 $\Delta R_2(^*)$ 之间的关系为：

$$\text{信号变化百分数} = 100(e^{-\Delta R_2^*/TE} - 1)\% \quad (4.23)$$

相对信号变化近似随 TE 线性增加, 但信号差在 $TE \approx T_2(^*)$ 时取最大值, 这正是在大部分 fMRI 研究中选择回波时间 $TE \approx T_2(^*)$ 的原因。

在所有模拟中, 激励 (S_e) 和静息 (S_r) 信号都在 $TE = 60\text{ms}$ 时得到, 根据信号变化用方程式 (4.22) 可以求出 ΔR_2 和 ΔR_2^* 。

4.6.5 模型的有效性

与 Ogawa 等人^[37]用蒙特卡罗模拟方法得到的结果作直接比较, 可判定该模型的有效性。暂做两个特殊比较, 其一是与文献^[37]的图 3 所显示的关于“偏离共振频率对 ΔR_2^* 的依赖”结果的比较; 其二是与文献^[37]的图 6 所显示的关于“SE 相对 GE 信号变化之比对血管半径的依赖”结果的比较。为了能直接比较, 参数和单位选择与文献^[37]的相适配(match)。在第一个比较中, ΔR_2^* 在 5 个不同 $\Delta\nu$ (Hz) 值上被测量, 干扰源半径设置在 $2.5\mu\text{m}$, 所以扩散系数是 0 或 $1\mu\text{m}^2/\text{ms}$ (自由扩散)。所用血体积份额为 2%, 通过置 $S_e = 1$ 和 $S_r =$ (从模拟中得到的信号强度), 而得到 ΔR_2^* 值, 这确定性“相位旋转”和“平滑”模拟计算的结果显示在图 4.13(a) 中, 当 $D = 0$, 即无扩散时, ΔR_2^* 随 $\Delta\nu$ 的变化是线性的; 在 $D = 1\mu\text{m}^2/\text{ms}$ 情况, ΔR_2^* 对 $\Delta\nu$ 的依赖比线性大(近似 B_0^3)。在这两种情况下, 曲线的形状和 ΔR_2^* 实际值都与文献^[37]的图 3 所显示的结果一致。在第二个比较中, 用确定性模型, 模拟计算 SE 和 GE 序列的相对信号之比 $\left(\frac{\Delta S}{S}\right)_{\text{SE}} / \left(\frac{\Delta S}{S}\right)_{\text{GE}}$ 随血管半径增大而衰减变化的曲线(图 4.13(b)), 所选参数 $TE = 40\text{ms}$, 相对血体积 2%; $\Delta\nu = 40\text{Hz}$, $D = 1\mu\text{m}^2/\text{ms}$ 。这些结果与文献^[37]图 6 显示的结果符合得很好。

总之, 虽然两点比较还不能说明这确定性模型对各种情况都有效, 但是上述比较至少可说明这确定性方法是令人鼓舞的, 并可以用作一个近似有效的技术。

4.6.6 用确定性扩散模型模拟的结果

4.6.6.1 脑激活感应的 ΔR_2^* 和 ΔR_2 对 $\Delta\omega$ 和 τ 的依赖性

本节将给出 ΔR_2^* 和 ΔR_2 对 τ 依赖的普遍描述。这里 $\tau = R^2/D$, R 是圆柱半径, D 是扩散系数。然而不是改变与 $\Delta\omega$ 相关的参数(包括 B_0 、比容、血氧和全脱氧红细胞的 $\Delta\chi$), 而是直接改变 $\Delta\omega$; 还有, 不是改变与 τ 相关的参数(包括 R 和 D), 而是直接改变 τ 。图 4.14(a) 是 ΔR_2^* ($S_e = 1, S_r = 60\text{ms}$ 时的信号强度) 随 $\Delta\omega = 2\pi\omega_0\Delta\chi(1-Y)$ 的变化, 几条曲线对应 τ 取不同的值。这竖直带指示偏离共振频率的范围, 即当全血氧饱和度从 0.6 (带的右限) 变到 0.75 (带的左限) 时所覆盖范围。高场时, 频带变宽, ΔR_2^* 也增大。这表明, 对给定的血氧改变, 即给定 $\Delta\omega$, R^2/D 增大时, ΔR_2^* 也变大。但这曲线的斜率却近似是线性的, 尤其是在高 $\Delta\omega$ 值时。图 4.14(b) 显示 R^2/D 在一个范围内变化时, ΔR_2 随 $\Delta\omega$ 的变化。但规律正好相反, 在给定的 $\Delta\omega$ 值, ΔR_2 在高 R^2/D 时具有最低值。

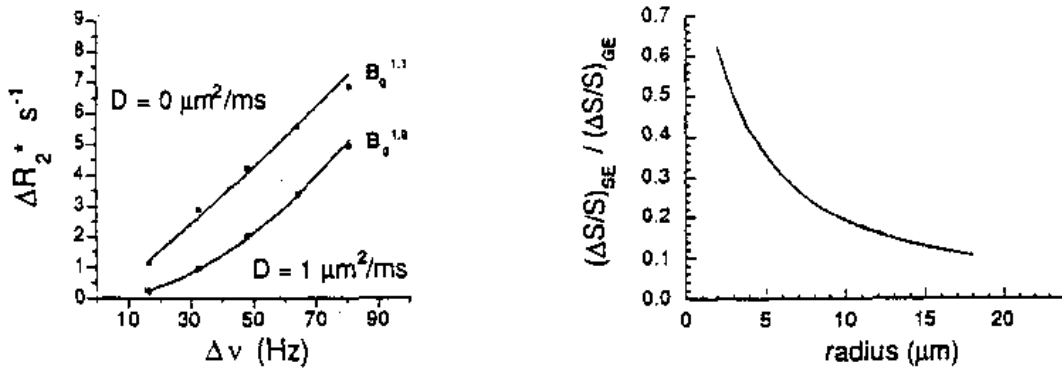


图 4.13 从确定性模拟得到的结果与 Ogawa 的蒙特卡罗模拟结果^[37]可直接比较 (a) 与文献[37]图 3 比较; 在一个包含 $2.5\mu\text{m}$ 直径血管的体元内模拟计算的磁化率感应的 R_2^* 变化; (b) 与文献[37]图 6 比较; 自旋回波相对信号变化 $\left(\frac{\Delta S}{S}\right)_{\text{SE}}$ 与梯度回波相对信号变化 $\left(\frac{\Delta S}{S}\right)_{\text{GE}}$ 之比为圆柱半径的函数(相对血体积 = 0.02, TE = 40ms, $\Delta\nu = 40\text{Hz}$)

4.6.6.2 脑激活感应的 ΔR_2^* 和 ΔR_2 对生理参数的依赖性

在模拟中调变生理参数时,一次只调变一个,可分析绝对和相对 ΔR_2^* 和 ΔR_2 随之发生的变化。按① 血管半径变化;② 扩散系数变化;③ 血体积变化;④ 血管相对于 B_0 的取向变化;⑤ 血氧变化共五种情况,在三个场强值下进行参数调变,不被调变的参数按表 4.2 取值。图 4.15 显示了在 0.5T, 1.5T 和 3T 场强下 ΔR_2^* 和 ΔR_2 随改变血管半径 ($2.5 \sim 20\mu\text{m}$) 的变化。 ΔR_2 绝对值一般随场强增大而增大。但其峰值对所有场强都出现在 $6\mu\text{m}$ 。 $|\Delta R_2^*|$ 随血管半径增大而单调增大。跨全部半径和场强范围所模拟的这些弛豫率变化和在激活脑区中测量到的那些信号变化^[45, 64, 66]是可以比较的。图 4.16 显示了在三个场强所模拟计算的 $\Delta R_2^* / \Delta R_2$ 比值。当血管半径接近 0 时,这比值接近 1,两个弛豫率变化都接近 0。此图具体说明了关于内源性磁化率对比度这一重要概念。如果干扰源尺寸太小并均匀分布,那么体磁化率对比度将不存在。当然此处未模拟的其它机制也可能有贡献。只有相对于周围自旋动力学比较大的隔间化的场干扰体(compartmentalized field perturber)的体磁化率对比度才可以考虑其 ΔR_2^* 和 ΔR_2 之间的差别,并与实验观察到的结果一致。图 4.16 中矩形阴影区标出了在三种场强下实验测量的典型比值^[64, 65]。这平均隔间(compartment)尺寸(很可能是大血管和血管内红细胞效应的某种组合)在 $7 \sim 12\mu\text{m}$ 范围, Hoppel 等人^[45]报告了全血在血氧变化期间 $\Delta R_2^* / \Delta R_2$ 比值为 1.5,对应这里模拟血管半径为 $2.5\mu\text{m}$ (红细胞的半径)的结果。

图 4.17(a)显示了扩散系数 D 对 $\Delta R_2^* / \Delta R_2$ 的影响。无扩散时 $\Delta R_2 = 0, \Delta R_2^*$ 在所用的 $\Delta\omega$ 和血体积情况下是最大。当扩散系数增加时, $|\Delta R_2^*|$ 减小; $|\Delta R_2|$ 首先增加然后随 D 进一步增加而缓慢减小。 ΔR_2^* 和 ΔR_2 的测量值与 D 在 $0 \sim 5(\mu\text{m}^2/\text{ms})$ 范围内的 ΔR_2^* 和 ΔR_2 模拟值可比较。图 4.17(b)显示比值 $\Delta R_2^* / \Delta R_2$ 随 D 的变化。大部分实验得到的数据位于该曲线的肘部,那里扩散系数与脑中及水中扩散系数可比较。当 D 变大时,这曲线趋于平坦。对扩散系数 $D > 5\mu\text{m}^2/\text{ms}$ 时 ΔR_2^* 和 ΔR_2 及比值 $\Delta R_2^* / \Delta R_2$ 的模拟值可能不太精确,因为在 D 比较大时用

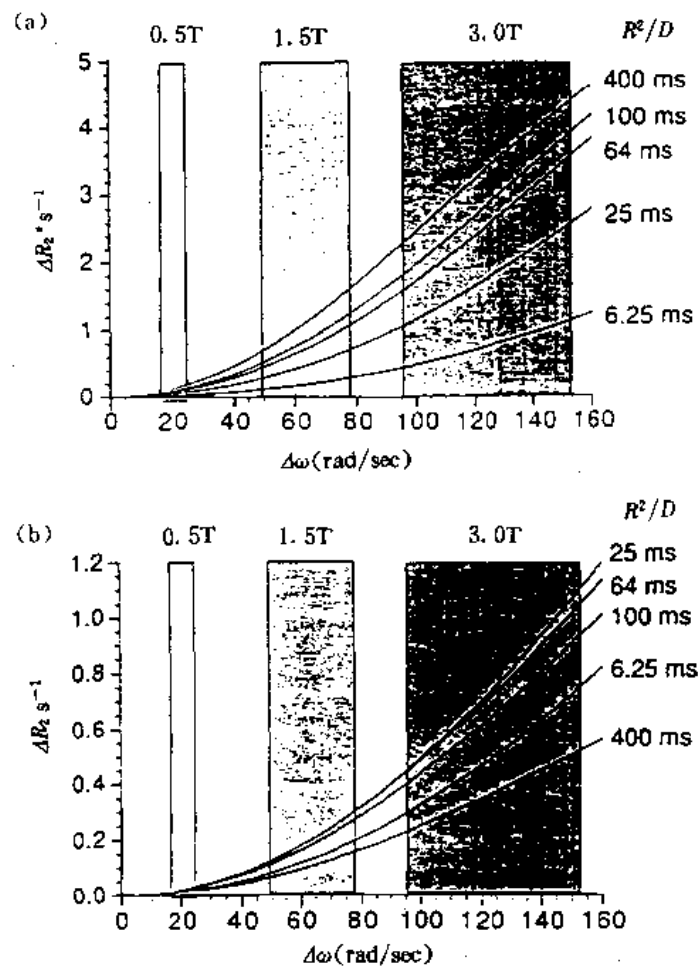


图 4.14 相对弛豫率 $\Delta R_2'$ 和 ΔR_2 随 $\Delta\omega$ 及 τ 的变化

(a) $\Delta R_2'$ 随 $\Delta\omega$ 及 τ 单调增加, 竖直带指示在一定场强下血氧从 0.6 变到 0.75 时的最大频移。显然 B_0 越大, 频移越大, $\Delta R_2'$ 也越大; (b) ΔR_2 随 $\Delta\omega$ 及 τ 的变化, τ 减少时 ΔR_2 增大, 在 $\tau=25\text{ms}$ 时达到峰值。与 $\Delta R_2'$ 不同, 激励引起信号改变在高场时比较大, 这里假定血管内、外基线信号强度相同。几条曲线表明 ΔR_2 随 τ 增大而减小

表 4.2 血管半径、场强、扩散系数、血体积、角度和血氧在模拟中选取的固定值

参 数	值
血氧饱和度	0.60(静息)~0.75(激励)
血管半径	10 μm
血容积	4%
$\Delta\chi$ (脱氧血红蛋白磁化率)	0.18 $\times 10^{-3}$ (cgs 单位制)
血管取向	在 0~90°内随机分布
扩散系数	1 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ (各向同性, 不被限制)
场强(B_0)	1.5T
红细胞比容	42%

1ms 步距会引起不可忽略的量化误差。

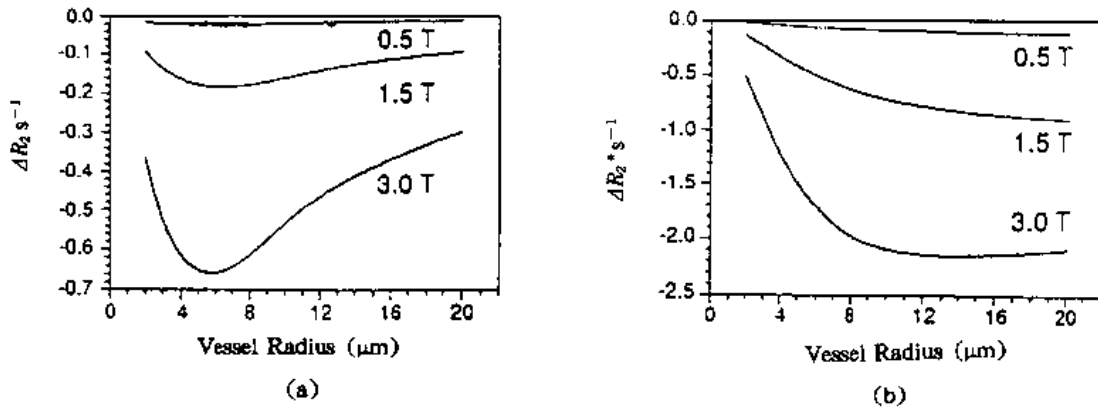


图 4.15 激活感应的横向弛豫率随场强和血管半径的变化
(a) ΔR_2 ; (b) ΔR_2^*

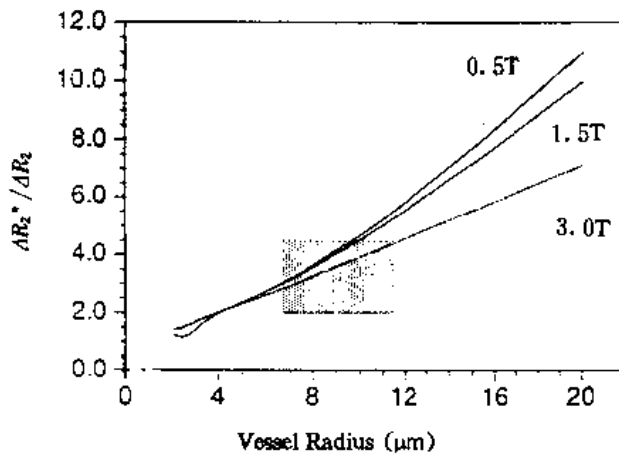


图 4.16 在 0.5T, 1.5T 和 3.0T 时比值 $\Delta R_2^*/\Delta R_2$ 随血管半径的变化
(其它文献报告的典型 $\Delta R_2^*/\Delta R_2$ 值位于矩形阴影中)

在大脑血管并且最可能在大血管中, 支配性的血管取向从一个体元到另一体元可能变化很大, 相对横向弛豫率随改变血管取向角 θ 所发生的变化显示在图 4.18(a) 中。正如方程式 (4.13) 和式 (4.14) 描述, 图 4.8 显示的, 血管外微观梯度场和血管内频率偏移 $\Delta\omega$ 随角度变化相当大, $|\Delta R_2^*|$ 和 $|\Delta R_2|$ 在 90° 角出现最大。因在 90° 时, 周围梯度最大, 在 45° 时, 该效应最小。因在 45° 时外梯度和内部频率偏移相结合, 使得该效应为最小。在 45° 和 0° 之间 $|\Delta R_2^*|$ 和 $|\Delta R_2|$ 随角度 θ 减小而增加。在 0° 时, 外梯度不存在, 血管内频偏达到最大。 $\Delta R_2^*/\Delta R_2$ 随角度 θ 变化显示在图 4.18(b) 中, 这比值随角度 θ 增加达到一个平台。这可能与下面事实有关, 血管是可自由渗透的, 并且在紧靠血管壁附近形成一个锐的 $\Delta\omega$ 差(无梯度, 只是一个台阶), 而这对自旋回波中不可逆的散相产生了一些贡献。

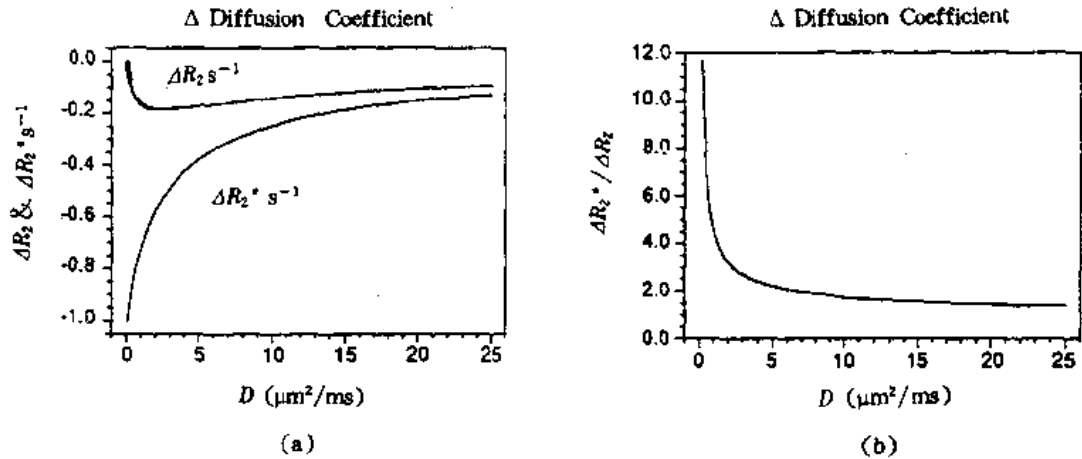


图 4.17 改变扩散系数 D 对激活感应的 ΔR_2 和 ΔR_2^* 的影响
 (a) ΔR_2 和 ΔR_2^* 随 D 的变化; (b) $\Delta R_2^* / \Delta R_2$ 随 D 的变化

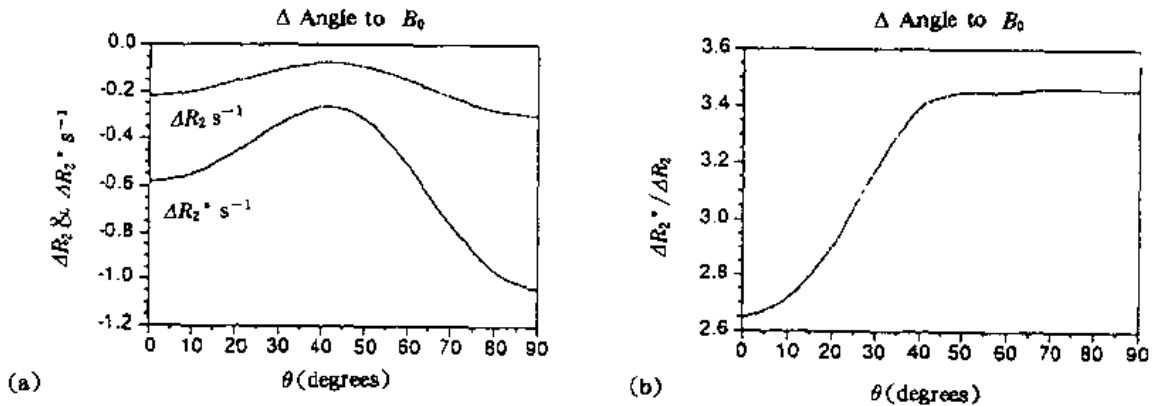


图 4.18 改变圆柱(血管)取向角 θ 对激活感应的横向弛豫率的影响
 (a) ΔR_2^* 和 ΔR_2 随 θ 的变化; (b) $\Delta R_2^* / \Delta R_2$ 随 θ 的变化

4.6.6.3 血氧水平随血体积的变化

激活引起的血体积的变化对信号变化的贡献,比血氧饱和度变化对信号变化的贡献要小得多。人们通常会问:“血氧量不变时,增加血体积,MR 信号下降,当血体积不变时,增加血氧量,RM 信号增加。当在激活期间,这两个血液动力学事件同时发生时,哪个效应占支配地位?”为了回答这个问题有必要确定血体积和血氧同时改变的效应。

图 4.19(a)中有 10 条曲线,显示血氧饱和度 $\%HbO_2$ 和 ΔR_2^* 以及血体积变化之间的关系。血体积在 2%~20%(左边标出)范围变化,这些数字与血管充盈的生理过程很相近,因为当体积增加时血管半径并不变。该图显示了血体积和血氧同时发生的关系。在最低血氧时,血体积增加一个量级才引起 ΔR_2^* 变化 $8s^{-1}$ 。而在最高血体积时,血氧 $\%HbO_2$ 减少 50%就可引起 ΔR_2^* 有同样变化。进一步说,用方程式(4.9)和式(4.10)描写的生理关系可以确定激活感应的血流增加 69%,静脉血氧水平从 60%提高到 75%,血体积从 4%增加到 5.2%。图 4.19(b)

中粗黑线描绘对静息和激活血体积(4%), ΔR_2^* 随% HbO_2 (从静息 0.6 到激活 0.75)的变化。在静息点, 曲线斜率大, 在 60% 和 100% 血氧范围内 ΔR_2^* 约为 1.32s^{-1} 。在激活期间, 只考虑血氧变化, ΔR_2^* 值沿同一曲线减小到 0.5s^{-1} , 与前者差 -0.82s^{-1} , 激活感应的信号变化在 $\text{TE}=40\text{ms}$ 时为 3.3%。如果只考虑血体积变化, ΔR_2^* 值是在同一血氧水平上计算的。图 4.19(b) 中另一条(细)曲线代表较高血体积, 此处 ΔR_2^* 约为 0.62s^{-1} , 与前者差 -0.70s^{-1} 。激活感应的信号变化在 $\text{TE}=40\text{ms}$ 时为 2.8%。可见, 血体积增加与血氧增加对信号变化的影响是方向相反的。但是, 血氧占支配地位。

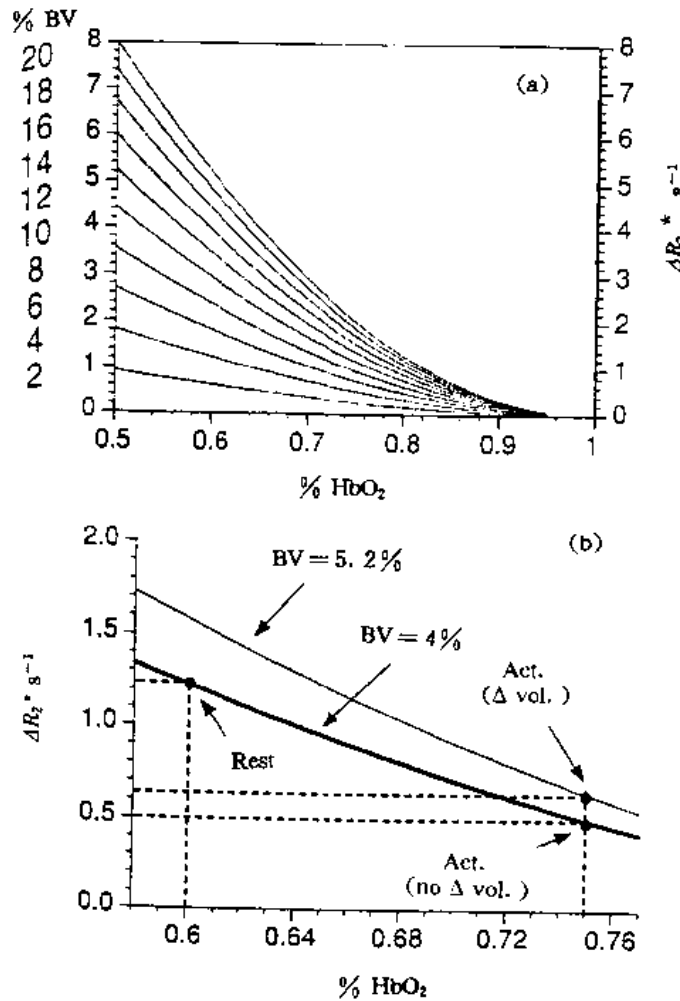


图 4.19 血氧和血体积对 ΔR_2^* 的影响

(a) 在不同血体积时 ΔR_2^* 随血氧% HbO_2 的变化; (b) 激活感应的血体积和血氧同时变化对 ΔR_2^* 的影响。这种影响具有相反的符号, 但血氧占支配地位

4.6.7 讨论和结论

本节介绍的确定性模拟方法^[36]与蒙特卡罗模拟方法^[37]比较, 给出了很强的匹配效果。对静息和激活状态, 用近似估计的生理和生物物理参数, 得到模拟与测量的 ΔR_2 和 R_2^* 值^[45,64,65]

之间的高度一致性。这些结果支持这样的假设：激活引起的信号改变主要可以用体磁化率对比度机制来解释。另外也可以作一些更特殊的结论：

1. 静息状态血体积和场强的调制对 ΔR_1^* 和 ΔR_2 值的影响最大。这个结论对于 fMRI 有重要含义；血体积从体元到体元有相当大的变化。这些变化对 fMRI 信号幅度的限制，很可能比血氧变化的空间分布差对 fMRI 信号幅度的调制更强烈。例如，在激活区域内一个大血管下游，充满血的一个体元，可能经历一个比毛细血管和中等静脉血管小得多的血氧改变。但是，由于在这个特殊体元中，有很大的血体积，也可以显示最大的激活引起的信号改变，不论自旋回波还是梯度回波序列都可以出现这种情况。这种“大血管效应”已经被几个研究者^[66~69]所提到。为了消除这种影响，已经提出几种方法，其中包括对静脉血管的识别方法^[66~72]，以及用激活引起的信号改变的分布图，对伴随高碳酸血(hypercapnia)的脑半球舒张血管(global vasodilatation)产生的血体积分布图进行对照归一的方法^[73]。

场强依赖性模拟表明，在高场下进行功能成像在功能对比度方面可得到高增益，而实验上却报告了不一致的证据，文献[74]激活感应的 ΔR_1^* 依赖于 $B_0^{0.8}$ ；而文献[75]报告 ΔR_1^* 依赖于 $B_0^{0.6}$ 。较小半径血管对 B_0 有更强的依赖，这表示在高场下毛细血管和红细胞对 MR 信号的变化贡献更大。

2. 扩散系数和体元内“隔间(compartment)”干扰体的尺寸对比值 $\Delta R_1^* / \Delta R_2$ 的影响最大。实验观察到 $\Delta R_1^* / \Delta R_2$ 有很大的空间不均匀性^[76]，提示了起支配作用的隔间尺寸或扩散系数有很大的变化范围。在活体中测量 $\Delta R_1^* / \Delta R_2$ 的平均比值在 3/1 到 4/1 范围内，和假定的质子动力学与磁化率一起，指示平均隔间为 8~10 μm 。

最后用这确定性模拟证明，即使在激活期间血氧和血体积增加对 MR 信号变化的影响具有相反的符号，血氧的影响仍然占支配地位。这个效应不应该与静息状态下血体积对 ΔR_1^* 和 ΔR_2 的强烈影响相混淆，那里 ΔR_1^* 和 ΔR_2 是在给定血氧变化量和固定体积情况下计算的。

目前，已发表的 BOLD 模型可分为四类：第一类是只考虑被模拟血管外面的梯度场对血管外的自旋产生的散相效应。第二类是只考虑血管内的相位移动效应，而忽略血管外面微观梯度场的散相效应^[77]。此类认为，体元内散相原因是血管内、外自旋之间的相位差。第三类是前两类的结合，既考虑血管外微观梯度场的散相效应，也考虑血管内的相移效应。这里介绍的确定性扩散模型应归于此类，第四类和第三类基本相同，只是额外考虑了红细胞对血浆自旋的影响所引起的血管内的散相效应^[40,41]。所以第四类是当前最实际的模型。目前包德迪尼的工作是把血管内的散相效应引入其确定性模型中。

所有 fMRI 对比度模型的最终目标是完全理解影响 MR 信号改变的所有变量，其中包括脑活动的精确定位、血流、血体积和血氧改变的定量化，以及得到有用的神经、血液动力学或生物物理信息。为达此目的，仔细地实验和模型计算都非常关键。通过实验和模拟计算的“迭代”，将使对 fMRI 的科学解释越来越逼近真理。

4.7 结束语

迄今为止，功能磁共振成像只有短短几年的历史，理论与实验都已取得了许多有重要意义的结果。它最大的优点是无损伤(不用外源介质)，可以直接对人脑进行反复的非侵入性观察测量。可以改变多种实验条件，对许多生理和生物物理参数进行测量研究，所获得的实验数据十

分丰富。与其它实验方法相结合,将它们的实验结果互相验证,对许多高级脑功能的研究也已取得了许多成果。

用 fMRI 有可能对单个受试者进行纵深研究。要把脑功能定位到皮层柱和亚皮层柱,需要精心设计实验、想出某种方法,适当平衡时间分辨和空间分辨。进一步,执行一个任务时,脑皮层的什么区域先活动,什么区域后活动,这种活动的强弱、相关性,信息传递的绝对轨迹,它们与解剖结构的关系都应该弄清楚。总之,在处理同一个认知任务或感觉信息时,各脑区活动的时间关系必须弄清楚。fMRI 很有希望使我们接近这些前沿。

应该指出,对功能磁共振成像信号的实质的认识和理解是一个基本前提。功能活动会引起生理、生物物理甚至生物化学参数发生变化,从而引起 MR 信号发生变化。其逆过程却是难以想象的复杂和困难:你能根据 MR 信号的变化而推断出他(或她)在想什么吗? 现在的研究还是聚焦在正过程上。精心设计实验,尽可能控制功能活动的单一化、理想化,以便获得对 MR 信号的正确理解,这需要大量的进一步的理论与实验的深入研究。另一方面,由核磁共振这一物理现象的本质所决定的,灵敏度与分辨率(包括时间分辨与空间分辨)是永恒的研究主题。迫切需要从实验设备的硬件及软件的结合上进一步提高其灵敏度与分辨率。当前在实验方法和技术设备上都需要有一个大的发展,才可能在脑功能研究中取得突破性进展。

(俎桂林 王卫东 包尚联 孟庆安)

参 考 文 献

- [1] M S Cohen, S Y Bookheimer. Localization of brain function using magnetic resonance imaging. *TINS*, 1994, 17: 268~277
- [2] P T Fox, M E Raichle. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83: 1140~1144
- [3] S Ogawa, T M Lee. *Magn Reson Med*, 1990 16: 9~18
- [4] R Turner et al. *J Magn Reson Med*, 1991 1: 159~166
- [5] K K Kwong et al. *Soc Magn Reson Med*, 11th Annu Meeting Abstr, 1992, 301
- [6] J W Belliveau et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 1991, 254: 716~719
- [7] M Raichle. *Handbook of Physiology*. Printed in USA, The Nervous system V, Chapter 16, 1987, p659
- [8] S Kim. Quantification of Relative cerebral Blood Flow Change by Flow-Sensitive Alternating Inversion Recovery (FAIR) Technique: Application to Functional Mapping. *Magn Reson Medicine*, 1995, 34: 293~301
- [9] S Ogawa et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping using MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 5951~5955
- [10] P A Bandettini et al. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med*, 1992, 25: 390~397
- [11] K K Kwong et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 5675~5679
- [12] P T Fox, M E Raichle. *J Neurophysiol*, 1984, 51: 1109~1120
- [13] A S O Blamire et al. *Soc Magn Reson Med*, 11th Annu Meeting Abstr, 1992, 1281
- [14] J Franm et al. *Soc Magn Reson Med*, 11th Annu Meeting Abstr, 1992, 1820: p306
- [15] R Menon et al. *Soc Magn Reson Med*, 11th Annu Meeting Abstr, 1992, 309
- [16] R Turner et al. *Soc Magn Reson Med*, 11th Annu Meeting Abstr, 1992, 304
- [17] C Stern et al. *Soc Neurosci Abstr*, 1992, 1265: 18
- [18] C Stern et al. *Soc Magn Reson Med*, 11th Annu Meeting Abstr, 1992, 1821
- [19] S Rao et al. *Neurology*, 1993 43: 2311~2318
- [20] R Benson et al. *Soc Magn Reson Med*, 12th Annu Meeting Abstr, 1993, 1398
- [21] P A Bandettini et al. *Magn Reson Med*, 1993, 30: 161~173
- [22] R E Edelman et al. *Radiology*, 1994, 192: 513~520
- [23] Seong-Gi Kim. Quantification of Relative Cerebral Blood Flow Change by Flow-Sensitive Alternating Inversion Recovery (FAIR) Technique: Application to Functional Mapping. *MRM*, 1995, 34: 293~301
- [24] R M Hinke et al. *Neuroreport*, 1993, 4: 675~678
- [25] D Le Bihan et al. *Soc Magn Reson Med*, 11th Annu Meeting Abstr, 1992, 311
- [26] J Fiez et al. *Brain*, 1992, 115: 155
- [27] J-H Gao et al. *Soc Neurosci Abstr*, 1995, 21: 270
- [28] L M Parsons et al. *Nature*, 1995, 375: 54
- [29] L M Parsons, P T Fox. *Soc Neurosci Abstr*, 1995, 272: 21
- [30] Jia-Hong Gao et al. Cerebellum Implicated in Sensory Acquisition and Discrimination Rather Than Mo-

tor Control. Science, 1996, 272: 545~547

- [31] J Frahm et al. Dynamic Uncoupling and Recoupling of Perfusion and Oxidative Metabolism during Focal Brain Activation in Man. MRM, 1996, 35: 143~148
- [32] J Hennig et al. Soc Magn Reson Med, 12th Annu Meeting Abstr, 1993, 12
- [33] 数学手册, 第 16 章. 北京: 高等教育出版社, 1979: 800
- [34] 寥昭懋, 杨文礼编. 概率论与数理统计, 第六章. 1988: 262
- [35] 同[33], 第 1362 页
- [36] P A Bandettini. Effects of Biophysical and Physiologic Parameters on Brain Activation-Induced R_2^* and R_2 Changes; Simulations using a Deterministic Diffusion Model. International Journal of Imaging Systems and Technology, 1995, 6: 133~152.
- [37] S Ogawa et al. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging: A comparison of signal characteristic with biophysical model. J Biophys, 1993, 64: 803~812
- [38] R M Weisskoff et al. microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: Theory and experiment. Magn Res Med, 1994, 31: 601~610
- [39] R P Kennan et al. Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissues. Magn Res Med, 1994, 31: 9~21
- [40] D A Yablonsky, E M Haacke. Magn Res Med, 1994, 32: 749~763
- [41] J L Boxerman et al. Magn Res Med, 1995, 34: 4~10
- [42] E C Wong, P A Bandettini. A deterministic method for computer modelling of diffusion effects in MRI with application to BOLD contrast imaging. Proc Society of Magn Res Med, 12th Annu Meeting, New York: 1993, p10
- [43] J R Papenheimer. Passage of molecules through capillary walls. Physiol Rev, 1953, 33: 387
- [44] H M Duvernoy et al. Cortical blood vessels of the human brain. Brain Res Bull, 1981, 7: 519~579
- [45] B E Hoppel et al. Measurement of regional blood oxygenation and cerebral hemodynamics. magn Res Med, 1993, 30: 715~723
- [46] G Mchedlishvili. Arterial Behavior and Blood Circulation in the Brain. New York: Plenum Press, 1986
- [47] D Le Bihan et al. J Magn Res Imaging, 1991, 1: 7~28
- [48] D Le Bihan, R Turner. Magn Res Med, 1991, 19: 221~227
- [49] P E Roland. Brain Activation. New York: Wiley-Liss, 1993
- [50] W Kushinsky. Microcirculation, 1983, 2: 357~378
- [51] C Estrada et al. J Cereb Blood Flow Metab, 1993, 13: 978~984
- [52] C Iadecola. Trends Neurosci, 1993, 16: 206~214
- [53] P T Fox, M E Raichle. Ann Neurol, 1985, 17: 303~305
- [54] C A Sandman et al. Science, 1984, 224: 1355~1356
- [55] R M Weisskoff et al. Soc Magn Res Med, 12th Annu Meeting Abstr, Berkeley: 1993, p103
- [56] R L Grubb et al. Stroke, 1974, 5: 630~639
- [57] J A Detre et al. Perfusion imaging. Magn Res Med, 1992, 23: 37~45
- [58] J A Detre et al. NMR Biomed, 1994, 7: 75~82
- [59] J H Duyn et al. NMR Biomed, 1994, 7: 83~88
- [60] R M Weisskoff, S Kiihne. Magn Res Med, 1992, 24: 375~383
- [61] J L Boxerman et al. Magn Res Med, 1995, 34: 4~10
- [62] C R Fisel et al. Magn Res Med, 1991, 17: 336~347

- [63] 组栋林. 医学 MRI 基本概念和基本原理. CCAST-WL WORKSHOP SERIES, 1996, 69(Phys of MRI): 1~18
- [64] P A Bandettini et al. MNR Biomed, 1994, 7: 12~19
- [65] P A Bandettini et al. J Magn Res Imaging, 1993, 3: 63
- [66] J Frahm et al. NMR Biomed, 1994, 7: 45~53
- [67] A T Lee et al. J Magn Res Imaging, 1993, 3: 59~60
- [68] R S Monon et al. Magn Res Med, 1993, 30: 380~386
- [69] S-G Kim et al. NMR Biomed, 1994, 7: 69~74
- [70] A T Lee et al. Magn Res Med, 1995, 33: 745~754
- [71] S Lai et al. Magn Res Med, 1993, 30: 387~392
- [72] L M Hamberg et al. MRM, 1996, 35: 168~173
- [73] P A Bandettini et al. in Proc of Soc Magn Res, 2nd Ann meeting, San Francisco: 1994, p700
- [74] P A Bandettini et al. in Proc of Soc Magn Res, 2nd Ann meeting, San Francisco: 1994, p434
- [75] R Turner et al. Magn Res Med, 1993, 29: 277~279
- [76] A Prinster et al. in Proc of Soc Magn Res, 2nd Ann meeting, San Francisco: 1994, p439
- [77] E M Haacke et al. NMR Biomed, 1994, 7: 54~62

第五章 活体磁共振波谱技术与应用

前 言

1945年美国的两个实验室同时独立地观察到了核磁共振(NMR)吸收现象,从此,NMR就应运而生并且迅速发展成为物理、化学、生物、材料和医学等领域的重要研究手段。1973年磁共振成像(MRI)技术问世,这种无损伤成像技术很快在医学上得到应用。

MRI影像是人体中水和(或者)脂肪的分布图像,水和脂肪的特征对疾病的诊断很有用途,但是MRI不能给出足够的信息说明正常与病理组织之间细胞代谢的区别。在组织中存在许多其它的化合物(新陈代谢作用物),非损伤地提取这些化合物的信息,不仅有利于疾病的诊断和治疗,同时对阐明代谢的生理过程具有重要意义。

活体原位测量核磁共振波谱(in vivo NMRS 简称 MRS)分析是测定人体内化学成分的唯一的一种无损伤技术。MRS除给出MRI所提供的纵向弛豫时间 T_1 和横向弛豫时间 T_2 、自旋密度、自旋扩散、局部离子浓度等信息外,还能给出能量代谢、代谢动力学、化合物分子结构和构象、局部pH值与温度、生化途径等信息。

人体组织的绝大部分是水(浓度约70mol),而感兴趣的代谢物含量仅为m mol量级,只有水的几万分之一。为了在较短的时间内得到代谢物的有足够高信号/噪音比(SNR)的MRS,需要高磁场强度(场强 $>1.5T$)的仪器以及特殊的实验技术(如水信号抑制,定域技术等)。随着仪器和测量技术的迅速发展,现在已能在人体成像仪上测量1 ml体积组织内的 1H MRS和8ml组织的 ^{31}P MRS。

有关MRS技术与应用研究已有很多报道^[1-4],研究最多的是脑的MRS。大脑是病理生理学、神经生物学、生物化学以及认知科学的重要的研究对象。脑的MRS实验容易,测量结果受外界因素干扰小。MRS与MRI相结合的大脑功能研究能给出神经活动分子水平的信息,因此脑MRS是当前的研究焦点。MRS方法目前还未普遍和有效地用于疾病的诊断和治疗,但大量研究结果表明,MRS具有十分广阔的应用前景。

本章简要介绍有关活体MRS的基础知识、实验技术及其应用。

5.1 核磁共振基本知识

MRI与MRS有相同的基本原理即核磁共振波谱学,它们是同一NMR物理现象的两种不同表达方式。MRI测得的是一幅幅解剖图像,显示所测样品中核自旋(例如 1H)的空间分布,而MRS给出的是信号幅度与共振频率(或者磁场强度)的函数关系曲线,记录整个样品或者样品中某一感兴趣区域(VOI)的NMR信号。这个信号是被测区域中所有成分信号的总和。由于样品中不同化学环境的核(称磁不等价核)有不同共振频率,因此,通常MRS谱图是由多条谱线组成。

MRI 与 MRS 在实验方法上的根本区别在于: MRI 必须采用梯度场进行空间位置的相位和频率编码, 而 MRS 必须在均匀磁场中采集信号, 不能使用识别位置的频率编码技术。由于质子的 NMR 信号最强, 质子在生物体系中含量最高, 所以 MRI 通常使用质子 (^1H) 信号进行成像。在 MRS 中, 除 ^1H 外, 还可对生物体系中感兴趣的 ^{31}P , ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na 等元素进行研究。这些元素的 NMR 特性见表 5.1。

表 5.1 生物体系中常见核的 NMR 特性

核	自旋量子数 (I)	1.5T 磁场下 共振频率(MHz)	天然丰度(%)	相对灵敏度
^1H	1/2	63.86	99.98	100
^2D	1	9.81	0.0156	1.5×10^{-4}
^{13}C	1/2	16.05	1.1	1.6×10^{-2}
^{14}N	1	4.62	99.6	1.0×10^{-2}
^{15}N	1/2	6.48	0.36	3.7×10^{-4}
^{19}F	1/2	66.0	100.0	83.0
^{23}Na	3/2	16.89	100.0	9.3
^{31}P	1/2	25.86	100.0	6.6
^{35}Cl	3/2	6.27	75.4	3.5×10^{-1}
^{39}K	3/2	2.97	9.1	4.6×10^{-2}

引自 D G Gadian. Nuclear magnetic resonance and its application to living systems. Clarendon, 1982, Oxford, UK

5.1.1 核磁共振

核磁共振是无线电波与物质相互作用的一种物理现象, 可用量子力学进行精确描述, 也可用经典力学来解释。

众所周知, 物质是由原子组成的, 原子包含了原子核及核外电子。原子核又由质子和中子组成, 质子带正电荷, 中子不带电荷, 所以原子核带正电。同时原子核又有自旋(其自旋量子数用 I 表示, 可为整数或半整数, 见表 5.1), 因此原子核具有磁矩(类似一个小磁铁) μ 。将含有 N 个原子核的体系置入恒定磁场 B_0 (设磁场方向为 z_0) 时, 每个磁矩 μ 都以角频率 ω_c (Larmor 频率) 绕磁场方向进动

$$\omega_c = \gamma B_0 \quad (5.1)$$

γ 是由核性质决定的常数, 称为旋磁比。在 1.5T 磁场下, ^1H 的进动频率为 63.9MHz。由于进动频率相当快, 所以可认为平均磁化矢量是沿着外磁场方向。按量子力学观点, 自旋为 1/2 的 ^1H 原子核磁矩在外磁场中只能处于与磁场平行或反平行状态, 即两个具有不同能量的状态, 它们之间的能量差为

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0$$

\hbar 为 Planck 常数。就单个原子核而言, 其磁矩总是倾向与磁场平行, 即处于低能量状态。然而由于热运动, 使两个能级上粒子数趋于相等。最后导致体系处于热平衡状态, 各能级的粒子布居数服从 Boltzmann 定律:

$$n_{\text{低能级}}/n_{\text{高能级}} = \exp\left(\frac{\gamma\hbar B_0}{kT}\right) \approx 1 + \frac{\gamma\hbar B_0}{2kT} \quad (5.2)$$

k 为 Boltzmann 常数, T 是绝对温度。低能级和高能级的粒子数差 $\Delta n = \frac{\gamma\hbar B_0}{2kT}$ 。当加上一个适当的射频场时, 低能级上粒子吸收射频能量跃迁到高能级, 而高能级粒子放出能量返回到低能级, 其结果是出现一个净吸收谱, 即 NMR 谱, 谱峰强度正比于两个能级之间粒子数差。由式 (5.2) 可知, 常温下, 低能级和高能级粒子数差相当于小, 例如 $B_0 = 1.5\text{T}$ 时, $\Delta n \approx 10^{-5} \times N$ 。因此, 通常 NMR 的灵敏度很低。增加磁场强度可提高灵敏度^[5~7], 一般只在 1.5T 以上人体成像仪上配置 MRS 的功能。

5.1.2 化学位移

由公式 (5.1) 可知, 在特定磁场强度 B_0 下, 各种核都有自己特定的共振频率, 同种核将有相同的共振频率。但由于核周围电子云的影响, 一个核实际经受到的磁场强度 $B_{\text{核}}$ 并不等于外加磁场 B_0 , 它们之间有一个很小的差别, 可表示为:

$$B_{\text{核}} = B_0 - \sigma B_0 = (1 - \sigma)B_0 \quad (5.3)$$

相应的共振频率

$$\omega_{\text{核}} = \gamma B_{\text{核}} = \gamma(1 - \sigma)B_0 \quad (5.4)$$

式中, σ 为屏蔽常数, 它与外磁场无关, 只依赖于核所处的化学环境。因此, 同种类核因化学环境不同而有不同频率的共振峰, 这就是所谓的“化学位移”。例如乙醇($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)在低分辨率 NMR 谱仪上测得的谱图有三条共振峰(图 5.1), 峰面积之比为 3 : 2 : 1, 它们依次是 CH_3 , CH_2 , OH 基团中的质子共振信号。

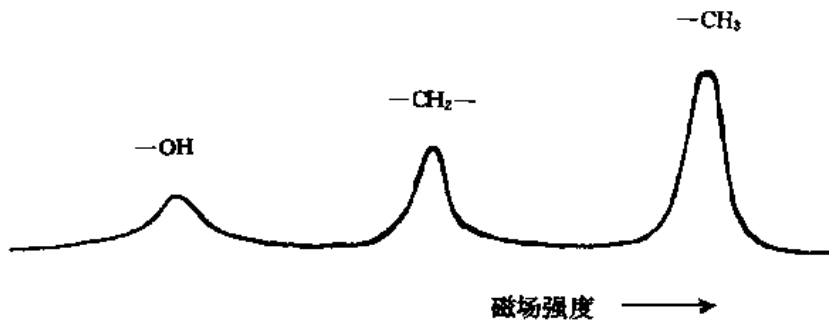


图 5.1 低分辨率乙醇¹H NMR 谱

公式 (5.3) 表示核所感受到的磁场可分两部分, 外磁场和局部磁场。局部磁场是由绕原子核的环流电子以及相邻原子中的电子形成的电子云与外磁场作用产生的感应磁场, 它可能是抗磁性的(感应磁场方向与静磁场 B_0 方向相反), 也可能是顺磁性的(与静磁场方向相同)。感应磁场的类型与邻近电子的类型和数目, 以及电子与其它原子相互作用(化学键)有关。如果感应磁场与静磁场方向相反, 核所在位置的有效磁场减小, 共振频率降低(图 5.2A), 称该核为被

“屏蔽”。如果感应磁场与外磁场方向平行,核所在位置有效磁场增加,共振频率升高(图 5.2B),称为“去屏蔽”。

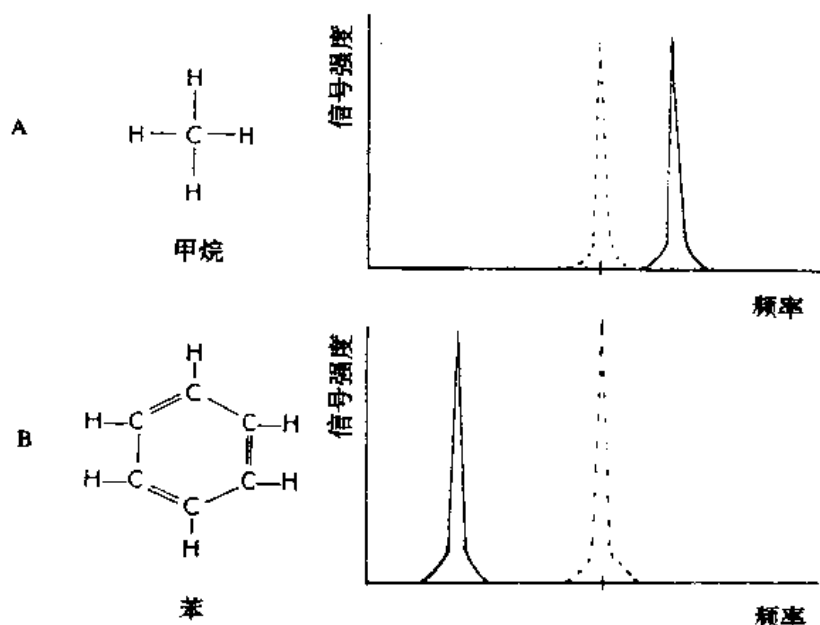


图 5.2 核电子屏蔽效应示意图

A. 甲烷质子被屏蔽,共振频率降低;B. 苯环 π 电子流产生去屏蔽效应,共振频率升高

屏蔽常数 σ 的绝对值很难从实验来测量,一般用相对值表示。对每一种核,通常选定一种参考化合物作为化学位移度量的标准。化学位移定义为:

$$\delta = \frac{\nu_S - \nu_R}{\nu_R} \times 10^6 \approx (\sigma_R - \sigma_S) \times 10^6 \quad (5.5)$$

ν_R, ν_S 分别为该核参考化合物和待测物的共振频率。化学位移 δ 是无量纲的标度值(习惯上在数值后标“ppm”(注:ppm 为百万分之一,即 10^{-6}),新的国际标准建议在数值前标“ δ ”或“ $\delta =$ ”)。在高分辨 NMR 谱中,以四甲基硅烷 ^1H 和 ^{13}C 的共振峰定为 ^1H 和 ^{13}C 谱化学位移的零点, $\delta_{^1\text{H}}=0, \delta_{^{13}\text{C}}=0$ 。在活体组织 ^1H MRS 中,可将水信号化学位移定为 $\delta=4.7$,但是水的共振频率往往受到局部环境的影响,所以水不是个理想的参考物。多数 ^1H MRS 以 NAA(N-乙酰天门冬氨酸)甲基质子共振峰作为参考,定为 $\delta=2.01$ 。在 ^{31}P MRS 中,磷肌酸(PCr)的共振频率对局部环境不敏感,通常以 PCr 峰为参考, $\delta=0$ 。

由于化学位移反映了核在分子中的化学环境变化,或者说它依赖于核附近的电子云密度的分布。人们从化学位移理论、经验公式计算以及实验研究中积累了大量化合物基团的化学位移数据,这些参数可以作为鉴别或测定化合物结构的重要依据。

另外,许多化合物的化学位移与局部环境 pH 值有关,这种特性成为非损伤确定活体局部 pH 值的一种方法。例如 ^{31}P MRS 中,无机磷 Pi 峰的化学位移对 pH 值变化很敏感,可用 Pi 的化学位移测定细胞内的 pH 值。

5.1.3 自旋-自旋耦合

如果只有上述的化学位移效应,则 NMR 谱都将由一条条单峰组成,每条峰面积正比于等性核的数目。事实并非如此,50 年代初,随着仪器分辨率的提高,发现 NMR 谱图是由一组组“多重峰”组成。谱峰的劈裂是核自旋与核自旋之间能量耦合所致,这种能量耦合有两类:一类为“直接耦合”,它是 A 核的核磁矩与 B 核的核磁矩直接的偶极相互作用。另一类为“间接耦合”,它是 A 核的核磁矩和 B 核的核磁矩通过 A, B 核外的电子云的间接传递作用使之产生耦合。在非粘性溶液中,由于分子快速运动,直接耦合作用被平均掉了,间接耦合作用依然存在,这种间接耦合称为“ J 耦合”。液体高分辨 NMR 谱中等间隔的多重峰即是 J 耦合所致, J 耦合的大小依赖于自旋的靠近程度,与外磁场强度无关。如果两个自旋是单键连接,相互作用最大。相隔两个或三个化学键的自旋之间也有 J 耦合作用,不过随着化学键数目的递增,耦合作用逐渐减弱。图 5.3 是乙醇高分辨 ^1H NMR 谱。耦合常数 J 以赫兹(Hz)为单位,表示多重峰各谱线之间的距离。

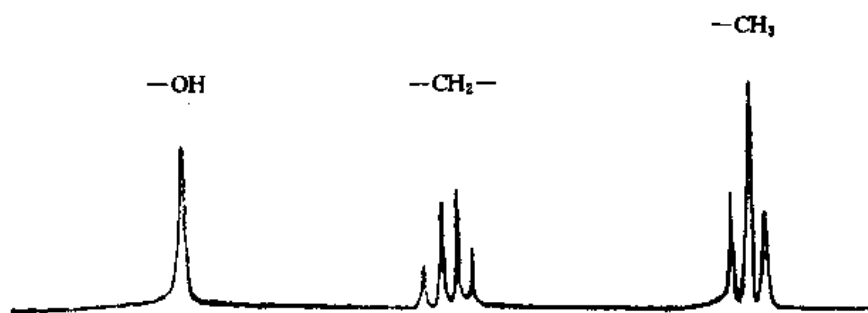


图 5.3 乙醇高分辨 ^1H NMR 谱

考虑自旋 $I=1/2$ (如 ^1H)的两个核 A, B 耦合的情况,由上所述, A 核所受到的磁场应为:

$$B_A = (1 - \sigma_A)B_0 \pm B'$$

式中, B' 是 B 核磁矩产生的局部磁场。由于 B 核在外场中可以有两种取向状态(+)或(-),因此 B' 也有两个方向, A 核被劈裂为两条谱线。同样, B 核受 A 核磁矩产生的局部磁场的影响,也变成两条谱线。如果 A 核有两个相邻的核 B, C, 邻近两个核 B, C 组合成四种状态(++), (+-), (-+)和(--), A 核变成三条谱线,强度比为 1:2:1。当有 N 个相邻近的核自旋时,它就被劈裂为 $2NI+1$ 重线,这里 I 是核自旋量子数(见表 5.1)。根据这一规则,乙醇的甲基 CH_3 是个三重峰,而亚甲基被分成四重峰。OH 的质子由于与周围水分子快速交换,不显示劈裂。

有相同化学环境的核(磁等价核),例如乙醇甲基的三个质子,由于绕碳-碳键快速旋转,三个质子平均位置是相同的,它们之间的耦合不能反映出来,也无法从谱图中求得。不同种类的核(例如 $^{31}\text{P}-^1\text{H}$; $^{13}\text{C}-^1\text{H}$)之间也存在 J 耦合。在高分辨 NMR 实验中,一般采用去耦技术,消除 J 耦合产生的谱线劈裂与增宽,简化谱图,提高分辨率。活体 MRS 研究中,也已使用了这种技术^[8]。

综上所述, NMR 谱的形态严格依赖于化合物分子结构,因此 NMR 成了有机化学家、生

物学家研究分子结构、构象及动态学的有力工具,也被医学家用于人体及动物的活体研究,无损伤地获取代谢产物的信息。

5.2 实验方法

除上面提到 MRS 与 MRI 在实验方法和技术上的根本区别外, MRS 还需要特殊的定位技术、有效的抑制水信号、更高的磁场均匀度及更灵敏的检测手段等。

5.2.1 定位技术

活体 MRS 研究通常要求测定某一器官组织或器官中某一特定感兴趣区域内所含代谢物的 NMR 谱,因此需要空间定位。早期活体 MRS 研究使用表面射频(RF)线圈^[9]和静磁场均匀断层法定位^[10],通过磷的代谢物进行生物能量学研究^[11,12]。虽然表面线圈方法简单,原则上适用于任何核以及任何活体器官,但是 RF 线圈的安放位置往往受到严重限制,在动物实验中常需要手术介入。随着 MRS 技术的发展,出现了许多新方法。下面介绍几种常用的定域方法。

5.2.1.1 表面线圈法

表面线圈或称为定位 RF 天线,可由一圈或多圈铜线绕成,它可同时用作发射和接收,也可只用来接收信号,而采用另一种有更均匀 RF 场分布的线圈进行发射。

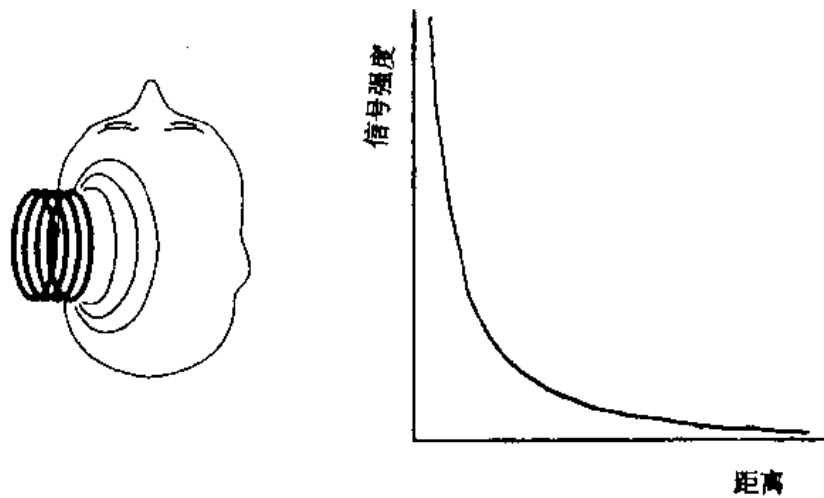


图 5.4 表面线圈有限灵敏发射接收区域及定域信号与距离关系

实验时,将表面线圈置于待测部位或器官的表面,由于它有一个有限的灵敏发射和接收区域,空间灵敏度随着离开线圈的距离很快衰减(如图 5.4 所示),所以能实现定域测量。灵敏度的空间分布与表面线圈的形状和使用射频脉冲序列(长度及重复时间)密切相关。灵敏体的几何形状和灵敏度的变化都是位置的不规则函数,这是表面线圈方法的缺点。但表面线圈结构简单,使用容易,灵敏度高,可用于各种核,对于那些不需要非常精确地区别活体组织空间位置的 MRS 测量,表面线圈法可能是最合适的。表面线圈的空间定域特性可结合其它方法予以改善,例如:

(1) 深度分辨表面线圈波谱分析方法(DRESS)^[13],使用磁场梯度选择与线圈平面平行的一片进行片选择激发和重聚。

(2) 用片选预饱和、快旋转梯度波谱(FROGS)^[14]和平行于表面线圈的表面梯度均匀度破坏法^[15],消除线圈与靶区 VOI 之间的表层组织(脂肪、肌肉)的信号。

(3) 用相循环 RF 脉冲和组合 RF 脉冲(“深度”脉冲)^[16]修正表面线圈沿着 B_1 梯度方向的灵敏体的形状。

(4) 用旋转坐标技术定域改进空间特性^[17]。表面线圈法主要用于³¹P MRS 研究骨骼肌肉、肝或心脏的细胞能量代谢的系统变化。

5.2.1.2 单体元定位法

单体元定位法是另一类非常成功的定域技术,使用一串选择性的 RF 脉冲只激发 VOI 内的核自旋产生信号,这个 VOI 的位置和大小由三个相互正交的断面交叉部分确定。

因受选择激发脉冲断面形状的影响,实际 VOI 不是理想的立方体。为了能在人体成像仪上得到满意的结果,发展了很多新方法。常用的单体元定位方法有:

1. ISIS——活体图像选择波谱法^[18];ISIS 脉冲序列(图 5.5)是在非选择性 90° RF 激发脉

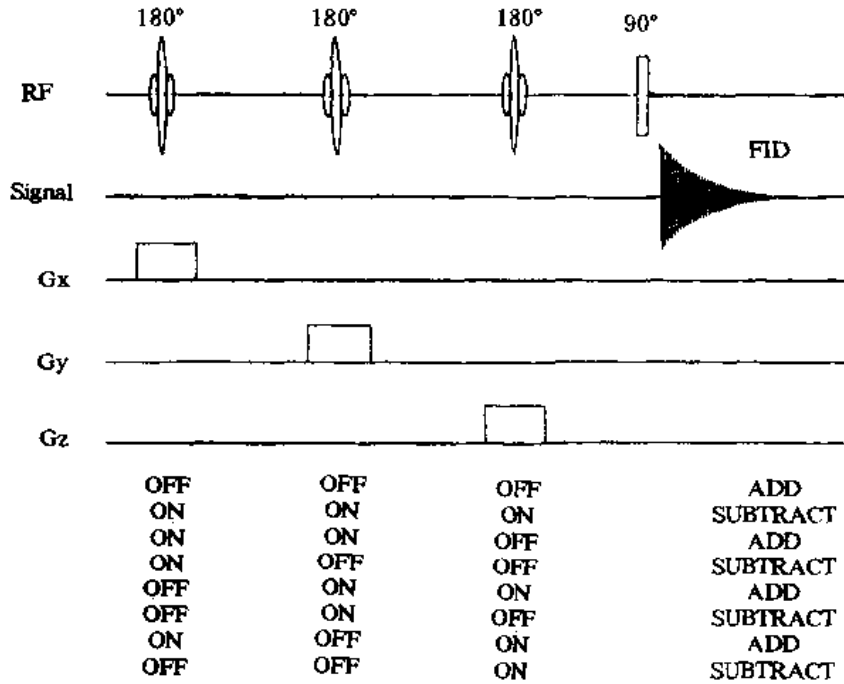


图 5.5 ISIS 脉冲序列示意图

冲之前有一个磁化矢量制备期,利用制备期里三个片选 180° 反转脉冲的不同组合,反转对应平面的磁化矢量,实现 VOI 定位。每次制备后进行一次采样,然后把这些信号进行加/减处理,得到定域谱。由于三个片选 180° 反转脉冲有 8 种不同的开/关组合,因此每个 ISIS 实验至少要 8 次采样。为了减少 VOI 外信号的污染,可以选择相位循环^[19]和使用噪音调制 RF 激发与散相梯度相结合的方法^[20],也可选用后取数饱和或“磁化矢量纯化脉冲”^[21]。ISIS 取数之间剩余的纵向磁化矢量,还可以用频率调制绝热反转脉冲^[22,23]改善定位立方体的形状予以进一步

消除。

ISIS 方法的主要优点是使用自由感应衰减信号(FID),而不是回波,因此信号只在磁化矢量制备期有小的 T_1 弛豫损耗,避免了在活体中经常遇到的具有短 T_2 弛豫时间的代谢物信号的损失。ISIS 法很容易与更复杂的多脉冲激发序列(包括谱编辑序列)结合使用。其缺点是多次采样,而且小的 VOI 信号是由几乎整个物体信号与大部分不需要的体积的信号相减而成,结果易受污染,对运动也比较敏感。另外,不能进行局域匀场和有效抑制水信号,不能直接显示动态采样信号。ISIS 法目前主要限于 ^{31}P MRS,很少用于 ^1H MRS 谱测量。

2. PRESS——点分辨波谱^[24,25];PRESS 序列是人脑 ^1H MRS 研究的一种常用方法。PRESS 的基本脉冲与梯度序列(图 5.6),由片选 90°RF 激发脉冲和两个片选 180°RF 重聚脉冲组成,采集第二个自旋回波信号。VOI 由三个正交平面交叉区域确定。只有受到三个 RF 脉冲作用的那些核自旋,才能在时间 $\text{TE} = \text{TE}_1 + \text{TE}_2$ 时重聚,形成第二个回波信号(SE)。

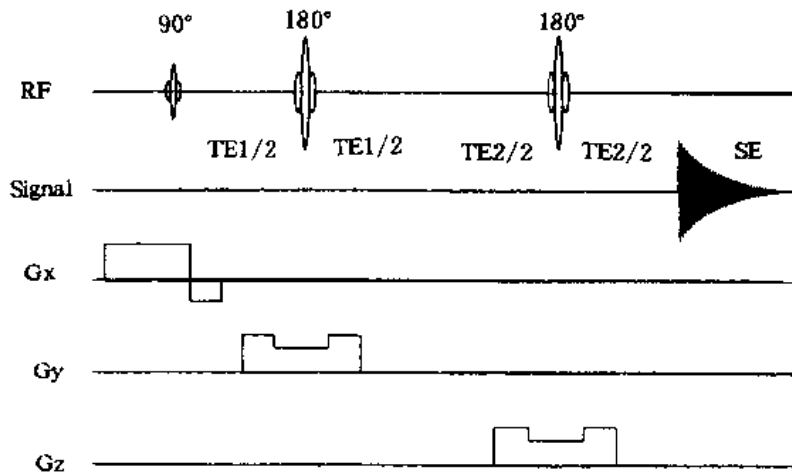


图 5.6 PRESS 脉冲序列示意图

为了避免片选重聚脉冲不完善引起的多量子干扰,第一个回波时间 TE_1 应尽可能选择短一些,这样也有利于减小对运动的敏感性。因为场均匀度非常好,VOI 内质子信号 T_2^* 弛豫时间较长,多数情况下只能采到 SE 的后半部分信号。

PRESS 序列必须与水抑制方法相结合才能有效地测量代谢物的 ^1H MRS。PRESS 序列是一种单次激发采样的方法,很容易在人体成像仪上进行定域成像选择、局域匀场和抑制水信号等操作。由于 PRESS 只激发选片部分 VOI 中的磁化矢量,所以可用加梯度破坏脉冲的方法,消除因选片脉冲不完善产生的污染。PRESS 所得信号受 T_2 弛豫影响程度依赖于选择的回波时间,相互耦合的自旋明显受 J 调制影响。

3. STEAM——受激回波采样波谱^[26,27];STEAM 也是一种脑 MRS 研究最常用的方法,它与 PRESS 方法很类似。STEAM 是通过连续使用三个片选 90°RF 脉冲激发的三个相互垂直平面的交叉体确定 VOI。图 5.7 为 STEAM 脉冲序列示意图。第一个 90°RF 脉冲激发的横向磁化矢量被第二个 RF 脉冲重新转换成纵向磁化矢量成分,并保持着 $\text{TE}/2$ 期间获得的相位信息,它在第二和第三个脉冲间隔 TM 期间以 T_1 时间弛豫。第二个 RF 脉冲产生的横向磁化矢量被 TM 期间所加的破坏梯度脉冲散相,破坏梯度脉冲也消除不希望的自旋回波。第三

个 RF 脉冲产生两类横向磁化矢量。第一类带有第一个 TE/2 相位信息的横向磁化矢量,在总回波时间(TE)重聚,形成被 T_2 (和 T_1) 弛豫衰减的受激回波信号,即所需要的信号。第二类是由 VOI 外以及 TM 期间 T_1 弛豫产生的纵向磁化矢量产生,它被第三个脉冲后的梯度散相。

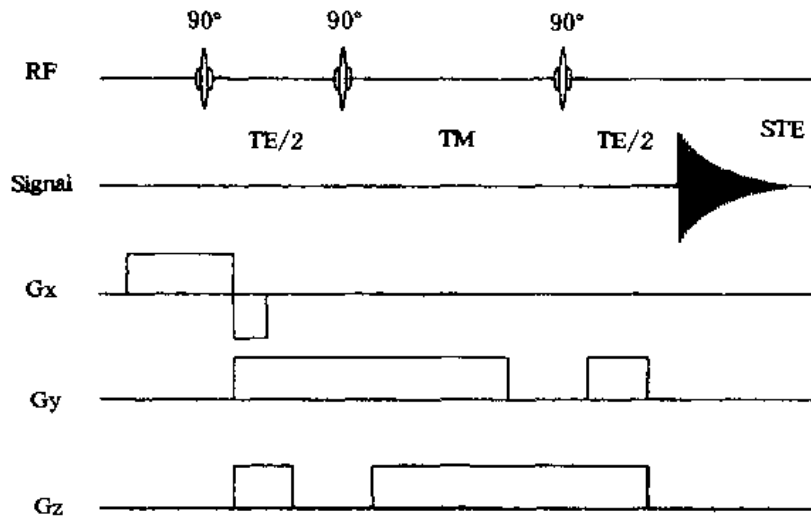


图 5.7 STEAM 脉冲序列示意图

STEAM 与 PRESS 有同样的定域优点。由于用片选 90° 代替片选 180° 脉冲,VOI 定位更精确。在相同的硬件条件下,STEAM 比 PRESS 可用更短的回波时间。在相同的回波时间下,STEAM 引起的 J 调制只有 PRESS 方法的一半,在短回波时间 ^1H MRS 谱中,改善了有同核自旋耦合共振信号的探测灵敏度,所以特别适用于有强耦合的体系。STEAM 方法 TE=20ms 的谱中,化学位移在 $\delta=2.0\sim 2.5$ 范围内 Glu 的次甲基峰比 PRESS TE=30ms 的谱能更可靠地分辨。因此,通常建议 PRESS 方法用于长回波时间 TE=135~270ms,而 STEAM 在短 TE=10~30ms 下显示出更大的优越性^[26]。

4. 其它:除上述方法之外,还有各种各样的单体元定位方法,例如: DIGGER^[29], OSIRIS^[30], SPARS^[31], SPACE^[32], LOCUS^[33]等。

5.2.1.3 化学位移成像(CSI)法^[34~36]

化学位移分解谱成像(简称化学位移成像)采用 MRI 技术的相位编码梯度进行定位。它能在单体元法测一张谱图需要的时间内,同时测量一批相邻体元的谱。实验时,它不像单体元法那样仅对所选定体元内的信号进行多次累加,而是对整个平面或体积的信号通过不同的相位编码,进行多次采集,然后对相编码步进行傅立叶变换,得到空间分解的各个体元的时域信号,再经傅立叶变换得到各体元的波谱。如把这批谱用某一化学位移的谱线面积按体元位置做图,就得到一幅该化学位移信号的空间分布像,所以称化学位移分解谱成像。

CSI 的优点是信号强,信噪比好,能很好地进行区域编码,能同时得到各编码区域的谱及代谢物各种成分的分布像。从 CSI 得到的实验数据中,很容易看出谱特性的空间差别。CSI 另一个重要的优点是,编码区(或体元)的位置可沿编码方向移动,有利于取得反映特定代谢物区域变化的像。

CSI 法的缺点是体元内的信号容易受到外面信号的污染。磁场的不均匀性和梯度引起的涡流也会影响谱的质量,使谱线的线宽增加,线形畸变、谱线位置移动甚至重叠。CSI 采集数据

的区域比单体元法大得多,所以对静磁场本身的均匀度以及对物体的匀场操作要求更高。

CSI 不能使用频率编码,2D CSI 在两个空间方向进行相位编码(图 5.8)。完成一个 $N \times M$ 矩阵像元的 CSI 像,需要 $N \times M$ 个相位编码步,因此 2D CSI 的实验时间与普通的 3D 成像时间相当。大多数代谢物因含量低,信号强度有限,为了在下一次采集数据时磁化矢量完全恢复到平衡态,要求有足够长的循环延迟时间,这就更增长了实验需要的时间,例如 $TR=1$ 秒时,一幅 128×128 像元的 CSI 像,需要 4 个半小时。如果为得到更好的信噪比,需要进行多次累加,则实验时间更长。假如把像元数减少到 32×32 , $TR=1$ 秒,实验时间可缩短到 17 分钟,但像的空间分辨率变差。实验时间长是 CSI 法的缺点,为了在有限时间内得到好的结果,只能折衷考虑信噪比和空间分辨率,也就是折衷选择累加次数和像元数。3D CSI 实验需要的时间就更长了。Duyn 和 Moonen^[37]使用多自旋回波信号技术提高测量效率。

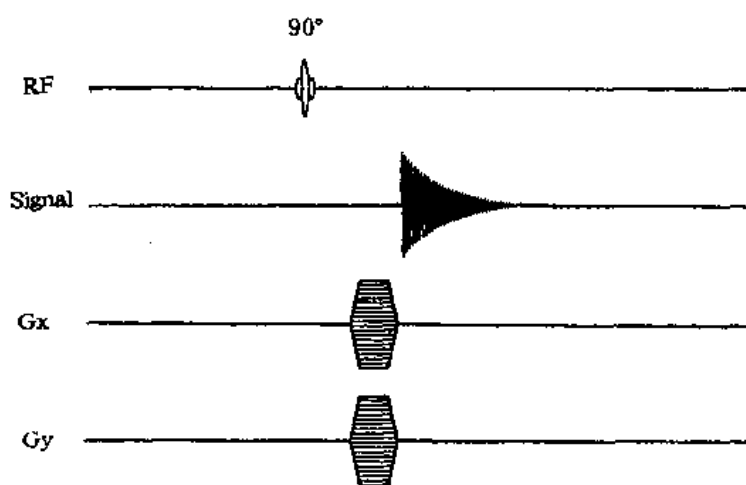


图 5.8 2D CSI 脉冲序列示意图

单体元法和 CSI 各有特点,CSI 适合于观察代谢物的区域变化,VOI 对检查特定位置更有效。如果把 CSI 和 VOI 结合起来,用体选脉冲减小编码区,观察特定区域中代谢物的分布,这样就可以用小的像元矩阵,进行多次累加,提高信噪比。这种方法已成功地用在临床上检测大脑海马部位的¹H MRS 谱图。

5.2.2 水信号抑制方法

活体组织中水的浓度比感兴趣的代谢物的浓度要大四五个数量级。由于仪器接收机增益动态范围的限制,如果要把弱的代谢物信号有效地放大到可观测的程度,极强的水信号会使接收机严重饱和,造成谱线畸变。所以必须抑制水峰,才可能有效地应用活体¹H MRS 技术。

溶剂峰抑制技术是高分辨(HR)NMR 长期研究的一个课题,现在已经有了很多有效的方法。这些技术也成为活体¹H MRS 抑制水峰的方法。

下面介绍几种基本的水信号抑制方法。

5.2.2.1 频率选择脉冲法

利用水和代谢物共振频率不同抑制水峰的方法很多,有的在激发代谢物的信号之前,先选择饱和水信号^[38~41];有的在激发频谱中不包含水的频率,使水信号不能被激发^[42~43];有的在

数据采集后,用数据处理方法滤去水信号^[44~46]。

化学位移选择(CHESS)^[39]RF 脉冲常用来饱和或减小水信号。用一个窄频率带宽(与水峰线宽相当)的选择脉冲(如 90°高斯脉冲)激发水信号,接着用一个强散相梯度消除被激发的水信号,在水信号刚开始恢复还不能被再次激发时,用 RF 脉冲激发和测量其它成分的信号。

这类方法的缺点是抑制水信号的同时,也抑制了同样频率的其它信号。另外,由于选择的频带不完善,可能有剩余的水峰,也可能抑制水附近的代谢物信号。

5.2.2.2 T_1 弛豫方法

这是利用水和代谢物之间 T_1 不同而设计的抑制水峰方法。通常使用反转恢复脉冲序列,用选频 180°RF 脉冲选择反转水信号,待水¹H 的磁化矢量恢复经过零点时,激发和测量其它感兴趣的化合物^[47]。重复使用反转脉冲可能得到更好的水抑制效果^[48]。脂肪与组织(水)的 T_1 不同,也可用此方法抑制脂肪信号。

5.2.2.3 相移预饱和方法^[49]

用一个长的预饱和脉冲抑制水峰是最早使用的一种方法,它简单易行,目前仍在广泛使用,特别是用在生物大分子的 HR NMR 研究。长的预饱和脉冲会在照射方向产生自旋锁定效应,这种被锁定的磁化矢量虽然很弱,但仍比浓度极低的代谢物信号强,因此降低了水的抑制效果。相移预饱和方法在预饱和脉冲后加一个相移 90°的短脉冲,去掉自旋锁定信号,提高抑制效果。

除上述几种方法外,零量子/多量子滤波法^[50]也在人体活体研究中应用。它是利用代谢物包含有耦合自旋体系,而水质子是非耦合体系这一特性滤除水信号。进一步改进活体¹H MRS 水信号抑制效果的方法仍在不断地发展。

5.2.3 匀场

我们知道,磁场不均匀使共振谱线变宽,线形畸变,甚至谱线位移。被测样品内磁导率的不均匀性,样品与周围环境磁导率的差别及样品中存在的不同界面,都会使局部磁场发生畸变,破坏磁场的均匀度。通常无法将磁场不均匀引起的谱线位移或强度变化与样品自身产生的谱线变化加以区别。而 MRS 研究经常要从谱线的微小变化中获得重要信息,因此 MRS 对磁场均匀性的要求很高,通常应优于 10^{-8} 。

MRS 系统配有多组室温匀场线圈,每组线圈产生特定方向的线性或高阶梯度补偿磁场,调节各组线圈的电流值,修正磁场的空间分布,使样品观测区的磁场尽可能均匀。匀场操作时,重复采集整个样品或 VOI 内水的¹H FID 信号,使观测到的 FID 信号衰减时间尽可能长,且呈现单指数衰减。通常以水共振谱线的半高线宽(FWHM)表征磁场的均匀性。定域谱实验一般要求 $\text{FWHM} < 10^{-7}$ 。匀场操作需要技巧和经验,虽然很多仪器都有计算机控制的自动匀场程序,但是一个有经验的操作者往往比自动匀场能更快地得到好的匀场结果。

5.2.4 双共振技术

在相互耦合的两个自旋系统中,测量一个系统的 NMR 信号的同时辐照另一个自旋系统,照射自旋系统的磁化矢量通过偶极弛豫传递给被测系统,从而使被测信号大大增强。这就是“NOE”效应。在³¹P-¹H 双共振实验中,¹H 自旋系统磁化矢量通过偶极弛豫传递给³¹P 自旋系统,使³¹P NMR 信号 SNR 增加,最大 NOE 增强为 2.47。¹³C-¹H 双共振实验,NOE 增强可达

2.98 倍。

^{13}C , ^{31}P MRS 通常使用双共振技术, 利用 NOE 效应增加 SNR, ^1H 去耦消除质子耦合引起的谱线增宽, 提高谱线分辨率。用一些特殊去耦脉冲串能得到更好的去耦效果^[51]。

5.2.5 谱编辑技术

脂肪和乳酸(lactate)的信号几乎有相同的化学位移值, $\delta=1.2\sim 1.3$ 。在活体 ^1H MRS 的研究中, 可通过谱编辑方法来区别这两种信号。谱编辑方法可与 SE 和 STEAM 定域谱方法结合使用。

TE=135ms 的 STEAM 定域谱中, 可用零量子调制(ZQM)来编辑乳酸信号^[52]。ZQM 在 TM 期间只影响有自旋-自旋耦合的信号相位, 不影响单线共振信号。因此, 可以调整 TM 的长短使有耦合的与无耦合的共振信号之间相位相同或形成 180° 相位差, 把不同 TM 的两张谱图进行加减, 编辑乳酸的谱图。图 5.9a 为 100m mol 乳酸锂(双线)和 100m mol 乙酸钠水溶液(单线)样品的编辑谱。因 J 耦合不同, 用 SE 脉冲序列 TE=270ms 时, 乳酸的双线与乙酸的单线共振峰同相位, TE=135ms 时, 乳酸的双线与单线相位相反(图 5.9b)^[53]。所以用 SE 脉冲序列, 鉴别活体乳酸信号比 STEAM 更实用。

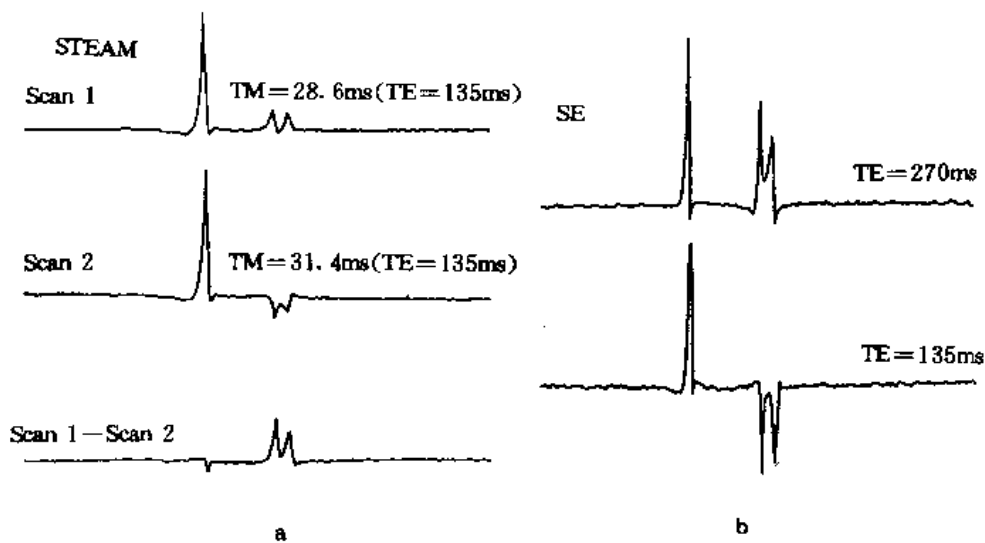


图 5.9 模型样品 STEAM, SE 序列谱编辑方法示意图(引自文献[53])

a. STEAM 序列, TE=135ms; b. SE 序列, TE=135ms 和 270ms

活体 MRS 测量中除上述主要技术外, 还涉及到仪器硬件的一些特殊要求以及一些常规的谱处理方法。例如, 对采集的原始数据进行预处理, 包括模-数转换、扩展数据点数、窗函数加权等, 然后进行傅立叶变换得到频域波谱, 再进行基线校正、相位修正等后处理, 最后进行谱归属、数据分析、拟合等。这些方法与 HR NMR 完全相同, 核磁共振专著已有详细阐述, 本文不再赘述。

5.3 应用研究

MRS 能真正无损伤地测定活体组织代谢物的相对或绝对浓度以及动力学特性,给出人体正常和疾病状态下的各种生理、生化过程的信息。因此,广泛应用于对人体疾病及组织代谢机理的研究。

5.3.1 ^1H MRS 研究

^1H MRS 的优点是信号强,可以观测多种重要的代谢物,容易在 MRI 系统上实现,因此 ^1H MRS 的临床研究和应用发展最快。由于人的头部容易控制,各种运动影响小,大脑接近表面并且不含大的脂质信号,因此 ^1H MRS 主要集中于人脑的疾病和功能研究。

^1H MRS 临床研究中能观测到的代谢物有(图 5.10):

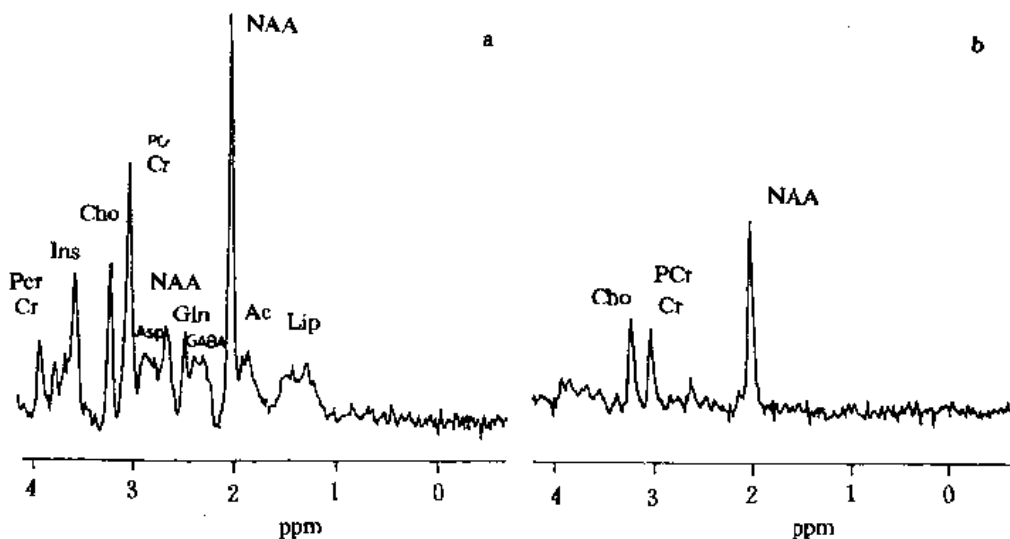


图 5.10 正常脑组织 ^1H MRS(引自文献[64])

a. STEAM 序列, TE=50ms; b. STEAM 序列, TE=270ms

- 氮-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA);
- 氮-乙酰天门冬谷氨酸盐(N-acetylaspartylglutamate, NAAG);
- 谷氨酰胺(glutamate, Glu);
- 磷酸肌酸和肌酸(phosphocreatine and creatine, PCr/Cr);
- 含胆碱化合物(choline-containing compounds, Cho);
- 葡萄糖(glucose, Glc);
- 青蟹肌醇(seyllo-inositol, seyllo-Ins);
- 肌醇(myo-inositol, myo-Ins, MI);
- 谷氨酸(glutamine, Gln);
- 苯丙氨酸(alanine, Ala);

乳酸(lactate, Lac);
γ-氨基丁酸(-amino butyrate, GABA);
乙酸脂(acetate, Ac);
甘氨酸(glycine, Gly)。

正常人大脑的¹H MRS 有三条最明显的谱线,它们是 NAA-CH₃, PCr/Cr-N(CH₃)和 Cho-N(CH₃)甲基质子共振峰。

化学位移 $\delta=2.01$ 的峰最强,为 NAA-CH₃,它是正常大脑组织的标志。虽然有些资料提出其它种类细胞也含有 NAA,但普遍认为 NAA 只存在于神经元中,将它视为神经元存活性的标志。神经元受损伤的疾病 NAA 均降低。不过,这条谱线中有时还含有 NAAG(脑白质中)和其它 N-乙酰基团的贡献^[54]。NAA 的天冬氨酰(aspartyl)基团其它谱线的化学位移为 $\delta=2.48, 2.60$ 和 2.64 。

PCr/Cr 的 N(CH₃)基团¹H 共振线 $\delta=3.03$,该峰也可能包含 GABA、赖氨酸(lysine)和谷胱甘肽(glutathione)的成分。Cr 的另一条谱线 $\delta=3.94$ 。PCr 是细胞内代谢能量的提供者。肌酸激活醇(CK)催化 PCr 和 Cr 之间的转化,维持能量系统的平衡^[55]。在低代谢肿瘤中 Cr 增加,而过高代谢肿瘤中 Cr 含量降低^[56]。

Cho-N(CH₃)基团¹H 共振线 $\delta=3.2$,它也可能包含其它磷脂代谢物和组成细胞膜的物质的贡献。实验上观察到 Cho 信号增加可能反映细胞膜和泡沫细胞结构增加^[57]。因此,可以通过 Cho 信号的变化观察疾病及治疗效果^[58]。

通常,正常脑内观测不到 Lac 信号。Lac 信号的出现表明糖酵解增多或者其它代谢物慢慢集聚。肌肉运动、局部缺氧或缺血都会使乳酸浓度迅速升高,因此,用¹H MRS 测定组织 Lac 浓度将是一种重要的临床应用手段。 $\delta=1.3$ 处双线为 Lac-CH₃ 基团,它与脂肪酸-(CH₂)_n-基团信号非常接近,用谱编辑方法可将两者区分。Lac 的另一条共振峰位于 $\delta=4.1$ 处,靠近水峰,易受水抑制方法的影响。

为使¹H MRS 应用研究结果有可比性,一般采用两种代谢物谱峰强度(或面积)比值表示代谢物的含量,例如 NAA/Cho, NAA/Cr 等。再将疾病与正常情况下的比值进行对照比较,研究其变化。大量研究报道表明,不同研究小组所测结果基本一致。

5.3.1.1 脑肿瘤

Kugel 等人对不同类型脑肿瘤进行了研究^[59],发现所有肿瘤组织的肌酸与含胆碱化合物含量比(Cr/Cho)和 N-乙酰天门冬氨酸与含胆碱化合物之比(NAA/Cho)均明显小于健康组织的值。不同类型的肿瘤有明显差异和特点(图 5.11)。脑膜瘤谱中可能出现 Ala 峰,转移瘤出现相当大的脂质信号。胶质瘤的 NAA/Cho 和 Cr/Cho 比正常组织小,但大于脑膜瘤的值。有些胶质瘤中出现大的 Lac 峰,但峰的强弱与肿瘤的良性、恶性无明显关系。10 例神经胶质瘤的谱形各不相同, NAA/Cho, Cr/Cho 也不一样,而且与其它类型肿瘤无相关性。他们认为根据 NAA/Cho 和 Cr/Cho 值不能明确区分肿瘤的恶性病变程度,但可根据¹H MRS 谱的特征区别肿瘤的不同类型。

CSI 研究脑胶质瘤^[60]发现 Cho 在肿瘤中一些部位增加,而在另一些部位减小。有的病人显示出 NAA 的浓度在肿瘤的某一部分极大降低,而在另一部分变化不大。所有病人都发现存在不同程度的 Lac。CSI 观测到 Lac 浓度增加与 PET 中对葡萄糖吸收增加一致。这些结果说明¹H MRS 能描述肿瘤代谢的不均匀性,有可能成为更详细探查肿瘤代谢的新方法。另外的研

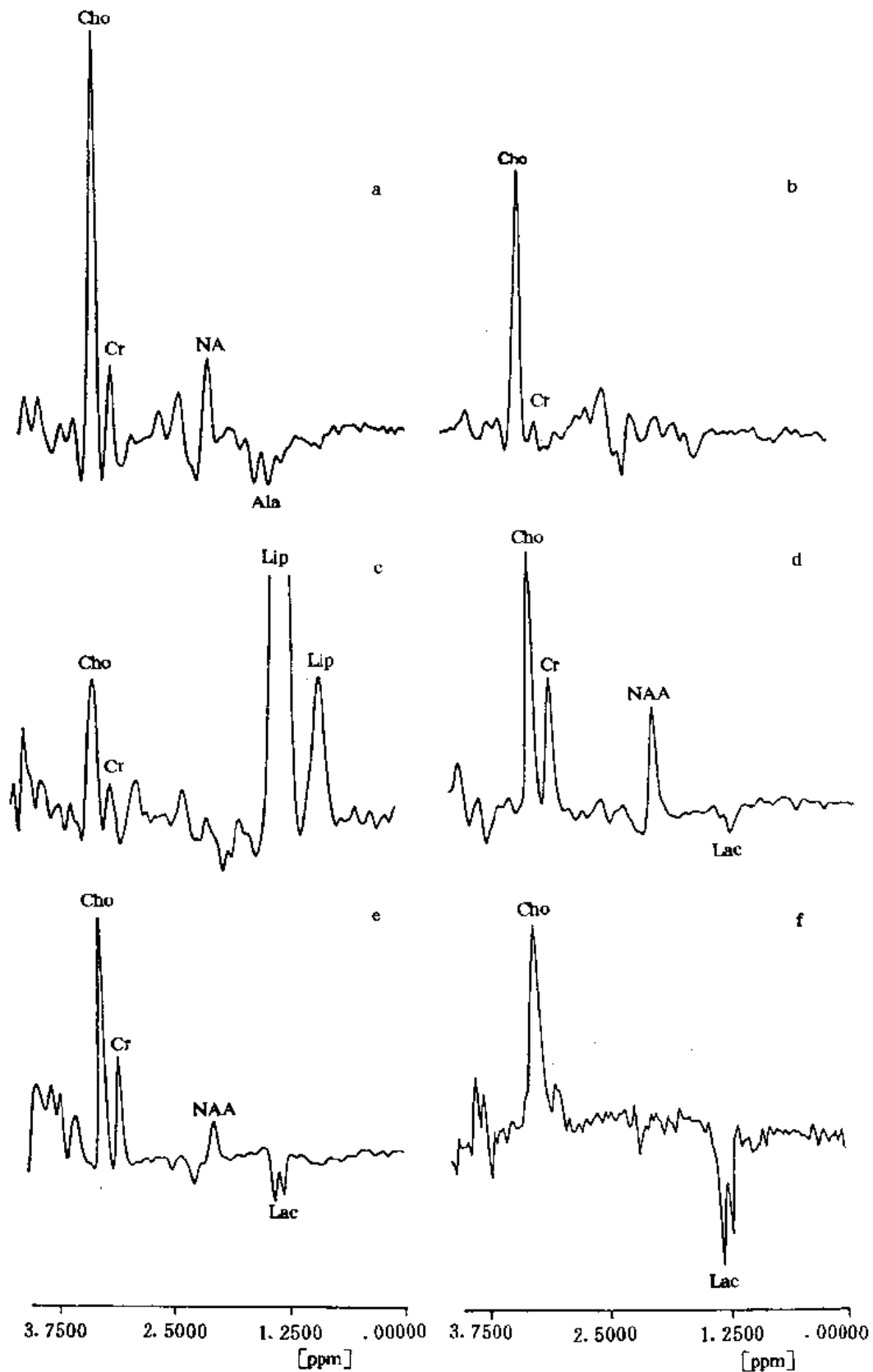


图 5.11 不同类型脑瘤 ^1H MRS(引自文献[59]): a. 内皮脑膜瘤, 出现 Ala 峰; b. 纤维质脑膜瘤, NAA 信号消失; c. 结肠癌转移瘤, NAA 消失, 出现大的脂信号; d. II 级星形胶质细胞瘤, NAA 降低, 出现 Lac; e. II 级星形胶质细胞瘤, NAA 减少, Lac 出现; f. II 级星形胶质瘤切除复发肿瘤, NAA 消失, 出现大的 Lac

究^[61]发现脑胶质瘤中 Lac 的增高和葡萄糖代谢率的增高成正比,但葡萄糖代谢率增高区并不是 Lac 增高区,Lac 倾向存在于坏死、囊变区和侧脑室附近。Fulham 等人研究^[58]发现,肿瘤中和放射治疗硬斑中 NAA 减少,肿瘤边缘区变化不太明显。大多数硬质瘤中 Cho 增加,恶性胶质瘤的归一化 Cho 值(病灶区与健康组织 Cho 之比值)明显高于良性胶质瘤,高度恶性胶质瘤中 Lac 增多更明显。治疗后 Cho 值降低。他们认为 Cho 和 Lac 的变化虽然不能作为区分良、恶性的指标,但¹H CSI 能够探测恶性肿瘤的变性和对治疗的反应。

新近报道^[62]用¹H MRS 研究脑脓肿和脑肿瘤,发现脑脓肿病人有许多条共振峰,Lac, Ala, Ac, 缬氨酸(valine), 白氨酸(leucine), 琥珀酸盐(succinate)以及一些不能识别的代谢物。而脑肿瘤病人只有 Lac 信号。因此,利用¹H MRS 很容易区别脑脓肿和坏死或者囊肿肿瘤。

美国六个医疗磁共振中心联合对乳房癌、黑色素瘤、肺癌等转移性脑瘤进行了定域¹H MRS 研究^[63]。结果表明,不同原发瘤的脑转移瘤之间 Cho, Cr 与 NAA 的信号面积或强度比没有明显区别,但转移瘤的 NAA/Cho 值均在 0.00 至 1.17 之间,明显小于对照值。他们认为虽然不能用¹H MRS 区分原发瘤,但是可在临床上用来区分转移肿瘤与单独脑异常,现有的 MRI 方法很难进行这种诊断。

5.3.1.2 脑血管梗塞疾病

中风是最普遍的成人神经疾病,并且是发达国家成人死亡的主要原因之一。脑缺血的早期诊断对恰当的进行治疗非常重要,时间的延误可能导致不可恢复的神经功能损伤,因此人们广为重视脑血管梗塞疾病的研究。由于梗塞区内水的改变更为敏感,因此 MRI 可能比 CT 更早地探测到病灶区,¹H MRS 还能发现梗塞引起的代谢物的变化。Bruhn 等人^[64]发现急性脑梗塞的梗塞区中央 NAA 完全消失,梗塞边缘区有一定的 NAA 存在,Cho 和 Cr 共振信号减小,Lac 增加(图 5.12)。Duijn 等人^[65]用 2D CSI 研究脑梗塞疾病,结果显示梗塞区 NAA, Cr 和 Cho 与

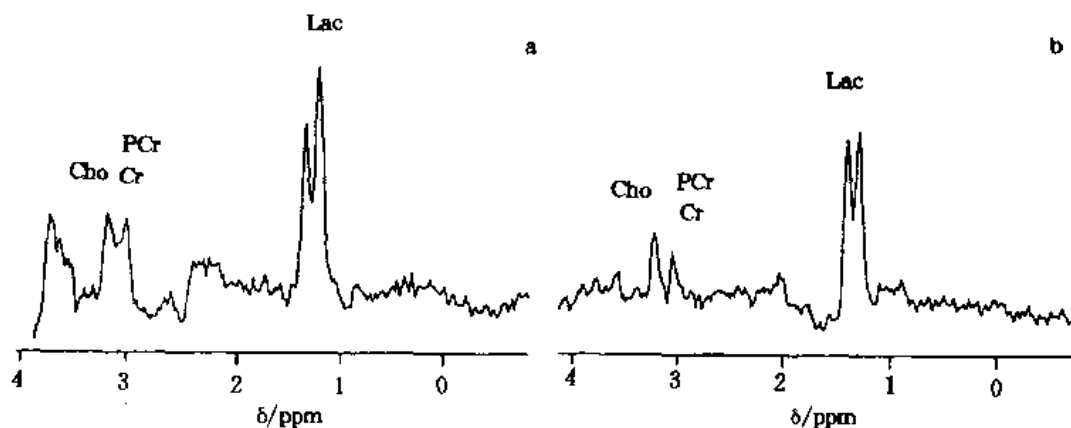


图 5.12 急性中风病人 4 天后脑梗塞区¹H MRS(引自文献[64])

使用 STEAM 脉冲序列 a. TE=50ms;b. TE=270ms,与正常组织比较,NAA 消失,出现大的 Lac 信号。PCr/Cr 及 Cho 信号分别减小 5 倍和 3 倍

对照区比分别减少 69%~85%,52%~74%和 42%~66%,这可能主要是由于梗塞区细胞密度减少所致。谱图显示不仅梗塞区组织内存在大量 Lac,而且在侧脑室也有 Lac 存在。他们认为 Lac 升高说明缺血或其它因素引起厌氧糖酵解增加。¹H MRS 和解剖对照研究^[66]发现在 NAA 减少和 Lac 增加区域内神经元数目很少,而脑泡沫巨噬细胞成片分布。他们认为泡沫巨

噬细胞在发病后三天开始并可持续数月之久。Lac 增多可能与这种细胞有关。

5.3.1.3 多发性脑硬化

Hecke 等人^[67]用受激回波和水抑制技术,并使选择的 VOI 内尽可能包含更多的硬斑,所得大脑¹H 局域谱与健康对照组比较,发现病人的 NAA/Cho 和 NAA/Cr 明显降低,但与 VOI 内硬斑多少没有相关性,均为正常人的 0.78 倍,说明病人的 NAA 减少(图 5.13)。研究结果还表明代谢物的改变与脑内硬斑密度以及病程的进展没有明显关系。Arnold 等人的研究也得到了类似结果^[68]。

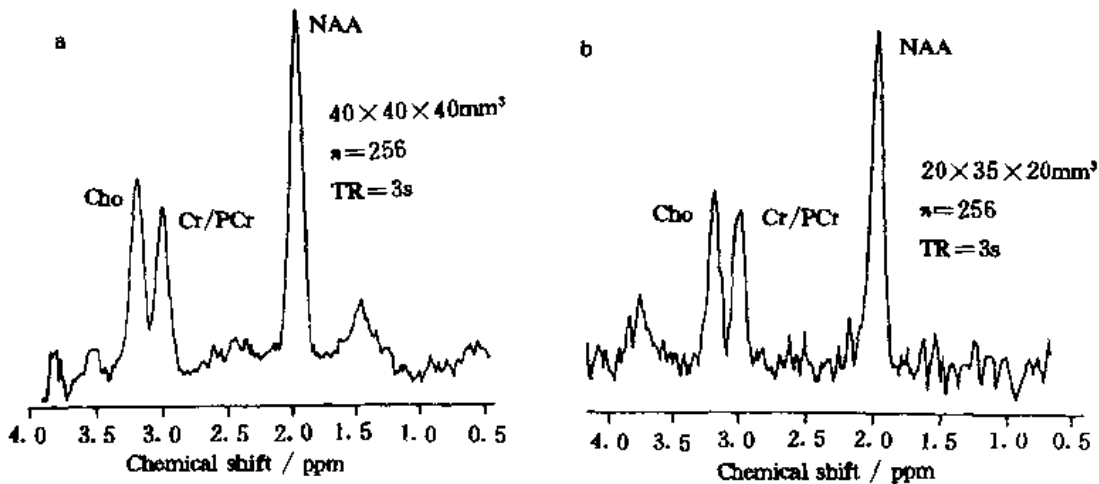


图 5.13 多发性脑硬化病人脑¹H MRS(引自文献[67])

a. VOI 内含少量硬斑;b. VOI 内含较多硬斑

NAA/Cho 和 NAA/Cr 均约为正常值的 0.78 倍

5.3.1.4 癫痫病

癫痫病人大脑的单体元、多体元及 CSI ¹H MRS 研究说明,MRS 方法在确定大脑病灶区的临床应用上有巨大潜力。颞叶癫痫病人海马病灶区¹H MRS 的 NAA/Cho 值明显低于健康人及无病变的同侧和另侧区的值,有时伴有 Lac 出现(图 5.14)。大量的临床研究^[69~76]得到了健康人 NAA/Cho 的统计值和 Cr,Cho 的含量,健康人大脑 Cr,Cho 含量基本相等。根据病人 NAA/Cho 值的变化以及 Lac 等特征,可精确无疑地确定引起癫痫的大脑病灶区,指导外科手术,监视治疗效果,并可在癫痫病尚未发作期间进行探测和诊断。该方法比脑电图及其它方法有更大的优越性,可能发展成为常规临床诊断手段。现已在美国一些大医院开始临床应用。

5.3.1.5 AIDS 免疫缺陷综合症

Menon 等人^[77]在 AIDS 病人 MRI 似乎正常的脑区检测到 NAA/Cho 和 NAA/Cr 比值减小,说明该处神经元已受损伤。Jervik 等人^[78]发现 87% 的人类免疫缺陷病毒[HIV]阳性反应者的¹H MRS 明显异常,也表明¹H MRS 是探测早期病理变化更灵敏的方法。Laubenberger 等人用短回波时间测量 HIV 阳性及 ADC(AIDS dementia complex)病人¹H MRS^[79],发现 ADC 病人 NAA/Cr 减少(白质区-31.8%;灰质区-22.3%),MI/Cr 增加(白质区+42.5%;灰质区+51.8%),Cho/Cr 也增加(白质区+20.6%,灰质区+51.7%)。HIV 阳性病人的 NAA/Cr 和 MI/Cr 略有减小,而 Cho/Cr 不变。他们认为 ADC 病人有同样的病理代谢特征。短自旋回波¹H MRS 方法有助于发现临床无明显症状的早期病人。对进行性和稳定性脑疾病 AIDS 病

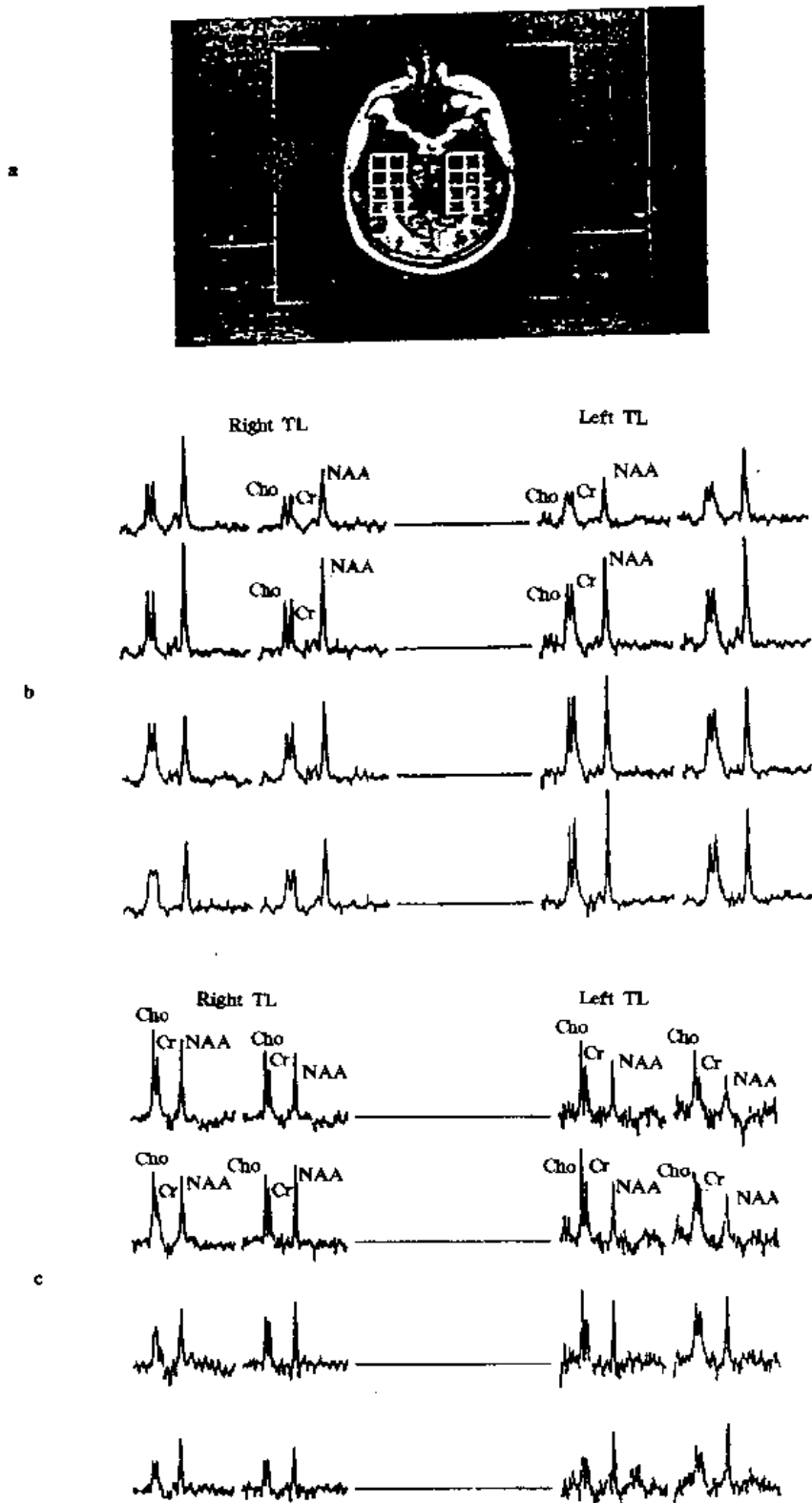


图 5.14 颞叶癫痫病人大脑双侧海马区¹H CSI 谱(引自文献[69])
 a. MRI 及 4×4 体元定位图; b. 正常人¹H 谱, NAA/Cr, NAA/Cho 均大于 1.3;
 c. 癫痫病人¹H 谱, 病变区 NAA/Cho, NAA/Cr 均小于 1.1

儿童的研究表明,有病儿童的 NAA/Cr 比值低于同年龄健康儿童,特别是进行性脑疾病儿童¹H MRS 的变化似乎比 MRI 和免疫试验更灵敏。没有脑病的 AIDS 病儿的 NAA/Cr 值正常,但 Cho/Cr 值比同年龄对照组要低^[80]。这些初步研究结果表明,¹H MRS 比 MRI 能更灵敏地诊断 AIDS 脑疾病,它可能成为探测中枢神经系统(CNS)受 HIV 感染的有效方法。

5.3.1.6 帕金森氏(PD)疾病

Loma Linda 大学医疗中心等四单位综合分析了 90 例 31~83 岁原发性帕金森氏病人的实验数据^[81],未发现病人的 NAA/Cho 平均值与年龄相当的对照组有明显差别。但仅对其中 50~70 岁年龄段的病人的数据进行分析,发现病人纹状体 NAA/Cho 平均值减小,他们认为这可能是 PD 病人纹状体中神经元细胞死亡的象征(图 5.15)。经 Levodope/Carbidopa 药物治

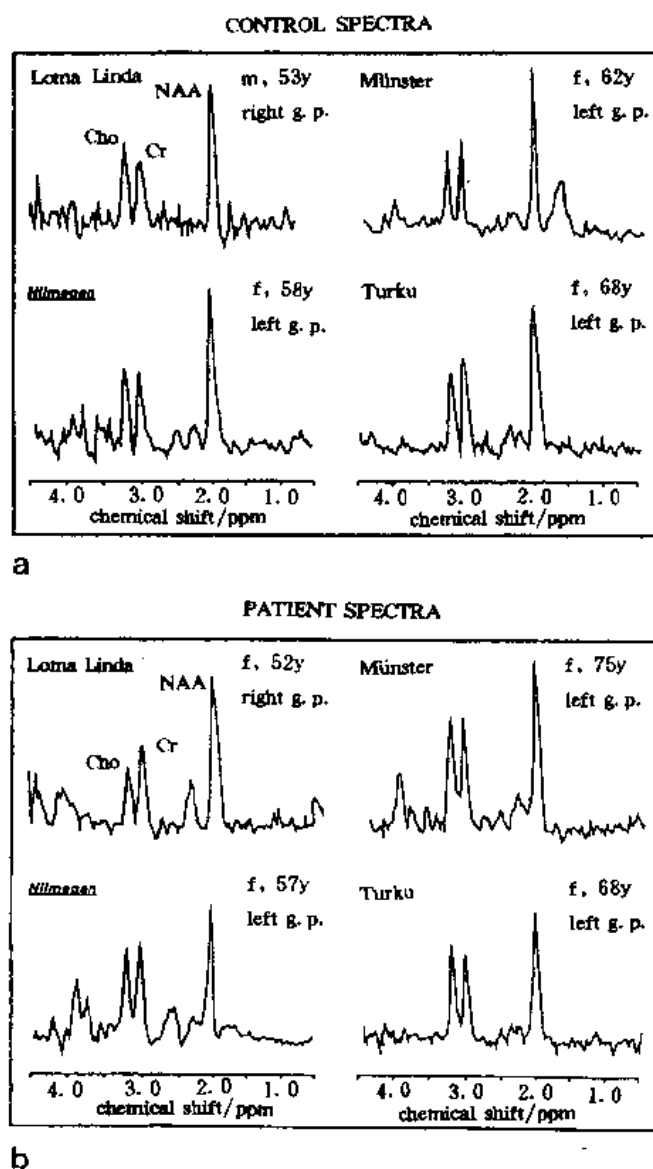


图 5.15 帕金森氏疾病和健康大脑纹状体¹H MRS(引自文献[81])
a. 年龄与疾病组相对应的健康组¹H 谱;b. 帕金森病人大脑纹状体¹H 谱

疗与未经治疗的病人的测试结果也有明显差异(表 5. 2)。如 NAA 的恢复可以作为神经元功能的标志,那么这一结果可在临床上用来监视药物治疗效果。

表 5. 2 经药物治疗与未经治疗的 PD 病人代谢物比值测试结果

	未 治 疗		P	治 疗		P
	病人 (n=27)	对照组 (n=96)		病人 (n=91)	对照组 (n=89)	
NAA/Cho	1.60±0.33	1.83±0.62	0.012	1.80±0.48	1.81±0.62	0.901
NAA/Cr	1.59±0.40	1.69±0.53	0.360	1.67±0.46	1.67±0.52	0.924
Cho/Cr	1.01±0.19	0.98±0.26	0.535	0.95±0.18	0.97±0.26	0.556

5. 3. 1. 7 丙酮酸脱氢酶缺乏症

病儿大脑¹H MRS 中发现 Lac 浓度增加,脑脊液(CSF)取样检查证实有高浓度乳酸存在。当注射 Dichloroacetate 治疗后,¹H MRS 中 Lac 含量减少,CSF 检查也证实减少。但停止用药后,Lac 增加,病症重新出现。再用药直到症状完全消失,Lac 也恢复到正常水平(图 5. 16)。¹H MRS 为鉴别婴幼儿代谢紊乱和评价疾病治疗效果提供了有用的信息^[82]。

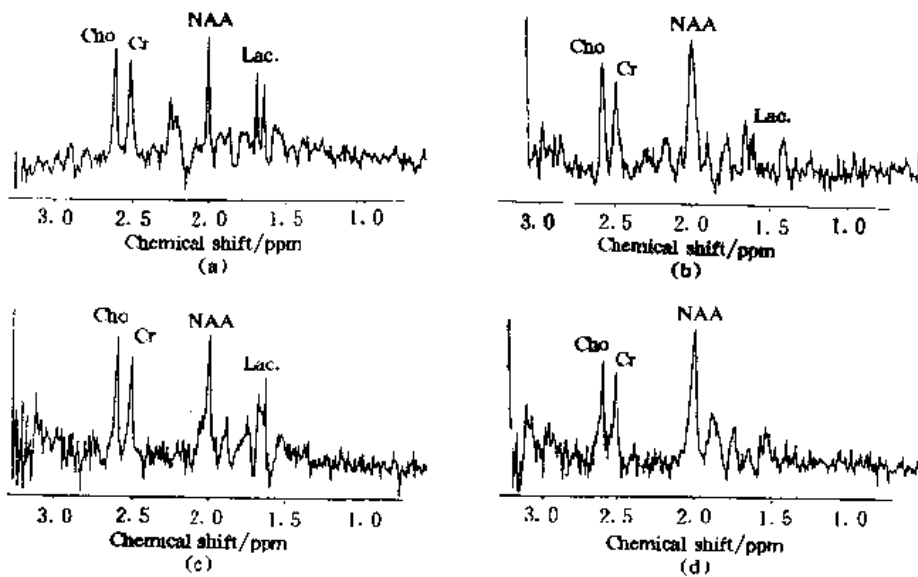


图 5. 16 丙酮酸脱氢酶缺乏症药物治疗前后大脑¹H MRS(引自文献[82])
 (a) 治疗前,Lac 信号显著;(b) 第一次用药(dichloroacetate,DCA)治疗期间,Lac 减小;(c) 停止用药后,Lac 回升,出现临床症状;(d) 第二次 DAC 药物治疗,Lac 不明显,临床症状消失

除上述进展外,糖尿病^[83],Alzheimer 疾病^[84,85],Huntington^[86],Wilson^[87],Leigh 综合征,脑淀粉样变性、脑坏死及中枢神经系统损伤等多种疾病的¹H MRS 研究也取得了大量结果。

已有的研究结果证明,¹H MRS 所提供的脑代谢物病理、生化变化的详细信息,对疾病的诊断和治疗具有重要意义。但这些临床研究尚属初步,严格的定量分析还很少,距临床应用仍有较大距离。

5.3.2 ^{31}P MRS

含磷化合物与机体的能量代谢密切相关, ^{31}P MRS 是无损伤测量正常和病理状态下的能量代谢物含量及变化的一种精确方法。 ^{31}P 谱不受水信号干扰,因此很早就用在活体研究中。 ^{31}P NMR 灵敏度较低,为了提高 SNR,只好选择大的 VOI 或进行多次累加。VOI 大,空间分辨率差,很难显示出大肿瘤组织内的不均匀性,也很难得到较小肿瘤组织的纯肿瘤组织代谢物谱图。累加使测量时间加长,谱容易受到运动干扰。 ^{31}P MRS 测量通常使用表面线圈,临床使用受到线圈安放和定位条件等限制^[88]。近几年发展了许多新的活体局域谱定位方法和多个线圈组合使用技术,使 ^{31}P MRS 除了活体代谢的基础研究外也有了临床应用研究。活体 ^{31}P MRS 已能观测到七种代谢物的共振信号(图 5.17)。

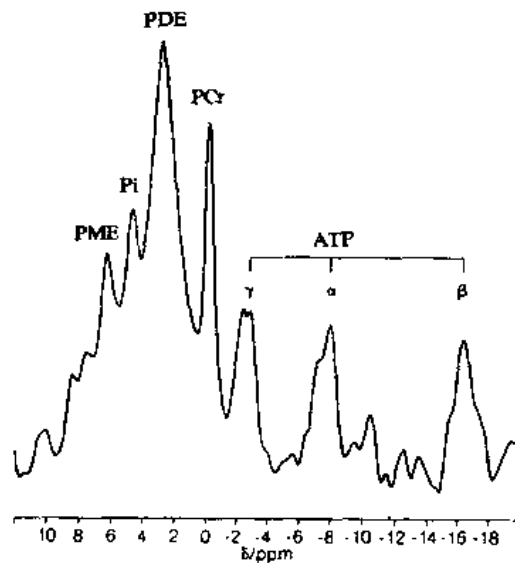


图 5.17 正常脑组织 ^{31}P MRS(引自文献[99])

磷酸肌酸(phosphocreatine, PCr),是一种高能量存储物。由于它的化学位移值不受局部环境影响,因此常作为化学位移参考物,定为 $\delta=0$ 。

无机磷酸盐(inorganic phosphate, Pi)谱是一条窄线,它的化学位移受局部环境酸度影响,因而可用 Pi 峰化学位移值计算组织细胞内的 pH 值^[89]和用来研究穿过肿瘤细胞膜的 pH 值的变化^[90]。

二磷酸腺苷(adenosine 5'-diphosphate)和三磷酸腺苷(α, β, γ phosphates of adenosine 5'-triphosphate, α, β, γ -ATP)是新陈代谢作用的主要能量调节物。ATP 水解成 ADP 和 Pi,释放出能量。肌酸激酶与酶(CK)分解 PCr,为 ATP 再合成提供能源。 α, β, γ -ATP 的 δ 值分别为: $-7.6, -16.3$ 和 -2.6 。

磷酸单酯(phosphomonoester, PME), $\delta=6.8$,它是磷脂细胞膜原始物、腺苷酸(AMP)和糖酵解作用的中间产物的贡献。

磷酸二酯(phosphodiester, PDE), $\delta=2.9$,是磷脂细胞膜降解产物和内质网的成分。

另外,在 ^{31}P MRS 谱中还可看见二磷酸二酯(diphosphodiester, DPDE)和尿苷二磷酸葡萄

糖(uridine diphosphoglucose,UDPG)的共振峰,化学位移分别为-8.1和-9.6。

PCr, Pi 和 ATP 共振峰的绝对或相对值能正确描述缺氧、缺血病理过程,预示器官分离移植体的存活性。

5.3.2.1 脑疾病

急、慢性脑中风病人³¹P MRS 研究显示缺血和由此引起的缺氧导致 PCr 降低,并在 MRI 图像出现明显变化之前就能探测到这些代谢物含量的改变。急性期 PCr/Pi 值减小,并有细胞酸中毒出现^[91]。持续的脑缺血导致不可逆转的细胞损伤和神经元死亡。慢性中风病人³¹P MRS 谱中磷信号的减小与梗塞区存活细胞数量的减少一致。中风病人脑细胞的 pH 值随发病时间而改变,从早期酸中毒发展到亚急性碱中毒,这种变化的机理目前尚不清楚^[92]。另一研究中也观察到相同现象,并且当细胞出现酸中毒时, Pi 相对强度明显升高, ATP 信号降低。缺血脑的 pH 值与 PCr 强度正相关,而与 Pi 反相关,但 pH 值和磷酸能量代谢物都与中风初始时的严重程度没有明显相关性^[93]。脑溢血病人出血后不同时间³¹P MRS 研究^[94]发现,细胞酸中毒病人的 pH 值多数恢复到正常值,并与临床症状改善同步。因此,可认为酸中毒期是急性中风的有效治疗期。³¹P MRS 还可用于监视治疗效果。

脑肿瘤³¹P MRS 研究^[95-98]显示出不同类型肿瘤的磷代谢物变化各不相同,其典型特征是 PCr 降低, PME 和 PDE 升高。PME 和 PDE 水平的改变反映细胞合成、分解代谢或代谢循环速率不相同。大多数高变质程度肿瘤 PCr/Pi 降低,说明在肿瘤快速生长过程中需要更多的 ATP。肿瘤的 pH 值呈碱性。有些研究者希望³¹P 谱反映的生物能状态可用来表征肿瘤的类型。另一种观点认为这些代谢状态的测量更可能提供一个特定肿瘤具体位置生理状态的表征,并利用该肿瘤在特定发展阶段的活性和氧化状态作为选择治疗方法的依据。脑膜瘤病人³¹P 2D CSI 测检结果^[2]说明肿瘤组织的 PDE 强度降低, PCr 减小(图 5.18)。

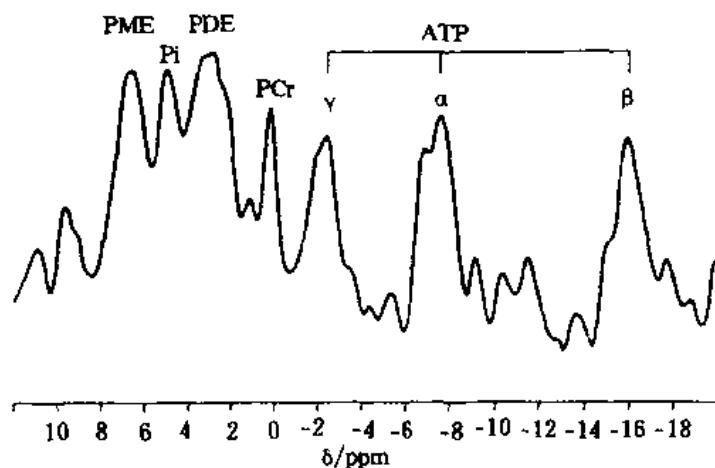


图 5.18 脑膜瘤病人³¹P 2D CSI 中肿瘤区域的谱(引自文献[2])

Alzheimer 氏疾病^[99],多发性脑硬化^[100,101]的³¹P MRS 也都显示出脑能量代谢作用的不同变化。

婴儿、儿童和成人脑的³¹P 谱明显不同,通过对儿童及成人脑³¹P 谱的研究^[102],统计出³¹P,¹H 代谢物在儿童大脑发育中的变化规律。例如 PCr/Pi 随着年龄增长而升高,而 PME/

PDE 反而下降。 ^{31}P MRS 已应用于新生儿脑损伤的临床应用研究。分娩窒息的新生儿,出生第一天的谱通常是正常的,随后 PCr/Pi 逐渐下降,有些患儿 NTP (nucleotide triphosphate)/Ptot 也下降,并在第二到第四天里下降到最低值。PCr/Pi 和 NTP/Ptot 下降的程度与长期神经发育损伤或死亡的迹象密切相关。由于脑外伤使氧化磷酸化不足,缺氧-缺血损伤导致细胞内 pH 值升高。PCr/Pi 的减小与神经发育损伤程度成正比,PCr/Pi 减小使婴儿第一年里头部发育缓慢。损伤严重时,几乎探测不到 PCr 和 ATP,婴儿出生不到一个月就死亡。 ^{31}P 代谢物浓度的这些变化,最后会导致“继发性”大脑能力衰减(假设在分娩期或分娩前曾有短时间的“原发性”脑能力衰减)。缺血损伤造成“继发性”脑能力衰减的机理尚不清楚,神经递质例如谷氨酸盐中毒的影响可能是部分原因^[103]。 ^{31}P MRS 可用来预测新生儿脑损伤程度及监测治疗效果。

5.3.2.2 肌肉 ^{31}P MRS

骨骼肌是 ^{31}P MRS 最早研究的组织。健康的小腿肌肉在强迫运动和松弛状态下的 ^{31}P 谱有 PCr, Pi, PDE 和 α, β, γ -ATP 等谱峰(图 5.19)。肌肉运动时 PCr 分解为 P 和 Cr,运动期间和运动后的 PCr 和 Pi 随时间而变化,PCr 分解和重新合成速率可以用来鉴别肌肉的健康状况。

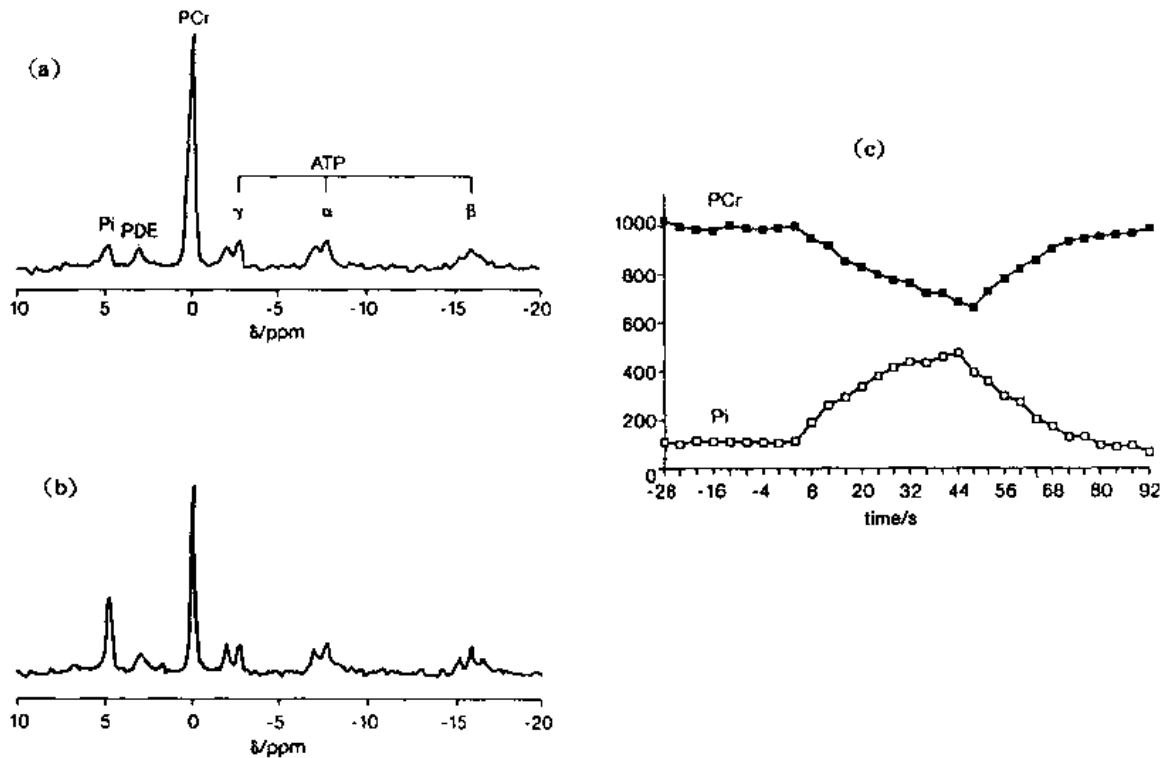


图 5.19 健康小腿肌肉松弛与运动状态下 ^{31}P MRS(引自文献[2])
a. 松弛状态;b. 30 秒运动后;c. PCr 和 Pi 信号积分值与时间关系曲线

为了探索从锻炼和恢复期简单的 ^{31}P MRS 中能得到怎样的能量代谢信息,Kemp 等人对在动态局部缺血和不同能量消耗情况下有氧锻炼及恢复期间屈肌的 ^{31}P MRS(图 5.20)进行研究,估算出局部缺血锻炼时总的 ATP 合成速率和有氧锻炼期间 ATP 合成速率,由其差值估计氧化 ATP 合成。他们的结论是锻炼初期氧化 ATP 合成很少,锻炼结束时增加到锻炼初期

PCr 合成的速率^[104]。

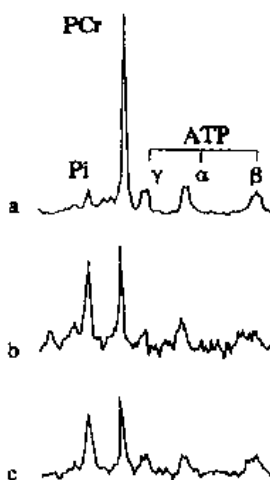


图 5.20 健康屈肌锻炼期³¹P MRS(引自文献[104])

a. 休息状态;b. 缺血锻炼;c. 有氧锻炼

氧化磷酸化异常的线粒体肌病的特征是静止状态 PCr 浓度降低,运动时 PCr/Pi 迅速下降^[106],因此运动能力降低。运动后 PCr 重新合成能力减弱,需要一个较长的时间才能使 PCr 恢复到静止状态的水平。运动时常常观察到细胞酸中毒现象。此外,由于在糖酵解过程中缺乏特殊的酶将阻碍乳酸的生成,因此与正常肌肉组织不同,疾病组织的 pH 值不随厌氧运动而降低。Martin 等人对各种肌肉病理学进行了详细论述^[106]。

5.3.2.3 心脏³¹P MRS

图 5.21 和图 5.22 为正常心机的 2D 和 3D CSI ³¹P MRS^[2]。由于使用 NOE 增强和¹H 去耦技术,使谱的 SNR 和分辨率大大提高。谱中 DPG 分裂成双线(δ 分别为 5.25 和 6.25)。双线右肩小峰为 Pi,该峰的增加预示有某种心脏疾病。心脏研究主要困难是心肌信号容易受胸腔壁和通过心室的血液信号的污染。胸腔壁 PCr 信号约为心机的 4 倍,血液通常有 ATP, PDE 和 DPG 共振信号。这些信号往往掩盖了 Pi 和 PME,使 PCr/Pi 和 pH 值无法测量^[107],定域谱技术和修正剩余血液信号等方法可以减小来自胸腔壁和血液的污染。研究心脏时常用 PCr/ATP 比值作生物能存储的标志。人和动物研究的结果有可比性^[108]。正常人运动时,这个比值保持不变。正常心机的 pH 值为 7.15 ± 0.03 ^[109]。

心肌³¹P MRS 异常主要反映了心肌缺血状态。冠状动脉狭窄病人在 hand grip 运动中 PCr/ATP 明显减小^[110],左心室肥大和扩张性心肌病人的 PCr/ATP 值也减小^[111]。在陈旧性无 Q 波心肌梗塞病人梗塞心机的³¹P MRS 谱中发现 PCr 和 ATP 均降低,而陈旧性有 Q 波心肌梗塞的梗塞区只有 PCr 降低^[112]。由此可见,可用高能磷酸化物的变化评价心机的存活状况。

³¹P MRS 研究心脏移植的排异性以及抗排异治疗也有报道^[113~117]。动物模型的研究发现

了移植早期 PCr/ATP 和 PCr/Pi 比值减小^[115],但人体研究中尚未发现 PCr/ATP 减少与活体组织检查标准之间的相关性^[117]。

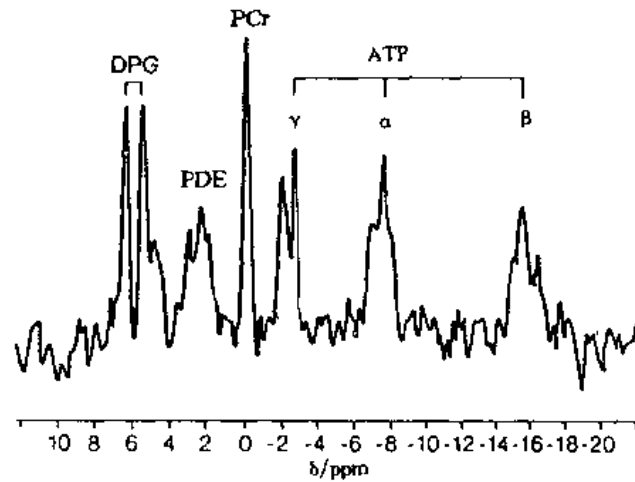


图 5.21 ³¹P 2D CSI 得到健康心肌谱
使用 NOE 增强和 ¹H 去耦(引自文献[2])

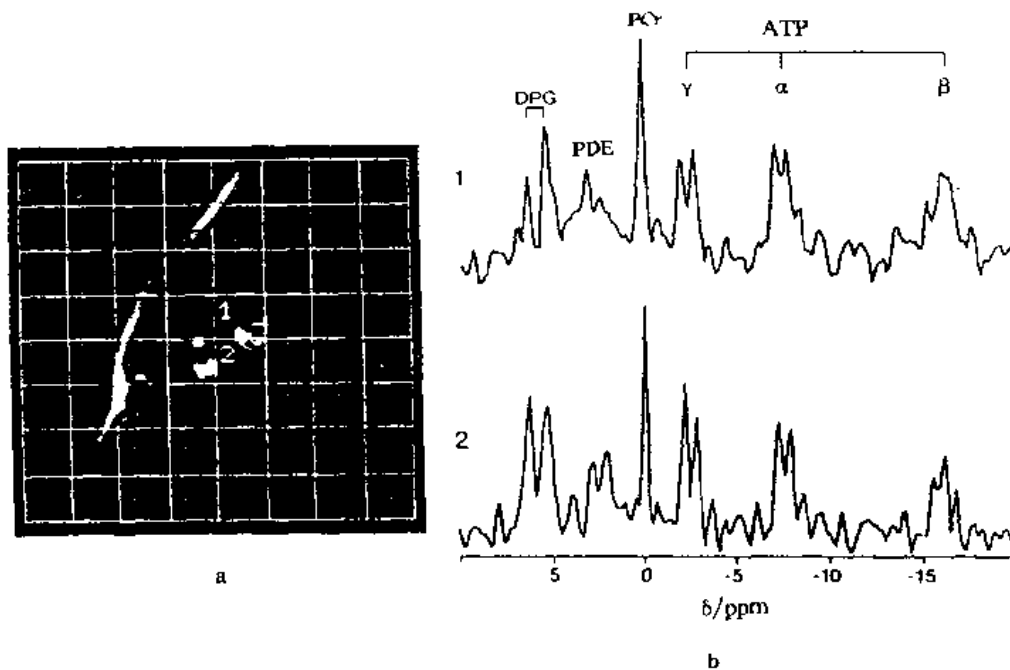


图 5.22 3D CSI 心肌不同部的³¹P 谱(引自文献[2])

5.3.2.4 肝脏³¹P MRS

由于肝细胞不含 PCr,因此肝³¹P 谱容易识别,定域的质量可直接由³¹P 谱判断。图 5.23 是肝的 2D CSI ³¹P 谱中的一张谱^[98]。¹H 去耦使 PDE 分裂为二重峰, GPC (glycerophosphocholine)和 GPE(glycerophosphoethanolamine)^[118],其它谱线是 α, β, γ -ATP, PME 和 Pi。大量肝脏 MRS 的临床和生化应用研究说明, MRS 可以作为一种肝功能的直接测量手段。

肝疾病的研究主要是观察反映肝磷脂和糖类代谢变化 PME/ATP 和 PDE/ATP 比值的

改变。通常 PME/ATP 升高, Pi/ATP 基本上不变。在疾病状态下(例如酒精中毒引起肝疾病,肝硬化、肝肿瘤等)谱的变化以及果糖、丙氨酸、酒精微灌后代谢作用的动态变化是临床关心的问题,这些研究已有专题报告论述^[119]。

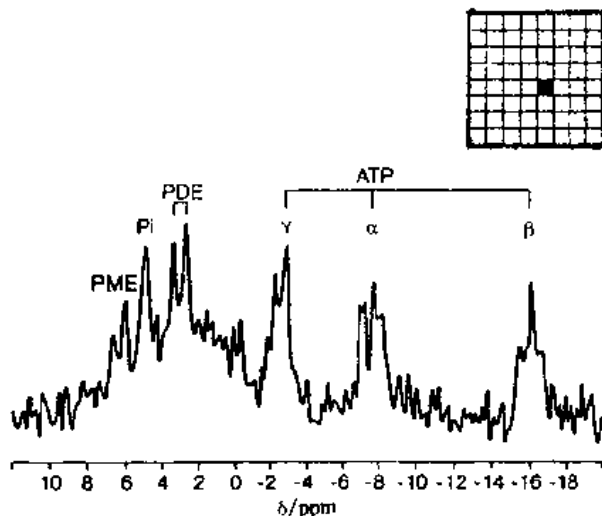


图 5.23 ³¹P 2D CSI 正常肝脏³¹P 谱(引自文献[99])
NOE 增强¹H 去耦改善 SNR 和分辨率,肝³¹P 无 PCr 峰

测量组织行为的改变可用来监视肝癌的治疗效果,经成功治疗后病区的 PME/Pi 和 PME/ATP 比降低。

5.3.2.5 肾³¹P MRS

肾各部位的功能和代谢有很大的区域性差别,皮层与氧化磷酸化作用有关,而内髓质更依赖于糖酵解作用。由于肾的解剖位置,并且随呼吸而移动,实验比较困难,仔细操作才能得到好的结果。正常肾³¹P MRS 谱的 PCr 信号不大,PME 信号比肝脏的肌肉中信号强。资料表明³¹P MRS 适合于移植肾的研究,用来估价移植前在生理保护液体中分离体的存活性及研究移植肾的排异性^[120,121]。肾中 PCr 很少,所以选用其它代谢物作标志。ATP 很快分解为 ADP 和 Pi,如果有足够的 AMP,就能再合成 ATP。单磷酸腺苷谱线位于 PME 区域,因此 PME/Pi 的比值可作为存活性的标志,PME/Pi 比值与手术后的肾脏功能有很好的相关性。

除研究人体各器官与肌肉³¹P MRS 外,最近 Bohning 等人^[122]研究了人体皮肤的活体³¹P MRS,发现 PCr/ATP 比较低,与 PCr 比较,PME, Pi 和 PDE 含量较高,与肌肉 pH 值比更趋碱性。

5.3.3 ²³Na MRS

²³Na 元素天然丰度为 100%,在生物体系中含量较高,NMR 灵敏度仅次于¹H,因此活体²³Na 信号比较强。²³Na 谱线很简单,核自旋纵向弛豫时间 T_1 很短,所以实验上很容易实现。

正常状态下,人体中的所有²³Na 离子(Na^+)只有一个共振频率,只有一条谱线。细胞内、外的 Na^+ 浓度不相同,但无法区分。利用顺磁位移试剂可使细胞内、外的 Na^+ 有不同的化学位移,²³Na MRS 显示两条谱线,它们的面积分别表示细胞内和细胞外²³Na⁺ 的浓度(图 5.24)。利用这一特性可研究细胞膜迁移动力学钠浓度的分布^[123,124]。细胞内²³Na⁺ 的浓度和在细胞膜中的梯度分布是许多生理过程的重要参数,因此²³Na MRS 为研究这些过程提供一种无损检测

量和监视手段。

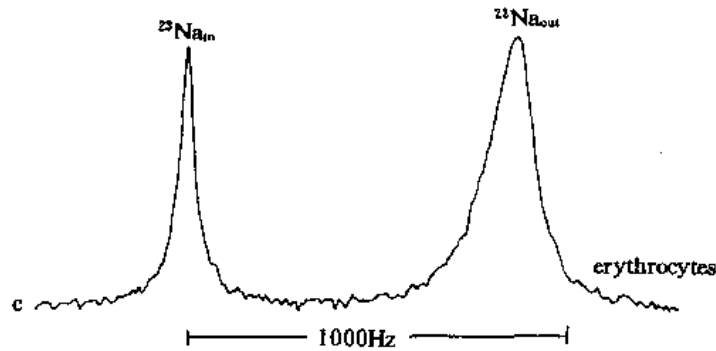


图 5.24 使用顺磁位移试剂使²³Na 细胞内、外谱分离，谱峰积分面积分别对应细胞内外离子数(引自文献[123])

多量子滤波技术也是研究细胞内²³Na⁺的重要方法,Reddy 研究了人体关节软骨²³Na 活体多量子谱,显示了²³Na MRS 在检测骨关节炎软骨的早期病变中有相当大的应用潜力^[125]。

5.3.4 ¹³C MRS

高分辨液体、固体¹³C NMR 已是有机化学、材料科学、生物学等领域分子结构和动力学的重要研究手段。但¹³C 天然丰度极低(1.1%),检测活体¹³C 的 NMR 信号非常困难,可通过给药物或者葡萄糖将富集化合物或者¹³C 标记化合物引入人体内,用¹³C MRS 跟踪观测这些化合物及代谢过程,得到有用信息。一种提高¹³C 探测灵敏度的间接检测方法,质子检测碳编辑谱方法是 HR NMR 一种常规方法^[126,127],也在活体 MRS 中得到应用^[128~130]。这种方法不是直接检测¹³C NMR 信号,而通过检测高灵敏度的¹H 信号,反映与¹H 耦合的¹³C 核信息。¹H 去耦和 NOE 增强技术已用于活体¹³C MRS 实验研究,并得到了高质量的高分辨谱图。目前人体¹³C MRS 主要还局限于脂肪组织中甘油三酯和肝脏、肌肉中糖原累积的研究。Moonen 等人^[131]指出¹³C 谱中所有的谱线都来自甘油三酯,利用 $\delta=129$ 的未饱和碳(C^{*}=C^{*})的烯烃信号能够确定多聚合非饱和脂肪酸和单非饱和脂肪酸的相对浓度。Dimand 等^[132]利用¹³C 定域谱对患囊肿纤维化病人进行了研究。Bryant 等人^[133]的¹H 去耦¹³C MRS 实验证明了严格的素食者脂肪组织中非饱和脂肪酸含量增加。Ende 和 Bachert^[134]使用宽带¹H 去耦¹³C MRS 研究腓肌和胸肌,得到最大的 NOE 增强效应,在胸肌组织中检测到了甘油三酯以外的谱线。

糖原累积病人腓肌¹H 去耦¹³C 谱中不仅观察到 C-1 糖原谱峰升高,而且在 δ 为 73~77 范围内观察到了信号,这可能是糖原的 C-4 和 C-2,3,5。大脑¹H 去耦¹³C 谱 $\delta=54$ 的谱线为肌酸信号^[135]。将[1-¹³C]葡萄糖、谷氨酸、谷氨酰胺等富集化合物引入体内已观察到肝中 α, β 葡萄糖谱峰^[136,137]、脑中 glu, gln 等谱线^[138]。

6.3.5 ¹⁹F MRS^[143]

¹⁹F NMR 共振频率和探测灵敏度都与¹H 相接近,实验上容易实现。动物和人体软组织内¹⁹F 含量极少,绝大部分是以矿物质形式存在于骨骼中,这些氟原子由于缺乏运动性, T_2 时

间很短,谱线很宽,难以在人体成像仪上观测到。不过,这些性质恰有利于 ^{19}F 标记药物的研究^[139]。Wyrwicz等人用 ^{19}F MRS方法研究了氟化物麻醉剂(halothan, isoflurane)在动物大脑中的滞留过程^[149]。Komoroski等对抗抑郁药物 fluoxetine 和它的代谢物 norfluoxetine 在病人大脑中的代谢过程进行了研究^[141]。Murphy-Boesch用 ^1H 去耦、NOE增强 ^{19}F CSI方法研究了化疗药物 5-fluorouracil 在肝内代谢过程^[142], ^1H 去耦明显地改进了探测灵敏度,增强了在临床研究中监视 ^{19}F 代谢的能力。高氟有机化合物 perfluorocarbons (FCs)很可能成为血液代用品(人造血),宜用 ^{19}F MRS进行研究,用这类化合物的活体 ^{19}F MRI已有报道^[144~146]。 ^{19}F MRS对活体局部环境因素例如 pH 值、温度变化敏感,通过对高氟化合物 ^{19}F NMR 谱对不同谱线的化学位移、幅度、形状、弛豫时间等测量,得到活体组织的局部氧化强度、温度梯度等信息。研究表明用 ^{19}F 直接测量血流量比 ^1H MRI方法定量性更好^[147]。

5.3.6 MRS 脑功能研究

1990年后,脑功能核磁共振成像引起人们极大的兴趣,成为MRI一个新的研究热点,称之为功能磁共振成像(fMRI),研究大脑功能活动的MRS称为fMRS。绝大多数fMRS采用 ^1H MRS观察与能量代谢密切相关的化合物Lac和葡萄糖随脑功能活动的变化。

Prichard等人^[148]利用ISIS方法测量视觉受光刺激时大脑的定域 ^1H MRS,发现光刺激引起大脑视觉皮层区域的Lac瞬间升高。刺激开始后不久Lac达到最高值,连续刺激后Lac逐渐降低。谱图和Lac恢复过程如图5.25所示。他们认为刺激开始时,糖酵解作用提供足够的能

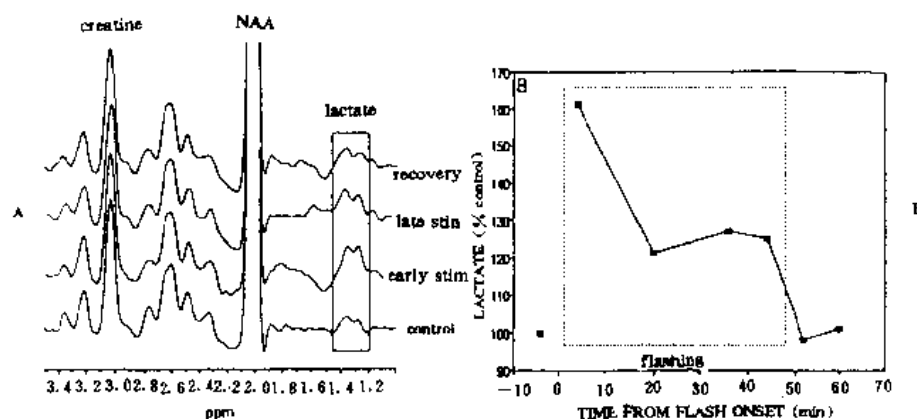


图 5.25 光刺激引起视觉皮层乳酸浓度变化(引自文献[148])

a. ^1H MRS 显示 Lac 的变化; b. Lac 瞬时升高后的恢复过程

量使乳酸量增加,以后由于糖酵解作用与呼吸失调,不能继续维持细胞的活动,因而 Lac 开始降低。Sapper-Mariniere 等人^[49]测量了视觉 evoked potentials,结果显示出 P100 峰的减少与光刺激期间 Lac 的变化有关系。他们认为适应性和疲劳使神经元活动减弱,乳酸产物减少。Merboldt 等人^[150]在研究中未观察到光刺激视觉器官期间大脑视皮层 Lac 有明显增加,他们指出可能由于测量的不确定性。另外一些研究结果也探测到 Lac 的含量随光刺激而改变,但是变化很微小,有时可能受 MRS 中体积平均效应、低 SNR 和有限的时间分辨率的影响,掩盖了这种微小的变化,所以实验上观测不到明显的改变。

Chen 等人^[151]利用定域¹H MRS 测量了光刺激下大脑活动对葡萄糖(Glc)的消耗,在 8Hz 频率的光刺激下,Glc 消耗平均增加 22%。该结果与 PET 方法测量的 51%不同,这可能是 MRS 中 VOI(13cm³)产生部分体效应所致。Glc 的变化过程与上述的 Lac 规律相似。Merboldt 等人^[152]用 20ms 短 TE 的 STEAM 方法测得光刺激时大脑的 Glc 信号减少 50%。除研究视觉刺激大脑功能谱外,也有人研究了在生理刺激期间大脑运动皮层和听觉皮层中代谢物的变化。Xue 等人^[153]用¹H MRS 观察 7 个健康人在手指运动时大脑运动皮层内代谢物的变化,共同的规律是刺激后 Lac 很快增加,大约 15 分钟达到最高,30 分钟时仍然可见到 Lac 存在。NAA 的含量先减少,然后恢复,随时间变化过程如图 5.26 所示。Meyerand 等人^[154]通过比较刺激(指运动)期间和刺激前、后得到的大脑运动皮层区的定域¹H MRS,发现了几种可探测的代谢物含量与运动皮层的刺激有关,包括刺激时谷氨酸/谷氨酰胺和肌醇含量的微小改变。

Singh 等^[155]观察到了听觉刺激引起的 Lac 变化与其它刺激产生的结果一致,Lac 含量开始增加然后逐渐减少。

Frahm 等人^[156]用动态 MRS 和 MRI 测量了长时间(4~6 分钟)神经活动期间(视觉刺激)大脑主视觉皮层葡萄糖消耗量、乳酸产物和血液氧化作用的变化。定域¹H MRS 如图 5.27 所示。定量分析得到:刺激开始后 2.5 分钟,稳态葡萄糖减少 40%,同时伴有乳酸的暂时积累,峰值达 170%。快速的血液过氧化作用表明血流和氧化代谢之间没有关联。在随后 3 分钟里乳酸恢复到基本水平。由此可认为在功能活动期间,最初的非氧化葡萄糖消耗逐渐由氧化磷酸化作用缓慢调整得到补偿,氧合程度和氧的消耗重新融合达到新的平衡状态。他们在实验中未发现 NAA,PCr/Cr,Cho 及 Glu 等代谢物水平的变化。

这些初步研究结果表明,当大脑处于活动状态时,定域¹H MRS 能检测到相应皮层功能活动区代谢物水平或者含量的变化。

Hennig 等人^[157]提出了与上述方法不同的测量脑功能活动的方法,用 PRESS 单体元定域测量有刺激和无刺激时的水信号,观测其变化与刺激的关系。他们对 13 位志愿者进行了视觉刺激脑功能活动的研究。观测回波时间 TE=30ms 时,发现光刺激与无刺激的二个 FID 信号之差在取样时间 40~50ms 之前一直上升,然后开始以 T_2^* 弛豫衰减。在 8Hz 交变频率刺激下,所有实验均观察到刺激产生的影响,信号变化范围从 2.0%到 9.3%,平均为 4.4%($n=18$)。同时还明显地看出刺激时 T_2^* 改变。9 位手指运动脑功能谱测量结果有 0.25%至 2.8%的变化。这些谱有极好的 SNR,可以观测到刺激神经中枢时产生的 0.1%至 0.6%的极微小变化。这种方法的优点是信号/噪音比高、实验稳定性好和时间分辨高(25ms),他们认为这种方法成为神经科学研究很有用的工具。该方法的缺点是空间分辨不高,如果定位不是最佳状态,大的体元会导致部分体效应。但由于 SNR 高,可以用减小体元或使用多体元和 CSI 等方法克服此缺陷。

Chen 等人^[158]用³¹P MRS 研究光刺激期间大脑视觉皮层高能磷酸盐变化和肌酸激活酶(CK)动力学。通过测量磷酸肌酸合成 ATP 方向的表现单向速率常数(K_f)计算 CK 值,首次说明了刺激期间视觉皮层的高能磷酸盐化合物的稳态浓度没有明显的变化,而 K_f 值增加 34%,说明神经活动增加时 CK 反向升高。该结果也表明³¹P 磁化矢量转移方法测量 CK 活性的变化是一种比测量高能磷酸盐化合物的稳态浓度更灵敏的显示大脑功能活动引起代谢变化的方法。

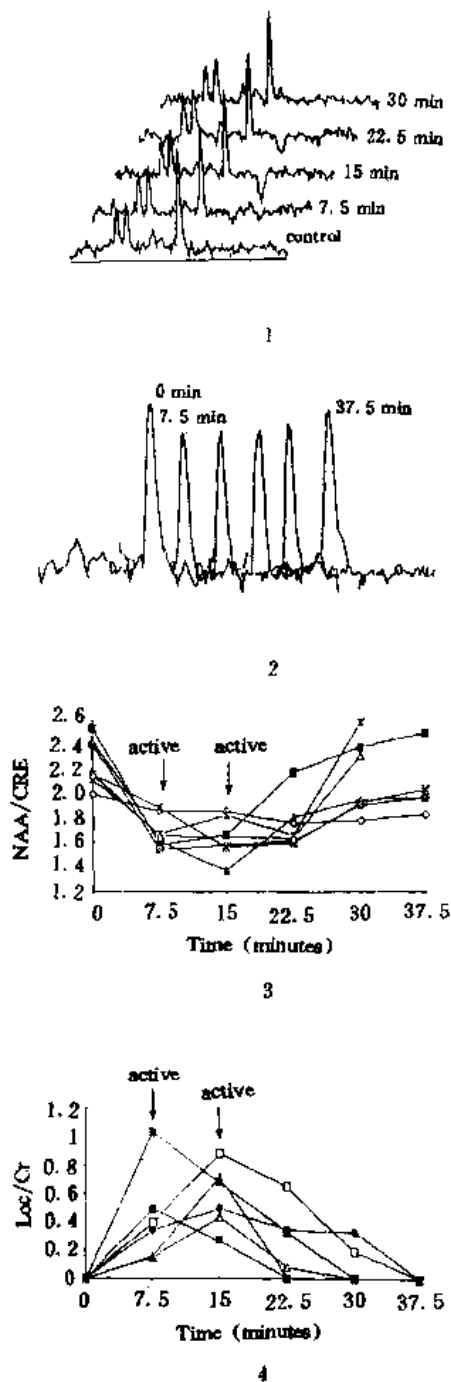


图 5.26 大脑运动皮层 NAA, Lac 随运动刺激的变化情况(引自文献[153])。1. 手指运动过程不同时间观测的¹H 谱; 2. 活动期间 NAA 随时间变化; 3. 不同人测试的 NAA/Cr 随时间变化曲线; 4. 不同人测试的 Lac/Cr 随时间变化曲线

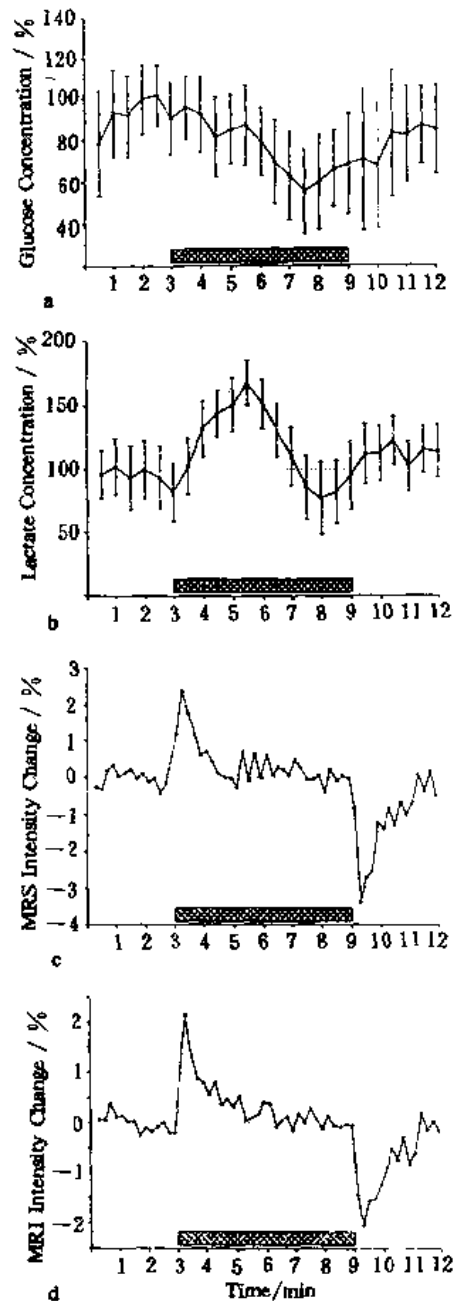


图 5.27 持续较长时间神经活动时(视觉光刺激 6 分钟)。脑葡萄糖、乳酸、脑血液氧化时间(GBO)平均的时间过程(引自文献[156])。a. 葡萄糖随时间变化过程($n=11$); b. Lac 随时间变化过程($n=25$); c. MRS 水质子信号变化过程($n=8$); d. 梯度回波 MRI 信号强度变化过程($n=12$)

5.4 结束语

MRS 与 MRI 基本原理相同,但在实验技术和给出结果的形式上又有差异。MRS 能研究生物体系中的多种重要元素,获得分子水平的信息,反映正常及病理生化代谢过程,包括脑功能活动引起的微小生理变化的细节。MRS 还能获得以前只能依靠放射示踪剂得到的有关代谢率、动力学过程等信息。随着定位技术的不断改进,各种更有效的水信号抑制方法的发展、仪器性能的不提高和计算机技术的飞速发展,使化学位移分解谱成像技术、多量子相干技术等各种 NMR 实验方法逐渐被采用和推广,人体主要代谢物的 MRS 测量工作已能在病人可以接受的时间内实现,MRS 开始在临床上得到应用。

然而,无论从实验方法还是生物学和医学应用角度看,MRS 都是正处于发展阶段。MRS 的广泛应用仍然依赖于方法和技术的进一步改进和发展,很多问题还有待于进一步研究探索,例如:如何从谱信息中得到判断代谢正常与否的定量结果;如何从谱信息中探索大量正常与疾病过程重要的代谢机制;如何使具有少量甚至没有 NMR 专业知识的人员通过简便的操作得到正确可靠的结果。MRS 的临床使用还有待于补充更大量的实验数据和完善统计结果。

我们可以相信,通过广大物理学家、生物学家、医学家和技术科学家的通力合作,MRS 目前遇到的困难及其不足是可以逐步得到解决和克服的,MRS 必将在不久的将来得到更广泛的利用,必将成为人类认识自己并服务于自己的重要工具。

(李丽云)

参 考 文 献

- [1] J A Sanders. in W W Orrison Jr, J D Lewine, J A Sanders, M F Hartshorne editors; Functional Brain Imaging. Mosby; St Louis. 1995, p419
- [2] R Sauter, M Schneider, K Wicklow, H Kolem. *electromedica*, 1992, 60(2):32
- [3] G K Radda. in D M Grant, R K Harris editors; Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance. Chichester; John Wiley & Sons Ltd, 1996, p5029
- 注:此“核磁共振百科全书”有 500 多篇专题及综述文章,共 5323 页。在下面的文献目录中简称“E of NMR”,并省略主编、出版社等信息,仅标出文献在书中的页码。
- [4] 陈星荣,沈天真,段承祥,施增儒. 全身 CT 和 MRI. 上海:上海医科大学出版社,1994
- [5] R Porst, V Haughton, S J Li. *Radiology*, 1997, 204:235
- [6] M D Boska, B Hubsch, D J Meyerhoff et al. *Magn Reson Med*, 1990, 13:228
- [7] H Barfuss, H Fischer, D Hentschel et al. *Radiology*, 1988, 169:811
- [8] G A Coutts, D J Bryant. in E of NMR, p3829;
R M J N Lamerichs, P R Luyten. in E of NMR, p3825
- [9] J J H Ackerman, T H Grove, G G Wong et al. *Nature (London)*, 1980, 283:167
- [10] R E Gordon, P E Hanley, D Shaw et al. *Nature (London)*, 1980, 287:736
- [11] B Chance, Y Nakase, M Bond et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, 75:4925
- [12] B Chance, S Eleff, J S Leigh et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78:6714
- [13] P A Bottomley, T B Foster, R D Darrow. *J Magn Reson*, 1984, 59:338
- [14] R Sauter, S Muller, H Weber. *J Magn Reson*, 1987, 71:167
- [15] J Hennig, C Boesch, R Grutter, E Martin. *J Magn Reson*, 1987, 75:179
- [16] M R Bendall, R E Gordon. *J Magn Reson*, 1983, 53:365
- [17] J Pekar, J S Leigh Jr, B Chance. *J Magn Reson*, 1985, 64:115
- [18] R J Ordidge, A Connelly, J A B Lohman. *J Magn Reson*, 1986, 66:283
- [19] C Burger, R Buchli, G Mckinnon et al. *Magn Reson Med*, 1992, 26:218
- [20] A, Connelly, C Counsell, J A B Lohman, R J Ordidge. *J Magn Reson*, 1988, 78:519
- [21] T J Lawry, G S Karczmar, M W Weizer, G B Maston. *Magn Reson Med*, 1989, 9:299
- [22] M S Silver, R I Joseph, D I Hoult. *J Magn Reson*, 1984, 59:347
- [23] P R Luyten, J P Groen, J W A H Vermeulen, J A den Hollander. *Magn Reson Med*, 1989, 11:1
- [24] P A Bottomley. US Patent 4480228, 1984
- [25] R E Gordon, R J Ordidge. *Proceedings, 3rd Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, New York; 1984, p272*
- [26] J Frahm, A Haase, W Hanicke et al. German Patent DE 3445689, 1984
- [27] J Frahm, K D Merboldt, W Hanicke. *J Magn Reson*, 1990, 90:464
- [28] J Frahm, W Hanicke. in E of NMR, p4407
- [29] D M Doddrell, J M Bulsing, G J Galloway. *J Magn Reson*, 1986, 70:319
- [30] A Connelly, C Counsell, J A B Lohman, R J Ordidge. *J Magn Reson*, 1988, 78:519
- [31] P R Luyten, A J H Marien, B Sijsma, J A den Hollander. *J Magn Reson*, 1986, 67:148
- [32] D M Doddrell, W M Brooks, J M Bulsing et al. *J Magn Reson*, 1986, 68:367
- [33] A Haase. *Magn Reson Med*, 1986, 3:963

- [34] T R Brown, B M Kincaid, K Ugurbil. *Proc Natl Sci USA*, 1982, 79:3523
- [35] A A Maudsley, S K Hilal, W H Perman, H E Simon. *J Magn Reson*, 1983, 51:147
- [36] T R Brown. in *E of NMR*, p1261
- [37] J H Duyn, C T W Moonen. *Magn Reson Med*, 1993, 30:409
- [38] D I Hoult. *J Magn Reson*, 1976, 21:337
- [39] A Haase, J Frahm, W Hanicke, D Matthaei. *Phys Med Biol*, 1985, 30:341
- [40] D Canet, J Brondeau, E Mischler, F Humbert. *J Magn Reson*, 1993, 105A:239
- [41] D Bourgeois, P Kozlowski. *Magn Reson Med*, 1993, 29:402
- [42] P J Hore. *Methods Enzymol*, 1989, 176:64
- [43] M Gueron, P Plateau, D Decorps. in *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, eds J W Emsley, J Feeney, L H Sutcliffe. Oxford: Pergamon Press, 1991, 23:135
- [44] R de Beer, D Van Drmond. in *NMR Basic Principles Progress*, eds P Diehl, E Fluck, R Kosfeld. Berlin: Springer-Verlag, 1992, 26:201
- [45] J S Nelson, T R Brown. *J Magn Reson*, 1989, 84:95
- [46] A A de Graaf, J E Van Dijk, W M M J Bovee. *Magn Reson Med*, 1989, 13:343
- [47] C A G Haasnoot. *J Magn Reson*, 1983, 52:153
T Inubushi, E D Becker. *J Magn Reson*, 1983, 51:128
- [48] J F Shen, J K Saunders. *Magn Reson Med*, 1993, 29:540
- [49] X A Mao, C H Ye. *Chem Phys Lett*, 1994, 227:645
- [50] C L Dumoulin. *J Magn Reson*, 1985, 64:38; L A Trimble, J F Shen, A Wilman, P S Allen. *J Magn Reson*, 1990, 86:191
- [51] A J Shaka, J Keeler, R Freeman. *J Magn Reson*, 1983, 53:313
- [52] C Sotak, D Freeman. *J Magn Reson*, 1988, 77:382
- [53] T Ernst, J Hennig. *J Magn Reson Med*, 1991, 21:82
- [54] J Frahm, T Michaelis, K D Merboldt et al. *NMR Biomed*, 1991, 4:201
- [55] R. Kreis, T Ernst, B D Ross. *Magn Reson Med*, 1993, 30:424
- [56] B L Miller. *NMR Biomed*, 1991, 4:47
- [57] P F Agris, I D Campbell. *Science*, 1982, 216:1325
- [58] M J Fulham, A Bizzi, M J Diety et al. *Radiology*, 1992, 185:675
- [59] H Kugel, W Heindel, R I Ernestus et al. *Radiology*, 1992, 183:701
- [60] P R Luyten, A J H Marien, W Heindel et al. *Radiology*, 1990, 176:791
- [61] K Herholz, W Heindel, P R Luyten et al. *Ann Neurol*, 1992, 31:319
- [62] S H Kim, K H Chang, I C Song et al. *Radiology*, 1997, 204:239
- [63] P E Sijens, M V Knopp, A Brunetti et al. *Magn Reson Med*, 1995, 33:818
- [64] H Bruhn, J Frahm, M L Gyngell et al. *Magn Reson Med*, 1989, 9:126
- [65] J F Duijn, G B Matson, A A Maudsley et al. *Radiology*, 1992, 183:711
- [66] O A Petroff, G D Grahm, A M Blamire et al. *Neurology*, 1992, 42:1349
- [67] P Van Hecke, G Marchal, K Johannik et al. *Magn Reson Med*, 1991, 18:199
- [68] D L Arnold, P M Matthews, G Francis, J Antel. *Proceeding, 8th SMRM Annual Meeting*, 1989, p455; *Magn Reson Med*, 1990, 14:1251
- [69] T C Ng, Y G Comair, M Xue et al. *Radiology*, 1994, 193:465
- [70] M Xue, T C Ng, A Majors et al. *Magn Reson Med*, 1997, 37:619
- [71] P M Matthews, F Andermann, D L Arnold. *Neurology*, 1990, 40:985

- [72] A Connelly, G D Jackson, J S Duncan et al. *Neurology*, 1994, 44:1411
- [73] J W Hugg, K D Laxer, G B Matson et al. *Ann Neurol*, 1993, 34:788
- [74] F Cendes, F Andermann, M C Preul, D L Arnold. *Ann Neurol*, 1994, 35:211
- [75] T C Ng, Y G Comair, M Xue et al. *Epilepsia*, 1995, 38(Suppl 4):84
- [76] G R Ende, K D Laxer, R C Knowlton et al. *Radiology*, 1997, 202:809
- [77] D K Menon, C J Baudouin, D Tomlinson, C Hoyle. *J Comput Assist Tomogr*, 1990, 14:882
- [78] J G Jarvik, R E Lenkinski, R I Grossman et al. *Radiology*, 1993, 186:739
- [79] J Laubenberger, D Haussinger, S Bayer et al. *Radiology*, 1996, 199:805
- [80] D Lu, S G Pavlakakis, Y Frank et al. *Radiology*, 1996, 199:423
- [81] B A Holshouser, M Komu, H E Moller et al. *Magn Reson Med*, 1995, 33:589
- [82] M Harada, M Tanouchi, K Arai et al. *Magn Reson Imag*, 1996, 14:129
- [83] R Kreis, B D Ross. *Radiology*, 1992, 184:123
- [84] T Ernst, L Chang, R Melchor, C M Mehringer. *Radiology*, 1997, 203:829
- [85] S Mackay, F Ezekiel, V D Sclafani et al. *Radiology*, 1996, 198:537
- [86] B G Jenkins, W J Koroshetz, M F Beal, B R Rosen. *Neurology*, 1993, 43:2689
- [87] A G V D Heuvel, J V D Grond, L G V Rooij et al. *Radiology*, 1997, 203:539
- [88] P B Barker, J D Glickson, R N Bryan. *Top Magn Reson Imaging*, 1993, 5:32
- [89] D G Gadian. *Nuclear magnetic resonance and its application to living system*. Oxford UK:Clarendon Press, 1982
- [90] G Navon, S Ogawa, R G Shulman, T Yamane. *Natl Acad Sci USA*, 1977, 74:87
- [91] J Kucharczyk, M Moseley, J Kurhanewicz, D Norman. *Invest Radiol*, 1989, 24:951
- [92] J W Hugg, G B Matson, D B Twieg et al. *Magn Reson Imaging*, 1992, 10:277
- [93] S R Levine, J A Helpern, K M Welch et al. *Radiology*, 1992, 185:537
- [94] N S R Brooke, R Ouwerkerk, C B T Adams et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91:1903
- [95] D L Arnold, J Emrich, E A Shoubridge et al. *J Neurosurg*, 1991, 14:447
- [96] W Negendank. *NMR Biomed*, 1992, 5:303
- [97] W D Weiss, W Heindel, K Herholz et al. *J Necl Med*, 1990, 31:302
- [98] W Semmler, P Bachert. in *E of NMR*, p1030
- [99] D G M Murphy, P A Bottomley, J A A Salerno et al. *Arch Gen Psychiatry*, 1993, 50:341
- [100] T A D Cadoux-Hudson, A Kermode, B Rajagopalan et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991, 54:1064
- [101] J M Minderhoud, E L Mooyaart, R L Kamman et al. *Arch Neurol*, 1992, 49:161
- [102] E B Cady, E O R Reynolds. in *E of NMR*, p3498
- [103] J S Wyatt, A D Edwards, D Azzopardi, E O R Reynolds. *Arch Dis Child*, 1989, 64:953
- [104] G J Kemp, C H Thompson, P R J Barnes, G K Radda. *Magn Reson Med*, 1994, 31:248
- [105] Z Argov, W J Bank. *Ann Neurol*, 1991, 30:90
- [106] P A Martin, H Gibson, R H T Edwards. in *E of NMR*, p3544
- [107] A de Ross, J Doornbos, S Rebergen et al. *J Radiol*, 1992, 14:97
- [108] S Neubauer, T Krahe, R Schindler et al. *Circulation*, 1992, 86:1810
- [109] A de Ross, J Doornbos, P R Luyten et al. *J Magn Reson Imaging*, 1992, 2:711
- [110] R G Weiss, P A Bottomley, C J Hardy, G Gerstenblith, *N Engl. J Med*, 1990, 323:1593
- [111] H Sakuma, K Takeda, T Tagami et al. *Am Heart J*, 1993, 125:1323
- [112] K Mitsuami, M Okada, T Inous et al. *Jap Circ J*, 1992, 56:614

- [113] C D Fraser, V P Chacko, W E Jacobus et al. *Transplantation*, 1988, 46: 346; *Transplantation*, 1989, 48: 1068
- [114] C D Fraser, V P Chacko, W E Jacobus et al. *J Heart Transplant*, 1990, 9: 197
- [115] R C Canly, W T Evanochko, L V Barrett et al. *J Am Coll Cardiol*, 1987, 9: 1067
- [116] P McNally, N Mistry, J Idle et al. *Transplantation*, 1989, 48: 1068
- [117] P A Bottomley, R G Weiss, C J Hardy, W A Baumgartner. *Radiology*, 1991, 181: 67
- [118] P R Luyten, G Bruntink, W E Jacobus et al. *NMR Biomed*, 1989, 4: 177
- [119] I J Cox. in *E of NMR*, p2828
- [120] P N Bretun, N Baldwin, A C Novick et al. *Transplantation*, 1989, 48: 48; *Transplantation Proc.* 1989, 21: 1266
- [121] T M Grist, H C Charles, H D Sostman. *Am J Roentgenol*, 1991, 156: 105
- [122] D E Bohning, A C Wright, K M Spicer. *Magn Reson Med*, 1996 35: 186
- [123] C L Partain, R R Price, J A Patton et al Editors. *Magnetic Resonance Imaging*, ed2, Philadelphia: Saunders, 1988, p1543
- [124] J S Ingwall, K Clarke, L C Stewart, M Bernard. in *E of NMR*, p1189
- [125] R Reddy, S Li, E A Noyszewski et al. *Magn Reson Med*, 1997, 38: 207
- [126] A Bax, R H Griffey, B L Hawkins. *J Magn Reson*, 1983, 55: 301
- [127] L D Sims, L R Soltero, G E Martin. *Magn Reson Chem*, 1989, 27: 599
- [128] D L Rothman, K L Behar, H P Hetherington et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985, 82: 1633
- [129] S M Fitzpatrick, H P Hetherington, K L Behar et al. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1990, 10: 170
- [130] D L Rothman, A M Howseman, G D Graham et al. *Magn Reson Med*, 1991, 21: 302
- [131] C T W Moonen, R J Dimand, K L Cox. *Magn Reson Med*, 1988, 6: 140
- [132] R J Dimand, C T W Moonen, S C Chu et al. *Pediatr Res*, 1988, 24: 243
- [133] D J Bryant, J D Bell, E L Thomas et al. *Proceedings, SMRM Twelfth Annual Meeting, New York*, 1993, p1048
- [134] G Ende, P Bachert. *ibid.* p84
- [135] N Backmann, J Seeling, H Wick. *Magn Reson Med*, 1990, 16: 150
- [136] M Saner, G Mckinnon, P Boesiger. *Magn Reson Med*, 1992, 28: 65
- [137] N Beckmann, R Fried, I Turkalj et al. *Magn Reson Med*, 1993, 29: 583
- [138] R Gruetter, E J Novotny, S D Boulware et al. *Proceedings, 11th SMRM Annual Meeting, Berlin*, 1992, p1921
- [139] S Thomas. in C L Partain, R R Price, J A Patton et al Editors. *Magnetic Resonance Imaging*, Philadelphia: Saunders, 1988
- [140] A M Wyrwica, K Ryback, M H Pszenny. *Proceedings, 3rd SMRM Annual Meeting, New York*; 1984, p763
- [141] R A Komoroski, J E O Newton, D Cardwell et al. *Magn Reson Med*, 1994, 31: 204
- [142] J Murphy-Boesch, C W Li, L He et al. *Magn Reson Med*, 1997, 37: 321
- [143] P M J McSheehy, L P Lemaire, J R Griffiths. in *E of NMR*, p2408; D K Menon. in *E of NMR*, p2052
- [144] B J Dardzinski, C H Sotak. *Magn Reson Med*, 1994, 32: 88
- [145] C H Sotak, P S Hees, H N Huang et al. *Magn Reson Med*, 1993, 29: 188
- [146] P S Hees, C H Sotak. *Magn Reson Med*, 1993, 29: 303
- [147] D Lu, P M Joseph, J H Greenberg et al. *Magn Reson Med*, 1993, 29: 179
- [148] J Prichard, D Rothman, E Novotny et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 5829

- [149] D Sappey-Mariniér, G Calabrese, G Fein et al. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1992, 12:584
- [150] K D Merboldt, H Bruhn, M L Gyngell et al. *Proceedings, 10th SMRM Annual Meeting, San Francisco*; 1991, p392
- [151] W Chen, E J Novotny, X H Zhu et al. *Proceeding, 12th SMRM Annual Meeting, New York*; 1993, p1528
- [152] K D Merboldt, H Bruhn, W Hanicke et al. *Magn Reson Med*, 1992, 25:187
- [153] M Xue, T C Ng, Y G Comair et al. *Proceedings, 12th SMRM Annual Meeting, New York*; 1993, p59
- [154] M E Meyerand, G Tan, J A Strandt et al. *ibid*, p374
- [155] M Singh, H Kim, K T Huang. *Proceedings, 11th SMRM Annual Meeting, Berlin*; 1992, p2146
- [156] J Frahm, G Kruger, K D Merboldt et al. *Magn Reson Med*, 1996, 35:143
- [157] J Hennig, Th Ernst, O Spek et al, *Proceedings, 12th SMRM Annual Meeting, New York*; 1993, p12; *Magn Reson Med*, 1994, 31:85
- [158] W Chen, X H Zhu, G Adriany et al. *Magn Reson Med*, 1997, 38:551

第六章 脑功能内禀光学成像

在脑功能成像的几种方法之中,光学成像方法在空间分辨力和时间分辨力两个基本性能上居首位,目前已达到约 5 微米的物方像元和每秒 25 帧以上的视频速度。因而通过内禀(intrinsic)光学成像可以看见皮层上表面的功能构筑^[11,15,23],如视皮层对于目标光栅方位选择性反应所对应的功能构筑——轮状结构的“功能柱”。“轮状结构”成果将讨论了 30 年的问题划上了句号。内禀光学成像方法的不足之处是它要求暴露皮层于成像系统的光学镜头之前,因而限制了在人脑研究方面的应用。然而,在一些特定的情况如打开颅骨的手术中,光学方法已经使用了。另一方面,利用处于近红外波段的内禀光学信号可以穿过颅骨这一事实,已经研究出了用于动物和儿童的无损伤脑功能内禀光学成像方法。无损伤内禀光学成像方法近来正在加紧研究,以期可用于成人脑功能的研究^[1,3,29]。较低的空间分辨力的近红外内禀光学成像方法已成功地进行了试验,预期物方像元尺寸为数毫米,时间分辨力为毫秒量级的系统将被研制成功,因而为临床应用目标的床边监测系统将可能成为脑功能成像研究中的首批临床常规检验仪器产品。

光学方法处于迅速发展之中,一方面,它的成本较 fMRI 等低廉,另一方面,它体积小重量轻,特征信号较易获得,技术支撑背景优越,因而可以预料脑功能内禀光学成像方法将在脑功能的研究中发挥越来越大的作用。

6.1 脑功能的内禀光学成像的含义范畴

脑功能研究包括三个基本层次,即:细胞-生物大分子层次;功能构筑层次;整脑系统层次。因而对应脑功能的内禀光学成像的范畴也要包含这三个层次,即关于细胞-生物大分子的动态结构与功能的内禀光学成像;功能性构筑的内禀光学成像以及系统层次的内禀光学成像。目前发展得比较好的是关于功能性构筑的内禀光学成像方法,而关于细胞-生物大分子层次和整脑系统层次的内禀光学成像方法目前还正在发展之中。

细胞-生物大分子内禀功能成像一般是指:用基于内禀光学信号的高灵敏、高分辨成像系统配合超分辨的光学系统(如近场光学显微观测成像系统或其它的超分辨显微观测成像系统),在不干扰细胞-生物大分子正常活动的前提下,观测其动态结构与功能。

整脑系统功能成像主要是指:用基于内禀光学信号的高灵敏、高分辨、“大视场”的成像系统在不损伤的前提下对动物或人的大脑做层析成像并记录这些像的时间演化,有如 fMRI 方法所做的那样,所不同的是两方法的内禀信号不全相同。

功能构筑层次的内禀光学成像则主要是指:用基于内禀光学信号的高灵敏、高分辨的成像系统以视频速率或比视频速率低的速率对皮层的某一区域,通常约为一平方厘米的皮层表面,观测皮层神经细胞功能性汇聚图案及其随时间的演化。

以上所述的微观、局部以及整体性的三类功能性光学成像都属于脑功能内禀光学成像的范畴,这三类互相补充的功能成像将从内禀光学研究角度为更清楚地认识脑功能提供更丰

富的知识和数据。由于功能构筑层次的内禀光学成像发展得较早,也比较完善,本章将着重讨论这种脑功能成像方法,并在这个基础上讨论无损伤脑功能内禀光学成像。

最后应当指出近红外光谱方法也可收入这一范围,因为多个点的光学数据也可表示为单个波长下的一幅甚低空间分辨率的单色“像”。在工作原理和技术措施、设备方面与近红外的内禀光学成像也是相似的。

6.2 脑功能的内禀信号

脑功能性活动是由脑神经元的原位活动所形成,而长期以来人们主要是观测神经元的电信号变化来研究神经元的活动。依靠记录神经元的电信号已经促使神经科学发展成了一门专门的学科,使得人们在神经生理、心理和医学方面都取得了许多重要的成果。现在我们所讨论的内禀光学成像方法中指的是内禀信号并不是神经元所表现出的电信号,而是指那些由神经元活动所引起的有关物质成分、运动状态的改变而导致其光学特性的变化在与某些特定波长的光量子相互作用后得到的包含了这些特性的光信号。这些光信号与神经元活动所引起并表现出的电信号是相关的。通过成像仪器系统探测到这些光信号的某一时间间隔内的空间分布,也就是脑功能的内禀光学图像。

一系列的现代研究表明了,神经元的活动与局部代谢活动、血液流动之间的确存在强烈地耦合^[27,28]。实验研究已经表明,至少存在三类内禀光学信号^[11]。

6.2.1 血红蛋白信号

第一类内禀信号是由血红蛋白的吸收峰所给出,它与血容量变化有关。这可能是由于处于电活性的那些神经元所在的局部区域的毛细血管充盈或脉管扩张致使血容量变化,使得局部血红蛋白总量改变,因而导致该局部相关的特征性吸收特性改变。

为更好地从其它可能的组分中突出血容量的贡献,1990年Frostig等人将荧光染料注入试验动物的血管中,比较血红蛋白等吸光波长(570nm)激励的荧光信号对570nm波长的反射信号的变化。这个实验直接证实了血容量变化此时可以单独产生高分辨的功能图。这种图的空间分辨率和质量提示这种做图组分的源泉必然是很致密分布的,或许存在于毛细血管和静脉的充盈过程中,这种充盈是在皮层电活性局部区域以一种非常局限的方式进行的。因而这种成图组分仅是总血容量变化的一小部分,似乎与活性相关的血容量变化的大部分在各个功能域中的精细空间水平上是不稳定的。

6.2.2 合氧血红蛋白信号

第二类内禀信号是由与功能活动相关的血氧饱和度的吸收特性所给出,它与血红蛋白的含氧程度有关。这种氧化活动自身的变动含有两种对立的特征部分,一方面是由于神经元代谢活动增强了耗氧,致使脱氧血红蛋白的浓度增加,另一方面由于与功能性活动相关的血流量的增加也能引起活动中组织内保持高水平的合氧血红蛋白,因此降低脱氧血红蛋白的浓度。所有这些与血液有关的组分所导致的特征波长位置多处处在400~630nm波长区段内。

在总的反射信号量中,具有大的血红蛋白的吸收的被测信号并不占有主要地位,所占比例更大的是在更长的波长区,这说明存在除血红蛋白吸收以外的其它机制提供了反射信号。这就

是血氧饱和程度引起的信号,这种信号光的极性是不同的。

6.2.3 光散射特征信号

第三类内禀信号是由光学散射特性变化所引起的,这种散射改变是伴随皮层活动时水和离子的活动、细胞的泳动、细胞外空间膨胀和收缩、毛细血管的膨胀以及神经递质的释放等等^[29]。光散射所支配的内禀信号在高于 630nm,或是高于 800nm 的近红外区较为有用。

最早,在用电压敏感染料的光学试验中,首次观察到光散射信号,并在海马脑片的试验中用与染料吸收带有一定波长差的散射光所成(时间空间)图像相减的方法去校正。Grinvald 等人于 1982 年在实验中发现这些散射光信号在脑片的不同部位有着不同的幅度和不同的时间过程。更为近期 Frostig 等人在海马脑片的研究中发现快速的散射光信号的幅度仅占 0.01%,而由重复 40Hz 的刺激神经元发放所得到的漫散射光信号,则是呈梯度方式建立,且幅度大于 1%。这种大的漫信号上升时间大于 1s,可用 CCD 摄像机直接成像,而无需做信号平均处理。这类离体试验所获得的散射光信号比在体试验所获得的信号易于解释,这是因为没有受到微循环干扰的原故。因而这种散射光方法对离体的电生理学研究是个很有用的工具。在脑片和离体脑的研究中清楚地确定了散射光对功能性脑成像的用处。

内禀信号可来源于不同的机制,但在这些不同的波长所获得的功能图都是很相似的。所以这些不同的机制所产生的内禀信号都可用于功能成像^[11]。当然不同的机制有着不同的时间过程,对内禀光学信号的时域特性的深入理解有助于改进正电子发射断层术(PET)和功能磁共振成像(fMRI),这两种技术都立足在类似于内禀光学信号起因之上。

6.2.4 内禀信号的时间过程

以下着重讨论几种典型内禀信号的时间过程^[4]:

不同波长的各种内禀信号的时间过程的比较:在失血制备的脑片的散射光信号的时间过程表明,与波长无关,而其幅度仅在长波段略有减少。比较猫皮层反射信号的时间过程,则在橙光和近红外的信号是颇不相同的。这也说明在体和脑片试验的长波段内禀信号是有不同的机制的。在猴初级皮层测得的信号表明在橙光区的信号比在绿光区的信号和近红外光所测得的信号更适于作研究。

在所有的在体试验中,处在 600nm 以上可见区内的反射信号都在 1.5s 出现峰值。然后衰减,即使视觉刺激仍然继续也是如此。用 1~3s 的短刺激,信号开始形成一大的负脉冲,10~20s 后返回基线。这些结果对光学成像实际是很重要的,它指示我们去选择合适的刺激时间间隔,以免前一刺激的信号干扰后一信号。

在 Frostig 等人 1990 年的研究中不可能及时测量不同波长的反射信号的变化,他们是用滤波片轮来分段测量的。因而想得到观察区整体的光学特性的时间演化过程中小的谱变化是困难的。新的成像光谱技术克服了以上的困难,可以得到观察区内皮层多个小区的某时间间隔的光谱,也就是得到了空间分布的光谱图像,或说得到了观察区的多张不同波长间隔的准单色图像,这对研究皮层图像的微小变化,突出不同的内禀信号的反映皮层功能性改变的能力是很有利的。在没有成像光谱系统时,是用较简单的方法进行某一皮层区的不同波长信号的研究。这也称之为“皮层带”的方法,用两套光学系统去观察同一皮层区就可以同时得到皮层某一条带上多个点上的不同波长的时间演化过程。用这些探测系统所获得的皮层表面的时间、空间和

谱的数据和已知的血红蛋白与氧化血红蛋白包括发色团和光散射成分的有关谱特性对照,就可以获得皮层有关区域在某些规律性视刺激(如视皮层)作用下的功能变化。这种研究方法了解到的皮层功能特性比起把观察区仅当作一个整体点来研究光谱和时间演化的结果更为重要。在成像光谱方法的帮助下,内禀信号组分可以特征性地分离出皮层组织中的毛细血管床、小的静脉和小的动脉。神经组织中的毛细血管床的光学变化与浅层血管网(blood vessels)内所观察到的光学变化在值和时间演化方面都是不同的。

下面我们再讨论成像信号的时间特征和空间特征^[4],这仅限于那些致密毛细血管床内的变化,这些地方的变化对于构成高分辨的功能图是最为重要的。

6.2.4.1 做图信号的时间特征

为了特征化做图信号的时间特性,用最佳刺激所获得的一些区域的响应被综合起来(图6.1)。由正交刺激所构成的同一区域的综合响应相互作用减法处理,这样就可以知道活动区与不活动区间的差别。

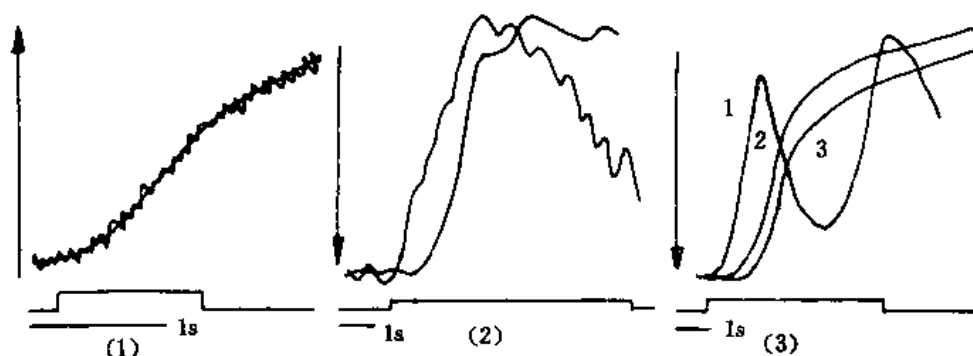


图 6.1 不同组分内禀信号的时间过程^[4]

- (1) 散射光信号的相同时间过程记录,在波长 540nm 和 850nm,样品为一失血的海马脑片,电刺激频率为 40Hz,试验为透射方式。
- (2) 反射信号的时间过程,在波长 600nm 和 930nm(粗线)的记录,试验猫视皮层对一组视觉刺激响应。细线末端的振荡系仪器问题引起。
- (3) 猴初级皮层对一视刺激信号的反射信号的响应,线 1 在 600nm 波长测量;线 2 在 570nm 波长测量;线 3 在 840nm 波长测量。线 1 的振荡原因不明。

(1) 脱氧血红蛋白(rHb):这个组分引起的信号在刺激发生 200ms 以后开始上升。随着刺激停止,脱氧血红蛋白水平开始缓缓在 15~20s 内降到基线水平。这个组分的幅度约占总体的 30%。

(2) 氧化血红蛋白(HbO₂):在刺激施加以后,这个组分的信号保持不变,甚至在 1.5s 内有所减少。这个做图信号的增加是在比刺激信号时间间隔长 1~3s 的时间中发生。时间特征很类似于整体响应的行为,但其相对幅度仅是后者的约 5%。这个组分的峰值幅度类似于脱氧血红蛋白的峰值幅度。然而此峰发生的时间要晚 1~3s。

(3) 光散射:这个与波长无关的组分比起血红蛋白信号更与刺激信号的作用同步。它紧跟刺激信号上升 ≈ 200 ms,随着刺激消失在 3~4s 内跌落到基线。此做图信号的幅度约是总体的 10%。光散射信号的幅度是可变的,这是由于来自微循环组分的影响所致。在 605nm 波长的很

好的实验中氧量信号不仅幅度大而且时间拉得长,因而它对于成像是很好的。

最后必须强调各个成像信号的时间演化过程是很不相同于总体信号的时间演化过程的。

6.2.4.2 信号的空间特征

当我们分析不同的内禀信号时,清楚地看到,每个组分产生一种空间分辨力:脱氧血红蛋白是最有贡献的一个组分,它占总成图信号的 30%~50%,而散射光和 HbO₂ 的做图信号各自只贡献了约 10%和 5%。

来自微血管系统的信号主要反映居留于贮存致密毛细血管网的皮层部分的血红蛋白分子浓度的变化。这些分子是供氧的唯一源泉,而这些氧是在处于电活性期间的神经元附近被用去的。氧的消耗产生了活动神经元与其邻近血容器间的浓度梯度,引起了血红蛋白分子氧化还原状态的变化并开始了氧从毛细血管向消耗点的流动。这个流动通量取决于氧量梯度和氧扩散系数。通过血容量和血流量的变化控制氧化血红蛋白分子的变化,氧量梯度可调节以便支付代谢变化所需的电活性要求。

从血容量和流量相应的做图信号的值相对较小可以认为:这两个组分只能以低空间分辨精度来描绘,其尺寸超过了皮层中功能性模式间隔的大小。因而这些组分不适合于用作高分辨成像。

6.3 功能构筑的内禀光学成像

6.3.1 综合性描述

功能构筑即神经元为表达某一功能而集群性行动导致的一种特定空间分布及其随时间的演化,如视皮层中的功能柱——轮状结构(pinwheel)即是一种典型的大脑皮层的功能构筑。现已公认:轮状结构是视皮层中显著的功能构筑,当知觉被刺激时神经元集合的内禀原位活动是形成皮层细胞时空分布的主要原因。

在单元电极和 2-DG 标记方法研究脑功能的影响下,Grinvald, Lieke, Frostig, Tziflaff, Ts'o, Bonhoeffer, Sholam 和 Malonek 等人发展了一套基于细胞活动内禀信号的光学成像方法(optical imaging based on intrinsic signal)。这套方法以其高空间分辨率和快速两显著特点响应细胞活动的血红蛋白的氧化过程,而清楚地记录下与大脑皮层(cortex)表层中神经元的时间与空间分布。

在这套较完善的方法支持下,Grinvald 和 Bonhoeffer 等人在 90 年代前半期确切地发现在猫视皮层 18 区中存在一种轮状组织(pinwheel-like organization),即同方位域(iso-orientation domain)并不延展成平行带状组织,而是在被称为“方位中心”(Orientation centers)的点的周围以轮状(pinwheel)方式形成一些小片组织,只是这些中心才迅速响应方位取向选择性的变化,而不是那些线性环。这些发现与研究本人早期的发现在本质上是一致的。因而可以认为:猫视皮层内的轮状的方位选择模式形成一个具有平均密度为 1.2 个轮/mm² 的不规则结构。这种轮状结构是视皮层中的显著功能结构,当视觉受到激励时,神经元集合中的内禀原位活动是形成时空分布模式的重要原因。试验系统则如图 6.2 所示:

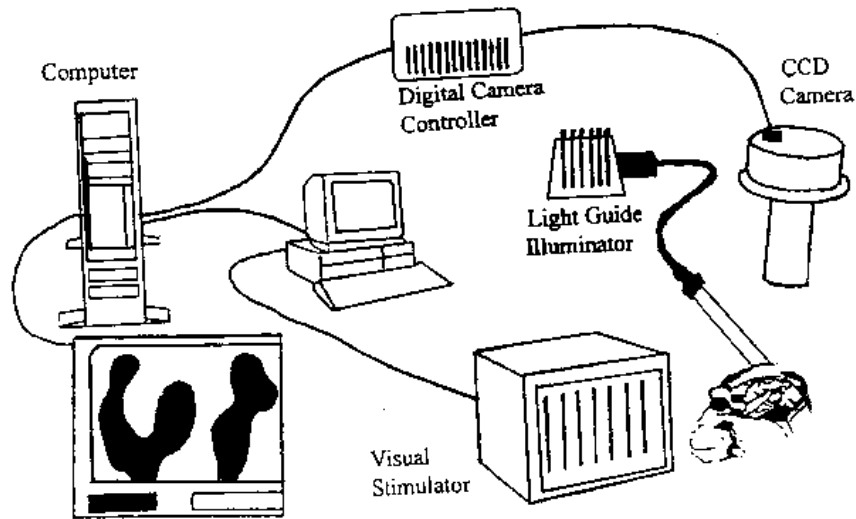


图 6.2 脑功能内景光学成像系统

6.3.2 试验方法和材料

动物:根据试验的需要而选用某种动物,例如猴或猫,使用药物麻醉。一般使用 Sodium pentothal 并及时施以 Succingholine 或 Vecuroniumbromide (Norcuion),为控制麻醉的合适深度及动物的生理状态,需连续监测试验动物的脑电、心电、呼出的二氧化碳和直肠温度。

颅骨开窗以后,考虑到心跳及呼吸造成的皮层微小运动对高空间分辨力成像光学信号形成的干扰噪声,应做一个不锈钢圆环,并以胶合的方式固定到颅骨窗口内。钢环的大小根据试验观察目的而定,钢环内注以硅油至充满(而不对皮层形成压力)为度。为进一步除去残存的心跳和呼吸引起的运动噪声,以保护弱小的与神经元活动相关的光学信号,可令采集数据与呼吸循环同步并做减法处理。

钢环结构如图 6.3 所示。钢环的具体设计与制作、使用,应与实际实验需要相容,不必固定于某一形式。对于长时间使用的钢环可以换用钛材料,钛轻而坚固有独到之处。对于幼小动物,则应注意到颅骨的厚度较薄,如欲长期观察则应考虑生长引起的变化等情况。如做光学成像的同时还要用电探针记录,则应安排供电探针引线出入的胶环到钢环之中等等。总之,只要能满足实验要求,这种夹具可以灵活变化。

动物颅骨开孔位置应视具体实验要求而定,如 Bonhoeffer 与 Grinvald 在做猫的视皮层 18 区有名的轮状结构的功能构筑实验中是取在 Horsley-Clarke A5 和 A0 之间,并在中线后 0.5 ~ 1mm 处。他们采用的麻醉方案是:适度麻醉。所用药物为 Ketamine hydrochloride (10mg/kg ~ 20mg/kg, i. m.), 在某些情况下辅以 Xylazine hydrochloride (2.5mg/kg, i. m.), 并用 Barbiturate (sodium pentothal, 20mg/kg, i. v.) 或 Halothane/N₂O 麻醉 (20% N₂O, 30% O₂, 0.2% ~ 2% Halothane)。为防止眼动,可使动物处于麻痹状态,使用 Suceinyleholine hydrochloride, 20mg/(kg · h), 或 Hexacarbacholinbromide, 0.3mg/(kg · h) ~ 1mg/(kg · h), i. v.。当然 EEG, ECG, 呼出 CO₂ 及体温控制都是必要的,甚至配用专门的眼镜,以确保实验动物在实验时观察特定的目标图像。

低倍镜观察:欲观察的目标皮层区被“稳定处理”以后,就可以进行摄像了。摄像机是通过一合适的透镜以便把目标皮层区的图像投射到光电变换图像传感器之上。此光学透镜不但应

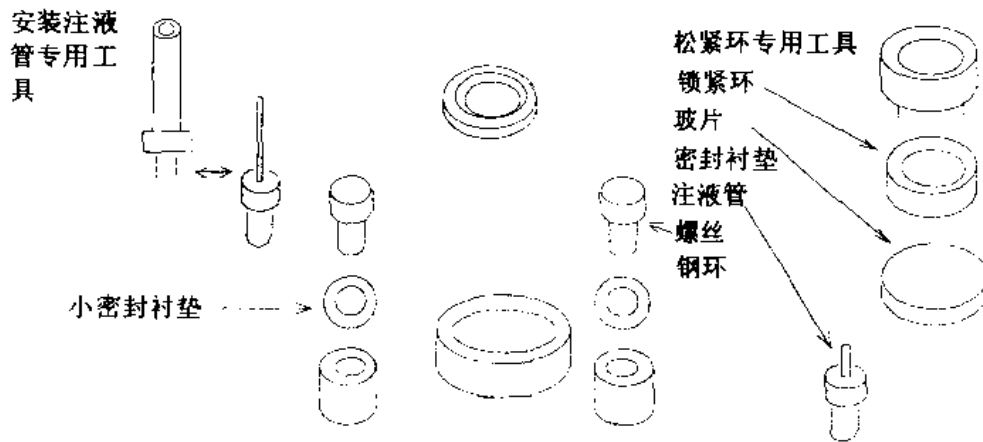


图 6.3 颅骨窗钢环结构

能通过观察功能构筑的内禀光学信号,而且放大倍数不必太大, $(0.5\sim 10)\times$,即半倍到十倍的放大倍数。且为减小微血管影像对功能构筑图的干扰,光学系统的景深应较浅,如可为几十微米景深的透镜,既保证必须的视场大小,又模糊了微小血管的影像。图 6.4 示出了大小两种景深摄下的同一区域的功能图,B图是用的浅景深光学系统,完全避开了皮层内血管影像的干扰,标尺为 $1\mu\text{m}$ 。

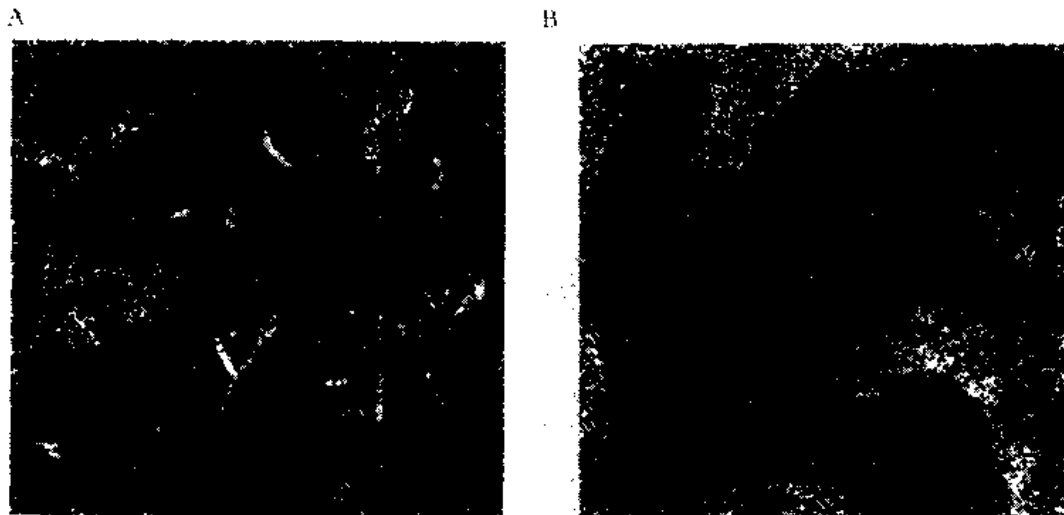


图 6.4 不同的光学透镜所摄取的不同同一皮层区功能图

这里所谈到的光学系统的配置要求是些基本原则,具体应用时也是灵活的,应视具体研究对象而定。如在人大脑开颅手术过程中使用,则可以利用变焦镜来构成一合适的光学系统。总

之,光学系统的数值孔径、景深、照明、工作距离和机械稳定都应认真考虑,这样设计的实验系统才能获得好的成像质量。

光学系统的固定应保证系统不受任何震动,可以在 $x-y-z$ 三个方向作调整,尤其是调焦方向更应能保证精确控制。若还能有旋转功能则更方便于做实验。

照明:照明配置中最重要的是确定一个合适波长(这个“波长”的实际值或包含有这个值为中心的一个小范围),同时这个波长的光有较大的皮层组织贯穿深度,否则只能得到一个浅表层的图像。在注重血氧饱和程度的场合,用 605nm 中心波长的光源去照明目标较好。在不少情况下这也是个光散射组分做功能成像的工作波长。

考虑较长的波长,如接近 750nm,可能更为合适些,这时对脑组织的贯穿可达到 1mm 深。750nm 是可见光的长波限,用这种波长对目标靶区照明作调节较方便。然而有时还可用更长波长的不可见光去做功能成像,如 900nm 或更高。

为对照解剖图形去解释所获得的皮层活动图像,记录血管模式图是必要的。用绿光去照明皮层获得了很好的图像,这时标准滤光片(546nm 波长的器件)在成像血管模式图时很有用。减少镜头的孔径(亦即调节相应的光圈)增加系统的景深,从而降低由于皮层表面弯曲引起的皮层血管影像的模糊,这与做皮层图时光学系统的设置是不同的。

照明中有以下两点需注意:其一是照明必须确保均匀,通过光学镜组理论上可以得到一个匀光场,以便成像有高的质量。然而实际实验表明这些方法照明脑部都不合适于功能成像。脑不是个平整面结构,而且各处对同一波长光的吸收与反射不尽相同,因而外部照明一般都导致无法纠正的图像畸变。所以当我们做在体成像时往往使用光导系统配合摄像系统工作,这样就能得到皮层的均匀照明,为取得高质量的图像准备了必要条件。其二是光源的功率输入必须足够稳定。为了得到强而稳定的光源,高质量的可调电源是必需的。通常电源应能供给可调的直流源,15V 电压,10A 电流。纹波和慢起伏必须小于 1/1000。常用大电容并联到输出上以便改善纹波。

一般照明都是从卤钨灯的发光光线中通过滤光片取得所需的光源。常用的窄带滤光片有:波长为 546nm 的绿色滤光片,波长为 605nm 的橙色滤光片以及波长为 650nm 的红色滤光片。也有用更长波的红色做光源,如 730nm 或 750nm。

当然有时也可以用近红外光做光源。这些滤光片的带宽一般为 30nm,或更小一些。

为检验设备的性能,也应准备衰减器以便检查 1/1000 的变化。

在实验时为避免强光一直照射到皮层上,应采用同步开关,使得系统仅仅在摄取图像时才允许灯的发光耦合进光导管内。

6.3.3 成像系统

6.3.3.1 光电二极管阵列

首次用于内禀信号功能成像研究的摄像机的光探测器,是一个 12×12 元面阵光电二极管阵列器件。然而,这样少的光探测器个数是无法满足高分辨率的内禀光学成像要求的。同样 64×64 元的阵列器件(Reticon)和 128×128 元阵列的器件(HR Deltaron)也都因不同的情况而未能用于高分辨率成像。这三种摄像机都具有毫秒级的时间分辨力,这对于研究内禀信号随时间的演化是很有价值的,而且用于研究目标样品区中多点的光谱也是合适的。

6.3.3.2 视频摄像机

这种广泛用于工业监控的摄像机,早在70年代中期就被用于试验获取皮层活动的图像。80年代中期,在现代视频摄像技术的基础上 Gross 等人成功地用带有帧存储器的视频图像采集系统完成了有电压敏感染料染色的神经元膜的跨膜电位变化测量。更进一步,Blasdel 和 Salama 在1986年用类似的技术,在猕猴的视皮层区得到了在体的特定的功能构筑图。视频摄像机不仅有快速成像的能力,而且有很高的空间分辨能力。然而,对于内禀成像而言快速成像能力并非总是必须的。重要的是—般视频摄像机的信噪比只有500:1,这对于内禀信号成像是—不够的,有些先进的摄像机具有高达1000:1的信噪比,这些现代摄像机较适于内禀信号的成像应用。

6.3.3.3 慢扫描 CCD 摄像机

慢扫描 CCD 摄像机具有很好的信噪比,而仍然保留了较好的空间分辨力,且价格和复杂性也适中。这种相机的信号读出速度较低,然而对于慢速的内禀信号,这种缺点不影响该相机很好适用于内禀信号成像试验。Ts'o 及其同事1990年首先将这种相机用于活脑视皮层的功能构筑内禀信号的成像。

下面较详细地讨论这种慢扫描相机的两个问题,它们对于功能图的质量是有影响的。

(1) 散粒噪声:这是一种 CCD 器件摄像机系统固有的噪声。这里择重讨论光子噪声,这是无法用改变光探测器的物理环境消除的一种噪声。如要测量精确到测得的光量值的1/1000以下时,就要考虑光子噪声,内禀光学信号测量就属于这类情况。光源的光子发射是一随机过程,因此,如果想要测量一个被测光量的千分之一的小变化信号,那就必须确保所测得这个小信号不是由于光子发射过程的统计起伏所引起。统计性起伏所贡献的光子数等于光子发射总数的平方根数,因此,若要探测信噪比为10的条件下的千分之一的信号变化量,则必须是1亿个光子。由于内禀信号是反射光的绝对量的千分之一份额,所以探测到的光强必须靠足够的光积分时间来累积。当然,也不是一定要每帧都必须达到这种光子数,也可以用帧积分的方法来解决。

(2) 阱容:CCD 片子的阱容指的是该 CCD 片上任—光敏单元在发生电荷溢出前,在该光敏元可能积分的最大光子数。当然阱容越大越好,好的阱容约为700000。但在一些情况下,小的阱容的片子也可使用。为解决提高阱容的问题,—个方法是“片上扩容”(on-chip binning),即将几个相邻敏感元的电荷合并,这时限制便转移到读出寄存器的容量了。—般情况下这种合并仅限于2×2或3×3。

6.3.4 数据采集与处理

6.3.4.1 单一数据采集实验的定时与间隔

内禀信号的时间演化过程对于数据的分析与合适的估价是很重要的,因而在设计光学成像时应充分考虑到所采集的数据能反映时间过程的特点。实际上是把数据采集时间均分采集5~10帧,每帧数据分别存入计算机存储器。这些帧(数据)可以以后分析或求平均。例如,采集时间若为3s,存入10帧,则每帧时间间隔为300ms。这300ms—帧可以是慢扫描曝光单帧图,也可以是真正的视频图像10帧的总和。那么数据采集定时是怎样的呢?经多波长光源试验研究已经了解到,为了达到最佳定时以及和刺激激励信号相—致的时间间隔,有两点是重要的参考依据:其—是不同的内禀信号成分有着不同的时间过程;其二是不同的信号时间间隔是按生

理学决定了不同的空间分辨精度。供氧和光散射组分两者可做到最好的空间分辨率,而且对相对于血流组分它们有较快的上升时间。研究结果指出,信号记录应在刺激开始几百毫秒时进行。对于图像信号来说,在需要“基线图”(baseline frame)时,至少间隔一帧再开始采集皮层图像。

一次实验(a single trial)的期限应多长呢?由于血流组分在3~5s后处于峰值和这种组分仅能达到低的空间分辨,3s以后停止数据采集是适宜的。当然还有另一方面的原因,即延长刺激以后在皮层会感应血管充盈,将导致大的血管噪声(vascular noise)。因此常用2s的刺激间隔和3s的数据采集周期以获得最好的信噪比。不过应当说明的是这些建议是来自于特定试验对象的内禀信号机理研究的结果,如果你要研究的对象不是麻醉的猫或猴,而是清醒的动物或什么别的对象,就要做具体分析才能决定什么样的时间演化过程适合于你的工作了,切勿完全照搬。

6.3.4.2 刺激之间的间隔

这个问题涉及内禀信号的时间过程,在2s刺激以后,信号本身即功能图的信号会在12~15s返回到基线。这种条件下,刺激之间的间隔不可太短,以免系统噪声进入功能图。当然,选择过长的停顿也不好,也将导致图像质量降低,这是因为太少的图像量几乎无法做平均处理,而且系统误差至少可部分地借助随机化的刺激序列避免。因而8~12s的刺激时间间隔包含随机刺激图样一起,是一个较好的选择。

6.3.4.3 数据量

光学图像可以产生巨量数据,理论上可以将采到的每一单帧图存储起来然后做离线分析,这样可以使获得的图量达到最大。但这是不实际的,因为一个典型的实验进行1h,当采集时间为3s,间隔为10s时,数据量将达到30G byte,20h后将达到0.5T byte的容量。紧随存储器空间问题之后的则是数据传输时间和图像分析时间也都是惊人的。因而,实际工作中必须设法大规模减少数据量。首次压缩数据量在真视频图像转入数据图像时,典型的压缩约为20倍。在典型的刺激条件下,数据往往被平均处理,按8~32倍的方式处理,因而将按这个倍率再次压缩数据量。这两次处理的综合效果是将数据量压缩了大约400倍,经过这样压缩后的数据量就比较容易存储和分析了。前述20h的试验数据经过这样处理后只剩1.5G byte。不过,即使压缩成功了,这类试验仍将面临大量的数据,因而必须有很好的软件支持以便从试验数据中提取有用的信息。

6.3.5 功能构筑图的数据分析

为充分认识光学成像实验中的数据分析,重要的是能区分全信号(global signal)和做图信号(mapping signal)。所谓做图信号,指的是对于同一地点而言垂直光栅引起的反射光强度信号与水平光栅引起的反射光强度信号间的差。而所谓全信号,指的是反射光强度在一个接一个像元间的变化。

做图信号的含义可以方便地利用图6.5来弄清:这张图是猫视皮层试验的记录,用了单元记录和光学成像两种方法,它标识出了内禀信号的全信号和做图信号^[4]。图的A部分表示出a点皮层区对移动着的光栅所激起的光反射信号的幅度和时间过程,曲线H表示对水平光栅的响应,而V表示对垂直方位光栅的响应。它们都是图的C部分表示的皮层对水平光栅的激励以单元记录方式记下的响应区的a点的光学实验记录。类似地,图的B部分则是表示的C中

的 b 点的光学记录,而 b 点则是皮层对垂直方位光栅的激励以单元记录的方式记录下的有响应区中的一点。请注意,做图信号(以 V-H 标识的)与全信号的差别。

图 6.5 中的 C 部分表示的是方位柱的两种状态图,带阴影的区域表示这部分皮层的反射光信号特征是对水平光栅的响应大于对垂直方位光栅的响应。在单元记录中,a 点强烈地响应水平光栅,而不响应垂直光栅,但在内禀光学信号记录中可以看到,反射光信号仅相对于最佳刺激减少 30%。所以,重要的是记住,做图信号不仅常常远小于全信号,而且其时间过程也显著地有别于全信号的时间过程。

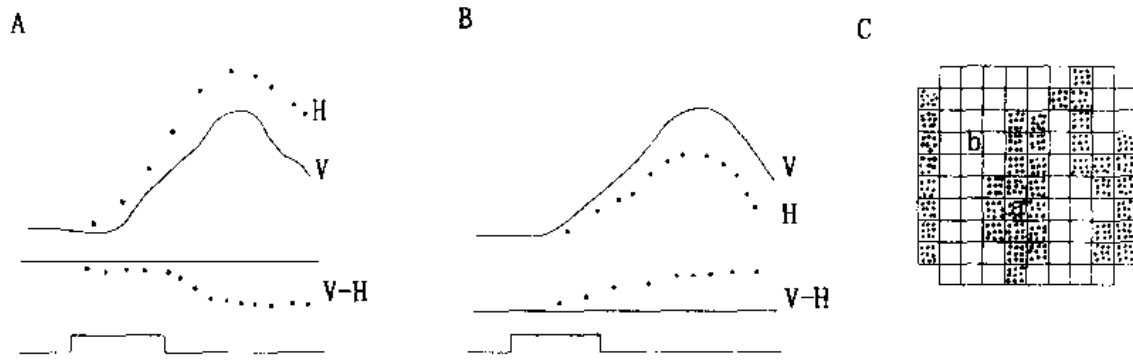


图 6.5 内禀信号的成图组分与全信号

信号幅度大小与工作波长有关,但在活体脑测得的内禀信号总的来说都是很小的,最好情况下,在 605nm 波长检测到的由神经活性引起的光强的变化,只是总反射光强的 0.5%~6%,因而内禀信号是不能用肉眼看到的,只能通过仪器接收有关信号并通过一定的数据处理与分析把它们从原始的数据中分离出来。

6.3.5.1 鸡尾酒空白(cocktail blank)与空白^[26]

为得到视皮层的活动图,成像过程必须在皮层被刺激时进行。从这些图像中基线图(baseline image)必须被减去,并需用未照明的图来做校正。实现这两个目标最容易的方式是用与刺激激励无关的皮层图像去除各个活性图。这个方式可用以下两种方法来实现:其一是用一个未受刺激的皮层图,将其作为基线图用于所有的活性图的一系列分析,即是将在不同刺激条件下所获得的图像用所谓空白图去除。其二是试图先得到一幅被“均匀”激活的皮层图像去除各图,此均匀激活皮层的图被称为“鸡尾酒空白”。

鸡尾酒空白可用下面一组刺激来完成,这组刺激想象它们能激活皮层,是以各种有关的、合起来为均匀的方式去完成激活的。

两种方法各有其优缺点,空白图做数据处理的优点是,它设有一组完成想象中的均匀刺激的要求,其缺点也正是这设有刺激的皮层空白图所带来的。让我们举一例来认识这个问题:如要做一视觉响应的空白图,则常引起强烈的、与活性相关的血容管线的影像干扰,而做鸡尾酒空白图时,某些结构影像就被消隐在这张图中了。因而为做视皮层的方位倾向图,鸡尾酒空白是个比较好的数据处理方法。

当我们做一光学成像数据处理时,上述有关问题必须小心处理。让我们记住为做分析所作的假设能影响功能图的显现。

6.3.5.2 单一条件图

在标准分析时,带有各种刺激所得到的全部刺激条件将被综合,且这张图像要用鸡尾酒空

白图去除。所谓单一条件图,就是将由各种刺激所获得的活性图除以鸡尾酒空白或空白图所得到的结果。

我们始终要注意的是:用于成像的内禀信号并不直接联系到神经元的电活性,内禀信号的图像拓展了皮层显现电活性的区域,其拓展量视所用工作波长而异。在用真空白的图处理时,这种表达区域的偏差更甚一些,在用鸡尾酒空白图做处理时,这种差别就小一些。

6.3.5.3 减法与分离图像

单一条件图达不到必要的信噪比以揭示所期望的活动模式,所以要计算差异图。有两种方法可供计算这种图,一是计算 A, B 两图的比以得到一张差异图,另一种则是 A 与 B 相减后除以鸡尾酒空白图。做第一种方法的合理性是看活性模式 A 和 B 间对比而定。而第二种方法则更加直觉些,看两图间的差实际上是否重要。而这种差必须做不均匀性照明的校正。尽管初看起来两种方法不同,但在一定假设条件下可以证明它们是相当的,假设条件是图像振幅比图像的绝对强度要小。

6.3.5.4 第一帧分析

生物性原因引起的慢噪声常常限制得到高质量的功能图,改进的办法是由 Doron Shoham 引入的,他将所谓“第一帧分析”办法用来除去这些低于 0.3Hz 的慢噪声。无论怎样这种噪声总是慢于实际间隔,这在实验期间所采得的各种图中均显示一种模式。如在任一响应出现之前取出第一帧的数据,则这图像数据将只有慢噪声,而不包含刺激导致的活性的模式信号。因而为减小这种慢噪声的影响,在做任何分析处理之前可从所有的图中减去第一帧图。实践表明,这种图像数据处理方法对提高功能图的质量是有用的。

6.3.5.5 功能图的彩色编码

由于人眼对彩色的鉴别能力远比对灰度等级鉴别强,所以人们常常以彩色来替代灰度等级,而做伪彩色编码。关于这个方面的工作已经在图像领域中被大量研究过,在基本方法上没有根本性的差别,这里不再描述。只是指出伪彩色法对于功能图的分析是很有用的,它可以帮助我们尽可能地让功能图中的信息为我们所认识。

6.4 无损伤脑功能内禀光学成像

6.4.1 不剥离硬脑膜和不动薄颅骨成像

通过薄的颅骨和通过硬脑膜获得皮层图的工作实际上向人们揭示了无损伤脑功能内禀光学成像的可能性,Frostig 等人于 1990 年及 Masino 等人在 1993 年成功地进行了这类实验研究^[11,20]。他们采用了贯穿组织深度比短波长更好的红外光进行研究,在猫的不透明的硬脑膜保留的情况下,所观察到的视皮层的“方位柱”与直接暴露皮层成像所得到的结果一样。这类无损伤成像所用方法基本上与上节中较详细讨论过的功能构筑内禀光学成像是一样的,只是所用光学信号的波长处在近红外区。这类方法除用于薄颅骨的实验动物,还可用于婴儿的脑功能研究。当然,也可以将实验对象的颅骨刮薄以利实验。总之,这类方法并不能算是真正含义下的无损伤脑功能内禀光学成像。但这类方法与开窗实验相比已经具有许多优点了,如动物维护就简易些,为不麻醉动物进行实验提供了更好的条件,而不麻醉动物的内禀信号可比麻醉状态下的信号大些,某些情况下甚至大 2~3 倍。

6.4.2 成年人的无损脑功能内禀光学成像^[7]

科学工作者和临床医学工作者都期望在做脑功能成像时能无损伤地用光通过完整的人颅骨来完成,这个期望正在变成现实途中^[5]。我们已提到过,Frostig 等人的研究小组早在 1990 年就已在猫的视觉皮层上进行了减薄但不打开颅骨的内禀光学成像,结果是成功的,他们得到了高分辨率的视皮层方位选择图。类似的工作他们在 1994 年又做了研究。在他们的实验中,颅骨被减薄到数百微米,完成了高分辨的功能像。实际证实通过颅骨可以在 5~15mm 厚度的组织内进行内禀光学测量。

在人的完整颅骨存在的条件下,入射到人脑某一部位的光不但被吸收,而且有强烈地散射现象发生,它们主要是米氏散射(Mie)。测量藏在强散射介质后的目标,包括在一定要求下的成像,在技术上是可能的。它们是时间分辨成像技术或距离选通技术等高新技术。Chance 研究小组于 1993 年开始了这类技术的研究^[8,9],他们选用光电倍增管(PMT)探测了穿过完整的人颅骨从皮层反射出来的光,并使用了皮秒(ps)激光脉冲,测量反射光的时间过程以便估计光波贯穿脑组织的程度。他们认为光可以透过人的完整颅骨监测人的认知功能。他们的实验本身并不能完成功能成像,但这些技术与方法是可被用于脑功能成像目标的。

入射光子进入人的颅骨这类强散射介质以后将以近于随机运动的方式在脑组织内运动,脑中的液体层,如充满褶皱沟内的液体是一种光导物质,极有利于光的传播。大多数光子经多次散射以后终将有一部分到达表面。如果在脑皮肤的外表面密布以光源和探测器,则空间光子密度可被估算。因而可估算与脑皮层相关的散射及吸收的变化引起的空间分布。Kato 等人的研究小组采用阵列布置的照明与探测器群以获得人大脑皮层的低分辨率功能图^[18]。用近红外光所获得的听觉与运动皮层的响应与电生理的研究结果相吻合。这些结果及其他人如 Gratton 等于 1994 年的实验结果显示,光学的功能成像可能在几毫米的空间分辨率的水平上被成功地制出,以便探测人的皮层功能组织^[12]。

到达颅骨外面的探测器的光强的变化可起源于光吸收亦可起源于光散射引起的变化。动物实验表明,光吸收变化的组分来源于血液动力学的变化。这个变化是缓慢的,展示出 2~6s 的上升时间。因此,这个信号很适合于完成成像中的定位任务。当然,血液动力学变化的信号是完全不适合于确定处于毫秒量级的时间特征。如已提到的,光散射信号具有紧跟神经活动的毫秒级的快速特征。

吸收和散射对于光子通过介质时转移时间的影响是不同的,因而可以采用时间分辨技术或频域光学技术分离吸收和散射组分。这方面,Gratton 小组,Mantulin 小组,Benaton 和 Stevenson 等做了许多开创的研究。近来,E Okada 和 M Firbank 等人更从理论和实践两方面研究了近红外光在成年人头模型的传播^[3],他们的研究将脑分成三层或四层,总厚度在 40mm 以上,它们是表面层(主要是颅骨,10mm 厚)、CSF(透明液体层,成多褶形,厚达 14mm)、灰质(成多褶形,也厚达 14mm,与 CSF 层相混)和白质层(图 6.6)。研究认为 CSF 层是个近红外光学透明层,有 CSF 层的模型和无 CSF 层的模型在光路长度和空间灵敏轮廓方面是大不相同的,由于 CSF 层的存在,在头皮外光源与探测器间距离可超过 15mm。而灰质对近红外光谱信号的吸收的变化在这些探测位置上几乎是常数,达到 20%~30%。因而用近红外光谱方法去探测较浅区域灰质和白质的微小的氧耗改变是困难的。灰质与白质间的边界和沟回形态几乎不影响所探测光的分布。笔者实验室最近的实验表明,人的颅骨透光能力是很不均匀的,且有

较大的个体差异,在研究光学方法时必须注意到这个事实。我们已经用近红外光穿透成年人头颅探测到疼痛刺激引起的额叶皮层活动信号^[31]。

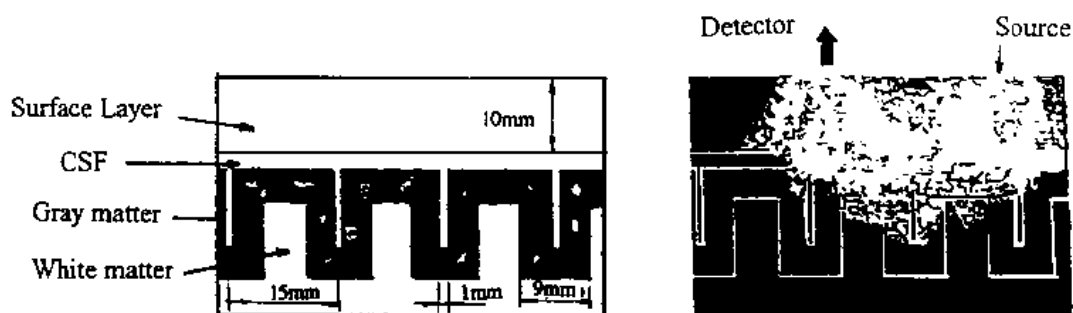


图 6.6 成年人脑模型

这些研究提示,在成年人无损伤探测脑功能的方法研究工作方面,有希望实现低分辨率(1cm 左右的像元间隔)的功能成像和定位的近红外光谱方法。由于光学方法的低价、小体积和易操作性使人们寄希望于内禀光学信号率先成为临床应用的成功例子。

下面讨论有关人脑功能无损伤研究方法的基本技术内容:

(1) 近红外光在脑组织或广泛的生物组织中的传输:这些入射光不但有相当多的部分被吸收,更要经历如颅骨等致密组织的多次强散射。透过去的光可以分成三种基本情况:① 弹道光,这种弹道光沿直线传输,它就是所谓的前向散射光,因而它载有途经组织的丰富信息。由于同时要被生物组织吸收,因而它成指数形式衰减。显然,当透过一定量的光子后,就可以应用像 XCT 原理方法的透射投影成像技术作功能成像。同时这种透射光子,也可以用做定域近红外光谱的信号,只是在从脑外照射时应采用所感兴趣的各各种波长的近红外光做光源。② 蛇行光,这种透过去的光在组织中以准直线方式蛇行,因而它也载有部分途经组织的信息。它也可以用做探测光。③ 散射光,也称做非相干漫射光,这种透出来的光已丧失了途经组织过程中所携带的全部信息,它只是成为一种本底噪声覆盖在图像上。

(2) 时间分辨成像探测技术:这种方法是采用一个超短脉冲的光做入射光源,一般为皮秒(ps)光脉冲或飞秒(fs)光脉冲。当光从被照射生物组织中透出来或反射出来时,用一个高速快门即时间门来分离先到光(弹道光 and 蛇行光)和散射光,然后由光电探测器选通探测或成像。这一原理示意如图 6.7。

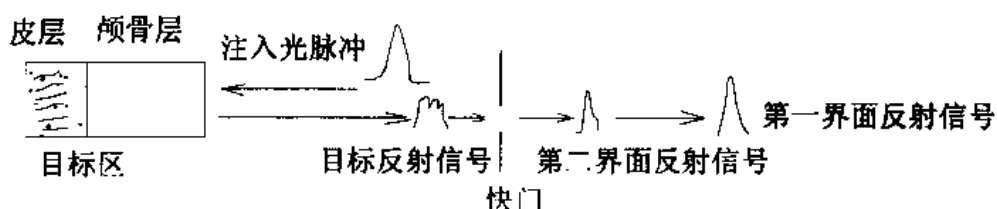


图 6.7 距离选通成像示意

常用的高速快门有各种非线性光学现象所做成的光开关,有条纹相机、克尔盒及全息门等。当然在脑功能的内禀光学成像中采用的光波是一些特定波长的光,因而设计脉冲光源时必须考虑到这一点。同样在设计光开关时也要考虑到这些特征波长的要求。

经过散射介质的作用,到达探测器的光量是很少的,因而可能会造成现有的探测器,如对近红外光敏感的 CCD 器件不能满足灵敏度的要求,甚至加上一定的像增加器也无法得到如此弱光的图像。这时只能考虑采用单元探测器,如对近红外光敏感的 PMT 器件来探测经颅透出的弱近红外光信号,因此空间分辨率将下降许多,这也就是目前本领域内国外专家估计的可能达到厘米范围的空间分辨率的根本原因。笔者的研究小组从事了调制变换成像技术的研究工作,得到了“最大通量阿达玛变换成像理论与方法”的结果,这一方法可能在单元探测器的条件下获得信号的二维分布,而每个像元的亮度都极低。用此方法可在同样亮度条件下使用单个探测器,但得到更好的信噪比。或者在同样的信噪比情况下,探测到用多个单元探测器所不能探测出的极暗目标的二维分布,这套方法可能是一条通向完全无损人脑功能内禀光学成像的出路^[30]。

从另一方面看,研究极亮的内禀信号波长的光源也是一条出路。人脑的结构是固定的,既然减薄颅骨的脑功能成像实验可以成功,那么加厚了的颅骨配以加强了近红外光源也应该可以成功地摄下人脑功能图。若人脑颅骨厚 1cm,则加强光源到 20 倍或更高倍,就应能采用薄颅骨成像的方法进行脑功能成像。笔者的研究小组正试验加强光源,而利用开窗实验的基本系统和方法,进行近红外波长段的内禀光学成像。从下面近期实验得到的照片中(图 6.8),看出采用加强亮度的内禀信号波长光源,可以穿透 25mm 或更厚的组织而得到高分辨的图像。图中物方分辨元大小为 $5\mu\text{m}$ 左右。

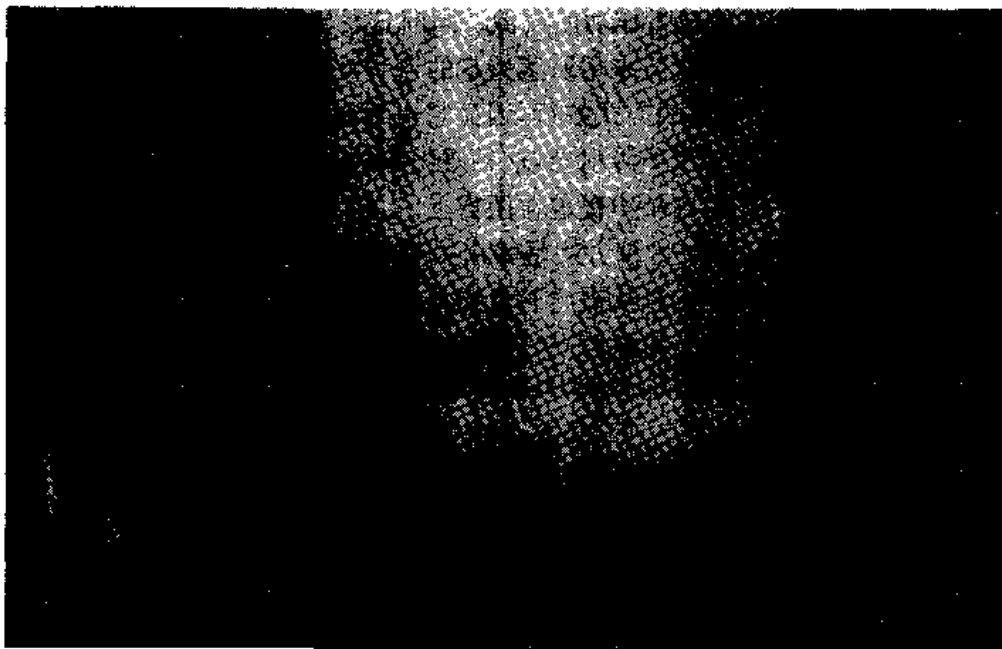


图 6.8 近红外光穿透厚组织的高分辨成像

如果光源能更高倍地加强,由于一定强度的近红外光对人体组织不会造成伤害(如强烈阳

光直射下仅紫外光造成组织伤害),则可以透过完整人颅骨成像,整个成像系统将可以充分利用开窗成像方法中的器件和方法。尤其是大尺寸的面阵 CCD 器件,这类硅材料的 MOS 器件在近红外区有较好的响应,灵敏度很高,驱动时钟速率也可以很快。这些条件对缩短无损人脑功能成像方法的研究时间是很有利的,对最终达到高分辨率的图像,毫秒或更快的帧速率是很重要的前提,而这种图像质量和速度正是目前人们所期望的。到那时 fMRI 将面临挑战。

6.5 脑功能成像中的其它光学方法

6.5.1 光学相干层析成像

光学相干层析成像,即光学相干剖析术(OCT)用于成像,它是国内外当前在生物光学方面的一个活跃点^[24]。由于红外线(含近红外光)不会对人体产生电离作用,因而高的光子密度注入人体不会对人体产生损伤,是对人体作无损探测的好光源。光学相干层析成像术采用低相干的近红外光作为光源,采用迈克尔逊干涉仪或者采用马赫-曾德尔干涉仪完成相干选通,这样接收到的信号就只包含尺度相应于相干长度的一薄层生物组织的信息。若同时加以扫描,就能得到三维剖析图像(图 6.9)。Science 周刊上报道了用 OCT 获得视网膜图像的研究成果,

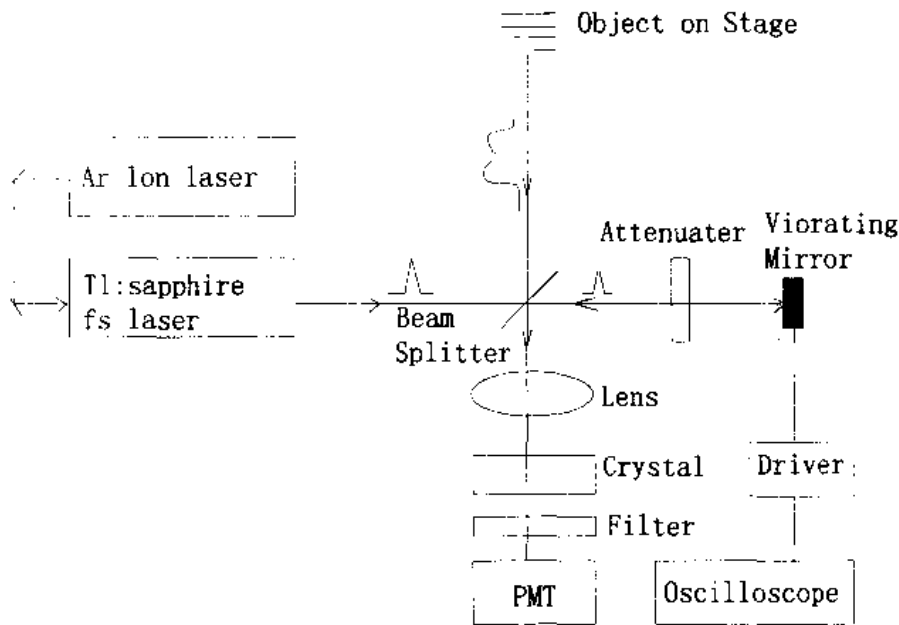


图 6.9 飞秒激光光学相干层析(fs-OCT)实验装置示意图^[31]

显示出 OCT 用于脑组织成像的潜力。由于采用低相干光,系统的造价不会太高,但成像需采用扫描辅助,成像的速度就受到了限制。如果用晶体放大再探测成像则探测深度因强度下降又受到限制,图像尺寸也较小。这种方法的发展,与纤维光学和内窥系统相结合有可能形成临床实用设备,用于体内检测或治疗过程的监控是很有前途的。

6.5.2 染色成像方法

运用适当的染料,对皮层直接染色,可以大为增强用普通成像设备取得脑功能活动图像的能力。这方面既是老方法,又有新内容。它可以结合内禀信号光学成像的方法,或是探针记录方法,进行脑功能活动的多方位研究,因而是目前正运用中的一种方法。但染料价格太高,限制了它的广泛应用。当然这种方法只用于动物试验,而且是在打开颅骨的前提下才能工作。

6.5.3 干涉成像光谱方法

干涉成像光谱方法是光谱术领域内的高新技术,也是当前的一个热门新课题。代表性的原理有:使用迈克尔逊干涉仪的时间调制干涉成像光谱方法以及使用萨纳克干涉仪的空间调制干涉成像光谱方法。它们的共同特点是:有很高的利用目标总信息能力,即所谓高通量特点;有高的光谱分辨率;有宽的光谱范围,最重要的是提取目标光谱信号的同时还可以得到目标的图像。正由于这类新技术具有得到目标图像与光谱的能力,所以它们在人脑功能研究中具有重要的使用价值。若将这类技术与无损伤脑功能成像技术融合起来则将是脑功能研究中的一件重要新式装备。

这两种基本方法之中,空间调制型干涉成像光谱仪没有机械运动部件具有很好的实时性。只是在光谱分辨能力上低于时间调制型干涉成像仪,但用于脑功能研究的谱分辨要求并不高,因而两种谱仪都是合适的。在所用探测器方面对长波(近红外、红外)并无限制,因而这是一类值得注意发展的脑功能研究新技术。

6.5.4 神经元活动相关光信号方法

神经元活动相关光信号方法(event-related optical signals, EROS)是一种更为直接反映神经元活动的光散射信号探测法,这类内禀信号是由光学散射特性变化所引起的,这种散射改变是伴随皮层活动时水和离子的活动、细胞的泳动、细胞外空间膨胀和收缩、毛细血管的膨胀以及神经递质的释放等。按光的散射理论可知,光通过介质时介质中的粒子以及粒子分布的密度涨落都可以导致光散射的发生,而神经元的活动即是上述的水和离子的活动、神经递质释放等微过程所组成,因而散射光的改变也就是光被神经元活动直接调制的结果。因而散射光信号的时间过程是快捷的。Frostig 等人在研究海马脑片时发现快速的散射光信号幅度仅占 0.01%,但这点微弱的信号却是与神经元活动更为直接联系着,因而在有条件时人们开始认真研究。Gabriele Gratton 和 Menica Fabianic 领导的实验室力图实现散射光的优点,利用从纤维光源来的近红外光去研究人脑活动的变化^[2]。他们称此方法为 EROS,即与事件相关的光学信号。当纤维光源置于头皮时光贯穿颅骨进入颅内并被脑组织散射。EROS 用置于头皮的感光器件,它们仅距光源几厘米去测量光通过的时间。此时间受光散射的影响,系统可以探测到被实验任务所调制的神经元活动影响的散射现象。神经元被实验任务激励时神经递质等的活动是紧密与其相伴的,这种快速改变会被光线的散射同步反应出来,因而 EROS 具有与 EEG 相似的时间分辨率。用移动探测器探测光出现的时间,EROS 也可定位散射变化的源头,定位精度约为 1cm。

若我们用近红外光,如 760~1000nm 波段的各个波长的光对脑的某一部位做连续扫描,并接收反射或散射信号,我们就能得到该波段的近红外光谱(NIRS)。该光谱信号同样反映了

脑这一部位的神经元集合活动的相关信号,而且包含了几种不同的内禀信号,反应了神经活动的不同内部组成成分的变化。

6.6 结 语

利用内禀光学信号的脑功能成像技术业已在脑功能研究中发挥了重要的作用。无论是要开颅骨窗口的,包括保留硬脑膜的方法或是刮薄颅骨的方法,由于具有空间的高分辨本领和快速性,且设备成本不高,显然还将继续在动物和幼儿的脑研究以及某些特定场合中发挥作用。由于近红外光的高穿透组织的能力,将可能发展出基于近红外内禀光学信号的层析功能成像或定域谱方法,因而将增强脑功能研究的能力。

无损伤的人脑成像和光谱方法,因其适用于人脑的研究,显然将会大力加强这方面方法学和仪器的研究。根据前述分析,这种方法不仅会在时间分辨能力上达到毫秒速度,还可能更快。它的空间分辨能力也可能在不久的将来达到毫米量级,这种低空间分辨的成像能力不仅会满足临床应用的需求,也能满足某些研究工作的要求。由于光电技术和光学仪器的发展,终将可能把这种成像方法的空间分辨能力提高到微米级。

成像光谱等新方法的进一步发展,必然会给脑功能的光学成像探测带来新的活力,使与神经元活动相关的内禀信号被人们更多的认识,与其它方法,如 fMRI, PET, EEG 及 MEG 等方法相配合,促进人类对自身的认识,达到更好保护自身与开发自身潜力的新境界。

(叶虎年)

参 考 文 献

- [1] A Villringer et al. *TINS*,1997,20(10):435~441
- [2] M Barinaga. *Science*,1997,276(27):1974~1976
- [3] E Okada et al. *Applied Optics*,1997,36(1):21~31
- [4] A W Toga,J C Mazziotta ed. *Brain mapping,the methods*. Academic Press,1996
- [5] G Taubes. *Science*,1997,26(27):1991~1993
- [6] T Bonhoeffer,A Grinvald. *Nature*,1991,353:429~431
- [7] D A Benaron, D K Stevenson. *Science*,1993,259:1463~1466
- [8] B Chance et al. *Proc Natl Acad Sci USA*,1993a,90(8):3423~3427
- [9] B Chance et al. *Proc Natl Acad Sci USA*,1993b,90(8):3770~3774
- [10] L B Cohen et al. *Nature*,1968,218:438~441
- [11] R D Frostig et al. *Proc Natl Acad Sci USA*,1990,87(1968):6082~6086
- [12] G Gratton et al. *Psychophysiology*,1994,31:211~215
- [13] E Gratton et al. *Proceedings of the 11th International Conference for Peace through Mind/Brain Science*,1990,p183
- [14] A Grinvald et al. *Proc Natl Acad Sci USA*,1991,88:11559~11563
- [15] A Grinvald et al. *Nature*,1986a,324:361~364
- [16] M M Haglund et al. *Nature*,1992,358:668~671
- [17] F F Jobsis. *Science*,1977,198:1264~1266
- [18] T Kato et al. *J Cereb Blood Flow Metab*,1993,13:516~520
- [19] J S Maier,E Gratton. *Soc Neurosci Abstr*,1993,16:309
- [20] S A Masino et al. *Soc Neurosci Abstr*,1993,19:122
- [21] E M Sevick et al. *Anal Biochem*,1991,195(2):331~333
- [22] R A Stepnoski et al. *Proc Natl Acad Sci USA*,1991,88(21):9382~9386
- [23] D Y Ts'o et al. *Science*,1990,249:417~420
- [24] B Chance et al. *Phil Trans Roy Soc London B*,1997,352:707~716
- [25] J S Wyatt et al. *J Appl Physiol*,1990,68:1086~1091
- [26] T Bonhoeffer,A Grinvald. *J Neurosci*,1993,13:4157~4180
- [27] G G Blasdel, G Salama. *Nature*,1986,312:579~585
- [28] P T Fox, M E Raichle. *Proc Natl Acad Sci USA*,1986,83:1140~1144
- [29] L B Cohen. *Phys Rev*,1973,53:373~418
- [30] 张庆,叶虎年. *华中理工大学学报*,1997,25(5):34~36
- [31] 叶虎年等. *脑功能成像研讨会论文集编*,武汉,1998

第七章 脑功能的电生理学成像

引 言

人类早已发现脑电波(EEG)对心理活动很敏感。1929年 Hans Berger 首先记录到 EEG, 并报告心算可引起 EEG 的 α 节律减少。此后的三十多年间关于 EEG 与心理活动关系的研究, 以及从中提取心理活动信息的研究一直没有中断, 但由于受着当时科学与技术水平的限制, 收效甚微。50 年代末随着计算机在生物学中的应用, 特别是事件相关电位(ERP)的问世为这个领域的研究开辟了一个新纪元。近四十年来, 采用 ERP 方法对于脑的高级功能的研究蓬勃发展, 硕果累累, 令人瞩目。心理活动是脑的功能, 所谓脑的高级功能指的就是脑的心理功能, 采用“脑的高级功能”一词意味着该领域的研究工作远远超出了心理学范围, 已为许多学科涉足并为之作出了重大贡献, 脑的心理功能的研究已成为当代全人类共同关心的重大事件。这期间出现了脑波(本文“脑波”一词泛指 EEG 与 ERP)的二维脑成像技术(脑地形图)。它是颅表电位或各种谱分析结果的脑成像, 其直观性与生动形象给脑科学家以鼓励, 并为脑波的三维成像奠定了计算理论基础。近年, 脑波的三维成像已经研究成功并投入使用。ERP 是具有一定波形和一定潜伏期的脑波, 其三维脑功能成像的时间分辨率极高, 因为它只由电子硬件采样速度决定。脑波的功能成像是 ERP 研究脑的高级功能的成就与理论的继续, 本可在 ERP 研究已有累累硕果的基础上再跨越一步, 可惜其三维脑功能成像系由头皮表面电位推算所得, 空间分辨率不够理想, 虽已采取不少技术措施, 仍不能完全满足当前脑的高级功能研究的需要。在此脑的电生理学和脑化学为探索脑的心理活动奥秘步履艰辛之际, 其它脑功能成像技术问世了。就目前的科学与技术水平而言, 脑功能成像方法的空间分辨率应达到毫米级, 时间分辨率应达到毫秒级。正电子发射断层扫描(PET)和功能性磁共振(fMRI)的空间分辨率可以满足需要, 但其时间分辨率还相差甚远, 跟不上心理活动或某些疾病(如癫痫发作)过程的神经生理变化速度。于是, 脑波三维的高级功能成像与 fMRI(或 PET, CT)同时记录、数据融合处理, 从而互补优点的方法学研究提到了日程上来。目前此项技术已获成功并在一些实验室开始使用。虽还不够理想, 但已使我们看到了直接观察脑内高级功能动态加工的曙光。

7.1 脑波功能成像的技术与科学基础

7.1.1 自发电位(EEG)

7.1.1.1 EEG 的产生及其向头皮的传输

EEG 在人的任何生活情况下皆存在, 无需特定刺激诱发, 故称自发电位。头皮记录的 EEG 主要是由大脑皮质第三、五层锥体细胞的突触后电位产生的^[1,2]。这些锥体细胞的同向柱

状排列使各个锥体细胞的突触后电位得以总合而不是互相抵消。因此,大脑皮质细胞外记录的 EEG 代表大量神经元的总合活动所产生的电位。头皮表面记录的 EEG 信号主要是由邻近记录电极的大脑皮质产生的。不过,远离头皮表面电极的大脑皮质若产生大的电位,也会传导过来而被记录。健康成年人在清醒状态下头皮表面记录的 EEG 为数微伏至 $75\mu\text{V}$,在某些病理状态下(如癫痫发作时)可达 1mV 以上。头皮表面记录的 EEG 与许多因素有关,包括大脑皮质上信号的大小、突触后电位同步化区域的大小、在同步化区域中同步化细胞所占的比例、这些细胞与皮质表面的距离和方向、信号通过硬脑膜、颅骨和头皮时的衰减量等。突触后电位是由丘脑核的发放节律同步化的^[2]。

7.1.1.2 EEG 信号的采集和应用

为了在颅外测量 EEG,需将 EEG 记录电极置于头皮表面,在电极与头皮间敷以导电膏,使接触电阻减少至 $5\text{k}\Omega$ 以下,以减少市电干扰及减小记录点间的信号空间分布误差。各记录电极皆以一枚共同电极作为参考电极以观察各记录点间之信号关系者谓单极导联。其参考电极可依研究目的与习惯置于乳突、耳垂、鼻尖、胸部、下颌之一处。使电极两两成对以观察各对电极点间之信号关系者谓双极导联。单极导联时每一记录电极各联接一只放大器的一边,全部放大器的另一边联在一起并与参考电极相联。双极导联时每一电极各联接一只放大器的一边。脑电的脑功能成像研究采用单极导联。EEG 信号经放大器放大后以 12bit 或 $>12\text{bit}$ 之分辨率数字化,用足够的速度采样,以计算机进行信号分析。EEG 在外观上可看做是由各种不同频率的波组成的混合波动串,通常将其中的波依频率不同分为五类波(节律):小于 4Hz 者称为 δ 波, $4\sim 7\text{Hz}$ 称为 θ 波, $8\sim 12\text{Hz}$ 称为 α 波, $13\sim 35\text{Hz}$ 称为 β 波,大于 35Hz 者称为 γ 波。 β 波又可分为 β_1 ($13\sim 20\text{Hz}$) 和 β_2 ($21\sim 35\text{Hz}$)。头皮表面记录之 β 节律,特别是 γ 节律的来源尚无定论,可能源于大脑皮质活动,也可能源于头皮肌肉活动所产生的肌电。EEG 的谐波成分相当复杂,只是在偶然情况下才出现正弦样波形。像其它脑功能测量方法一样,EEG 也会受到各种生理活动和仪器等的伪迹污染,特别是被试者眨眼时的眼电 (EOG),头和身体的运动,心跳,电极与头皮间接触不良所致,市电干扰等都会使 EEG 严重失真。在测量 EEG 信号前必须校正或排除这些伪迹。

EEG 是大脑皮质高级功能活动的敏感的指标。关于高幅 EEG 在神经信息加工与传导中的作用,提出了许多假说。例如,John et al (1973) 提出,低频 ($<12\text{Hz}$) 高幅 EEG 的波形代表对刺激进行解释的信息编码。另一些假说对高幅 EEG 快波的局部空间分布进行了解释。例如,Freeman (1978)^[3],Freeman et al (1987)^[4] 对家兔嗅球的 40Hz 至 80Hz 的 EEG 进行了研究,认为其空间分布与刺激的性质和家兔的机体内部状态有关。此外,Gray et al (1992)^[5] 对视觉皮质高频 EEG 的空间分布、Murphy et al (1992)^[5],Sanes et al (1993)^[6] 对感觉运动皮质的高频 EEG 进行了研究。这方面的工作尚无统一结论。

EEG 的脑高级功能研究像其它脑功能成像研究一样,必须格外重视实验设计,例如设计足够的对照实验,保证所观察到的 EEG 变化确与拟研究之实验因素相关而不是其它因素影响所致。此外,脑电信号可因年龄、利手、性别、植物性神经系统兴奋性水平、注意程度、疲劳、饮酒、饮咖啡、吸毒、吸烟、用药等而发生变化。因此,在测量脑电时,应考虑到被试者的这些条件。在认知的 EEG 研究中常常需要同时测量反应时和错误率,这些数据在说明 EEG 实验结果时有时是必不可少的。另一个需要注意的问题是认知任务是否伴随着知觉差异和运动。比如,一个记忆任务可能会要求被试者注视或注意听某个刺激,并做按键反应。这时就需要设计对照实

验,以排除知觉差异与运动因素,得到仅与记忆相关的 EEG 变化。不过,即使对上述因素都进行了控制,仅从 EEG 也很难获得关于复杂认知的起始时间、持续时间、时间顺序等信息。这也是 PET, fMRI 等脑功能成像方法存在的严重缺陷。下文讨论的 ERP 方法是当前弥补这一缺陷的首选方法。

7.1.2 事件相关电位(ERP)

7.1.2.1 提取 ERP 的基本原理与技术

上述 EEG 经过技术处理虽然可以显示为二维脑功能成像图形,但所观察到的只是频率或不同频段的波幅域数值(如功率谱等),而丢失了与脑功能相关的时间与波形特性。实际上,在自发电位水平上并没有观察到脑的高级功能活动所产生的脑电信号本身。脑的高级功能活动所产生的脑电信号通常比自发电位小,它被淹埋在自发电位中而难以观察。采用计算机叠加技术可将这些信号波形从自发电位中提取出来。由于这种信号系刺激事件(包括物理刺激和心理因素)诱发出来的,故又称诱发电位(evoked potentials,简称 EP)或事件相关电位(event-related potentials,简称 ERP)。不过,通常所谓 ERP 皆指与心理因素有关的刺激所引起的脑电信号。ERP 方法只不过是在 EEG 记录方法基础上增加了刺激与叠加过程,因此 ERP 的电极、导联、放大、数字化方法与 EEG 相同。

ERP 可以依时间顺序绘成一系列时间-空间分布图。它可精确地表达脑电信号的时间、波幅、波形。采用一系列新的提高空间分辨率的技术,它已成为一种独立的三维脑功能成像方法。它与 PET, fMRI 的结合分析乃是当代脑功能成像方法学的最新进展。

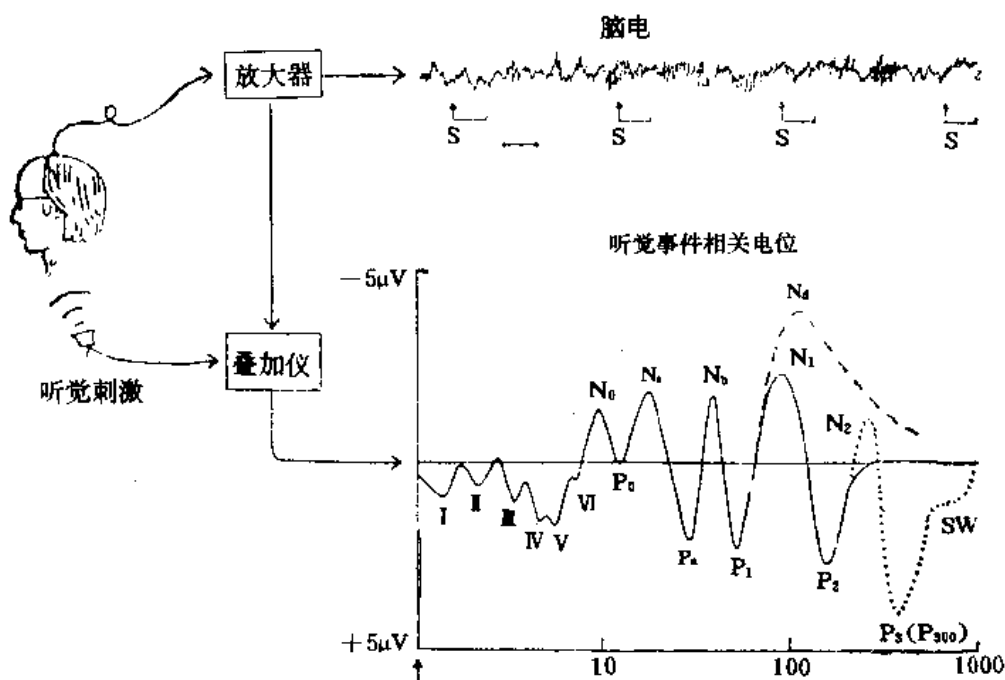


图 7.1 EEG 与听觉 ERP 波形及二者关系的示意图

图 7.1 显示出 EEG 与听觉 ERP 波形及二者的关系。上部显示 EEG 从头皮引出后经过放

大器放大所直接获得的 EEG 波形。欲提取 ERP, 需对被试者施以多次重复刺激“S”。“S”的箭头指的是刺激出现的时刻。未叠加前刺激所诱发的 ERP 被淹没在自发电位中而不能观察到。ERP 与刺激之间, 相对于 EEG 而言具有两个恒定: 同一被试者在同一条件下各次刺激所诱发的 ERP 波形恒定, 潜伏期(从刺激开始至 ERP 出现的间隔时间)恒定。据此, 取每次刺激后相同时间的一段 EEG, 按刺激出现时刻对齐相加, ERP 将与叠加次数成正比而增大。但 EEG 不存在上述两个恒定, 它相对于刺激而言乃随机变化, 故只与叠加次数的平方根成正比而增大。若叠加 100 次, 则 ERP 增大为原 100 倍, 而 EEG 增大为原 $\sqrt{100}$ 倍, 即 10 倍。若叠加前 ERP 幅高 $5\mu\text{V}$, EEG 幅高 $20\mu\text{V}$, ERP 仅为 EEG 的 $1/4$, 被淹没在自发电位中而看不出来, 那么叠加后 ERP 幅高变为 $500\mu\text{V}$, EEG 幅高变为 $200\mu\text{V}$, ERP 变为 EEG 的 2.5 倍, 于是可以显现了出来。这就是提取 ERP 的基本原理。通常 EEG 被视为 ERP(信号)的噪音, 于是叠加的作用可以叙述为: 经过叠加, ERP 的信噪比得到了显著提高。该信噪比提高值可以公式表达为: $N/\sqrt{N} = \sqrt{N}$ 。此处 N 为叠加次数。经过叠加, ERP 的信噪比将提高 \sqrt{N} 倍。这一叠加过程是通过计算机进行的。叠加后的 ERP 值除以叠加次数则恢复为叠加前的值。该值实际上是诱发电位多次相加后的平均值, 故 ERP 又称平均诱发电位。

图 7.2 为各类听觉 ERP 的示意图。ERP 按潜伏期的长短可大体分为四类。小于 10ms 者为早成分, 见左下图; 10ms 至 50ms 为中成分, 见左上图; 50ms 至 500ms 为晚成分, 大于 500ms 者为慢波, 见右图。每一类 ERP 皆包含数个波。与脑的高级功能关系最大、研究得最多的是晚成分与慢波。

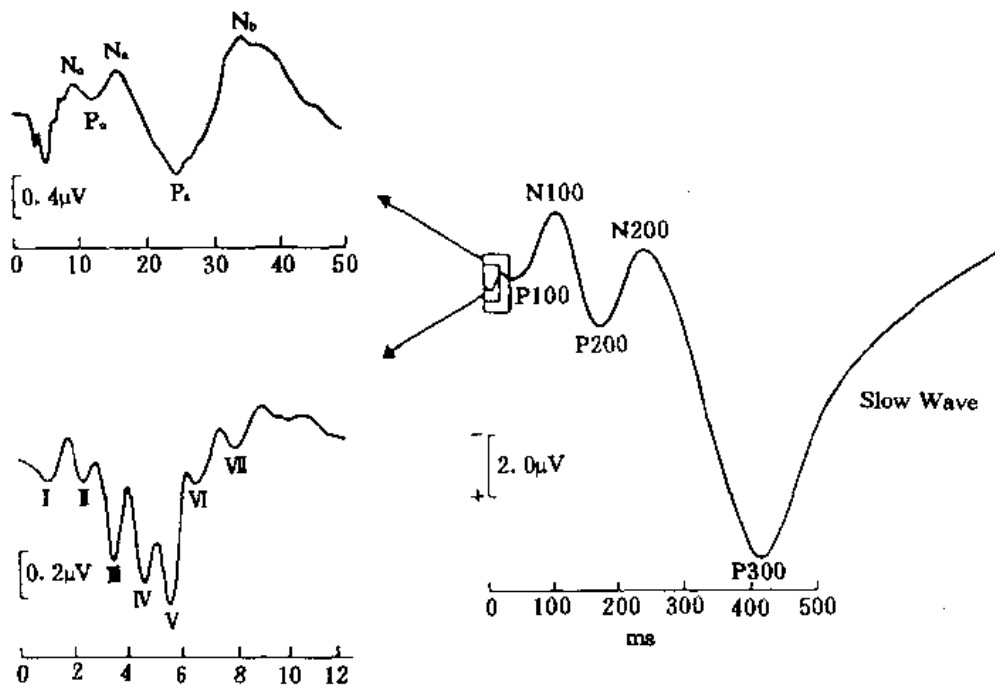


图 7.2 听觉 ERP 成分示意图

值得指出的是, 严格地讲, 上述作为叠加平均依据的“两个恒定”是不够完善的。在多次刺激中, 各次刺激时脑神经的活动不可能绝对相同, 每次刺激所产生的 ERP 差异不可避免, 经过

叠加平均在去掉伪迹的同时,也丢掉了这些 EEG 差异所包含的信息。其次,通过叠加平均提取信号意味着假设噪音与信号是以线性叠加的方式存在的,这种假设并未得到完全证明。不过,像其它科学方法一样,存在着不完善之处并不妨碍它发挥巨大的时代作用。

7.1.2.2 ERP 三维脑成像的科学基础

如上所述,所谓脑的高级功能就是人脑进行心理活动的功能,心理活动和 EEG 都是脑的产物,EEG 与心理活动密切相关。然而仅仅停留在这种笼统的概念认识上是不够的,科学应当回答 EEG 的什么成分和什么心理因素相关,相关的程度如何,相关的机理是什么。可是解决这些问题需要足够的技术水平。在 1929 年发现 EEG 与心理活动相关后的几十年间,关于 EEG 与脑的高级功能关系的研究进展十分迟缓,是由于当时的科学与技术水平不够造成的。直至计算机出现并应用于 EEG 分析,从而产生了 ERP 以后,才使脑波与心理因素关系的研究重新焕发了生机,像雨后春笋般出现了一系列突破。ERP 用于心理因素研究始于 60 年代初。1964 年 Walt 等人^[7]首先在 *Nature* 杂志发表了他们发现的 CNV(contingent negative variation),接着 1965 年 Sutton 等人^[8]于 *Science* 杂志发表了他们发现的 P300,Kornhuber 和 Deecke^[9]发表了他们发现的运动预备电位。此后很快证明这些 ERP 成分主要与心理因素相关,而不是与生理因素或物理因素相关。于是吸引大量生理心理学实验室投入 ERP 研究,形成了以 ERP 研究脑的高级功能的高潮,并逐渐形成了在方法学与研究对象皆有创新的独特的 ERP 研究领域。从 ERP 问世以来,近四十年已经过去。其成就无疑是近年兴起的脑的高级功能成像研究的基础,因为脑的高级功能成像既不可能脱离在脑的高级功能研究中已经取得的成就,也不必过多重复前人已经研究成熟的问题,而且 ERP 的研究方法实可为脑的高级功能成像研究所借鉴。以下暂且对 ERP 的主要成分依其发现(首先报道)先后为序概要论述可作为脑的高级功能成像研究基础的基本知识。

(1) CNV:1964 年为 Walt 和 Cooper 等所发现^[7]。若在测量反应时时,先给出一个预备信号(如一个短纯音)使被试者做按键准备,过一定时间(如 1.5 秒)给出命令信号(如另一种短纯音或一个闪光),令被试者听(或看)到命令信号后尽量快地按键,则可在预备信号和命令信号之间观察到脑电发生负向偏转,Walt 和 Cooper 称此负向偏转为 contingent negative variation,简称 CNV,中文称为伴随性负变化或关联负变。其头皮分布以 C_z 点波幅最大,图 7.3 之(a)即为在 C_z 点记录的 CNV。此后各实验室的研究结果一致证明 CNV 主要与心理因素相关,但究系何种心理因素所致,各家结果不一,分别提出了关于 CNV 系期待、意动、朝向反应,觉醒、注意、动机等一二种心理因素所致之不同假说,长期未得统一。后来魏氏设计出无运动二级 CNV 实验模式^[10,11]。作者将刺激信号由两个增加为三个,且第三个信号极为微弱,介于听觉阈限与 ERP 阈限之间,即其物理属性不能引起脑电变化,特称为 S_{02} 。前二个信号分别称为 S_1 与 S_2 。在多重复的刺激中, S_1 与 S_2 每次皆出现,但其后之 S_{02} 仅以 50% 的概率随机出现。令被试者判断 S_1 与 S_2 后是否出现了 S_{02} ,并记忆 S_{02} 出现的次数。分别叠加 S_{02} 出现与不出现两种条件下的 ERP。作者同时进行了普通的 CNV 实验。全部被试者的总平均图绘为图 7.3。由图可见在 S_1 与 S_2 间出现了负向偏转(CNV),在 S_2 与 S_{02} 间出现了更大的负向偏转,此即二级 CNV。由图还可观察到,只有在 S_{02} 出现的条件下 ERP 才于 S_{02} 后骤然下降,形成一个正波。由于如上所述 S_{02} 本身不会引起脑波变化,那么此正波必为心理因素所致。根据实验相关条件,作者命名之为解脱波(extrication of mental load,EML)。作者据此提出了心理负荷加重假说,认为 CNV 心理因素的性质是在完成同一种任务时由期待、意动、朝向反应、觉醒、注意、动机等多种心理因素综

合构成的心理负荷加重^[12,13]。至此,关于该问题的研究已告一段落。应该指出,EML 是一种不含物理性成分的纯心理性脑波,而内源性成分可以含有物理成分,二者在这一点上是不同的。

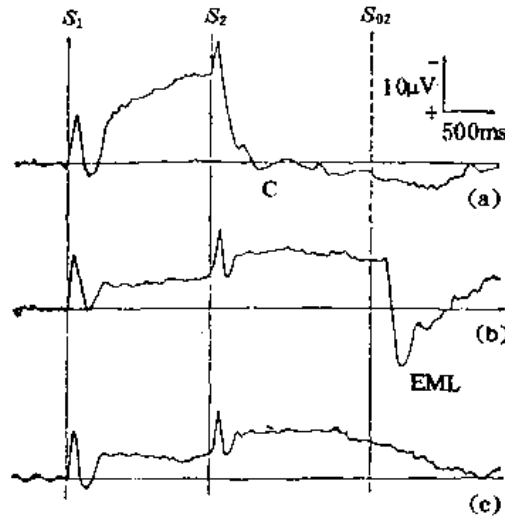


图 7.3 CNV,二级 CNV 和解脱波

(a) CNV 实验;(b) 无运动二级 CNV 实验, S_{02} 呈现;(c) 无运动二级 CNV 实验, S_{02} 不呈现。

纵线表示刺激呈现时刻,横线为基线(16 名被试者总平均)

(2) P300:1965 年为 Sutton 等所发现^[8](见图 7.4)。P300 一般可在 Oddball 实验模式下出现。该实验模式的要点是:对同一感觉通路的一系列刺激由两种刺激组成,一种刺激出现的概率很大(如 85%),称为标准刺激;另一种刺激出现的概率很小(如 15%),称为偏差刺激。两种刺激出现的顺序是随机的。这样,对被试者来说偏差刺激具有偶然性。令被试者发现偏差刺激后尽快按键或记忆其数目。此时偏差刺激已成为靶刺激。如此可在偏差刺激后约 300ms 观

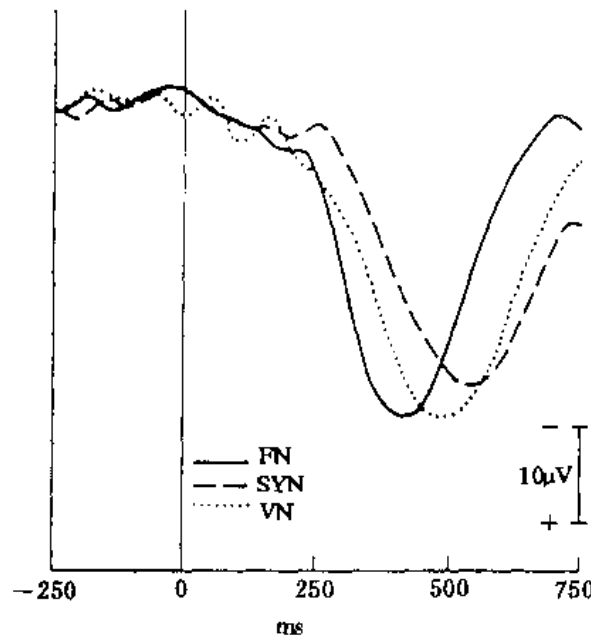


图 7.4 P300 的潜伏期随任务难度的增加而增加

察到一个正波,此即 P300。因其为晚成分的第三个正波,故亦称 P3。研究发现,它在 P_e 点附近波幅最高;在非注意条件下或偏差刺激与被试者的任务无关时不能引起 P300,或只引起很小的 P300;双任务的实验证明,在一定程度上 P300 的波幅与所投入的心理资源量成正相关。这些事实说明 P300 是一个主要与心理因素相关的内源性成分。关于 P300 与心理因素的进一步关系,Donchin(1979,1981)^[14,15]根据他们设计的精密实验及其结果提出,P300 的潜伏期反映对刺激物的评价或分类所需要的时间;P300 的波幅反映工作记忆中表征的更新。这些理论乃是以 ERP 进行测谎的主要依据。P300 在医学上也有着一定的应用研究前景。图 7.4 显示 P300 的潜伏期随任务难度的增加而增加。实线为令被试者分辨两个具体人名时的 ERP,断线为令被试者分辨两个人名的性别时的 ERP,点线为令被试者从一个个出现的字中选择出“刺”字的反义词时的 ERP。

(3) 运动预备电位:1965 年为 Kornhuber 和 Deeckes 所发现^[9](见图 7.5)。有一类 ERP 与运动相关,并且出现在骨骼肌肉运动之前约 800ms,系脑电的负向漂移,称为 *bereitschafts potentials*,简称 BSP,亦称 *readiness potentials*,简称 RP。它在运动后约 100ms 达到负向峰值,

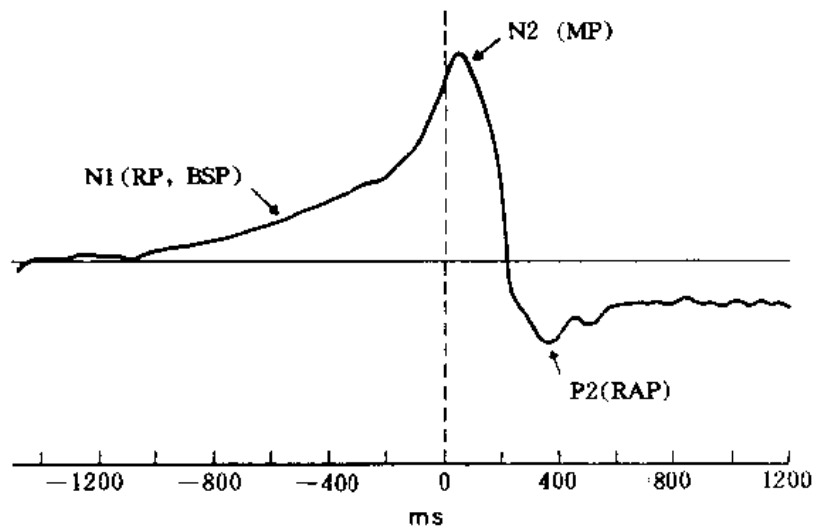


图 7.5 运动相关电位

该峰称为 N_2 或 motor potential,简称 MP。此后开始朝正向翻转,至运动后约 350ms 达到正向峰值,该峰称为 P_2 或 refferent potential,简称 RAP,亦称运动后电位 (post-movement wave)。其头皮分布以对侧半球运动区波幅最大。在被动运动时仅出现运动后电位,说明 BSP 代表意动 (conation),即运动的预备,是一种纯心理性脑波。

(4) MMN:1978 年为 Näätänen 等首先报道^[16]。仍然运用上述产生 P300 的 Oddball 实验模式,标准刺激为 1000Hz 的短纯音,偏差刺激为 800Hz 的短纯音,仅令被试者专心阅读,不注意这些听觉刺激。此时在约 250ms 内偏差刺激比标准刺激引起更高的负波。若以偏差刺激引起的 ERP 减标准刺激引起的 ERP,观察此差异波,则可见到在 100ms 至 250ms 之间出现了一个明显的负波,此即 mismatch negativity,简称 MMN(见图 7.6)。偏差刺激出现的概率很小,换句话说,偏差刺激是标准刺激的一种变化,此差异波 MMN 则为该变化的反映。由于这一刺激变化是在非注意条件下产生的,亦即在被试者非意识的条件下产生的,而这一非意识的外界变化引起了一定形式的脑波 MMN,可见此 MMN 反映了脑对信息的自动加工。由此不但客观

地、物质地证实了人脑的信息自动加工存在,而且可以以其研究一些困难而重大的问题,如人脑自动加工的广度和深度。这是当前人工智能、生命科学等众多学科共同感兴趣的问题。有的

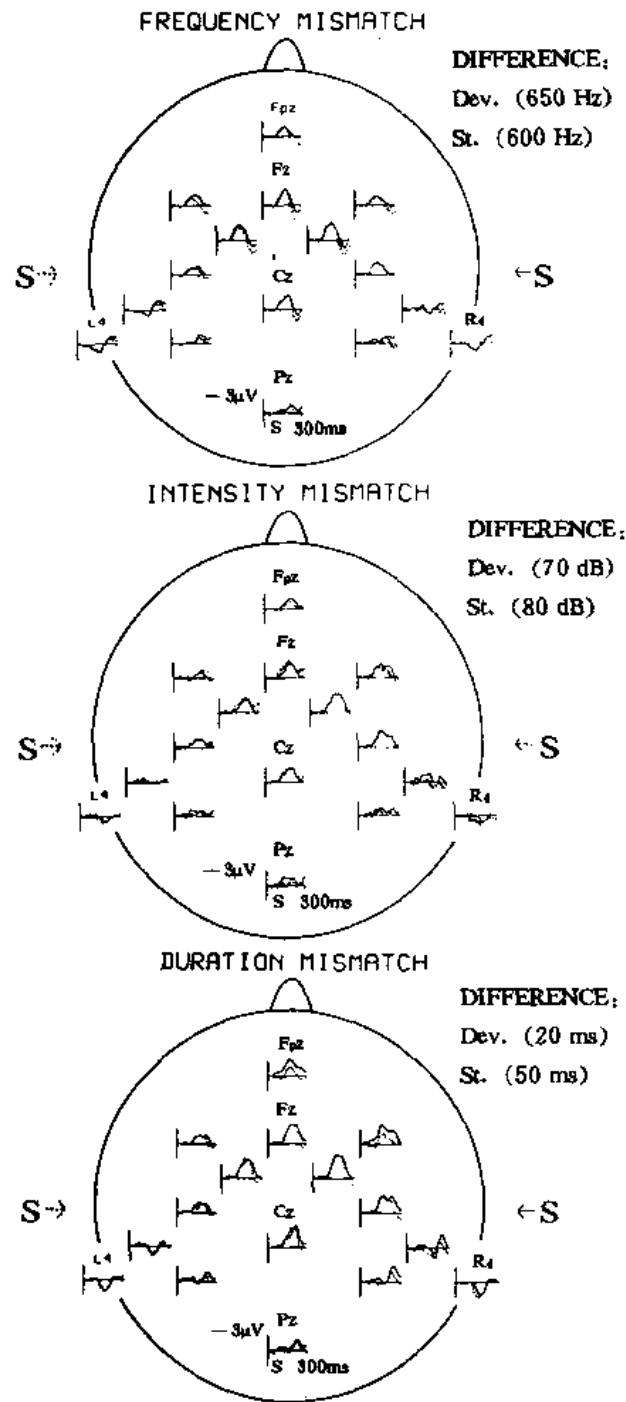


图 7.6 短纯音频率偏差、强度偏差、持续时间偏差引起的 MMN

实验证明,MMN 可以反映出感觉阈以下的外界变化,足见人脑自动加工是如何之精细。关于 MMN 产生的机制,实验证明,在一系列刺激中,第一个刺激不能引起 MMN;刺激间隔过长也不能引起 MMN。由此可以推测,重复的刺激在脑内留下了痕迹,新输入的刺激能自动与之比

较,若相同(匹配)则无反应,若不同(失匹配)则起反应,产生 MMN。这一假说获得了越来越多的实验支持。但脑内发生的实际变化究竟是什么则是需要继续深入研究的问题。根据目前 ERP 与 MEG(脑磁图)研究结果,MMN 的脑内源有两处,一为感觉皮质,一为额叶。后者在右半球大于左半球。图 7.6 的上、中、下三图分别显示短纯音频率偏差、强度偏差、持续时间偏差分别引起的 MMN。实线表示声音从右耳进入,虚线表示声音从左耳进入。可以看出无论声音从那只耳朵进入,右脑记录点的 MMN 总是大于左脑记录点的 MMN。

(5) N400:在语言文字的心理学研究方面,大量成就是通过对 ERP 的一种成分——N400 的研究获得的。N400 系由 Kutas 与 Hillyard(1980)首先报道^[17]。他们在令被试阅读的句子中,25%的句子的末尾一词与其前的语境不同,即句尾为畸义词。发现该畸义词会在 400ms 左右诱发出一个负成分——N400。该研究的意义不仅在于发现了 N400 成分,重要的是它成功地将 ERP 方法运用到了语言心理学中,给语言心理学注入了新的活力,开创了在 ERP 领域中研究语言心理学的新时期。该研究及 N400 很快引起了心理学家的重视,相继开展了大量的工作。其后关于相关字与无关字、字与非字^[18]、新字与旧字、语句理解的 N400 报道相继出现。逐渐发现,N400 的波幅与句尾词的畸异程度有关,畸异程度越大,则 N400 的波幅越高。后来在听觉通路的类似条件下^[19],在手势语造成的类似条件下均观察到了 N400。关于 N400 与脑内语言信息加工的关系,大体存在两种不同观点。Betin 等(1985)^[18]认为 N400 可能反映词汇水平的某些加工特点。这一观点得到了某些实验结果的支持,比如 N400 的波幅反映一个词达到某识别阈限所需要的资源量。词的畸异性小时,语境的启动作用降低单词的觉察阈限,资源消耗很少,N400 的波幅相应较低。该观点认为 N400 也可能反映着认知过程中从心理词典中搜索词汇表征的过程。一致的语境可易化该搜索过程,N400 波幅因而降低。Stuss 等(1988)^[20],Rugg(1990)^[21],Holcomb(1993)^[22]则认为 N400 反应后词汇加工的整合过程的困难程度。该加工过程主要是指对语音、语义等信息进行整合,从而形成高级意义表征的过程。对各种信息的整合越困难,则 N400 的波幅越大。Rugg(1990)^[21]认为,词汇水平加工的困难会影响到后词汇加工的整合过程,从而间接导致 N400 的变化,因此,直接影响 N400 的还是后词汇整合过程。目前学术界一致公认,N400 是研究语言认知加工的重要工具。有研究报道,其头皮分布为右半球波幅大于左半球,右半球潜伏期长于左半球。

上述 ERP 研究成就表明,ERP 确为研究脑的高级功能的有力手段,被誉为“观察脑的高级功能的窗口”是妥当的。但是,在上述实验结果中从该窗口所观察到的仅仅是脑内发散出来的曲线,并未观察到脑内变化本身。近年的脑科学进展已使人类可以观察到自己脑内的某些动态变化过程,这就是功能性脑成像。ERP 在其中占有重要的地位。

7.2 脑波的三维功能成像

7.2.1 提高脑波空间分辨率的技术

如上所述,脑波三维脑功能成像系由头皮表面电位推算所得,空间分辨率不够理想,为了提高空间分辨率,日前已采用了一系列技术措施,积累了一定的经验。现介绍比较常见的技术方法。

7.2.1.1 增加记录电极的数目

通用的 10/20 系统导联共计 19 枚电极^[23]。电极间距离在成人中等头颅约为 6cm。这对于空间分辨率要求不高的工作是可以的,但做脑的功能成像就很不够了。大脑皮质上一个小的分离的神经元源在头皮上的代表区的大小在 2.5cm 以内^[24]。目前研究脑功能成像的实验室最多已使用到 256 枚电极,这时电极间的距离可小于 2cm,使原始数据的空间分辨率得到了显著提高。如此为提高运算精度,从而提高脑内偶极子源的定位精度提供了前提。

7.2.1.2 头皮电场加权法

为了提高空间分辨率,仅仅增加头皮表面电极的数目是不够的。因为神经元电位在传导中还受到高阻抗颅骨的影响。颅骨薄厚不均,犹如使脑波通过了一种空间滤波器,造成了脑波空间分布的失真,因此需要一种空间放大技术以消除这种失真。头皮电场加权法(laplacian derivation,简称 LD)就是广泛使用的空间放大技术^[25]。LD 与每个电极进出的电流成正比而与记录脑波时的参考电极位置无关。LD 对一个个电极周围的几个电极的电流进行考察,去掉其中共同的成分而保留其差异成分。可见 LD 对近源局部皮质电位敏感而对通过容积导体作用而来的远源电位不敏感,因为前者空间差异大于后者。增加空间分辨率的目的是为了通过电极间的电位差而进行源定位,即尽量真实表达出源所在处的电极电位最高。传到电极上的近源电位在电极间造成的电位差既有空间因素,也有颅骨因素。通过容积导体作用传来的远源电位通过颅骨前在近源附近脑表的分布是均匀的,在通过颅骨传到近源附近电极上时所造成的电极间电位差仅含颅骨因素。因此电极上远源电位的消弱实即对颅骨因素——颅骨薄厚不均所致失真的减弱。

简单的 LD 算法假设电极间距离相等并且垂直。这一假设对某些电极位置(如 C_2)是较准确的,但对另一些电极(如颞中点 T_3)则不够准确。一种比较精确的 LD 算法是按照实际头颅形状采用三维样条函数计算与拟合^[24,26]。由于 LD 的计算结果也放大了高空间分辨率的噪音,因此必须于 LD 计算后采用空间滤波技术消除噪音^[27]。此外,LD 必须使用周围电极的电位数值进行计算,而头皮上最外圈的电极缺少周围电极,因此 LD 对这些电极无效。此乃 LD 方法之缺点。

7.2.1.3 有限元素分界法

有限元素分界法(finite element deblurring,简称 FED)可以由头皮表面记录电位估算颅内脑皮质表面的电位分布,从而消除头皮、颅骨的不均匀造成的记录电位空间分布的失真。它所计算出来的是颅骨内表面的电位,在一定情况下可以认为是皮质表面电位^[26,28,29]。对个人头颅作 MRI 断层切片,以获得头皮、颅骨和脑皮质的结构轮廓图像。对该轮廓图像进行三角形化,则可使颅表变成三角形网眼构成的网,相应地,头颅变成由一个个小四面体元素构成。这些元素分别代表头皮、颅骨和脑组织。只要给出每种组织的导电率,就可通过 Poisson 公式计算出这些元素顶面的电位。但现在还不知道这些组织的导电率,只知其相对值。目前是用 MRI 所测出的各部位各组织的厚度及上列三种组织的导电率比值加以计算的。

脑的高级功能定位研究表明,FED 有较高的实用价值。例如,关于体感 ERP 的头皮分布实验^[30],在运用该方法后所得电位分布与脑外科开颅手术时在皮质表面测量的实际电位分布是很一致的。在脑的高级功能研究中,例如在语言的 ERP 研究中,采用该方法观察到,语法判断任务可在刺激呈现后 445ms 出现一个明显的 ERP 成分。其最大峰位于左半球 Broca 氏区,与神经心理学的传统结论一致。这个波很大,无需与对照组相减即可明显确认。FED 也已成功地用于关于工作记忆的 ERP 研究,例如 Gevins 等(1995)^[30]观察到,在工作记忆任务刺激后

400~600ms 于背侧额区,即 Brodman9,45,46 区发生了 ERP 变化。这也与以前用其它方法获得的结果一致。此外,作者还发现在工作记忆任务刺激后 600~900ms 于右上顶区出现 ERP 变化,提示工作记忆加工还涉及到了大脑皮质联合区功能网络的参与。

应该指出,有限元素分界法并不是源定位方法,只是使颅表记录的电位恢复到了脑皮质表面记录的水平。它也不是三维成像,而是在三维颅表面的二维成像。它的空间分辨率决定于电极间的距离,在记录电极为 120 枚时,若头颅半径为 10cm,其二维像素的大小为 2.25cm。

7.2.2 ERP 的三维成像方法

ERP 是从近似球体的头颅表面记录到的。这些记录不是典型的二维平面记录,因为它是在立体面上的记录;这种记录也不是三维记录,因为它记录的是表面电位而不是颅内某一脑组织结构的电活动。对于这种记录数据需要进行技术处理,由表及里,获得真三维脑定位的结果。目前主要采取如下技术处理。

7.2.2.1 获取个人的真实头颅形状

像人的面孔一样,人的头颅形状也因人而异,存在着显著的个体差异。在一般非成像研究中,这一点可以被忽略。但是作为精确的脑功能成像则是不可忽视的重要因素。PET 和 fMRI 是不存在这个问题的,因为它们获得的已经是个人头颅图像了。ERP 是按 10~20 系统或电极帽的电极位置记录的,各电极相对于不同人脑的位置并不相同,电极下究竟是脑组织的什么位置,需要逐人测定。头颅形状和电极位置需要用专门设备测量。其工作原理为:在磁场中,运动的线圈切割磁力线会产生感生电流,并使磁场的磁通量发生变化。若磁场源固定,运动的物体由三只不同方向的线圈组成,则可根据各线圈电流与磁场的变化量计算出该运动物体与该磁场源的距离、方向、位置。该设备由三部分组成:发射器、接收器(笔状)、系统电子单元(含有硬件和软件,用以控制磁场的产生,计算被测部位的位置和方向)。目前已将系统电子单元装在计算机中,使用时将发射器固定于三角架上,对准被试者头颅发射磁场,以接收笔尖逐个接触每个电极。摘掉电极(帽),再用接收笔尖在被试者头皮上划动,尽量全面划到头皮每一角落及鼻根、枕骨粗隆、耳前凹、乳突、太阳穴等头颅、颜面位置。如此即将每个电极位置与头颅形状的数据输入计算机中。然后由软件计算并绘出每个人真实的头颅形状与大小以及 EEG 记录时每个电极相对于该个体脑的真实位置^[31]。

7.2.2.2 源定位

根据颅表记录的 ERP 的原始数据和真实头颅形状推算颅内偶极子的方法很多,其中比较成熟并已商业化的软件主要有 EMSE(electric-magnetic source estimation)和 BESA(brain electric source analysis)。ERP 的原始数据经过这些软件处理后可得到脑内源的真三维成像定位。这里所谓“真三维成像”不等于三维真成像。因为用 ERP 得到的图像是由颅表有限电极上的数据计算出来的,不像 PET 或 fMRI 是颅内断层扫描数据的图像重建。

7.2.3 ERP 成像与 MRI 的融合分析方法

正因为用 ERP 得到的图像是由颅表有限电极上的数据计算出来的,不像 PET 或 fMRI 是颅内断层扫描数据的图像重建,ERP 的方法学从根本上决定了其空间分辨率远远赶不上 PET 与 fMRI。但 PET 与 fMRI 非为实时测量,在时间域上属间接测量结果,其时间分辨率远远赶不上 ERP。ERP 的实时性可达微秒级,甚为理想。因此,设法使 ERP 与 PET 或 fMRI 的

优势得到互补,使空间分辨率与时间分辨率皆达科技最高水平是 ERP 脑功能成像应走的正确技术路线。目前 ERP 与 MRI 的融合分析方法在这方面取得了成功的进展。惟多限 ERP 与 fMRI 数据的融合分析、ERP 与 PET 数据的融合分析尚在研究之中。

融合分析的数据是在不同时间分别在两套仪器上取得的,一套数据可来自 ERP 或 MEG,另一套数据可来自 MRI 或 CT。以软件将两套数据结合起来分析^[32],其程序采用了先进的图像分析技术,如组织自动分割、结构的三维重建以及先进的电磁源分析技术。

近年已出现了专门用于此一分析的商业软件。其数据分析处理过程主要为:将 MRI 或 CT 获得的解剖图像利用自动分割算法(automated segmetal algorithm)进行分析。在分析过程中程序可辨认出不同组织(头皮、颅骨和脑)的分界线。据此首先建立一个颅脑模型,描绘颅内不同组织切面的电性特征的真实情况。然后再建立一个颅脑三维透视图,描绘颅内不同组织切片的形状,并显示电磁源分析结果。图 7.7 为该方法所得到的一名被试者的三维源定位图。这是该被试者被刺激右肢正中神经时(体感觉 ERP)脑内的电磁源活动。图中“+”表示头皮上电极的位置,并绘出了头皮上的等电位线。



图 7.7 ERP 成像与 MRI 的融合分析结果图之一

7.2.4 ERP 成像与 MRI 的同时记录方法

上述 ERP(或 MEG)与 fMRI(或 CT)分时记录融合分析数据的方法隐含着这样的假设,即认为在各自记录时被试者脑的高级功能是相同的。但事实上这是不够严格的。脑的高级功能受机体,特别是脑的心理背景的影响而不断变化。研究者在不同时间只能使实验条件尽量相同,而无法保证被试者内部条件的完全相同。其次,研究睡眠、病理发作(癫痫发作)等项目时,这些被研究的对象(自变量)在每次实验时并不完全相同。再者,在某些关于记忆、思维等心理因素的研究中,这些自变量不允许重复。因此,保证 ERP(或 MEG)与 MRI(或 CT)的数据同时

出自同一脑活动,即同时记录,是有必要的。这种同时记录遇到的新的技术困难已经解决^[33]。

(1) fMRI 磁场对 ERP 记录信号的干扰。这在理论上属于同相信号干扰。可采取减小头皮与电极间接触阻抗,减小电极及输入导线阻抗的措施。目前实际上采取的措施是将 Ag/AgCl 或锡/不锈钢电极换成了金电极,因为金不是磁性物质,导电性能好;由于目前前置放大器的辨差比(共模抑制比,CMRR)已经达到了科技先进水平,可提高的余地已不大,故未加改变。

(2) ERP 记录装置对 fMRI 记录磁场的干扰。防止方法为:鉴于射频信号是由仪器的交流电源回路产生的,故室内外采用光导纤维传导信号,以防来自屏蔽室外的射频干扰;前置放大器采用电池供电,将交流供电的仪器放在屏蔽室外。此外,被试者(EEG)电缆采用非磁性的铜线,并需保持平直;如上所述将 Ag/AgCl 或锡/不锈钢电极换成金电极。EEG 信号尽管经过了前置放大,仍不影响 fMRI 记录,故被试者电缆无需屏蔽,用塑料外皮即可。

(3) ERP 刺激装置对 fMRI 记录磁场的干扰。防止方法为:听觉刺激信号以空气导管式耳机给出;视觉刺激信号以眼镜或反射镜代替屏幕呈现;屏蔽信号电缆,既防止了刺激信号对磁场的干扰,又防止了室外射频信号的进入;将其它仪器放在屏蔽室外。近年已有商品化的专用仪器上市。图 7.8 就是这种设置的示意图。其中未标号码者为刺激系统,标出号码者为 EEG 信号放大系统。

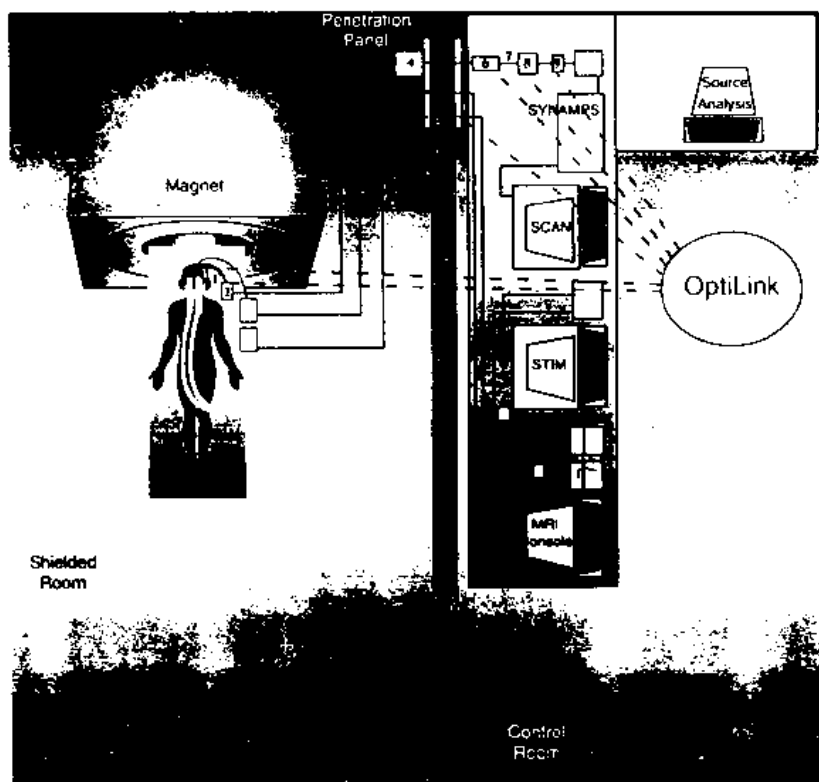


图 7.8 ERP 与 MRI 的同时记录方法示意图

1. EEG 记录电极;
2. 前置放大器、电源及并线盒;
3. 被试者电缆;
4. 光导纤维发射器;
5. 光导纤维电缆;
6. 光导纤维接收器;
7. 信号电缆;
8. 分线盒;
9. 与 EEG 主放大器间的适配器

(魏景汉)

参考文献

- [1] Lope da Silva, Storm Van Leeuwen. The cortical alpha rhythm in dog, the depth and surface profile of phase. in: M A B Brazier and H Petsche des. *Architectonics of the Cerebral Cortex*. New York: Raven Press, 1978, pp319~333
- [2] Lopes da Silva. Neural mechanisms underlying brain waves; from neural membranes to networks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991, 79:81~93
- [3] Freeman W J. Spatial properties of an EEG event in the olfactory bulb and cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1978, 44: 586~605
- [4] Freeman W J, Brad B. Relation of olfactory EEG to behavior; Spatial analysis. *Behav Neurosci*, 1987, 3:393~408
- [5] Murphy V N, Fetz E E. Coherent 25~35 Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89:5670~5674
- [6] Sanes J N, Donoghue J P. Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90:4470~4474
- [7] Walter W G, Cooper R, Aldridge V, McCallum W, Winter A. Contingent negative variation An electrical sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature (London)* 1964, 203:380~384
- [8] Sutton S, Braren M, Zubin J, John E. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 1965, 150:1187~1188
- [9] Kormhuber H H, Deecke L. Hirnpotentialänderungen bei Willkurbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente potentiale. *Pflügers Archives für die gesammte Physiologie*, 1965, 248:1~17
- [10] Wei Jing-han, Er Zhu-guang. Two-level CNV and extrication wave in human brain. *Scientia sinica. Series B*, 1987, 30(1):75~82
- [11] 魏景汉. 纯心源性脑电波的提取方法. *心理科学*, 1991, 1:36~37
- [12] Wei Jing-han, Zheng Lian-xing. Appearance of two-level CNV and extrication wave and the explanation of psychological factors of CNV. *Intern J Neuroscience*, 1987, 32(3~4):747~756
- [13] 魏景汉, 郑连兴. 一种与心理活动相关的脑电波. *心理学报*, 1986, 18(3):295~302
- [14] Donchin E. Event-related brain potentials: A tool in the study of human information processing. In: H Begleiter ed. *Evoked potentials and behavior*. New York: Plenum Press, 1979, pp13~75
- [15] Donchin E. Surprise! ... Surprise? *Psychophysiology*, 1981, 18: 493~513
- [16] Näätänen R, Gaillard A W K, Mäntysalo S. Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*, 1978, 42:313~329
- [17] Kutas M, Hillyard S A. Reading senseless sentences; Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science*, 1980, 207:203~205
- [18] Betin S, McCarthy G, Wood C. Event-related potentials; lexical decision and semantic priming. *EEG and Clin Neurophysiol*, 1985, 60:343~355
- [19] McCallum W C, Farmer S F, Pocock P V. The effects of physical and semantic incongruities on auditory event-related potentials. *EEG and Clin Neurophysiol*, 1984, 59:477~488
- [20] Stuss D T, Picton T W, Cerri A. Electrophysiological manifestations of typicality judgment. *Brain and Language*, 1988, 33:260~272
- [21] Rugg M D. Event-related brain potentials dissociated repetition effects of high-and low-frequency

- words. *Memory & Cognition*, 1990,18,367~379
- [22] Holcombe P J. Semantic priming and stimulus degradation: Implication for the role of the N400 in language processing. *Psychophysiology*, 1993,30,47~61
- [23] Jasper H H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *EEG and Clin Neurophysiol*, 1958, 10:371~375
- [24] Gevins A S, Brickett P, Costales B, Le J, Reutter B. Beyond topographic mapping. Toward functional anatomical imaging with 124-channel EEG and MRIs. *Brain Topography*, 1990, 3(1):53~64
- [25] Law S K, Nunez P L, Wijesinghe R S. High-resolution EEG: using spline generated surface laplacians on spherical and ellipsoidal surfaces. *IEEE Trans Bioem Eng BME-40*, 1993, pp145~153
- [26] Gevins A S, Le J, Martin N K, Reutter B, Desmond J, Brickett P. High resolution EEG; 124-channel recording, spatial deblurring and MRI integration methods. *EEG and Clin Neurophysiol*, 1994, 90:337~358
- [27] Le J, Menon V, Gevins A S. Local estimate of surface Laplacian derivation on a realistically shaped scalp surface and its performance on noisy data. *EEG and Clin Neurophysiol*, 1994, 92:433~441
- [28] Gevins A S, Le J, Brickett P, Reutter B, Desmond J. Seeing through the skull; Advanced EEGs use MRIs to accurately measure cortical activity from the scalp. *Brain Topography*, 1991, 4:125~131
- [29] Le J, Gevins A S. Method to reduce blur distortion from EEG's using a realistic head model. *IEEE Trans Bioem Eng BME-40*, 1993, pp517-528
- [30] Gevins A S, Cutillo B A, Smith M E. Regional modulation of high resolution evoked potentials during verbal and nonverbal matching tasks. *EEG and Clin Neurophysiol*, 1995, 94:129~147
- [31] Wang B, Toro C, Zeffirio T, Hallett M. Head surface digitization and registration: A method for mapping positions on the head onto magnetic resonance images. *Brain Topography*. 1994, 6(3):185~192
- [32] Buchner H, Fuchs M, Wischmann H A, Dossel O, Ludwig I, Knepper A, Berg P. Source analysis of median nerve and finger stimulated somatosensory evoked potentials: Multichannel simultaneous recording of electric and magnetic fields combined with 3D-MR tomography. *Brain Topography*, 1995, 6(4): 229~310
- [33] Belliveau J W, Kobayashi M, Chiappa K H, Baker J R, Huan-Hellinger F R, Simpson G V I. Visual evoked potentials measured during 1.5 Tesla fMRI. *Proceedings of the Tokyo Institute of Psychiatry 10th International Symposium on Visualization of Information Processing in the Human Brain: October 12~13, 1995, Tokyo, Japan*

第八章 脑磁场与脑磁图

引 言

要研究脑的秘密,目前有三类研究方法:

(1) 通过脑结构的解剖图像获得静态的信息。比如说广泛使用的 CT(computerized X-ray tomography)和磁共振成像 MRI(magnetic resonance imaging)。这类手段并不能用以了解脑的动态反应,如思维过程等。

(2) 通过功能活动时的代谢活动图像而获得动态的信息。比如功能磁共振成像技术 fMRI(functional MRI)和正电子发射断层扫描仪 PET(positron emission tomography)。这是通过了解大脑中血流、氧或糖的代谢,而获得脑的动态功能反应的。但这类方法只能研究外来刺激(声、光、味等)产生的功能反应,并不能得到脑的自发的反应,如 α 节律等。而且时间分辨率比实际脑功能反应要慢不少。

(3) 通过大脑对信息处理的反应而获得脑的动态信息。这类手段有脑电图 EEG(electroencephalography)和脑磁图 MEG(magnetoencephalography)。这两种手段都可以达到亚毫秒的分辨率,因而可以对脑的活动做实时记录。这两种手段又都是测大脑活动时产生的脑电流或脑磁场的变化,因而是完全无创伤、无危险的方法。这两者之间相比,脑电图装置要便宜得多。

本章就与脑磁图有关的问题作较具体的阐述。第 1 节(8.1)从生物学角度说明脑磁场产生的根源;第 2 节(8.2)从物理学的角度说明脑磁场测量原理;第 3 节(8.3)具体介绍一台脑磁图装置所必须包含的主要部件;第 4 节(8.4)则给出几个脑磁图基础研究和临床应用上的实例。

8.1 脑磁场的生物学基础

通过对大脑结构和脑细胞的简介来阐明脑电的产生及其电磁场的特点。

8.1.1 人脑的结构

脑的表面积大约有 2500cm^2 , 这层 $2\sim 4\text{mm}$ 厚的灰色组织以复杂的褶皱形式存在于脑的最外层。脑的平均重量为 1400g , 脑的解剖与分区图如图 8.1 所示。脑皮质的后脑部至中央沟为感觉反应区, 从中央沟至脑前部为精确控制身体各部肌肉运动的区域。脑的纵向沟裂将脑分成左右两个半脑, 左脑感知和控制身体右侧, 右脑感知和控制身体左侧, 司听觉的皮质是在颞叶, 而视觉皮质是在头后部的枕叶部, 余下的区域大部分是作为联合反应区, 是以更复杂的形式反应外部刺激的区域^[1]。

构成脑的是大约 10^{13} 个神经和胶质细胞。后者是前者的数十倍。胶质细胞的作用为支撑结构, 维持适宜的离子浓度和输送营养物质。例如被称为少突神经胶质细胞的特殊胶质细胞形成髓磷脂的绝缘鞘, 环绕着脑神经纤维, 使信号可以快速传输。脑皮层之下是大量的神经纤维, 这

部分组织由于髓磷脂的轴突呈现浅色而被称为白质(见图 8.2),白质将不同的皮质区联系起来,还联系皮质区与其它部位直至神经末梢。电信号在白质中的传导率比在其它方向快 10 倍。

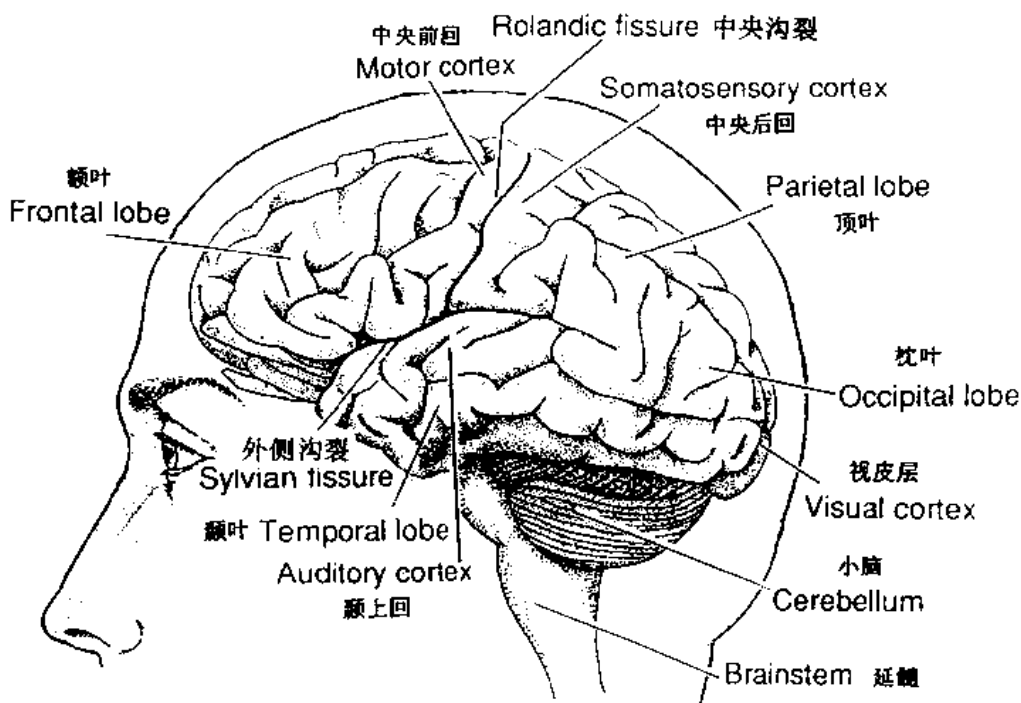


图 8.1 人脑的结构

8.1.2 神经元

神经元是信息处理单元,神经元的细胞体和树突集中在灰质中形成大脑皮层,图 8.3 为一老鼠的视觉皮层的横断面图,被染色剂染色的神经元看上去像一个个黑点,H 为一锥形细胞,其两侧的 F 是星形细胞,皮层神经元基本由这两大类细胞构成,它们互相关联着,它们顶端的树突互相平行向上伸延,构成灰质的表层,这一层中的电活动是脑磁图信号的来源,因而是我们研究的重点。

图 8.4 是皮层中锥形神经元的示意图,我们可以看到它的细胞体中有核和许多新陈代谢结构,树突是树丛状延伸的部分,轴突是从细胞体延长出的长纤维,细胞体和树突上一般有几千个来自其它神经元的突触。它们分为抑制性和兴奋性两种,大部分兴奋性突触在树突的表面,抑制性的突触常常贴近细胞体。图 8.5 为突触的示意图,当电信号到达突触时,特殊的递质分子从突触小泡中被释放进入 50nm 宽的突触间隙中,这些分子很快地扩散通过间隙,其中一些依附到突触后膜表面的感受器分子上,并使感受器分子改变了它们的形状,开放了通过膜的离子通道,随后的电荷流动,主要是 Na^+ , K^+ 和 Cl^- 离子电流,使膜电位改变为突触后电位 (PSP)。

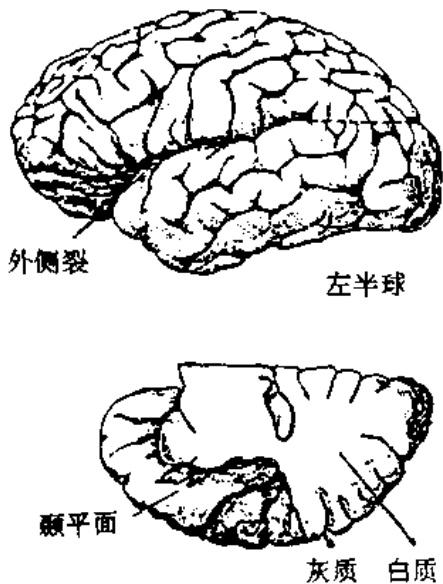


图 8.2 脑切片上灰质和白质

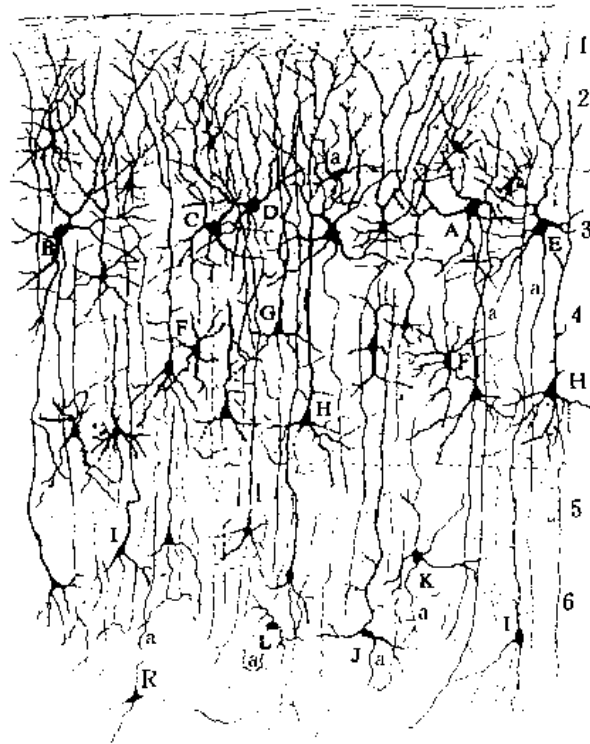


图 8.3 老鼠视觉皮层横断面

8.1.3 膜电位

为了阐明神经元中静息电位、动作电位及突触后电位的产生和特点,我们用图 8.6 来示意细胞的膜。神经元像其它细胞一样,具有一层 10nm 厚的液晶态的磷脂双分子层的膜。绝缘的膜将组织按其不同的离子浓度划分成细胞内和细胞外的不同区域。由膜上的特殊蛋白分子形成的钠-钾离子泵在膜上的密度大约为每平方厘米 100 个。膜的化学结构决定了神经元的静息电位。Na-K 泵在一个循环周期里向膜内泵入 2 个 K^+ 和泵出 3 个 Na^+ , 神经元细胞内的 Na^+ 和 K^+ 的浓度分别为 20m mol/L 和 140m mol/L, 反之细胞外的 Na^+ 和 K^+ 浓度分别为 140m mol/L 和 5m mol/L。细胞内外 Cl^- 浓度为 20m mol/L 和 170m mol/L。由热力学确定的膜的平衡电位可由能斯特公式给出:

$$V = V_{in} - V_{ext} = \frac{k_B T}{|e|} \ln \left[\frac{c_{ext}}{c_{in}} \right]$$

式中, $k_B T$ 是热常数, c_{in} 和 c_{ext} 是细胞内外离子浓度。

由 Goldman's 公式可得出膜的静息电位约为 $-70mV$, 这与实验一致。

$$V = \frac{k_B T}{|e|} \ln \left[\frac{P(K^+)c_{ext,K^+} + P(Na^+)c_{ext,Na^+} + P(Cl^-)c_{in,Cl^-}}{P(K^+)c_{in,K^+} + P(Na^+)c_{in,Na^+} + P(Cl^-)c_{ext,Cl^-}} \right]$$

式中, $P(K^+)$ 为 K^+ 的通透性。

8.1.4 突触后电位与动作电位

当递质分子释放到突触间隙并扩散到突触后细胞时,膜上感受器分子与其结合使膜对离子的通透性被改变(图 8.6(c)),膜上的电位发生变化,这电位变化所产生的电场使突触后细胞内产生电流,这电流的流向是当钠通道开放时流入细胞,当钾或氯通道开放时流出细胞。图 8.7 表示了抑制性突触的突触后电位是超极化电位,而兴奋性突触的突触后电位是去极化电位。

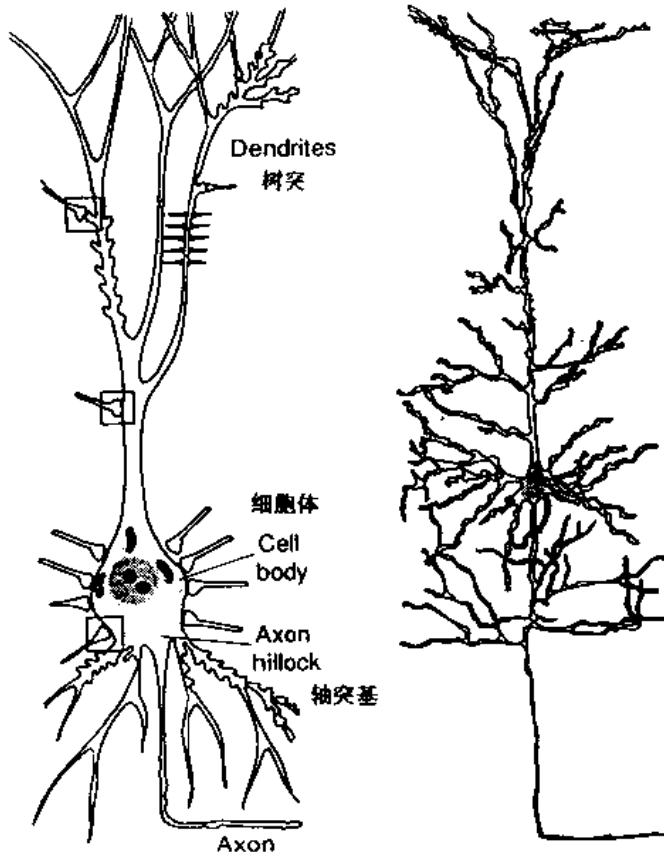


图 8.4 锥形神经元示意图

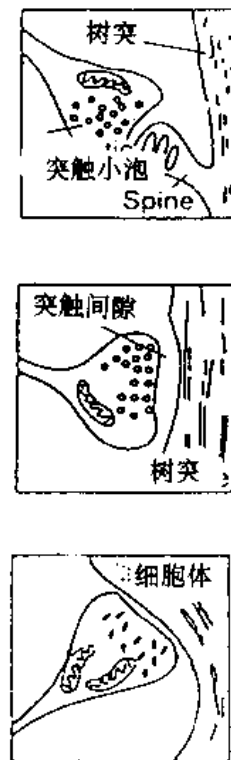


图 8.5 突触示意图

突触后电位的特点是电流的强度随着与突触距离增大而减小。恒定的按指数衰减的长度为:

$$\lambda = (g_m r_s)^{-\frac{1}{2}}$$

式中, g_m 是膜的电导, r_s 是细胞内每单位长度的电阻。

在脑皮层神经元上,典型的 λ 值是 0.1~0.2mm。突触后电位看来就像沿着树突定向的、强度为 $Q=I\lambda$ 的电流偶极子。式中电流 I 可以从通过突触后的电压变化 ΔV 来计算

$$I = \Delta V / (\lambda \cdot r_s), \quad Q = \Delta V / r_s$$

由于

$$r_s = 4 / \pi d^2 \sigma_m, \quad Q = \pi d^2 \cdot \sigma_m \cdot \Delta V / 4$$

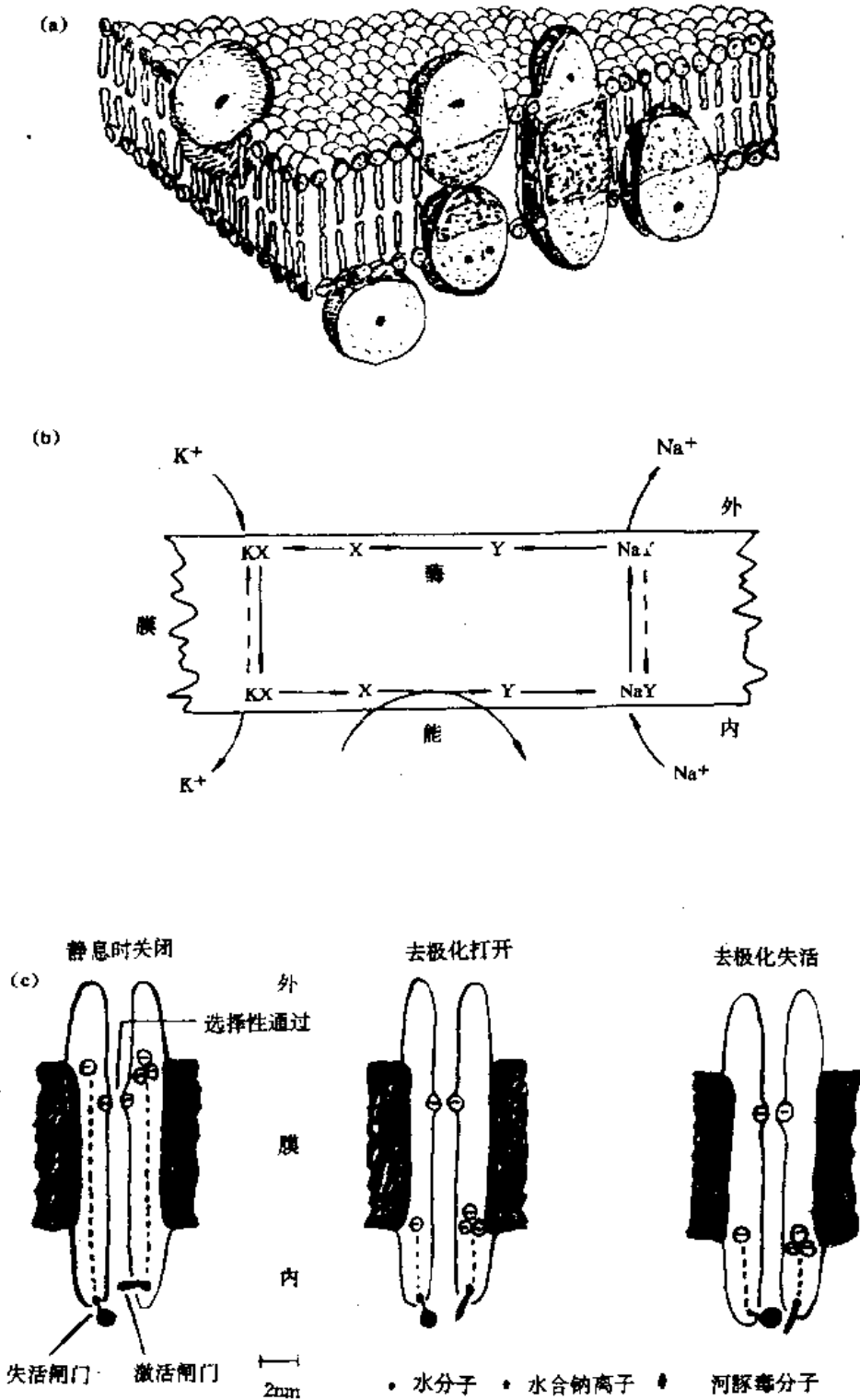


图 8.6 (a) 细胞膜的结构模式图；(b) K^+ - Na^+ 交换泵模型：X, Y 为膜内载体，X 与 K^+ 有高度亲和力，Y 与 Na^+ 有高度亲和力，只有结合成 KX , NaY 时才能通过膜；(c) 电压敏感性钠通道模式图，离子的选择性是由靠近膜的外表面具有负电荷的细窄口提供的。靠近内表面的激活闸门的开启，与负电荷从外向内作跨膜移动有关。失活闸门阻断了通道内口并激活闸门关闭。水分子、水合钠离子及河豚毒分子按比例画出以供比较。

这里的 d 是树突的直径, σ_m 是细胞内的导电率。

代入典型值

$$d = 1\mu\text{m}, \quad \sigma_m = 1\Omega^{-1}\text{m}^{-1}, \quad \Delta V = 25\text{mV}$$

可以求得

$$Q = 20\text{fA} \cdot \text{m}$$

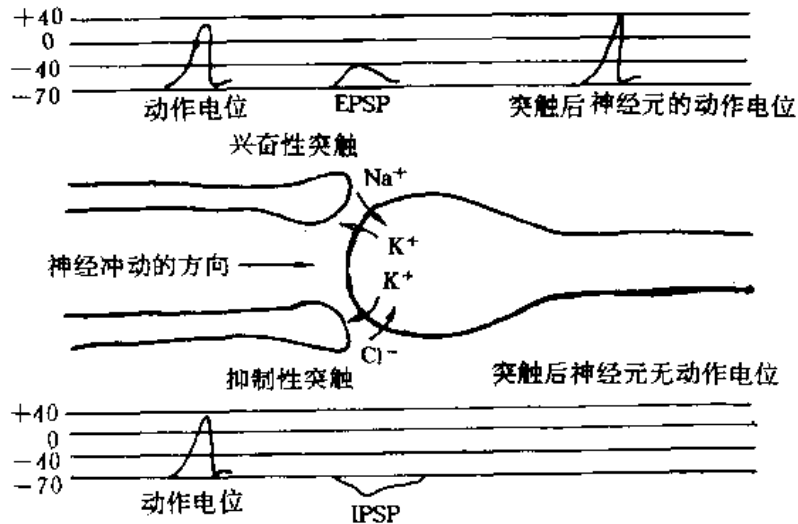


图 8.7 突触后电位

这是电流偶极子的强度。通常在头皮外所测瞬时电流偶极子的磁场为 $10\text{nA}/\text{m}$ 。由此推算对应为 100 万个突触被刺激激活。并且每 mm^2 皮层大约有 10^5 锥形细胞, 每个神经元有几千突触。在 1mm^2 区域一千个突触的激活将产生一个可检测信号。实际上更大面积的激活是必要的, 因为在皮层相邻区域内, 还有方向相反互相抵消的电磁场。实测电流密度为 $(100\sim 250)\text{nA}/\text{mm}^2$, 即在 1mm 厚度内, 一个 $10\text{nA}/\text{m}$ 的暂时偶极子对应着 40mm^2 的活动皮层^[2]。

所谓动作电位是一个如图 8.8 的脉冲信号, 它的临界电压为 40mV , 也就是当轴突丘上的电压超过这一阈值时, 产生一先正后负的脉冲, 其幅度固定不变, 它的频率随兴奋输入的强度而增高, 它具有快速地沿轴突传送而幅度不衰减的特性, 膜电位提供这一不衰减传输所需的能量。在生物组织中已经实测过动作电位, 并证实动作电位是神经兴奋活动时的电变化。

在厚度一致的神经纤维的直行的部分, 动作电位可以近似地等于两个方向相对的电流偶极子, 其间隔取决于传导速度, 如 $v=1\text{m}/\text{s}$ 则为 1mm 。每个偶极子的磁强大约为 $100\text{fA}/\text{m}$ 。由于这两个偶极子是相对的, 它们形成了一个电流四极矩。

由突触电流流动形成的偶极子场(图 8.9)是随着距离平方的倒数减小的, 它比随距离三次方倒数减小的四极矩场的衰减梯度要小。而且在邻近纤维中瞬时电流的总和对于突触电流有更大的作用, 即当许许多多突触后电位相互综合作用时, 如果递质性质相同, 均产生小的兴奋性突触后电位(EPSP), 那么它们可以叠加起来, 综合成大的 EPSP, 达到阈值后, 便可产生动作电位。突触电流在动作电位之前 10ms , 突触电流仅持续 1ms 。脑电和脑磁信号是由脑的较大区域上突触电流的综合作用产生的。这电流被近似于偶极子。

8.1.5 生物磁场与脑磁场

人体最强的电生理信号是由心脏和骨骼肌产生的。心肌收缩 QRS 磁场峰幅值是数 10pT，对临床更重要的心电信号是附加在肌肉收缩的场上的，幅度比 1pT 还小。

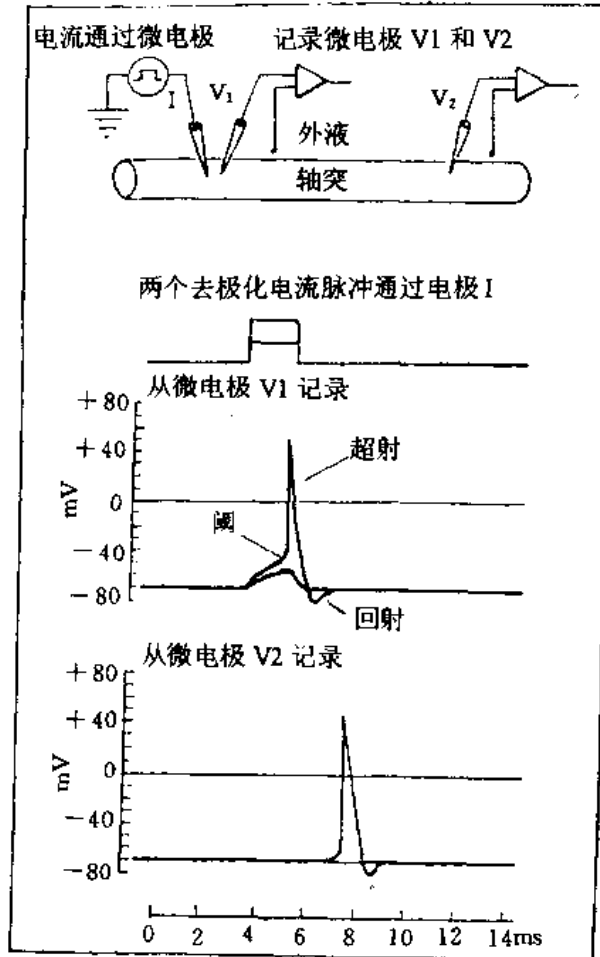


图 8.8 用细胞内电极 V_1 和 V_2 从一根大轴突中记录到的动作电位，静息电位为 -70mV (内负)；每个记录都表示示波器电子束连续两次扫描。在第一次扫描时，一个较小的去极化电流通过微电极 I ，引起一个未达到阈值的小局部电位(由 V_1 记录)。第二个电流脉冲较大，引起达到阈值的去极化并产生动作电位沿轴突快速传布到距离 2cm 的 V_2 处，分级的局部电位的传播不能超过 $1\sim 2\text{mm}$ 远，因此 V_2 记录不到，而动作电位沿轴突全长传播都是同样大小。

来自正常清醒大脑的最大电信号的场是由自激发脑电波产生的。这种被称为正常节律的信号是从头顶后部获得的，振幅只有 $1\sim 2\text{pT}$ 。异常状况下，例如癫痫患者可能测得更大振幅的自发波。由感官刺激引起的场的典型值要更微弱一个数量级或更多。也就是只有几十或几百 fT。对生物磁场测量灵敏度的限制是人体组织热运动产生的磁噪音，这一背景噪音大约为 0.1fT 。这里提醒一下单位：p(皮)为 10^{-12} 量级，f(飞)为 10^{-15} 量级，T(忒斯拉)为磁场强度单位，对应 10^4 高斯。

Wikswo 等人 1980 年报告了第一例生物磁场的测量，他们使用蛙的坐骨神经，当神经上

有一个动作电位触发,一个大约持续 1ms 的磁信号被检测出,之后在巨大的枪乌贼轴突上,动作电位传输的磁场被很好地记录下来。所测值与理论推算的值很接近。用计算和实测的资料

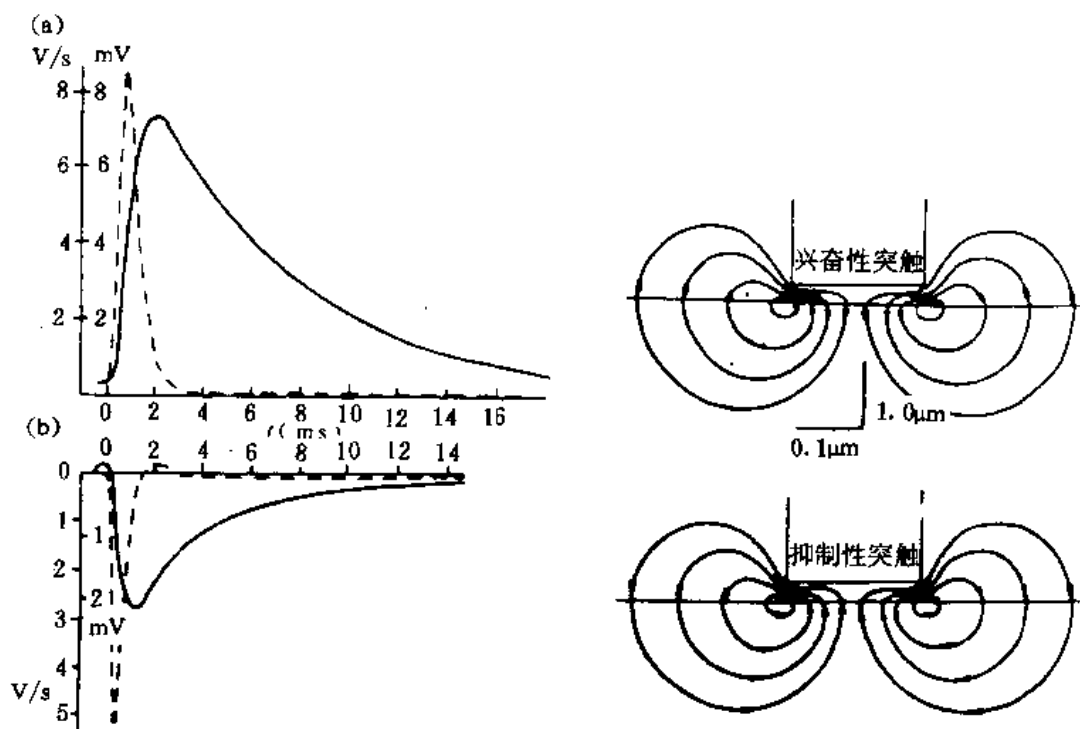


图 8.9 兴奋性突触后电位 EPSP 与抑制性突触后电位 IPSP

EPSP 与 IPSP 互成反像,其形状、时间过程非常相似。唯一的不同点就是突触小体处电流的方向,在突触位点 (synaptic site) 处,EPSP 的方向为内向,见图 8.9 (a),IPSP 为外向,见图 8.9(b)

就能确定细胞内的传导率,现在已经能在电脉冲传输的帮助下记录磁的综合作用场^[3]。图 8.10 是一个电刺激后的复合激活磁场图,是在腕上刺激中央神经 6~7ms 以后在肘附近非创伤地记录的。使用一个 7 通道的梯度计,为大约 1000 个响应信号的平均值。

人体其它部位的磁场,在吸入磁性粒子的铸造工人和焊工的肺里常能测得几个 nT 幅度

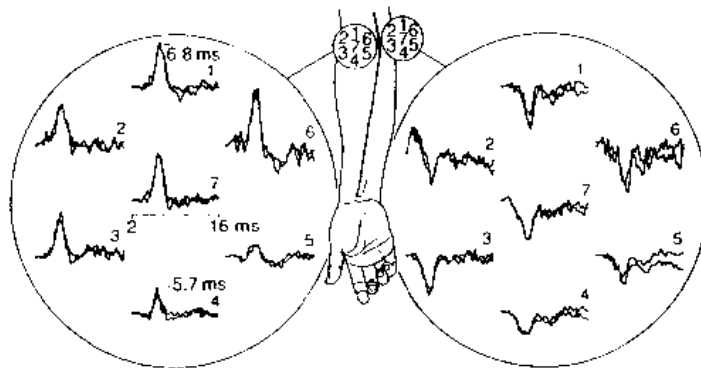


图 8.10 电刺激后的复合激活磁场图

的场强。由眼的转动和眨动及眼睛上离子电流所产生的场大约为 10pT 。

对分子水平的神经功能研究可知：一个感知刺激最初激活皮质的一个小区域，这一过程伴随着一个依化学浓度而运动的离子的初始电流源，同时在周围介质中的后继电流环路使此区域并无电荷积累。初始电流和后继电流产生磁场，这磁场又被近似为一个电流偶极子的磁场。

如果初始电流源及其周围传导率的分布是已知的，那么它的电势和磁场可以用麦克斯韦方程计算。对于近似为偶极子的场我们可以用线性的麦克斯韦方程解决，对于更复杂源的场，用叠加定位也很容易得出。

而后继电流产生一个与初始电流的场大小相等方向相反的场，这样就使合电场为零。例如：只有与均匀球形导体面正切的电流，才能产生外部磁场，而半径方向的电流没有外磁场的产生。因此脑磁图测量的主要是脑皮质的回的活动，幸而脑的全部初始感知区域，听觉、视觉、触觉都是位于沟回之内。

在脑磁图(MEG)和脑电图(EEG)数据的解释上有两种方法，其一涉及电磁转换问题，其二涉及对外部测量电场感应电流源的推论，在1853年H V H氏曾论述这个问题没有唯一的解，而实际上，用理论的和实测的场的图形配合找到了最合适的答案，这就是用等流偶极子近似。这是一种在脑磁图研究上很流行的源模式，它被用来近似一个小区域内电的流动，由数千神经元突触同时产生的典型的偶极子的强度是 10nA/m 。用其场的梯度分布图可以明确地推导出电流量、检测和定位源^[4]。EEG和MEG场分布是互相垂直的，由这两种互相补充的技术获得的数据具有各自的特长。在确定脑激活源的位置上，MEG和EEG有更好的精度，平均误差分别为 8mm 和 10mm 。这是由于在头皮表面测量电信号时，头上经常有强大的不同种类的干扰电流，使精确地确定脑上源的区域很困难。

8.1.6 脑磁图与脑电图的比较

虽然现在对MEG和EEG作出最终评价还为时尚早，但对这两种技术的讨论已有以下初步结论：

两种技术都是测量初始电流分布的积分，但它们导致的场 L_i 和 L_i^E 是不同的，在球体模式下MEG只对初级电流密度成分的正切是敏感的，也就是 $L_i \cdot r = 0$ ，而EEG是对全部初级电流的成分敏感。另外在起始时磁场 $L_i = 0$ ， L_i 比接近球心的电场 L_i^E 消失得更快。

电场 L_i^E 受颅骨和头皮传导率的影响比磁场 L_i 要大，对于EEG信号必须要求知道头部组织的厚度和传导率才能进行分析计算，而同心非均匀导体对磁场是不影响的。但MEG比EEG所需设备更复杂、更昂贵。

MEG测量可以比EEG完成得更快，因为不需要将电极连接到头皮上去。另一方面，MEG测量过程中受试者是被固定的，而EEG可以做长时间记录。

Cohen等人^[5]报告了在几个癫痫病人的大脑上插入深层电极，并施加电流形成人造电流偶极子来监测病人的脑，给了他罕见的机遇明确地比较EEG和MEG定位源的能力，他们报告的MEG定位源的平均误差为 8mm ，而EEG为 10mm 。它们在报告了两种技术在测量中有关噪音、平均值、简化计算方法、径向偶极子和正切源以及头部的固有曲线等问题后得出的结论是：用EEG或MEG并不总能揭示所有问题，兼用另一个方法能有补益，因而获得最好的结果是来自两种技术的信息组成的。

8.2 脑磁场的测量基础

8.2.1 隧道效应与弱连接

磁场测量手段很多,如线圈感应、霍尔效应探头、磁通门等等,但这些手段都不能用于测量脑磁场。因为脑磁场的强度仅为 10^{-13}T ,即地磁场的一亿分之一,甚至十亿分之一,没有极度灵敏的探测器是不可能测出脑磁信号的。这种探测器就是基于超导隧道效应的超导量子干涉器件(SQUID, superconducting quantum interference device)。

隧道效应是量子力学中讨论的一个问题。设想当两个普通金属薄膜中间被一层绝缘层隔开时,两层金属中的电子被完全隔开,不能跳过绝缘层的势垒而运动。然而由于在金属边界处的电子不再能用行波描述,而应该用振幅按 $e^{-x/\xi}$ 的指数下降的驻波来描述,这里的特征长度 ξ 在 0.1nm 数量级, x 是指垂直于边界表面的方向坐标。因此,当绝缘层的薄膜厚度减薄至足以和 ξ 相比拟时,比如说在纳米级以下时,一层金属中的电子就有可能隧穿过绝缘层的势垒而进入另一层金属。尽管几率并不大,但很重要。当然要发生此隧道效应还必须满足能量守恒定律,而且被隧穿入的电子态应该是空态,否则泡利原理不允许这一过程的发生。正因为如此,常常要在两个金属层间加上很小的电位差,使各自的费米面对应同一水平,造成相应的空态。这样的结构就称为隧道结。超导态中是以称为“库柏对”的,具有动量大小相同,但符号相反的电子对所构成,而所有库柏对都具有相同的能量,不构成能带,而只能用单能级表示。泡利原理一般不适用于库柏对,因此这个能级中总可以有“空态”。当电子对分裂时,则形成行为与电子一样的两个准粒子,这种准粒子应构成能带。两层超导膜间可以通过准粒子而发生隧穿,加上电压时,还会造成库柏对的分裂而隧穿。这些都是一般意义上的隧道效应。这里要特别强调的是另一类称为约瑟夫森隧道效应的隧穿。这是以库柏电子对为单位的,成对的隧穿,隧穿前后都保持其动量配对。只有当绝缘层特别薄时才会发生这种情况。由于电子对的能级总可以有“空态”,因而即使两个相同超导体之间没有电压差时,也会发生约瑟夫森效应,电流可以无阻流动而不产生电压降,称为隧穿超导电流。这个超导电流也具有临界电流密度 J_c ,它是约瑟夫森隧道结的一个特征参数。可以证明,隧道结两边的电子对波必然会通过这极薄的结而出现位相的相关,通过结的超导电流 i_s 与两边的位相差 $\Delta\varphi$ 有关

$$i_s = i_c \sin\Delta\varphi$$

显然当两边超导体的位相差为 $\pi/2$ 时,就达到结的临界电流值 i_c 。

事实上隧道结并非是唯一能产生这类性质的方法。当将超导体之间造成很细小的颈缩、点接触或其它形式的“弱连接”时,总体上都会具有非常相似于隧道结的性质,见图 8.11。

8.2.2 SQUID 基础

电子对在超导体中也和传导电子在金属中一样,可以用波来描述,只是电子在金属中很易被散射,位相变化剧烈,相干长度很短,而超导金属中的电子库柏对可在相当长的距离内相干。当无电阻电流 i_s 从 A 流向 B 时,在 AB 就造成与 i_s 有关的位相差 $(\Delta\varphi)_i$ 。如果再有外磁场 B 存在,将影响电子对的动量,产生附加的位相差 $(\Delta\varphi)_B$ 。若超导电流是沿包围了一非超导区的闭合路径而流动时,由于电流不断流回到“原处”,而同一点只能有一个位相值,因此由电流和磁场

造成的位相差只能是 $2\pi n$, n 为整数, 用数学式表示则为:

$$\frac{4\pi m}{\hbar n_s e} \oint I_s dl + \frac{4\pi e}{\hbar} \iint B ds = 2\pi n$$

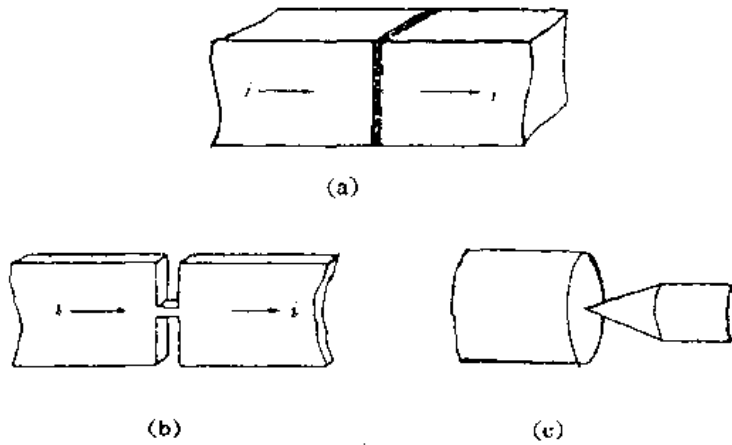


图 8.11 超导电的弱连接
(a) 隧道结; (b) 颈缩; (c) 点接触

此 m 和 e 分别是电子质量和电荷, 第一项是对超导电流密度的闭合回路作线积分, 第二项是对磁场相应面积做积分。 n_s 是超导电子密度。从这里可看出量子化的结果。改写一下此式则成:

$$\frac{m}{n_s e^2} \oint I_s dl + \iint B \cdot ds = n \frac{h}{2e}$$

此式可看成回路所包围的“全磁通”是“磁通量子”

$$\Phi_0 = \frac{h}{2e} = 2.07 \times 10^{-15} (\text{Wb})$$

的整数倍。“全磁通”并不等于外加磁场 B 的磁通 Φ_a , 而且外磁场并不保证其产生的磁通正好是磁量子的整数倍, 因此产生的超导环流强度要恰好与外加磁场一起构成整数倍的磁通量子数。

这样, 我们可以设计一个超导器件, 基本部分包含一个或一个以上弱连接的超导金属环,

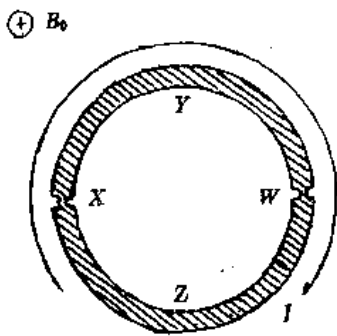


图 8.12 有两个弱连接的超导环

如图 8.12 所示。这个器件就称为超导量子干涉器件 SQUID。用它可以测量极弱的磁场, 并由此而推衍成许多高灵敏的测量仪器, 也是目前唯一能测脑磁场的探测器^[6]。

下面就简单而定性地讨论一下 SQUID 的作用原理^[7]; 如图 8.12 所示, 超导金属环有两个弱连接 X 和 W , 当然可以是颈缩、点接触, 也可以是约瑟夫森隧道结。弱连接处的临界电流为 i_c , 必然远远小于环的其它部分的临界电流, 因此整个回路的超导电流都必须小于弱连接处的 i_c , 否则就

破坏了弱连接处的超导态,而使整个回路不再是无阻超导电流。这样小的回路电流在弱连接以外的超导体内必然电流密度很低、库柏对的动量很小、电子对波的波长很长,因此可以认为弱连接处以外的超导体各部分超导电流的位相差可以忽略。但在弱连接处则产生明显的位相差 $\Delta\varphi(i)$ 。

再考虑外加一个垂直于环平面的磁场 B 所产生的影响,由于弱连接 X 和 W 非常短,因此 B 在这小段上产生的位相差可以忽略,而在其它超导回路上,即 XYW 和 WZX 上的位相差 $\Delta\varphi(B)$ 则必须考虑。

在无外磁场的情况下将超导环冷却到超导态,这时环内孔中无磁通量通过,然后加上垂直于环平面的磁通密度为 B_0 的磁场。对通常的超导环,这个外磁场就会感生出电流 i 以抵消孔内的磁通量,即 $iL = \varphi_0$,此 L 是环的电感。对具有两个弱连接的超导环,由于临界电流 i_c 非常小,电感 L 也很小,以至 $i_c L$ 连一个磁通量子也不能产生。也就是说,环孔中的磁通量几乎不变,但这并不排斥弱连接处仍有很大的位相差 $\Delta\varphi(i)$,使闭合回路上总的位相差 $2\Delta\varphi(i) + \Delta\varphi(B)$ 仍满足 $n \cdot 2\pi$ 的条件,在忽略环流产生的磁通 iL 后,可有 $\Delta\varphi(B) = 2\pi \frac{\varphi_0}{\varphi_0}$,即外磁场对电子库柏对波的效应是,沿环产生与磁场通量成比例的位相变化。

感应出的电流 i 虽小,但仍会产生位相差 $2\Delta\varphi(i)$;并和小于 π 的 $\Delta\varphi(B)$ 一道满足 $n \cdot 2\pi$ 位相的变化。这一电流可以是反时针的 i^- ,产生 $-2\Delta\varphi(i)$ 以满足 $n=0$ 的位相变化,也可以是顺时针的 i^+ ,产生 $+2\Delta\varphi(i)$ 以满足 $n=1$ 的位相差。从能量的角度看,可以证明反时针电流的 i^- 是有利的,则可求得

$$|i^-| = i_c \sin \pi \frac{\varphi_0}{\varphi_0}$$

磁场增加时环流也增加,直至达到 $\Delta\varphi(B) = \pi$ 时的 i_c 值,超导态就被破坏,环流也就消失。如磁场进一步增加,这时顺时针的 i^+ 从能量上就更有利,直至达到 $\Delta\varphi(B) = 2\pi$ 时的另一个 i_c 环流。因此,环流 i 随磁场强度周期性地在一 i_c 和 $+i_c$ 之间变化,这是 SQUID 的基础。注意这种变化周期仅相当于一个磁通量子 φ_0 ,可见是非常微弱的变化,只要能测出环流的变化,就能测出外磁场强度的微弱变化,这就是为什么 SQUID 能作为高灵敏的磁强计,是唯一能测脑磁场的器件的基础。

SQUID 是一个磁通-电压转换元件,SQUID 元件本身或配上合适的探测线圈,就组成测量微弱磁场的磁强计。对高温超导 SQUID 的灵敏度可达 $10^4 \text{fT}/\sqrt{\text{Hz}}$,对低温超导 SQUID 的灵敏度为 $10^6 \text{fT}/\sqrt{\text{Hz}}$,实际工作时加入 SQUID 的电流略大于临界电流 i_c 。

8.2.3 环境噪音问题

前面提到,脑磁场强度为 $10^{-12} \sim 10^{-13} \text{T}$,而地磁场强度为 10^{-5}T 。是脑磁场的近亿倍,可见干扰问题的严重。下面具体列举一些电磁干扰源及解决问题的主要方法。

电机、电梯、电源线、街道上的电车等各种电磁干扰对测量是严重的威胁。实验室或医院的各种仪器、设备,特别是磁共振成像(MRI)用的强磁场要比脑磁信号高 $14 \sim 15$ 个数量级^[8]!当然 MRI 用的是高稳定静态场,而脑磁测量的是动态变化,严重性就小得多。但 MRI 的开关磁场梯度是极严重的干扰。而且医院常常把这类大型仪器集中放在一座建筑物内,或相距不远,因此消除干扰就更为重要。

广播、计算机等射频场也是不可忽视的干扰源,甚至安装不合适造成的震动,低温杜瓦中液氮挥发的热流都可以转变为某种电磁输出而干扰脑磁测量。

许多刺激源也会造成另一种干扰——膺像,即大脑输出了另一个不是研究内容的信号。如耳机、塑料管会造成非预定的声刺激,通过紧缠着的导线会造成体感的电刺激,计算机显示屏会造成视觉刺激,即使显示屏放在室外,不小心的镜面反射或光纤仍可将视觉刺激传入室内。

人体本身的一些活动也会造成膺像干扰,如心跳脉搏或呼吸节律等,因此所有相关的东西都要拿开,如手表、眼镜、各类钩、针等。甚至眼球的运动,眨眼都会成为膺像干扰源。至于肌肉生物电流的相应磁场对 MEG 并不重要。

由此可见,要想测到脑磁图,小心地消除各种干扰就是一项关键的工程,其中最主要的措施就是使用电磁屏蔽室。

屏蔽方法有多种,如铁磁屏蔽法、涡流屏蔽法、抵消法和近年来发展出的高温超导屏蔽法等。用得普遍的结构是铁磁屏蔽法和涡流法,比如屏蔽室的各面墙壁都是由几层材料组合成。有些用高导磁率的 μ 金属,超坡莫合金层,以使外来磁场在这里被“磁短路”,不能进入室内,而在这些高 μ 层内再隔以铝板,高频干扰将因产生涡流而被屏蔽掉。这样的屏蔽室的屏蔽效果常常相当满意,在 0.01Hz 以下的外场达 45dB,1Hz 以上的外场达 90~110dB。为了节省开支,也可以只用厚 5cm 的铝板,这时就只有涡流屏蔽,在 50Hz 下仅为 50dB 的效果。

在屏蔽室内还需要用检测器测量三维方向的剩余磁场或磁场梯度,将此数据作为数据处理时的参考信号而消除,也可以再采取些措施来补偿,如外加 Helmholtz 线圈抵消剩余磁场等。由于这些探测器可以放在远离脑磁测量的部位,因而不会对脑磁信号造成干扰。

带通滤波器是降低宽频带热噪声的有效方法。另外,对生物磁信号做多次测量的平均处理也是简单而有效的提高信噪比的方法。当然这时需要测的生物响应过程应该是可重复的。

还应指出一点:射频场可通过某些导线、电缆作为天线而进入屏蔽室,而屏蔽室又正好成了射频谐振腔。因此射频滤波和接地是不可忽视的重要措施。

8.2.4 梯度测量法

SQUID 器件是用薄膜技术和微电子技术制备的,具有 1~2 个弱连接或约瑟夫森结的微型超导器件,必须处于液氮条件下工作,并不能直接作为检测线圈使用,必须另有检测线圈去检测脑磁信号,将此生物磁信号有关的磁通量耦合到与 SQUID 相连的输入线圈中去,如图 8.13 所示。

尽管有屏蔽室,采用了若干电子学技术和其它技术来降低外界干扰,但剩余磁场及其它微小的扰动仍使得这种简单的检测线圈无法使用,因为所有的外界干扰信号同样会通过它而耦合进 SQUID 器件。为此而设计了各种“梯度线圈”来克服这一困难。

如图 8.14 所示,图 8.14(a)为简单的检测线圈。如果将检测线圈串接反绕一个共轴的另一抵消线圈,则构成一阶梯度线圈,如图 8.14(d)所示,这时测试区以外的干扰源的均匀磁场将被抵消,而只测到检测线圈处的信息源的非均匀磁场,比如说靠近头皮的脑磁场脉冲,而相距 4~5cm 的抵消线圈就对脑磁信号不产生响应。

一般这两线圈间的距离应是检测线圈与脑磁信号源距离的两倍。应注意这一方案并不能消除低温杜瓦中薄金属层中因热流而造成的干扰,为此而有另一些一阶梯度线圈的设计,如不对称的图 8.14(e),其抵消线圈的电感比检测线圈小,图 8.14(f)是将两线圈并联而不是串联,

从而总电感小四倍,并联更易于与 SQUID 的小电感线圈匹配,缺点则是均匀场增加了检测线圈中的屏蔽电流,容易耦合到旁边的梯度线圈通道中去。一种平面型的设计,非对角的所谓双

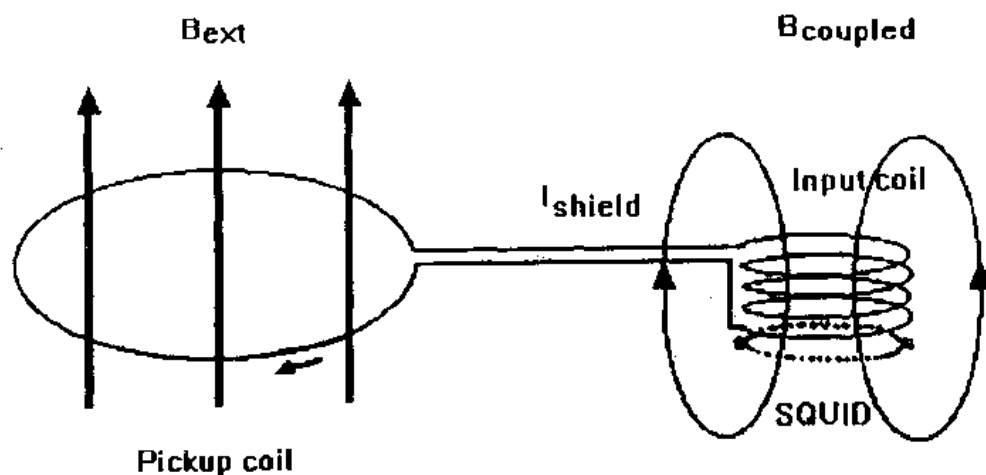


图 8.13 SQUID 工作结构示意图

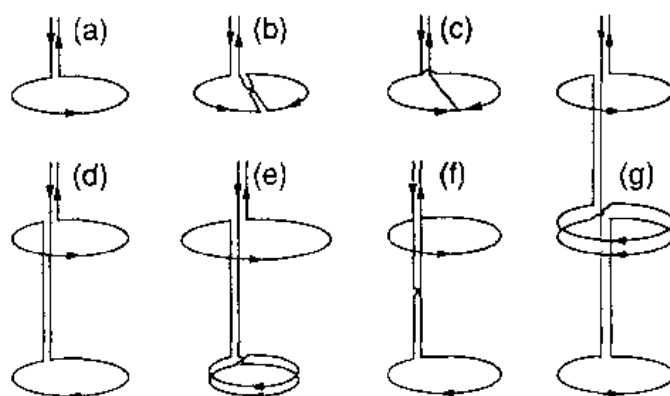


图 8.14 各类型的磁通变换器检测线圈设计

- (a) 一般简单线圈; (b) 串联平面梯度线圈; (c) 并联平面梯度线圈; (d) 对称轴向串联梯度线圈;
 (e) 不对称轴向串联梯度线圈; (f) 对称并联轴向梯度线圈; (g) 二阶串联轴向梯度线圈

D 梯度线圈示于图 8.14(b)和图 8.14(c),前者是串联,后者是并联^[9],而图 8.14(g)则是二阶轴向梯度线圈,这是将两套一阶梯度线圈再反接,从而检测线圈对均匀场和均匀梯度场都不灵敏,进一步降低了周围的干扰,这时甚至可能不要屏蔽室也能作脑磁测量^[10]。显然如此高的线圈尺寸在实际应用中是不现实的。

8.3 脑磁图测量装置

8.3.1 多通道系统

早期的生物磁测量是用超导丝绕制的,由检测线圈和抵消线圈构成的单通道 SQUID 磁强计。然而生物磁研究,特别是反应大脑活动的脑磁研究总希望同时能得到大面积范围内对应

不同脑区各处的特定的、动态的响应图像。因而由很多 SQUID 探头同时工作的多通道系统是发展的必然趋势。显然通道越多、覆盖脑的范围越大、探头密度越高,对脑活动的探测定位的精度也就越高。

自 1974 年首次用单通道梯度线圈测量到生物磁场以来,先后就发展出 80 年代初的 5 通道^[11]、7 通道^[12]、9 通道^[13]等,至 1989 年以后的 24 通道、37 通道等,使脑磁设备进入第二代,并正式商品化(1985 年的 7 通道系统已第一次作为多通道商品而出售)。这些系统由于通道数目尚不多,只能排成小的矩阵测量脑的部分地区的脑磁图,最多测半侧脑的信号。90 年代初才发展出覆盖全脑的多通道系统,比如说 CTF 系统用了 64 个轴对称梯度线圈覆盖全脑,另有 16 个通道作为参考系统,对三个方向的磁场分量及一阶和二阶梯度分量给出背景场的强度分布信息,全部用数字化数据处理。如果采用二阶或三阶梯度线圈,甚至可以在没有磁屏蔽室的情况下操作。这个系统的结构还有潜力将通道数扩展至 80。轴对称梯度线圈相对于平面型梯度线圈而言,显然线圈面积大,响应范围宽,因而灵敏度高,而平面型双 D 线圈的最大响应只落在一个 D 线圈的范围,远一些的偶极子场就不均匀了。但轴对称线圈的缺点是结构复杂,体积大,因而对杜瓦的要求也高,线圈制造麻烦,不易平衡和重复,而平面型双 D 梯度线圈就可以采用薄膜的平面工艺制造,平衡容易达到,制造的重复性也好^[14]。Neuromag 公司设计了由 61 个单元组成的、覆盖全脑的脑磁测量装置,每个单元包括两组双 D 型梯度线圈,分两层互相垂直地淀积在 28mm×28mm 的硅片上,示于图 8.15(a),将其矩阵排列,覆盖全脑,如图 8.15(b),这两组双 D 线圈各对应测量 $\frac{dB_z}{dx}$ 和 $\frac{dB_z}{dy}$ 信号,也就是说同时可测量从头顶向四周发射方向的场以及围绕头顶方向的场,这就成了 122 通道系统。这些薄膜探测器由 IBM 公司制造^[15]。

他们还设计了一种高密度的矩阵排列,覆盖了更大范围,前额、颞骨和小脑,用了 102 个单元,每个单元又包括三组线圈的接法,因而实际上具 306 通道,各线圈的连接以及相应测到的磁场分布示于图 8.15(c),具体接线方法可由使用者自选和任意改变。显然,多通道系统还会进一步完善和发展。

8.3.2 其它部件

整个脑磁图测量装置一般包括检测线圈及其所连的 SQUID 传感器,这都应置液氮温度的低温杜瓦内。当然如果发展出以氧化物高温超导体为材料的 SQUID 元件,则可利用液氮杜瓦,会方便、经济得多。如前所述,为了提高信噪比,最大限度地降低背景磁场,一间良好的电磁屏蔽室也是整套装置中必不可少的部分,所有检测单元及其低温杜瓦都必须放在此电磁屏蔽室内。

接着就应是前置放大器及其它电子学单元,这些一般都应置于屏蔽室之外,但本身应有很好的射频屏蔽盒。所得数据必须数字化后进入实时操作的计算机系统。一个好的软件就能保证对测量结果做出最方便、更快捷,也是最佳的数据处理,及时给出各种信息,并将结果存储,通过内部联网而传入另一台计算机工作站进行后期数据分析处理。由于电子学、计算机、软件等问题与许多弱信号测量都有通用性或相似性,因此这里不做过多说明,仅就 SQUID 和低温杜瓦装置做点介绍。

前面已描述过检测线圈的有关问题,谈到每个单元可以包含两组或更多的检测线圈,因而每个单元需要几个,比如说两个 SQUID 器件,一种设计如图 8.16(a),平面型检测线圈片置于

底部,两个 SQUID 单元跨于其上侧,各自连接 $\frac{dB_x}{dx}$ 和 $\frac{dB_x}{dy}$ 的检测线圈。这样的部件再按矩阵安排而准确安装入低温杜瓦的底部。要使双 D 线圈尽量贴近大脑,通道不多时基本可排成平面

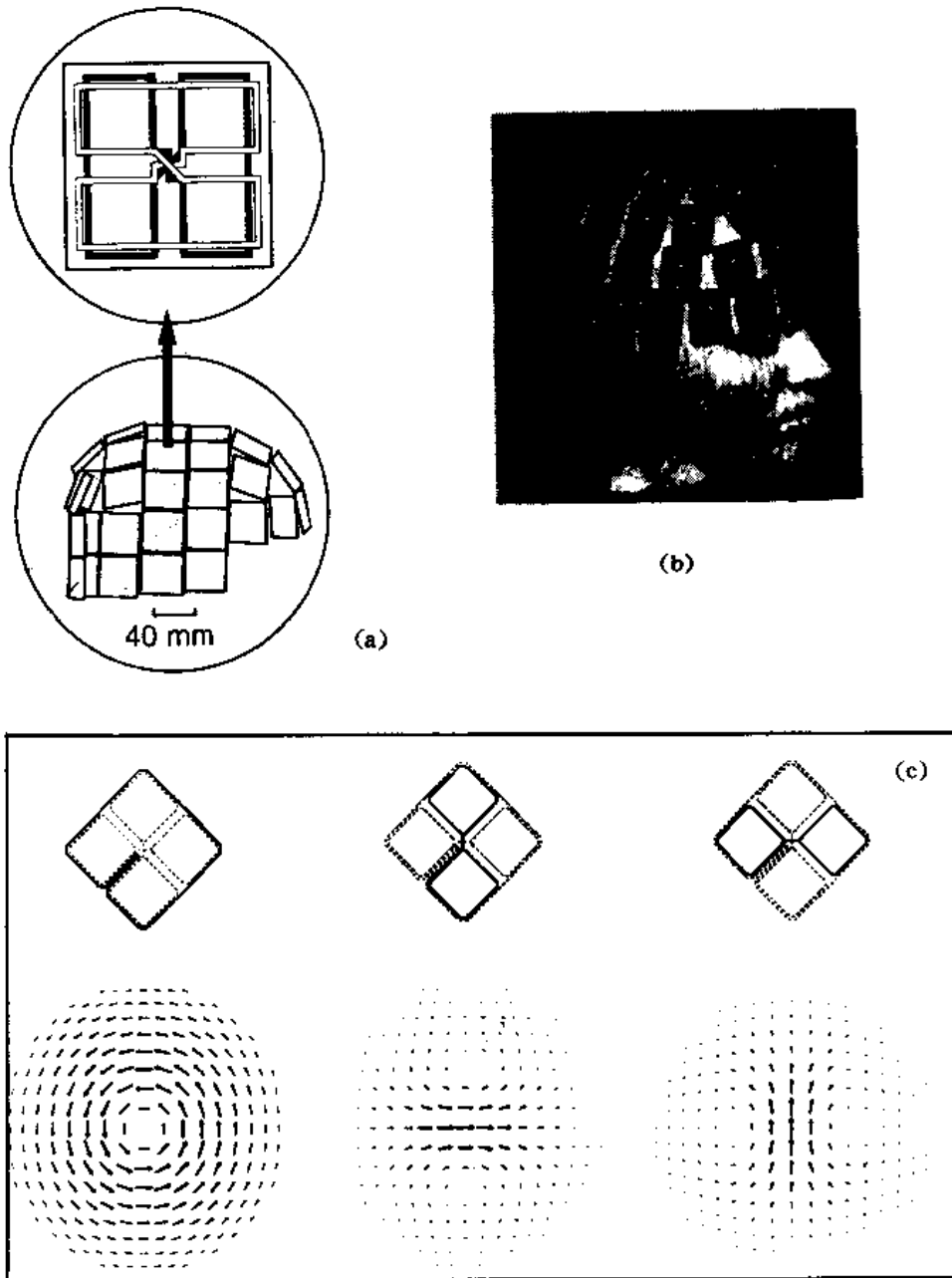


图 8.15 (a) 两组双 D 线圈的单元;(b) 矩阵分布示意;(c) 另一种线圈设计的三种接线法

矩阵,或稍有弧度的曲面即可,但对覆盖全脑的多通道系统,杜瓦底部的形状设计很重要。由于成人、小孩,甚至每个人的头部大小、形状都各有不同,设计的直径和曲率半径要尽量适合 95% 的成人才行。即使如此,总会有一些单元离头皮较远,造成测量的困难。

贴近头皮的杜瓦底外侧应尽量保持室温 300K,可是内侧的,尽量靠近底部的检测线圈和

SQUID 单元又要保持在液氮温度 4.2K。为了操作的稳定和方便,就希望补充液氮的周期尽量长,即液氮储存量要尽量大,这都给杜瓦设计提出了很高的要求,而且液氮的挥发造成的热流在导电部分又会成为噪音源,杜瓦内的所有材料还必须是绝对无磁的,因此杜瓦设计的任务是艰巨的。一般讲以 3~4 天甚至一周输一次液氮为宜,每天的挥发量在 10 升左右,因此杜瓦的液氮储量在几十升。

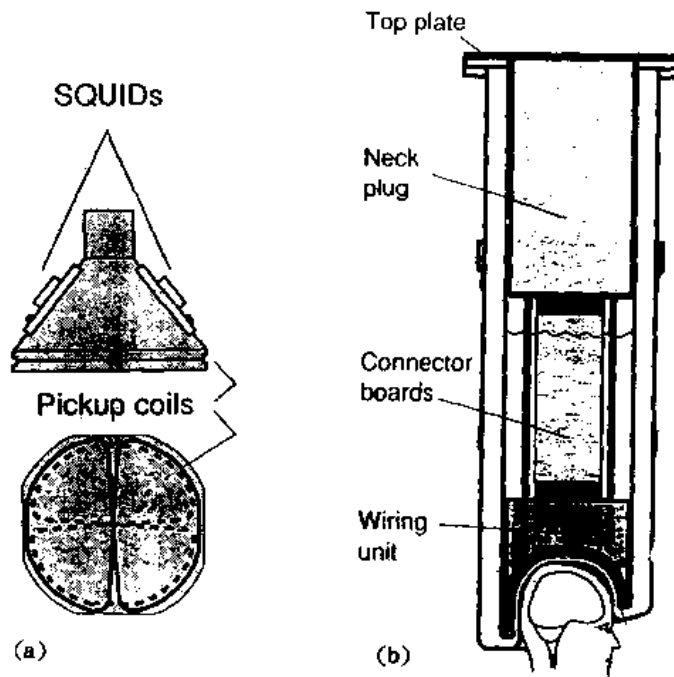


图 8.16 (a) 检测线圈及 SQUID 单元;(b) 低温杜瓦设计

还必须提醒的是,工作的对象是人,因而几十升的液氮是要采取保险措施的,因为 1.3 升的液氮气化后的体积等价于 20℃时 1 立方米的气体,因而由于隔热真空的意外事故,或其它什么原因造成突然大量液氮挥发时,就可能造成爆炸。必须保证泄气阀的工作正常。图 8.16(b)即为杜瓦示意图。其顶部有玻璃钢制盖板及一些印刷电路板,下为减缓液氮挥发的、用玻璃钢包覆的泡沫塑料颈塞,下面是液氮储槽及一些连接板,配线单元用以安装检测线圈和 SQUID 单元的插入件。每个插入件的位置和取向都必须精确定位。最终线圈离杜瓦底的距离仅 1 毫米,而杜瓦底至接触头皮的 300K 外套为 16 毫米。杜瓦可卧式和立式两用,多对屏蔽电缆制成片条状从外面经颈塞侧面向下,连至连接板,连接板上是 SQUID 增益控制用的单元等电子部件。

8.3.3 脑磁信号实例

通过上述精心设计的测量系统和辅助系统,最终可达到的噪声水平均在 $10\text{fT}/\sqrt{\text{Hz}}$ 以下,传感器等价梯度噪声在 $3\sim 5\text{fT}/(\text{cm}\cdot\sqrt{\text{Hz}})$,而相邻通道之间的交叉噪声小于 1%。典型的脑磁信号强度在 100fT 数量级。多通道同步地记录着各个通道磁响应信号随时间的变化,当开始某项实验时,比如说听一个声响,或看某种颜色的光,或其它刺激,则可同时截取有关的一段

信号,进行计算机数据处理。典型的响应信号如图 8.17,是由长 50ms 的短暂爆破音引起的,在大脑对应声响皮层区域所接收到的脑磁信号,横线标志出时标,并给出 50ms 声响的范围,纵线标示磁感应梯度的标度,幅度是 100fT/cm。可以看出,在声激发后 50ms 处出现第一个小的反应 P50m,在 100ms 处出现很突出的第二个峰 N100m,然后又跟一个信号 P200m。这里符号 P,N 指对应脑顶的脑电势测量是正电位(P)还是负电位(N),而 m 代表“磁”,数字是对应激发开始的相对时差,单位是毫秒。将一百多个通道上分别同步截取的 $\frac{dB_z}{dx}$ 和 $\frac{dB_z}{dy}$ 信号做几百次同样激发的信号叠加、平均,就可以很好地消除各种外界干扰和被试验人的人为信息干扰,然后再对总的各通道信息进行数据分析,比如说对应 108ms 处的各通道信号幅度做数据处理,就可以绘出磁场梯度分布图及磁场强度分布图,从而确定出信号源偶极子的位置,如图 8.18 所示。再进一步将处理数据与相应的

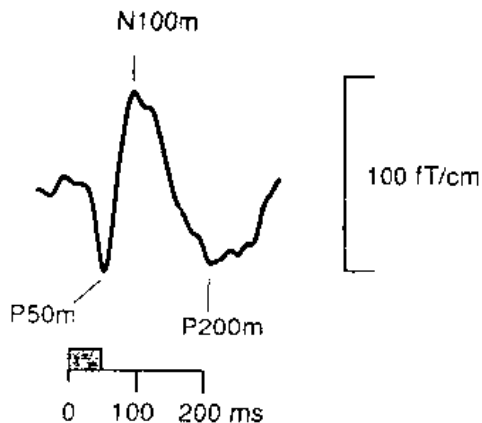


图 8.17 典型脑磁信号

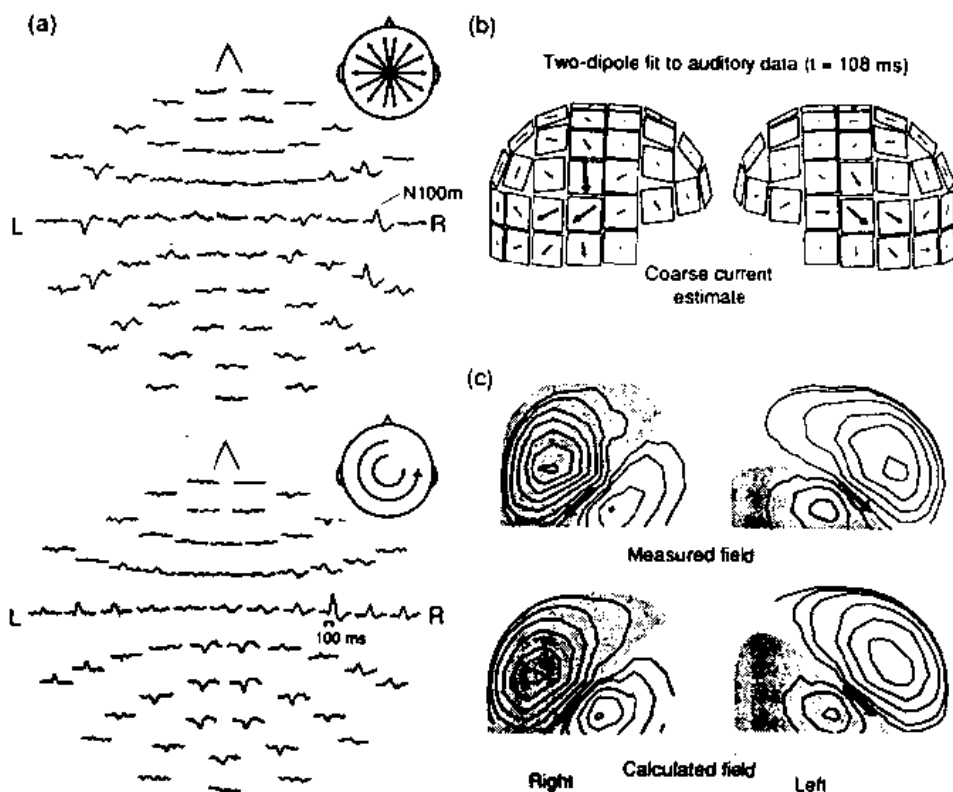


图 8.18 测到的 $\frac{dB_z}{dx}$ 和 $\frac{dB_z}{dy}$ 多通道信号及数据处理后给出的脑左侧和右侧的相应磁场分布图及信号源偶极位置

磁共振照片配合,便可以有效地用于临床病灶诊断等方面,更充分地发挥脑磁图装置的作用。

8.4 脑磁图的应用

脑磁图(MEG)的实验已经开展十几年了,从过去使用的 4 或 7 通道的仪器发展到近期使用的 24 和 122 通道的覆盖全头的仪器,全世界有此设备的实验室不超过 50 个。受试者好像是戴着铁帽子清醒地躺在磁屏蔽室内,进行安全和无创伤的实验(图 8.19),虽然还必须用核磁成像确定受试人脑皮层的具体形状和参数作脑磁图的相应计算,随着 MEG 信号分析技术的

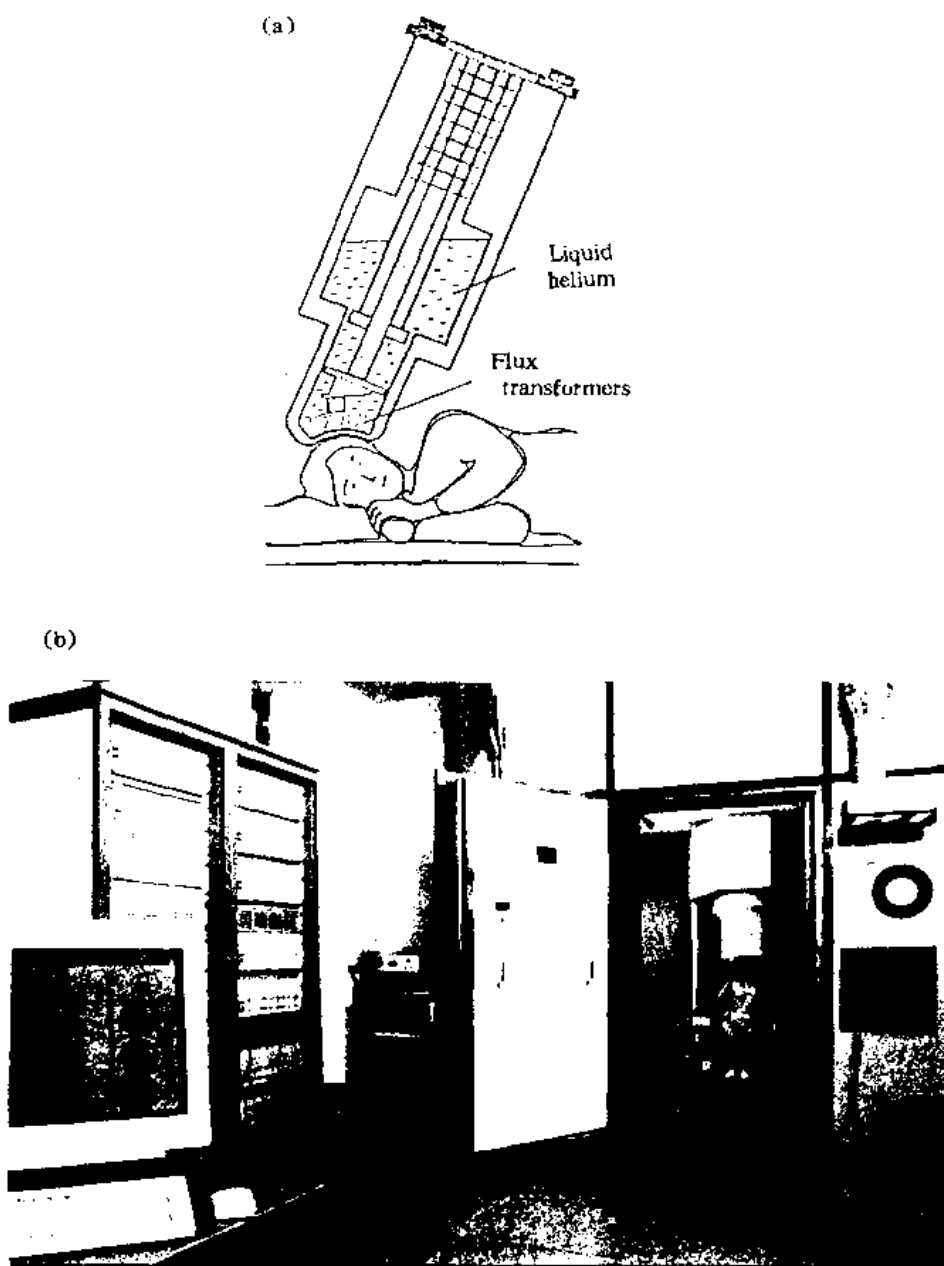


图 8.19 (a) 脑磁图测试示意;(b) 磁屏蔽室内受试人正在实验

进展,减小高频噪音,提高 MEG 精度,不用偶极子模式解决转换问题是可行的。目前使用 MEG 的大量神经生物学基础研究实验大大增加了我们对脑的认识,在此基础上临床应用研究发展很快,高质量的 MEG 仪器开始在大医院里安装,随着更及时更方便地对大量临床病例的研究,MEG 的价值将受到越来越多地关注。

8.4.1 脑诱发电位的磁场研究

诱发电位是指当感受器(耳、眼、皮肤等)受到人工的或自然的刺激时在中枢神经系统引起的电位变化。诱发电位是研究人脑机能的一项重要方法。过去大量研究只能在动物上进行或头皮外脑电图(EEG)上进行,脑磁图是对脑诱发电位的另一种有效的研究方法。设计的大量 MEG 和 EEG 的对比实验,验证和发展了对脑诱发电位的源的位置及变化的认识。

首先,在听觉方面的实验显示 MEG 很适合对颞上回的研究^[16]。图 8.20(a)示出典型的大脑皮质听觉诱发电位的磁图,在声音开始、结束或变化之后大约 100ms 出现 N100m 峰,源的位置在颞上回,方向如图 8.20(b)中箭头所示。可以看出作为时间的函数,源的位置有轻微的变化,这个结果已得到核磁扫描的证实(MRI)。将两个半脑对声音的响应分开,用 EEG 的资料

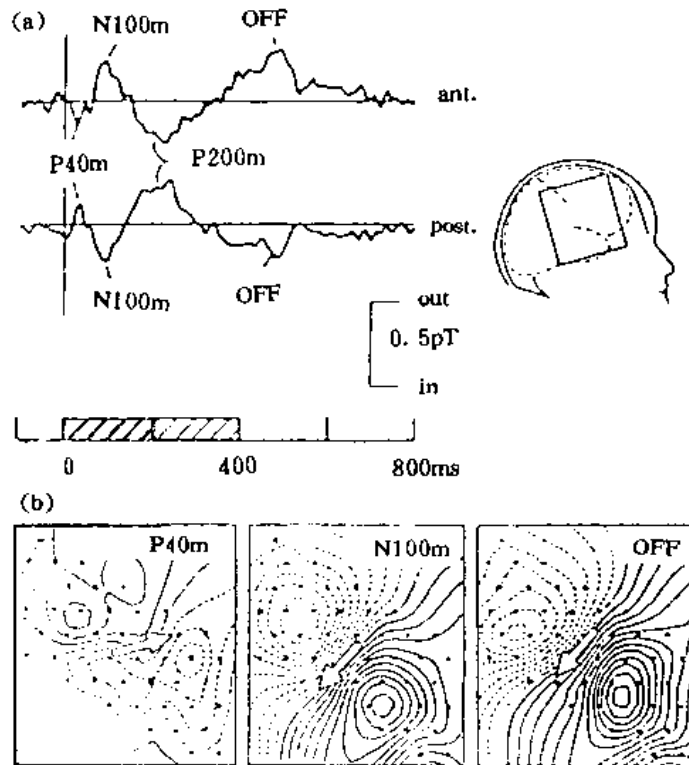


图 8.20 典型听觉诱发电位磁场图

是困难的,而 MEG 的特殊进展正是确定两半脑听觉系统的不同,当声音刺激的间隔从 1s 增加到 6s 时,在磁的 N100m 和电的 N100 之间的幅度的比率变化了。这个现象可以用假设在短刺激间隔(1s)时 N100m 和 N100m 有近似同一的源,但在长间隔时(6s)有另一个附加的源也在工作来解释,后来确报道发现了确定的相关的源^[17]。应用短单词、短噪音或方波序列作为刺

激,颞上回的 MEG 对声音变化非常敏感,对幅度和频率的调制也有很强的反应。例如可区别声音到达两耳的时间差^[18]。

多种特殊设计的实验用来研究听觉诱发电位磁场的变化规律。例如用一秒间隔交替地发出单字和噪音,或改变单字音节的长度,或用方波代替单字实验,获得了有意义的相关磁图变化。一种被称为不匹配场 MMF (mismatch fields) 的实验是对人脑研究的有效方法。MMF 可以反映在标准刺激状况和非标准状况刺激所引起的不匹配的变化,这一现象对分析听觉理解记忆是有帮助的。大量 MEG 实验结果与该区域的脑血流图研究是一致的,这使这项研究更有希望和信心^[19]。

有关 MEG 的选择性聆听的诱发电位研究提示^[20],并不像过去认为的:左脑对语言的产生和识别占有优势,而是两颞叶均参与其中。分析对声音注意和不注意听的实验结果表明,注意和不注意的反应是不同的,不同的峰出现在 200ms 处,波形图反映了听皮层上的变化,这变化似乎与输入皮层的门有关系,使其制止处理不被理睬的输入,脑磁图特别适用于解决这类有关空间和时间间隔的研究,它将用于认识神经生理学的基本认知作用。例如听加看的诱发电位的研究及视觉在听皮层作用通道的描述^[21]。

早在 1975 年脑磁图已经被使用来研究枕部视觉区的组织^[22]。MEG 数据可在缺少直接信息的情况下,通过心理学试验来建立关于皮层上视网膜接受区的分配的大量复杂问题,它告诉我们有多少皮层表面与视野中的一个确定部位相关。图 8.21 显示的是右下视野检测板的诱发

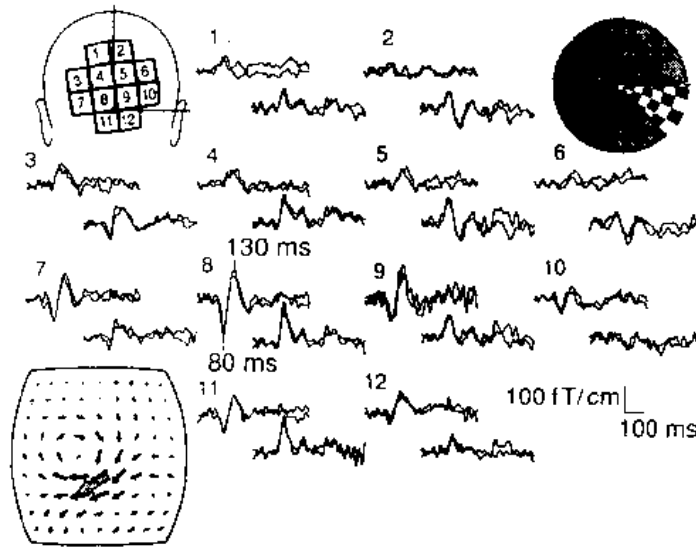


图 8.21 视觉诱发电位磁场

电位源在左半脑的位置,其主反射峰在 130ms。我们的大脑能识别很相似的两个人的脸,但这件事对计算机却很困难,可以设想存在一个特殊脑区专对脸进行识别。一个例证是患“面貌认识不能症”的人不能识别以前熟悉的人的脸,严重的病例甚至不能识别自己的配偶,这种病通常有脑双侧的枕颞区病变。动物实验证明猴子除了枕叶的初级视觉区以外还存在好几个视觉反射区,用 X 断层扫描和 MEG 等实验已经很好地获得了人有相似的视觉反射区的结论。图 8.22(a)为受试者看随机顺序的人的黑白相片时的 MEG 波形图,每秒钟一张,每张看

300ms,图 8.22(b)示不同受试者左右半脑源的平均定位及时序。其中 N100m 这一听觉诱发源的位置是为参考而标出^[23]。人脸的刺激诱发电位发生在四个脑区,并有一定的时间顺序:100ms(枕叶)→150ms(枕颞接合部)→270ms(下顶叶)→500ms(颞叶)这后三个位置清楚地与枕叶的视觉区相区别,其中顶叶下部的源还能被鸟或其它简单的图画激发,但是其它两个的脑区,恰恰是患“面貌认识不能症”患者发生病变的脑区。

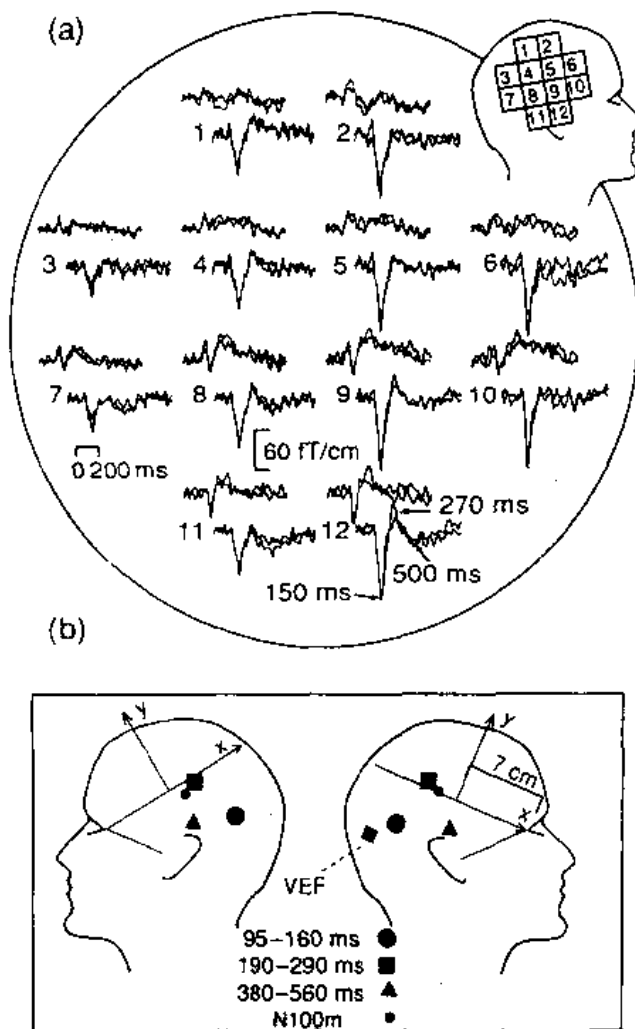


图 8.22 (a) 对人脸的视觉诱发电位磁场;(b) 6 位受试者左半脑上和 15 位受试者右半脑上等效偶极子定位(平均值)示意图,VEF 是视觉诱发场

1998 年还报道了对视觉响应更仔细的测量^[24],反应了一次视觉激发可以对应许多脑的响应区,但时间上有逐步“传递”的动态过程。首先是后脑有几十分之一秒的短暂响应,然后逐步向前推进,响应的时间也愈来愈长,直至 30 秒。当第二个激发到来时,某个区域仍处于前一个的响应“记忆”状态时,就不再产生响应,仅当已经“忘记”了第一个激发的部分才会对第二个激

发再产生响应,这样的实验既要求仪器的空间分辨率高,又要求时间分辨率快,正好应用了脑磁图仪器的特色。

下面简介有关体感诱发电位的磁图研究^[25]。图 8.23 分别为刺激腕和舌的诱发电位磁图,

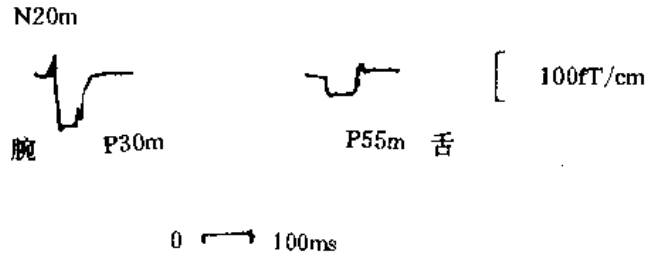


图 8.23 刺激腕和舌的诱发电位磁图

对腕正中神经的反射在 S1 区,其诱发电位为 N20m 和 P30m,对舌的刺激所得波形为 P55m。在图 8.24 上,相对应的偶极子的定位和电流方向及强度用“→”符号表示在脑的体感觉区 S1 的图中。与早期的体感反应区定位研究的结果一致。身体其它部位,例如嘴唇的刺激相对应的偶极子也在图 8.24 中示出。这一研究不仅是对早期在脑手术期间直接检测皮层反射区的验证,还是一种无创地监测脑手术中皮层组织功能损害的方法。MEG 记录还指出,对末梢神经的刺激还激活第 I 体感觉区 S2 的其它的源,假设左踝被刺激,除在对侧半脑纵沟的内表面上引起 S1 的诱发电位之外,还在两个半脑的 S2 区也有诱发电位产生,脑磁图清楚地区分开每

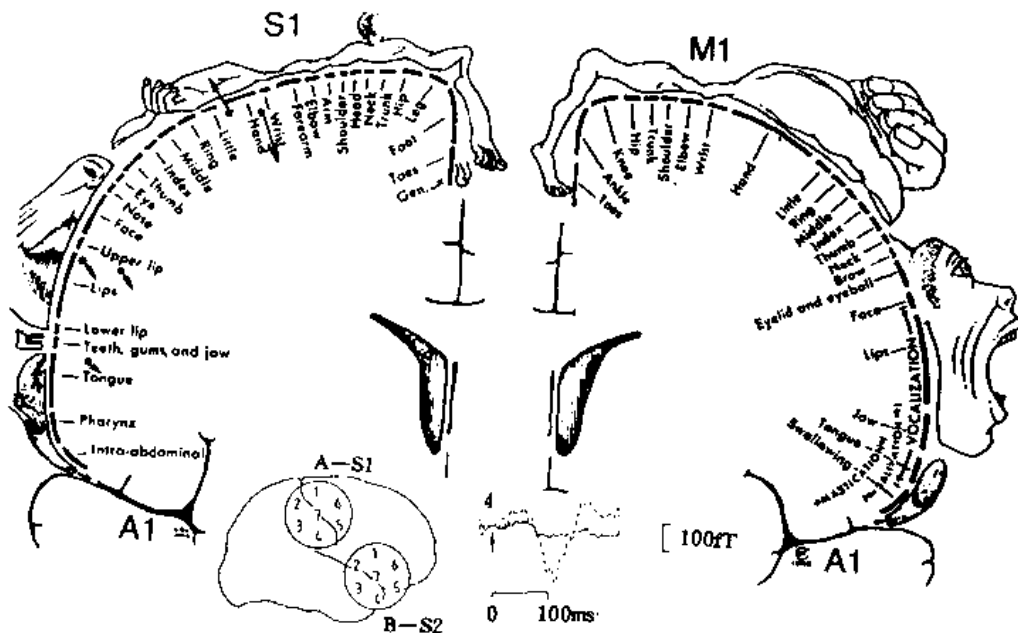


图 8.24 人体各部位在第 I 躯体运动区 M1 的定位和第 I 体感觉区 S1 的定位图,S1 区中五个“→”分别为手腕、上下嘴唇和舌头的诱发电位磁场定位。图下插入 S2 区,非标准刺激(虚线)与标准刺激波形示意

一个电位的源。而当有三个源时,从 EEG 直接观察是不容易的。使用 122 通道的全脑磁图仪可以将刺激左踝后在头顶部 S1 的脚反射区上方看到有第一个皮层反应峰,在 42ms,而长潜伏期的峰在左右 S2 皮层区的 130~140ms 处可看到。当刺激腕部的正中神经时,最早的反应的源是在 S1 区的手反射区上离中线几厘米的侧面上,长潜伏期信号接着就会在两侧半脑的 S2 皮层被看到。在对拇指加标准刺激(90%),对中指加非标准刺激(10%)时,在 S2 非标准刺激的幅度比标准的高三倍(见图 8.24)。就是说,施加到一个手指的刺激不能对神经整体产生另一个手指所产生的作用,用 MEG 很好地表述了身体不同部位的确切的感觉功能。

痛觉研究的 MEG 实验表明对痛觉的反应区在 S2 附近,论断是:痛刺激激活了皮层区,但无法在皮层定位一个“痛中心”。用 MEG 能有效地监测与痛觉有相关反应的源区对不同的止痛药的作用,来对止痛药进行评价。

8.4.2 自发脑电的磁场研究

在不给予任何刺激的情况下,脑内还可以记录到一些有节律性的电位波动,在头皮上记录到的电波动叫脑电图(EEG, electroencephalogram),在颅内大脑皮层上记录到的叫皮层电图(ECG, electrocorticogram)。用多通道仪器对自发脑电的磁场研究是很有用的,清醒的受试者的脑磁图呈现与已知的 EEG 相似;闭眼时顶-枕叶区出现 8~13Hz 的 α 波在睁眼时衰减。多位研究者报导^[26]: α 节律的源群在顶叶和枕叶之间的沟区,大部分在两半脑中线两侧 2cm 之内,纵沟裂的壁上,在头皮下 4~6cm,电流方向与中央纵裂平行。通过这些人的自发 MEG 测试和在动物脑上用微电极研究的比较, α 节律的位置是相似的。

另一个已知的自发脑电的 μ 节律有与 EEG 很相似的 MEG 信号,它由 10Hz 和 20Hz 组成,它的源区在纵沟裂内 1cm 的手反射区,这反映了在人的传感监测系统中手尤其是大拇指的特殊重要性(见图 8.25)^[27]。

最近检测到的自发 τ 节律 MEG 也是 8~10Hz 频率,它不因睁眼而衰减,与 α 节律明显不同。它的源位于听皮层在听诱发反应 N100m 的 2cm 附近,这可能是脑电活动中的一种空载时的“预热空转”作用,10Hz 的 τ 节律帮助系统在外界的声音刺激到来时避免“冷启动”,而且能使参加对声音理解等皮层做同步增强反应。

图 8.26 是 1992 年报道的第一例 24 通道的睡眠不同阶段的 MEG^[28]。在睡眠的第一阶段颞叶出现 τ 节律,而在第二阶段顶叶部有与 EEG 相同的 V 波出现,11~15Hz 的梭形波近似于典型的 K-复合波,也是在浅睡的第二阶段出现。在第三和第四阶段慢波(0.5~2Hz)在测量的全部位置都呈现出来。而快波睡眠由于快速动眼和肌电的下降,MEG 有更低的幅度和更高的频率。睡眠时的 V 波和 K 复合波的源被定位在顶叶底部,脑的这一区域是产生注意的反射区,这似乎是对 K 复合波与睡眠的时相转换有关的假说的赞同(图 8.27)。具有多重源和频率的菱形复杂波的产生已有动物实验的基础和深部脑电极测试及脑断层扫描研究的大量实验结论。由此比较电和磁的波形,对人的睡眠研究会有大的进展。

8.4.3 癫痫病的脑磁图

MEG 最重要的临床应用是癫痫病人脑部病灶的定位。这种病的发病率是 0.5%~1%,尽管药物治疗在不断发展,但还是有些病人不能控制发作,必须手术治疗。手术前通过 MEG 可以非创地获得病灶定位、手术途径及脑区功能的有重要价值的资料。这项应用经数间 MEG 实

实验室的数十年研究已有许多报道^[29],近年多通道设计更提高了记录速度、改进了准确性。

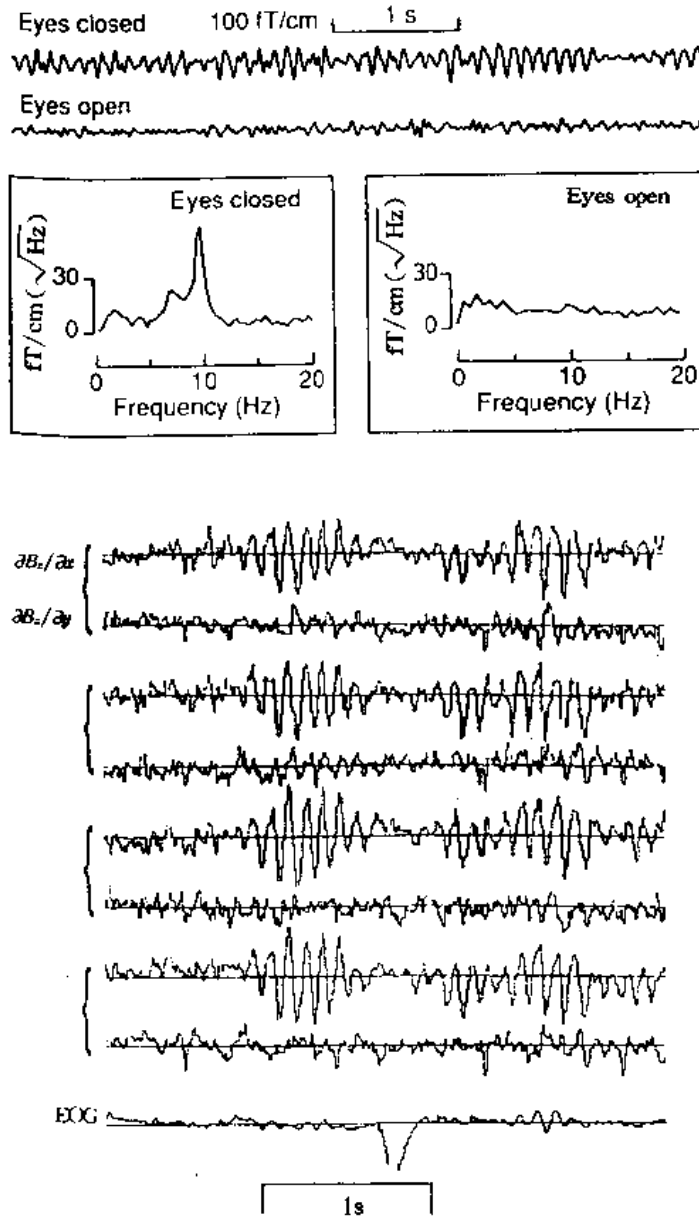


图 8.25 自发脑电的磁图

癫痫病灶表现为一个不正常的自发脑电:比诱发电位高得多的尖信号、复杂的尖波、V 波及不规则的慢波,在不施加刺激的状态下对头的各个区域记录自发脑电可以找到病灶的位置。大量实验结果说明放电的病灶是在脑区的表面和更深处之间。在确定病灶之后,如何在手术中无损害地切开脑区接近病灶,例如如何不影响皮层运动区以及产生语言和理解语言的区域等工作都要求很好地对脑区建立标记,目前用 MEG 定位时对已知的重要功能区的重视已成为常规。在定位的准确度上 MEG 现已达到了与皮层直接测量定位的同一水平。

图 8.28 是一个患癫痫的七岁男孩的左半脑 MEG 示意及磁共振(MRI)截面图像。这个孩子 3 岁开始出现严重的分辨声音的缺陷,他有正常的听力和智力,但他不能讲话,也不能分辨

电话铃和其它声音。在右半脑的 MEG 上没有出现正常的声诱发电位磁场,左半脑的 $\frac{\partial B_z}{\partial x}$ 图中

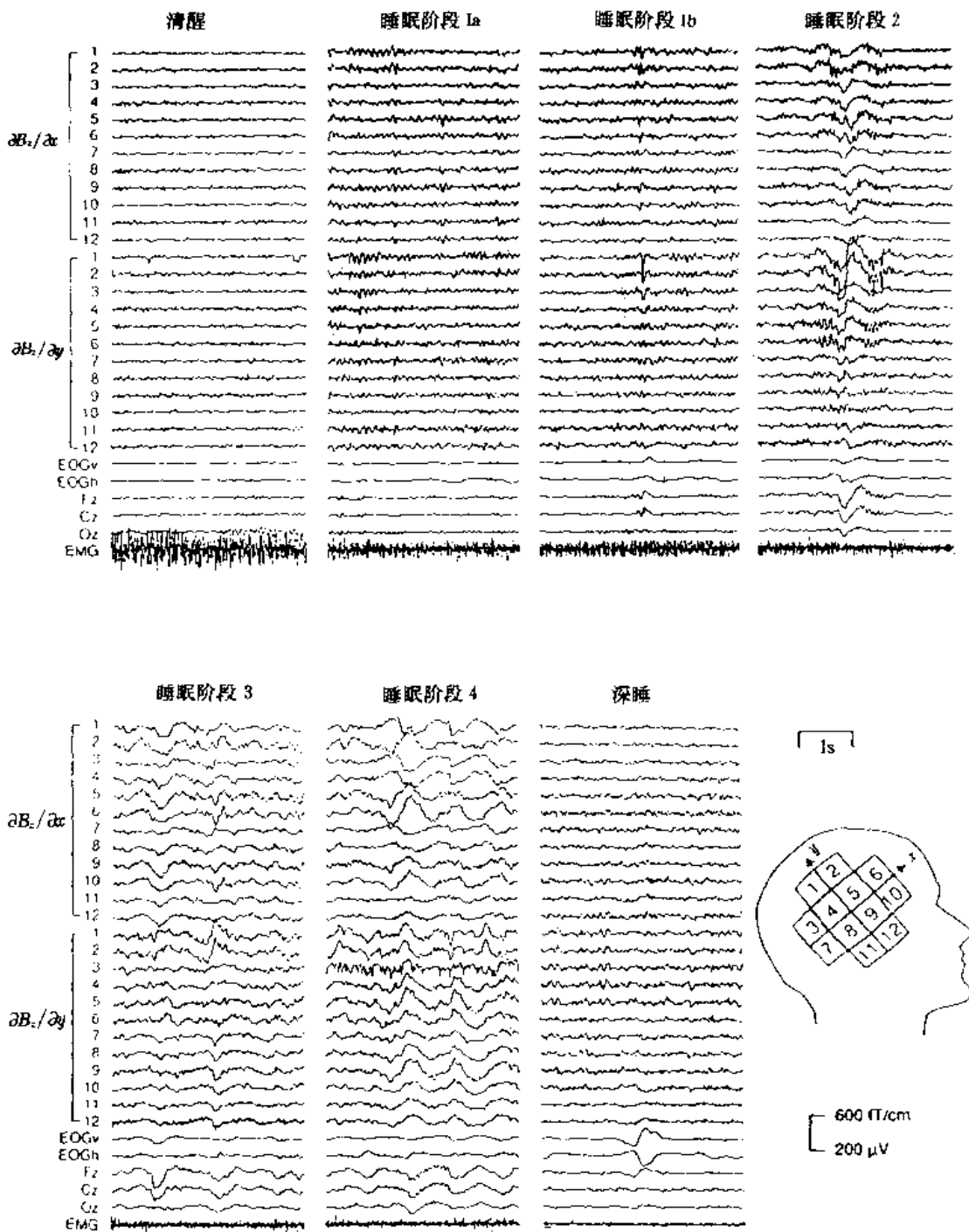


图 8.26 睡眠各阶段脑磁变化,并附脑电 EEG 和肌电 EMG 及垂直和水平方向的眼电图(EOG)

大约为 1pT/cm 的最强的癫痫放电在 8 和 11 单元上,这两点邻近的 4,7,9,12 上是稍弱的癫痫尖峰,引发癫痫的电流是在最大信号的下面近于垂直的方向。磁共振截面图像显示出这个病

灶的位置,验证了单偶极子模式对全部尖峰变化场的定位的 90%~99%。这个沿着颞叶表面上方的放电病灶影响了孩子的听觉分辨能力。

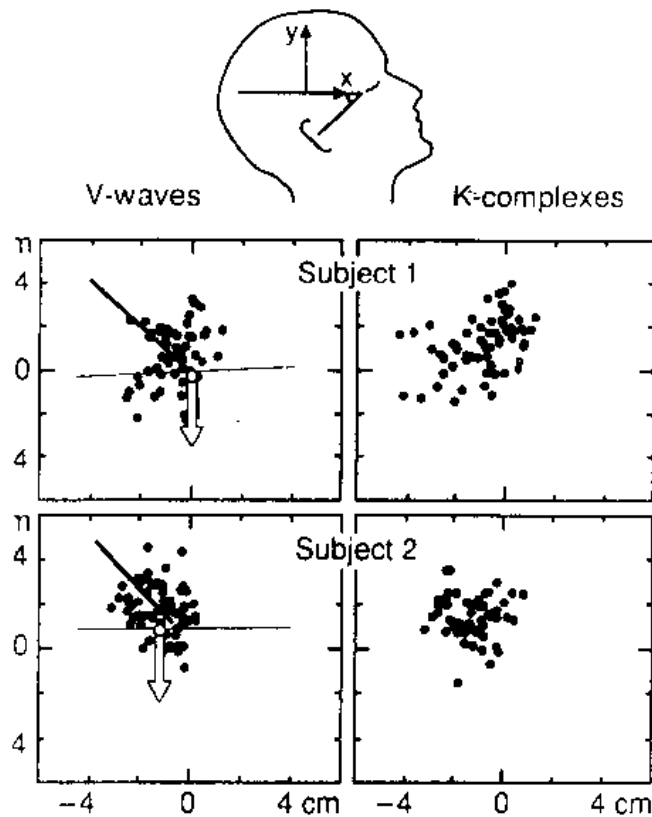


图 8.27 受试者 V 波和 K 复合波的定位图

由于癫痫放电经常发生,当扩散的或多发的源区是同时活动的时候,单偶极子模式定位并不总是很满意的,然而 MEG 研究可以获得活动有用的资料,提示几个源的存在,它与经典的手术前的 EEG 一样有价值。

8.4.4 其它疾病的研究

在癫痫研究之后,几种其它疾病的临床研究也应用了 MEG^[30]。如对植入人工耳蜗的患者,用 MEG 检测从神经末梢到脑的传感通道的功能,即评价其临床上的诱发电位的磁场。那些听皮层的 MEG 与正常人相近,患者植入耳蜗后经过训练,甚至不借助口型也能理解语言。

图 8.29 示出一个脑意外病人的 MEG 和 CT 像的对照图。长达 16 个月的损害深深地影响到颞叶,导致了听觉诱发电位的磁场 N100m 不出现。近来已有关于各种不同脑意外、供血不足或血栓发作等病人的听觉诱发电位磁场和自发脑电磁场的资料报道,由于脑意外常引起明显的语言障碍,脑磁图研究对这类疾病的临床检测将是有意义的。但使用 AEF (auditory evoked field) 作为耳鸣的客观检测方法的尝试却得到了与预期相矛盾的结果。另外临床诊断为多发硬化症的病人 (multiple sclerosis) 脑磁图有 SEF (somatosensory evoked field) 的反常:在相同条件下, N20m 延迟了 2.5~3ms,幅度也减小了。通常在 60ms 的反射比正常人有更大的

幅度,在图 8.28 中的 N20m 和 P60m 的源的定位与正常人是一样的。未来 MEG 的临床应用将包括对周期性偏头痛的检测以及帮助那些抑郁症患者。

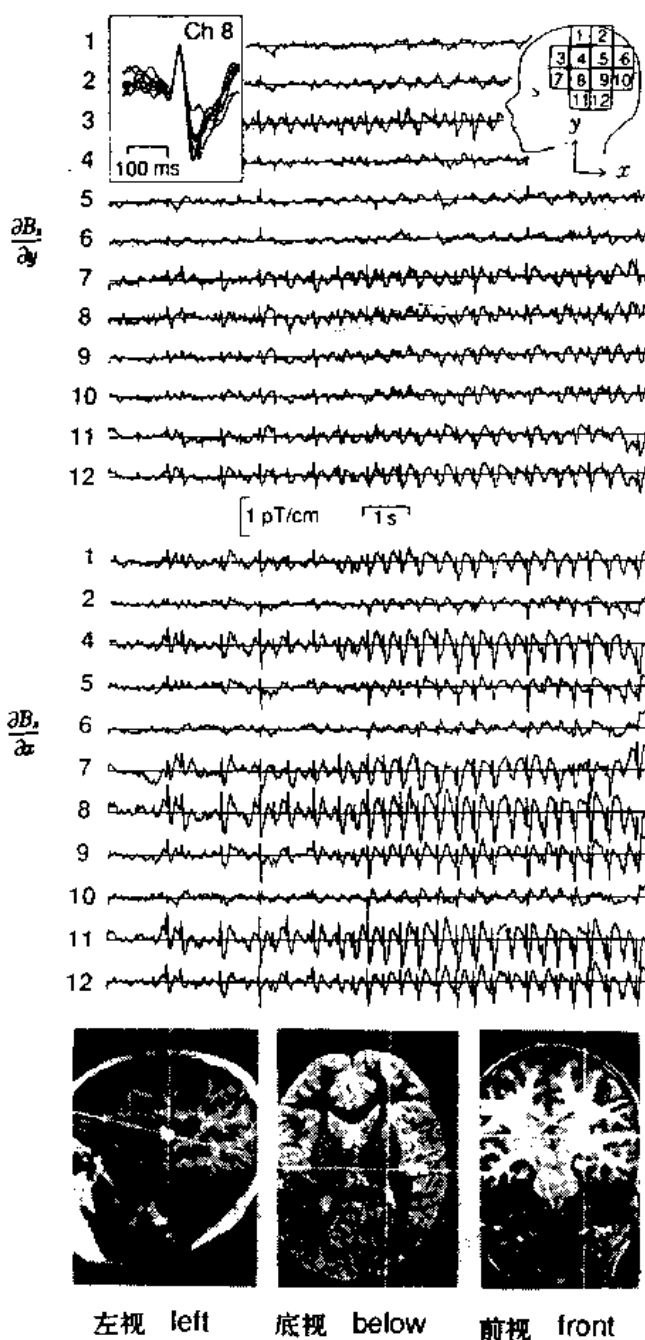


图 8.28 7 岁男孩脑磁图及其癫痫病灶的定位图

由于脑磁测量装置是集中了许多最尖端高科技成果的综合系统,其中任何一部分都还面临着进一步发展的问題。比如说超导材料、SQUID 技术、杜瓦材料和设计、磁屏蔽材料和屏蔽室设计等等。因此,尽管目前国际上能制造此装置的公司屈指可数,拥有此装置的单位寥寥无几,相应开展的研究也不算多,但随着科学的发展,脑磁图装置一定会像 CT 和 MRI 一样逐步

推广,研究的深度与广度也会随之大幅度发展。我国生物学界、医学界与物理学界也将携手在此领域做出自己的贡献。

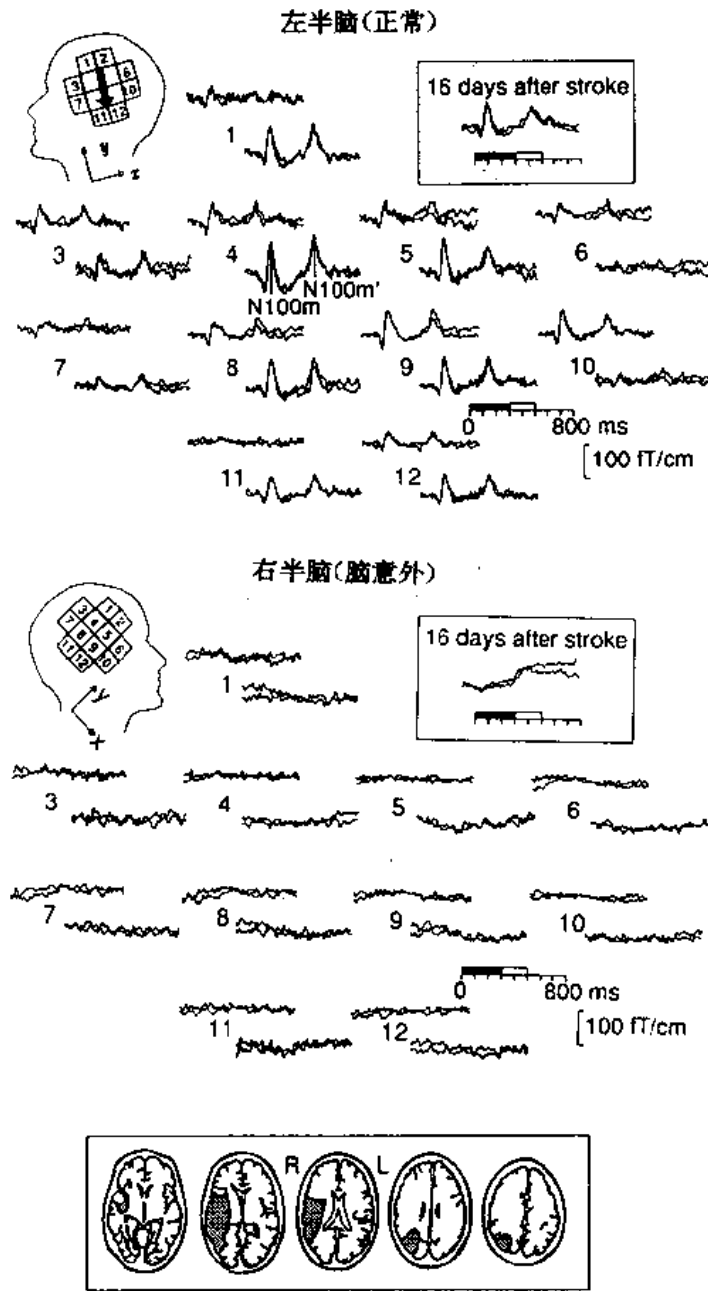


图 8.29 脑意外 16 天和 16 个月之后的脑磁图变化
下方为 CT 图

(赵见高 景小棠)

参考文献

- [1] Penfield W, T Rasmussen. *The Cerebral Cortex of Man*. New York: MacMillan, 1950
- [2] Kraut M, J C Arezzo, H G Vaughan. Intracortical generators of the flash VEP in monkeys. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995, 62:300~312
Kuffler S W, J G Nicholls, A R Martin. *Neuron to Brain*, 2nd edition. Sunderland: Sinauer Associates, 1984
- [3] Fenici R R, G L Romani, S N Erne. High-resolution magnetic measurements of human cardiac electrophysiological events. *Nuovo Cimento D*, 1993, 2:231~247
Roth B J, J P Wikswo Jr. The magnetic field of a single axon. *Biophys J*, 1985, 48:93~109
- [4] Romani G L, S J Williamson, L Kaufman. Biomagnetic instrumentation. *Rev Sci Instrum*, 1982, 53:1815~1845
Ryhanen T, H Seppa, R Ilmoniemi, J Knuutila. SQUID magnetometers for low-frequency applications. *J Low Temp Phys*, 1989, 76:287~386
Williamson S J, L Kaufman. Biomagnetism. *J Magn Magn Mat*, 1981, 22:129~201.
- [5] Cohen D, B N Cuffin, K Yunokuchi, R Maniewski, C Purcell, G R Cosgrove, J Ives, J G Kennedy, D L Schomer. MEG versus EEG localization test using implanted sources in the human brain. *Ann Neurol*, 1990, 28:811~817
- [6] Zimmerman J E, P Thiene, J T Harding. Design and operation of stable rf-biased superconducting point-contact quantum device and a note on the properties of perfectly clean metal contacts. *J Appl Phys*, 1970, 41:1572~1580
- [7] Koch H. SQUID SENSORS in *Magnetic Sensors*, Vol 5 of *Sensors-A Comprehensive Survey*, edited by W Gopel, J Hesse, J N Zemel. VCH Verlagsgesellschaft Weinheim, 1989, pp381~445
Ryhanen T, H Seppa, R Ilmoniemi, J Knuutila. SQUID magnetometers for low-frequency applications. *J Low Temp Phys*, 1989, 76:287~386
- [8] Hutchinson J M S, M H Foster. *General Principles Practical NMR Imaging*. edited by M A Foster. J M S Hutchinson, IRL Oxford, 1987, pp1~48
- [9] Cohen D. magnetic measurement and display of current generators in the brain, part I; the 2-D detector in *Digest of the 12th International Conference on Medical and Biological Engineering*. Petah Tikva, Isrea: Jerusalem, Beilinson Medical Center, 1979, pp15~16
- [10] Kaufman L, S J Williamson. Recent development in neuromagnetism, in *Evoked Potentials III: The third International Evoked Potentials Symposium*, edited by C Barber, T Blum. Boston: Butterworth, 1987, pp100~113
- [11] Ilmoniemi R, R Hari, K Reinikainen. A four-channel SQUID magnetometer for brain research. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1984, 58:467~473
- [12] Ilmoniemi R. Multi-SQUID devices and their applications. Vol 12 of *Progress in Low Temperature Physics*, edited by D F Brewer, North-Holland Amsterdam, 1989, pp271~339
- [13] Carelli P, C Del Gratta et al. A nine channel dc SQUID system for biomagnetism in *Advances in Biomagnetism*, edited by S J Williamson, M Hoke et al. Plenum N Y, 1989, p665
- [14] Ahonen A I, M S Hamalainen et al. A 122-channel magnetometer covering the whole head, in *Proceeding of the satellite symposium on neurosciences and technology*, 14th Annual conference of IEEE

- Engineering in Medicine and biology society, edited by A Dittmar, J C Fromont. Lyon: IEEE Engineering, Medicine and Biology Society, 1992, pp16~20
- [15] Tesche C D, C C Chi, C C Tsuei, P Chaudhari. Inductive monopole detector employing planar high order superconducting gradiometer coils. *Appl Phys Lett*, 1983, 43:384~386
 Tesche C D et al. Practical dc SQUIDS with extremely low 1/f noise. *IEEE Trans Magn MAG-21*, 1985, p1032
- [16] Hari, R, H Hamalainen, M Hamalainen, J Kekoni, M Sams, J Tiihonen. Separate finger representations at the human second somatosensory cortex. *Neurosci*, 1990, 37:245~249
- [17] Lu Z-L, S J Williamson, L Kaufman. Human auditory primary and association cortex have differing lifetimes for activation traces. *Brain Res*, 1992, 572:236~241
- [18] Kaufman L, S J Williamson. Recent developments in neuromagnetism. in *Evoked Potentials III: The Third International Evoked Potentials Symposium*, edited by C Barber, T Blum. Boston: Butterworth, 1987, pp100~113
- [19] Naatanen R, T Picton. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 1987, 84:375~425
- [20] Creutzfeldt O. Single neuron activity in the right and left human temporal lobe during listening and speaking, in *Fundamental Mechanisms of Human Brain Function*, edited by J Engel Jr. New York: Raven, 1987, pp69~81
- [21] McGurk H, J Mac Donald. Hearing lips and seeing voices. *Science*, 1976, 264:746~748
 Wikswo J P Jr, J P Barach, J A Freeman. Magnetic field of a nerve impulse: First measurements. *Science*, 1980, 208:53~55
- [22] Brenner D, S J Williamson, L Kaufman. Visually evoked magnetic fields of the human brain. *Science*, 1975, 190:480~482
- [23] Lu S-T, M S Hamalainen, R Hari, R J Ilmoniemi, O V Lounasmaa, M Sams, V Vilkmann. Seeing faces activates three separate areas outside the occipital visual cortex in man. *Neurosci*, 1991, 43:287~290
- [24] James Glanz. Magnetic Brain Imaging Traces A Strairway to Memory. *Science*, 1998, 280:37
- [25] Hari R, K Reinikainen, E Kaukoranta, M Hamalainen, R Ilmoniemi, A Penttinen, J Salminen, D Tetzner. Somatosensory evoked cerebral magnetic fields from SI and SII in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1984, 57:254~263
- [26] Ilmoniemi R J, S J Williamson, W E Hostetler. New method for the study of spontaneous brain activity. in *Biomagnetism'87*, edited by K Atsumi, M Kotani, S Ueno, T Katila, S J Williamson. Tokyo: Tokyo Denki University, 1988, pp182~185
 Cohen D. Magnetoencephalography: Evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. *Science*, 1968, 161:784~786
- [27] Tiihonen J, R Hari, M Kajola, J Karhu, S Ahlfors, S Tissari. Magnetoencephalographic 10-Hz rhythm from the human auditory cortex. *Neurosci Lett*, 1991, 129:303~305
- [28] Lu S-T, M Kajola, S-L Joutsiniemi, J Knuutila, R Hari. Generator sites of spontaneous MEG-activity during sleep. *Electroencephalogr Chin Neurophysiol*, 1992, 82:182~196
- [29] Paetau R, M Kajola, J Karhu, U Nousiainen, J Partane, J Tiihonen, M Vapalahti, R Hari. MEG localization of epileptic cortex-impact on surgical treatment. *Ann Neurol*, 1992, 32:106~109

Stefan H, S Schneider, K Abraham-Fuchs, J Bauer, H Feistel, U Neubauer, W J Huk. Application of a multichannel MEG-system in temporal lobe epilepsy, in *Advances in Biomagnetism*, edited by S J Williamson, M Hoke, G Stroink, M Kotani. New York: Plenum, 1989, pp279~282

[30] Hoke M, C Pantev, B Lutkenhoner, K Lehnertz, W Surth. Magnetic fields from the auditory cortex of a deaf human individual occurring spontaneously or evoked by stimulation through a cochlear prosthesis. *Audiology*, 1989,28:152~170

Hari R, S L Joutsiniemi, J Sarvas. Spatial resolution of neuromagnetic records theoretical calculations in a spherical model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1988, 71:64~72

第九章 脑功能成像的图像处理技术

9.1 脑血流现象及脑功能成像技术发展简史

在脑科学研究中,正电子断层扫描术(positron emission tomography, PET)等脑功能成像技术极为重要,这是因为这些技术能无损地为我们提供正在活动的人类大脑的有关图像信息。然而,我们怎样才能确信,利用与脑活动毫无关联的短寿命核素释放正电子湮灭时所发射的 γ 光子,我们的确可以获取活动大脑的有关图像信息呢?我们究竟依据什么才能相信PET等脑功能成像技术的可靠性呢?检验PET等脑功能成像技术有效性的一个方法,是将PET等脑功能图像与人们目前所了解的神经元活动机制进行比较分析。另一个方法,则是理解脑局部血流与脑功能的密切关系以及我们是如何通过PET等脑功能图像的解析处理获取脑血流信息的。本章在着重介绍基于PET的脑功能图像处理技术之前,先简单回顾一下脑血流现象的有关研究历史。

9.1.1 脑局部血流与脑功能的关系

“脑局部血流与脑功能密切相关”这一设想的提出可以上溯到19世纪,并且与许多科学领域一样,这一设想也起源于一个偶然的观察结果。19世纪末,意大利生理学家Angelo Mosso在进行与心脏搏动一致的人类脑搏动研究时,对此做了首次记载。吸引Mosso及其前辈注意的这种脑搏动,在新生儿的头部可以容易地观察到。由于新生儿的头盖骨还没有形成,在较为柔软的前囟表面可以看到与心脏搏动及呼吸节拍相吻合的平稳搏动。虽然当时还没有方法对此加以验证,但Mosso相信这一搏动反映了流向脑的血流状态。他在头部外伤中丧失顶叶覆盖头骨一部分的两名成年人病例中,也发现了同样的搏动。在调查其中之一的一个农民时,Mosso观察到顶叶覆盖部的搏动急速增大,而且该搏动增大现象刚好发生在患者听到教会钟声或中午祈祷的钟表定时铃声时。Mosso猜测教会钟声或钟表铃声可能促使患者想起了需要祈祷的义务,当询问是否真的如此时,他马上又观察到了第二次脑搏动的增大(图9.1中间两段)。并且,在以上任何一种情形中,脑搏动的变化与前腕处所同时计测的心脏搏动及血压变化无关。

对于以上观察结果以及它所可能蕴含的心理状态与脑血流关系抱有极大兴趣的Mosso,进而要求患者进行“ 8×12 ”的简单数学计算。Mosso马上观察到了脑搏动的增大,第一次增大出现在患者开始计算时,第二次增大在他回答计算答案时出现(图9.1下段)^[1]。该研究结果提醒人们在评价进行某种心理活动的脑功能时,进行脑血流量测定的重要性,这也是以人类作为被试的最初研究。

1890年,英国剑桥大学病理学研究室的Charles Roy及Charles Sherrington进一步明确了脑功能与脑血流之间的关系。基于动物实验,他们提出了依据脑局部活动变化控制血流供给的某种“脑自动机构”的存在,这一精确推断在之后的神经学研究中一直占有主导地位。有关Roy及Sherrington所假设的脑功能与脑血流间关系的研究,值得一提的是1926年J F Ful-

ton 所观察到的病例。Fulton 的患者在给视觉皮质提供营养的血管上有着先天性异常, 视力在逐渐下降。不同于正常血管中血流的平稳流动, 流经这些异常血管的血流产生了某种紊乱, 因而在每次心跳时会产生类似自行车充气筒排出空气时的短促噪音。主治医生利用听诊器通过

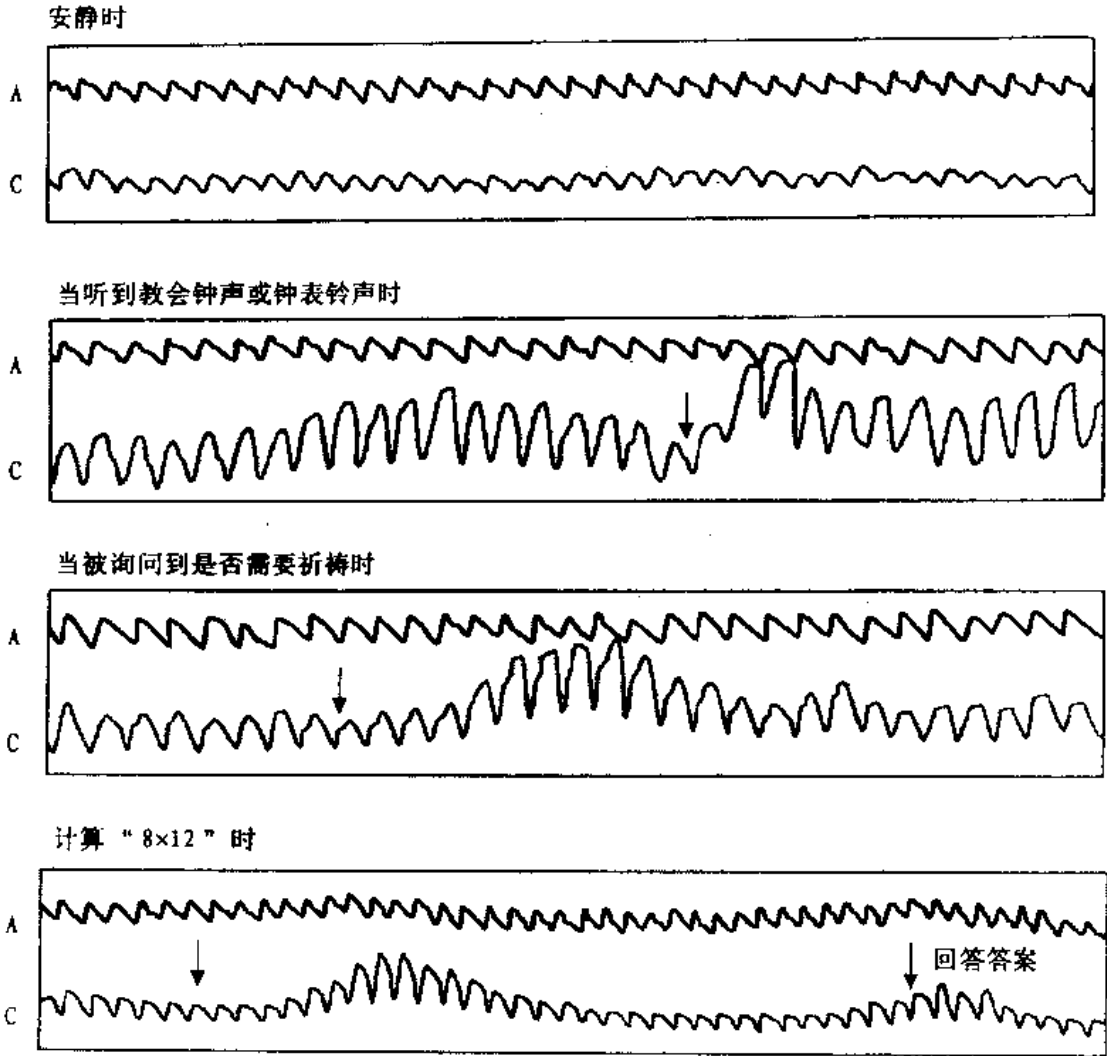


图 9.1 A Mosso 记录的前腕(A)与脑(C)搏动^[1]
 箭头所指为刺激后脑搏动开始增强部位(横轴为时间,纵轴为振幅)

头盖骨欠损部听到了这种噪音, 患者本身也能听见这种噪音。这种噪音在患者睁开眼睛时增大, 特别是在阅读报纸时增大。实际上, 血流流经这些血管时的噪声与患者的视觉行为有着明显的关系。进而, Fulton 对另一位水手患者做了更为细致的研究。该患者在 26 岁时, 因 7 年来逐渐恶化的头疼及 5 年来视力低下的病痛入院检查。入院前 6 个月, 患者曾发觉头内时有响声。主治医生 Fulton 除确认患者视力已非常恶化外, 还发现了较为粗糙的拍动噪音, 该声音在听诊器位于视觉皮质正上方的后头部时最大。手术检查发现, 在视觉皮质上有较大的先天性异常血管集团, 但手术未能较好地摘除该异常血管, 在患者视觉皮质上方留下了骨欠损。将听诊

器置于该欠损部时,每次心跳都能听到更加明显的流向视觉皮质的血流声。治疗过程中,患者报告数年前发觉使用眼睛时头部噪声增强。Fulton 记录到“患者长时间处于黑暗房间后,突然开始使用眼睛时,可确切地感觉到噪声迅速明显地增大,但使用其它感觉器官时对噪声没有影响。闻香烟或香草时没有变化,强制性听钟表走动声、进行普通会话时也没有发现任何变化”。Fulton 进一步进行了实际血管噪声的记录(图 9.2)^[2]。当患者睁开眼睛开始看报纸的 20~30 秒内,噪声增大。房间照明关闭后,噪声在 1 分钟内维持较大的粗糙状态,之后逐渐减小,关灯 2 分钟后恢复到与休息状态相同的噪声水平。数年观测研究后发现,患者已意识到当自己努力去识别对象时噪声增大,但若自然放松只是让光线射入眼内则没有任何影响。虽然这一观察结果的重要性在很长时间内没有被认识到,但这是一个值得注意的观察结果,其中或许蕴含了感觉信息处理中“自上而下机制”的存在。

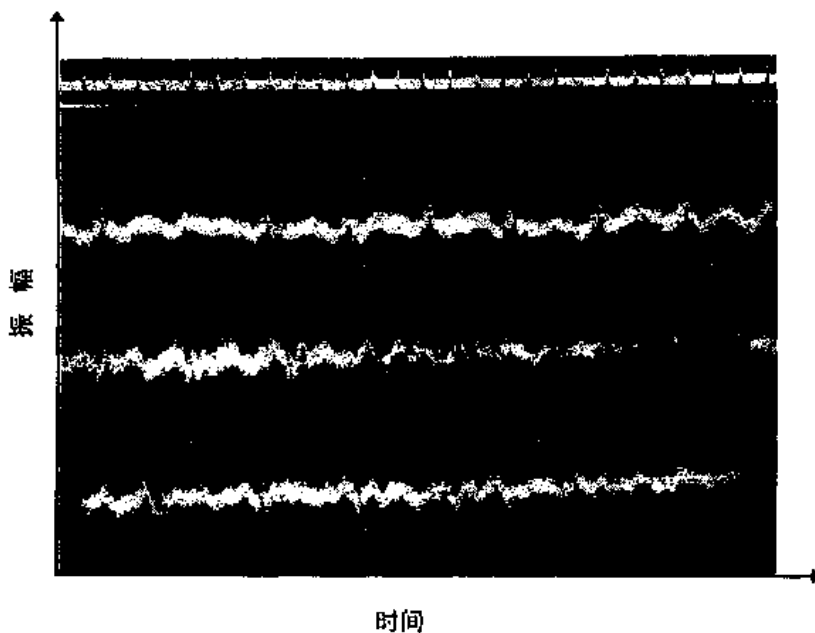


图 9.2 头盖骨上方噪声波形记录^[2]

闭眼时几乎没有活动(上段);阅读报纸时可观测到活动(中段与下段)

9.1.2 现代脑功能成像技术的发展

如上所述,虽然在现代脑功能成像技术问世之前,就已经观测到了流向特定感觉系统(视觉系统)的脑血流在心理活动(阅读)时的变化证据,但直到能够正确测定动物或人类被试脑血流及其代谢的技术开发之后,这一研究的重要性才得到了充分肯定。

这一技术是第二次世界大战之后,经过最初在 Pennsylvania 大学、后来又在美国国立健康研究所(National Institute of Health)工作的 Seymour Kety 及 Louis Sokoloff 等人的不懈努力而开发出来的。他们的研究工作不仅极大地刺激了人们对相关研究领域的关心,而且在精密技术基础理论、脑血流及代谢与脑功能间的关系等方面为我们提供了大量新知识。他们所开发的技术奠定了基于 PET 技术测定脑血流及其代谢的基础。Kety 及 Sokoloff 等早期方法的缺陷是,当用于检测特定区域中的血流及其代谢时,该方法无法适用于人类被试(他们所开发

的早期技术虽然可获取极为局部的数据,但为了得到结果被试最后需成为牺牲品,因此只能用于动物实验)。在他们的研究工作影响下,D H Ingvar 与 N A Lassen 等人开发了测定人类脑局部血流的方法。Ingvar 与 Lassen 等开发的技术需要向脑供血颈动脉注入放射性同位素,因此不仅缺乏安全性,也不具备现代脑功能成像技术的精确性。但该技术使得 Mosso, Roy, Sherrington, Fulton 等人值得关注的猜想直接通过人类被试得到了验证,消除了对人类脑功能与脑局部血流变化密切相关的任何疑问,宣告了脑活动、特别是正常人脑活动研究时代的来临。

9.2 PET 脑功能成像技术及激活实验法

正电子断层扫描术(positron emission tomography, PET)是在人体组织或其相近物质上附加放射性化合物标记,通过体外探测获取体内信息的技术。由于标记药物在体内通过摄取、积累、排泄等生理或病理机制蓄积在体内目标器官内,因此可在外部探测它所释放出的射线,并重建出显示人体内部功能的断层图像(slice of life)。1990年,美国将有关研究定位为“脑的10年(the decade of brain)”,就像当年美国宇航局(National Aeronautics and Space Administration)开始实现征服宇宙的梦想一样,通过 PET 等技术展开了对脑这一人类“小宇宙”的探索。

9.2.1 PET 测定的基本原理

PET 测定的基本原理是基于正电子所特有的放射性衰变机制。将被试固定在环状光子探测器(正电子像机)上以后(图 9.3(a)),首先由被试腕动脉注入少量利用释放正电子的放射性

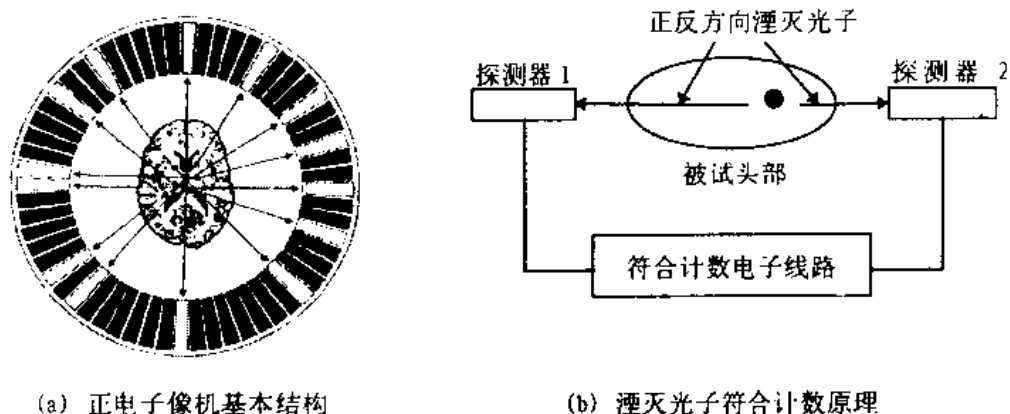


图 9.3 正电子像机基本结构及湮灭光子符合计数原理示意图

同位素氧 15 所标记的水溶液($^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$),注入后 1 分钟内, $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 将正比于脑血流量蓄积在脑内。 ^{15}O 是一个具有 8 个质子及 7 个中子的不稳定核素,它在释放正电子(β^+ 线)时,形成原子序数减少一个、但质量不变的衰变。正电子本身极不稳定,它在脑组织中飞行数毫米后将与脑组织内的负电子相遇并湮灭。根据质量守恒定理,此时质量将转换为能量,在 180° 正反两个方向上放射出具有确定能量(511keV)的湮灭光子(γ 光子)。该湮灭光子可以容易地穿透头部,所以如果在电子湮灭处的正反两个方向上各设置一个光子探测器,通过电子线路将其连接,并仅对同时到达的湮灭光子进行计数的话(图 9.3(b)),则可通过该符合计数值换算出光

子探测器连接方向上的放射性同位素分布信息。若沿脑断面进行全方向的多次符合计数,则可以获取用于确定该断面内放射性同位素分布的必要投影数据,从而实现该断面的无损脑血流量图像重建。

这里值得注意的是放射性同位素 ^{15}O 可以在较短时间内衰变为非放射性原子,其半衰期约为123秒,10分钟后所有放射性同位素都将衰变为非放射性原子。对于脑科学研究来讲,这一特点极为重要。这是因为:

(1)可以降低给被试所造成的潜在性有害辐射,每次实验被试所承受的辐射量仅为医院X线技师等从事放射性工作人员年限量的10%以下;

(2)快衰变、低辐射的特点,使得我们可以在一次实验中多次重复测定脑血流。

另外,正电子像机必须是高精度探测器,为了对 360° 全方向的探测是否均衡进行精确控制,需要进行归一化扫描(normalized scan),然后利用正电子像机及线源(通常为 ^{68}Ge)进行空白扫描(blank scan)。在进行临床检测时,首先将被试固定在正电子像机的摄像位置上,为了得到每个人所固有的 γ 线体内衰减特性,再利用 ^{68}Ge 线源进行透射扫描(transmission scan)。基于以上所获取的被试 γ 线体内衰减系数及空白扫描结果,即可求取修正因子,校正由于体内组织所引起的 γ 线衰减,通过体外探测忠实地再现体内状况。最后,向被试体内注入放射性同位素标记药物,进行用于测定脑循环代谢过程的放射扫描(emission scan)。根据注入量及注入速度的不同,集结于体内目标器官内的放射能活化程度也会有所差异。如果知道了注入量,仅仅通过放射能活化程度的计数值就可以转换为具有生理含义的功能图像。

9.2.2 激活实验及激活区成像

由于从被试腕动脉注入后的放射性化合物 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 将正比于脑血流量大小蓄积在脑内,因而它可以用作测量脑血流的标记物^[31]。同时从化学量论的角度来讲,由于脑组织本身即使是在人体安静的时候也总在不断地活动,与葡萄糖消耗量相比脑血流中的氧消耗量要高出6倍之多,所以,在检测脑活动区域时,将脑血流量作为指标能更加容易地提取脑活动的变化过程。另外,放射性同位素 ^{15}O 的123秒半衰期极为短暂,因此可以在10~15分钟内反复测定6~8次的脑血流量状况,这不仅为我们提供了通过统计分析手法提高脑活动区域检测精度的可能性,也缩短了实验周期。

9.2.2.1 激活实验

激活实验的目的在于提取被试在某种刺激状态下或进行某类特定心理活动时的局部脑血流变化,以获取由此所引发的脑活动区域信息。但一般情形下,设计仅以某一特定活动为内容的实验任务(experimental task)是不可能的,这是由于即使在极短的放射扫描过程中,大脑也要进行大量活动。解决这一问题的方法是精心选取用于对照的控制任务(control task),在刺激状态(stimulation state)及控制状态(control state)下分别进行脑血流量的测定,然后再对这两组测定数据进行比较分析,提取由该特定实验任务所引发的脑活动区域信息。由实验任务所引发的脑活动区域,以下简称为激活区(activated area)。

图9.4给出了视觉刺激实验的示意图。例如可在被试眼前屏幕上显示方格状图形的刺激状态下,通过PET进行脑血流量测定。然后,在屏幕上无图形显示的控制状态下,再次进行脑血流量测定。两张脑血流量图像间的差图像(subtracted image),即可用来描绘由方格状图形视觉刺激所引发的激活区。但是一般来讲,仅仅通过一次检测,还无法完全肯定所获取的激活

区到底是真正给出了脑内的激活状态,还是某种图像重建过程中所产生的噪声。为了得到某一区域被有效激活的结论,需要进行多次或者多人次的反复检测,并对其进行平均化处理。由于噪声在图像中表现为一种随机现象,而实验任务所引发的血流量变化必定发生在同一部位上,因此平均化处理可以在消除噪声的同时,保留激活信息。另外,通过多人次的反复检测消除噪声也是一种减少每人承受总体辐射量的有效方法,但在进行此类平均化处理之前,必须首先解决 9.4.2 节中所要论述的图像间配准问题。

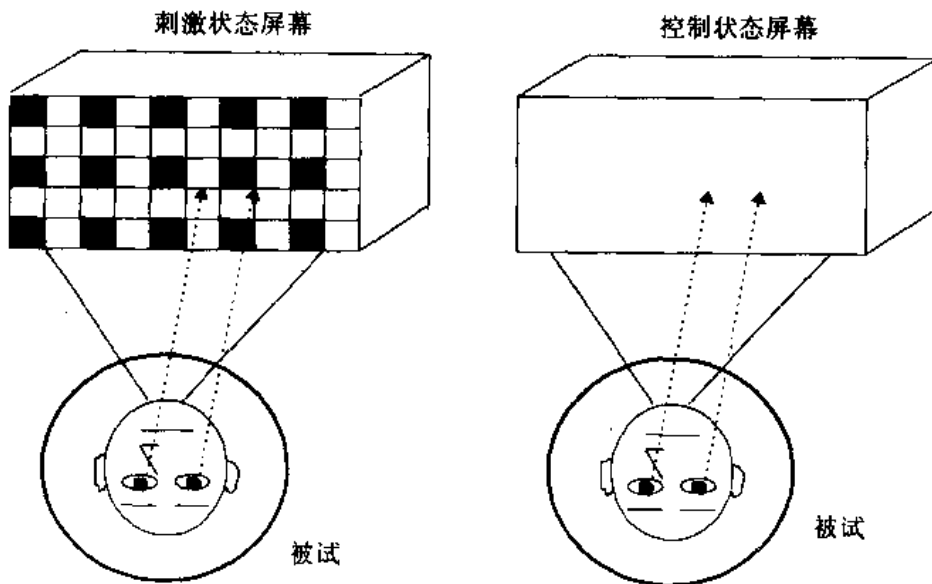


图 9.4 激活实验示意

实验任务可以包括基于运动、感觉、药剂及认知功能等在内的各种刺激。在 7.9Hz 的光刺激下,局部脑血流可增加 30%(图 9.5)^[4]。体性感刺激可在初级感觉区增加 25%、连合系增加 10%左右的血流量^[5]。

9.2.2.2 检测对象

激活实验的种类很多,若以检测对象的多少以及检测内容进行划分,激活实验大致可以分为以单一被试为对象的被试内检测(intrasubject study)及以多个被试为对象的被试间检测(intersubject study)两种。“被试内检测”是指,当想知道诸如“活动右指可以激活脑内的哪一特定区域”等特定脑活动机制时,可对某一单一被试进行其脑局部功能的实验研究。“被试间检测”是指,当想进行诸如“具有某种疾病的某一类人群与正常人群,在脑的哪一区域有所差异”等群体间的比较分析时,可由各群体分别抽出多个被试进行其各自的脑局部功能测定,然后再统计分析这两组群体间的差异。

9.3 PET 脑功能图像解析法

PET 的每次检测都会产生数十万像素(pixel)的信息量,再加上需要进行反复实验,因此脑功能图像解析需要面对极为庞大的数据量。如此庞大数据的解析处理手法大致可分为“感兴

趣区(regions of interest, ROI)解析法”及“像素(pixel by pixel)解析法”两类。

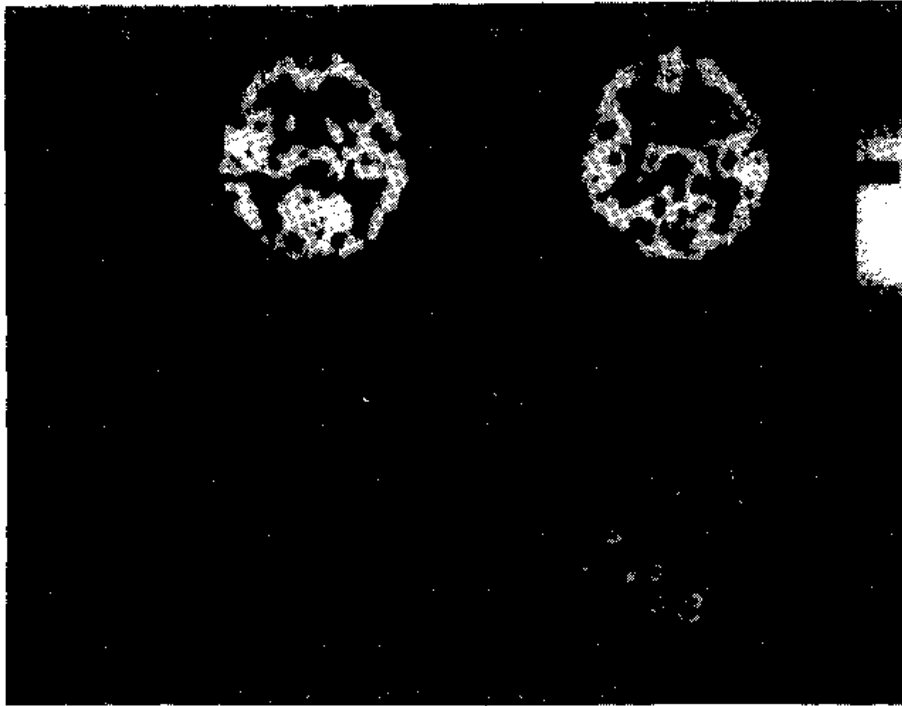


图 9.5 通过光刺激的枕叶区激活^[4]。

在注入¹⁵O-H₂O 的反复脑血流测定中,与安静时相比(左上);在光刺激状态下枕叶区被激活(右上),该现象在差分图像中更为明显(右下)

9.3.1 感兴趣区解析法

该方法是由解析者在对象图像上确定几个他所感兴趣的区域,然后利用这些区域的代表值进行统计解析。所谓代表值,通常是指该区域中所含所有像素灰度值的平均值。这里,首先需要将 PET 图像显示在计算机屏幕上,然后利用鼠标等坐标输入设备在该图像上决定感兴趣区。感兴趣区的形状可通过圆、椭圆、平行四边形或自由曲线等进行选择。虽然通过这一方法,庞大的 PET 数据量可减少到数十个,但该方法存在以下几个方面的问题。

(1) 在 PET 图像上选取、描绘感兴趣区时,从如此庞大的图像数据中选取出自己所感兴趣的某一区域,并跟踪描绘感兴趣区形状的过程过于复杂;

(2) 究竟选取哪一区域作为感兴趣区、如何描绘该感兴趣区完全取决于解析者本人,因而即使针对同一 PET 图像,因解析者的不同所得到的解析结果也会有所差异,解析结果中包含解析者随意性及恣意性的可能性较大。由于 PET 图像与 X 线 CT(computer tomography)图像及 MRI(magnetic resonance imaging)图像相比空间分辨率较差,缺乏解剖学的相关信息,因此,从解剖学的角度进行脑局部部位定位,并在 PET 图像上描绘出正确的感兴趣区是困难的,这也就不可避免地在解析结果中掺杂了解析者的某种主观意识;

(3) 另外,在统计解析中,感兴趣区所含数据量的多少决定了解析精度也会有所不同。

9.3.2 像素解析法

PET 图像的单位区域称为像素(pixel)。像素解析法是以像素作为解析的最小单位,将 PET 图像中的所有像素作为解析对象,统计分析也逐一像素地进行。因此,与感兴趣区解析法相比,像素解析法的数据处理量及计算时间变得极为庞大。但由于近年来高性能计算机技术的飞跃发展以及计算机价格的逐年下降,海量数据的高速处理成为可能,因而像素解析法也成为一种普遍采用的解析技术。这种方法的最大优点在于,它可以排除解析者的任意性。解析者只需将所获取的 PET 数据输入计算机,计算机就可以负责之后的全部自动处理,因此解析结果中也就不存在解析者本人的任何主观意识。

目前,国外已开发出多种用于脑功能图像分析的软件包,如 SPM(statistical parametric mapping, Hammersmith Hospital, UK)^[6,7],AFNI(analysis of functional neuroimages, Medical College of Wisconsin, USA)^[8~10],STIMULATE (University of Minnesota, USA)^[11]等,这些软件包都已开始应用,并取得了良好分析效果。本章将以 SPM 软件包为例,对像素解析法及其相关研究加以介绍。

9.4 统计解析软件包 SPM 的解析过程

SPM 软件包是为了对基于 PET 的激活实验数据进行统计解析,由英国哈玛史密斯医院(Hammersmith Hospital, UK)的 K J Friston 等人在通用数学软件包 Matlab(Mathworks Inc)上所开发的软件系统。

9.4.1 SPM 软件包的解析流程

图 9.6 给出了 SPM 软件包的整体解析流程。如图 9.6 所示,在整个解析过程中利用了许

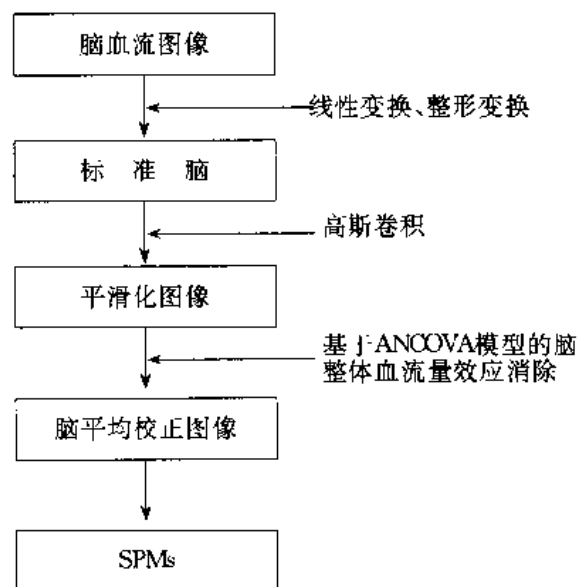


图9.6 SPM软件包的解析流程

多图像处理的手法,最后获得的是一种被称为 SPM 的、由统计量所表达的像素值,统计分析处理就是利用了这些像素值。

图 9.7 给出了利用 PET 进行激活实验时的一般解析过程。为了获取具有统计意义的解析结果,需要进行多次实验(图中表示为 n 次)。像素解析法的前提条件是,为了进行多张图像间的综合分析,图像间的空间位置必须完全对应。即使图像间的相应空间位置错了一个像素,不同图像间的像素比较分析也就毫无意义。由于同一被试在多次、连续实验过程中,不可避免地存在着头动,同时需要将通过 MRI 及 X 线 CT 所获取的头部断层图像与 PET 图像进行匹配,以确定 PET 图像在解剖学上的具体位置,因此首先需要进行的处理是空间位置校正。

此外,在进行被试间 PET 图像的逐像素比较分析时,首先需要校正其各自的 PET 图像在解剖学上的差异。这是由于各被试之间在脑的大小、形状上会有所差异,因而为了进行被试间像素单位的比较,必须首先进行各被试的脑标准化处理。经过以上几步处理之后,就可以进行像素单位的统计分析了。

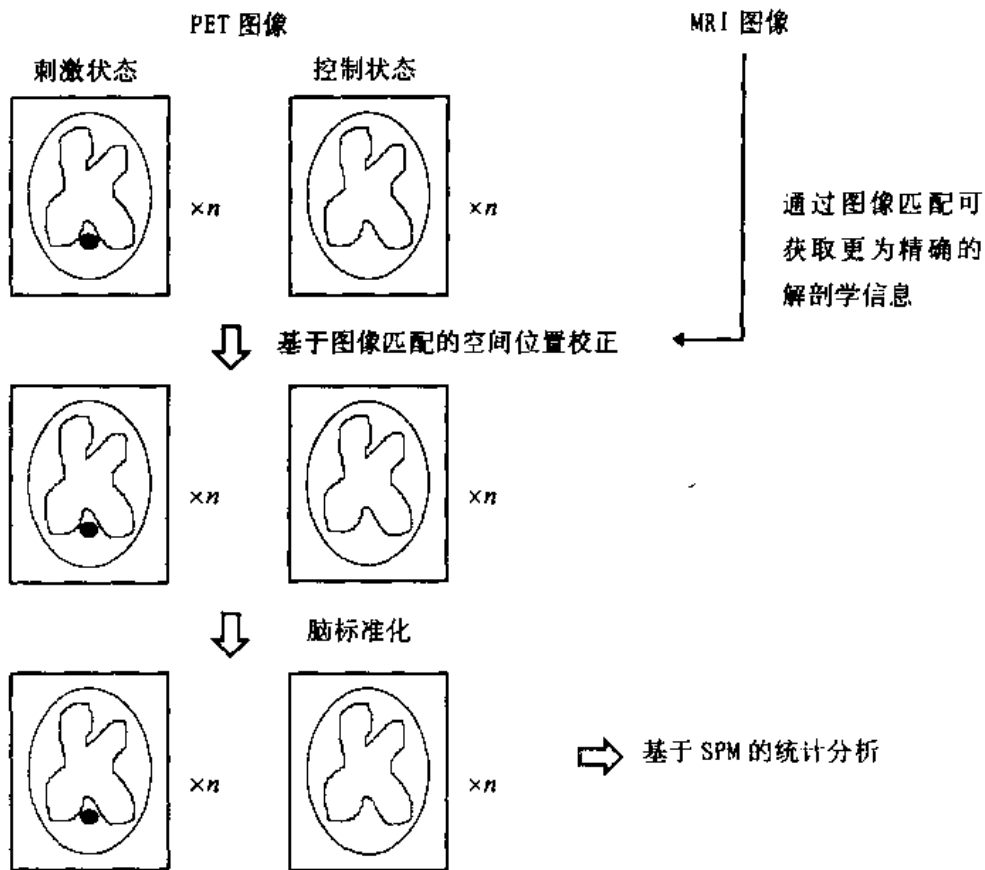


图 9.7 利用 PET 的激活实验过程

9.4.2 图像间的空间位置校正

9.4.2.1 被试内的脑空间位置校正

在被试内检测中,通常每次检测要进行 10 次以上的反复实验,实验总时间有时需要 3 个

多小时。为了进行PET 图像间的减法处理,从实验开始到实验结束为止,被试的头部位置必须保持不动。因此,为了固定被试的头部,有时使用如图 9.8 所示的头部固定器(head holder)。然而,头部固定器的长时间使用会给被试带来相当的痛苦,由此而引起的被试的精神压力又可能给实验结果本身带来不利影响。

目前,存在多种通过计算,在实验结束后校正被试头部旋转及平移影响的方法。这些空间位置校正法的基本思想是如何求取空间旋转及平移参数。设 (x, y, z) 轴方向的旋转角度分别为 (ψ, ϕ, θ) , (x, y, z) 轴方向的平移分别为 $(\Delta x, \Delta y, \Delta z)$,则原坐标 (x, y, z) 与空间位置校正后的新坐标 (x', y', z') 之间存在以下关系:

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos\theta & -\sin\theta & 0 \\ \sin\theta & \cos\theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos\phi & 0 & -\sin\phi \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin\phi & 0 & \cos\phi \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\psi & -\sin\psi \\ 0 & \sin\psi & \cos\psi \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \Delta x \\ \Delta y \\ \Delta z \end{bmatrix} \quad (9.1)$$

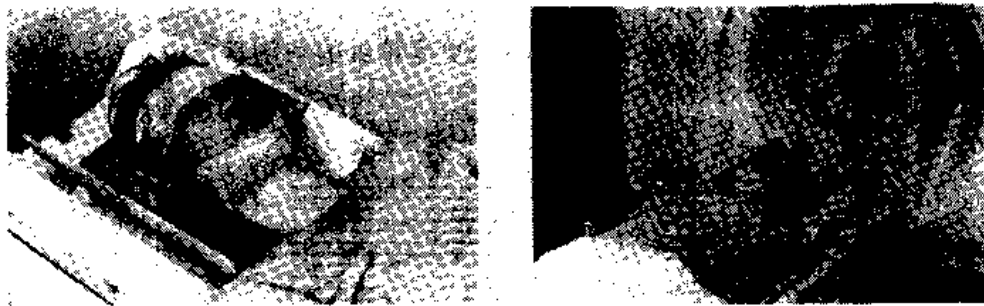


图 9.8 头部固定器示例

通过这些位移参数(reslice parameters)的求取,即可实现空间位置校正。求取这些位移参数的最为直接的方法是在被试的头部张贴一些放射性标志,通过这些标志的空间坐标关系求取位移参数。然而,这一方法会给被试带来不必要的放射性辐射,其精度也不能满足要求。另外一种方法是点匹配法,该方法是由专家确认若干标志点(point landmarks)在每张图像中的坐标。仅需在每张图像中精确定位出 3 个标志点,即可求取全部位移参数。该方法的特点是计算量极小,且处理精度随标志点个数的增加而提高。A C Evans 等^[12]的实验结果表明,对于 PET 图像而言,通过定位精度为 5mm 的 15 个标志点可获得 0.5mm 的处理精度。但在实际应用中,标志点的精度定位极为困难,专家介入的需求及标志点的定位时间消耗也是不可忽视的。1989 年,C A Pelizzari 等^[13]提出了一种不同于以上点匹配的曲面匹配(surface matching)法。该方法将脑的外曲面表示为一系列的轮廓线,通过最小化两张脑曲面间的距离求取位移参数。与点匹配法相比,该方法不需要专家的介入,处理精度为 2~3mm。但为了保证最小距离的唯一性,处理对象需为具有足够复杂度的脑整体曲面。

为了解决点匹配及曲面匹配法的诸多缺点,许多基于图像间相似性评价的位移参数求取法相继出现。M A Mintun 与 K S Lee^[14]于 1990 年提出了首先求取两张图像相应像素间的差分,然后分析差分图像灰度值的方法。若两张图像在空间位置上有较大偏移,差分图像的灰度值将会表现出正或负值的明显偏多,反之,若空间位置重合的较好,正或负值的分布将基本相等。因而,调整位移参数,使得差分图像中具有正灰度值的像素尽可能地等同于具有负灰度值

的像素数,此时的位移参数即为最佳位移参数。S Eberl 等^[15]所提出的方法是通过最小化差分图像灰度值的绝对值,来求取最佳位移参数的,该方法与 Mintun 及 Lee 的方法相比获得了较好结果。SPM 软件包则采用了 R P Woods^[16]等开发的“自动图像匹配法(automated image registration)”,求取位移参数。

“自动图像匹配法”所依据的假定是“对于通过同一成像技术所获取的两张图像,若这两张图像完全重合,则其相应像素的灰度值比在任一像素上都可通过等值 r 表示”。设第一张图像像素 i 的灰度值为 a_i 、第二张图像相应像素 i 的灰度值为 b_i ,若两张图像的空间位置完全重合,则灰度值比 $r_i = a_i/b_i$ 在任一像素上恒定。因此可首先计算这两张图像的灰度值比,然后求取位移参数使得该比值的方差最小。图 9.9 给出了该方法的算法示意图。算法中,在每次适当旋转和平移对象图像后,均需计算全像素灰度值比 r 的平均值 \bar{r} 及全像素灰度值比 r 的标准偏差 σ_r 。通过迭代算法,求取使得 σ_r/\bar{r} 最小的位移参数;最后所获取的位移参数即为最佳位移参数。即使对于噪声较大的 PET 图像,该方法的处理精度也优于 $1\sim 2\text{mm}$ 。而且,该方法不仅适用于视野较窄的部分图像,其思想也同样适用于 PET 与 MRI 图像间的匹配^[17]。通过 PET 与 MRI 图像间的匹配,可进行 PET 图像所无法描绘的、更为精细的解剖学定位。

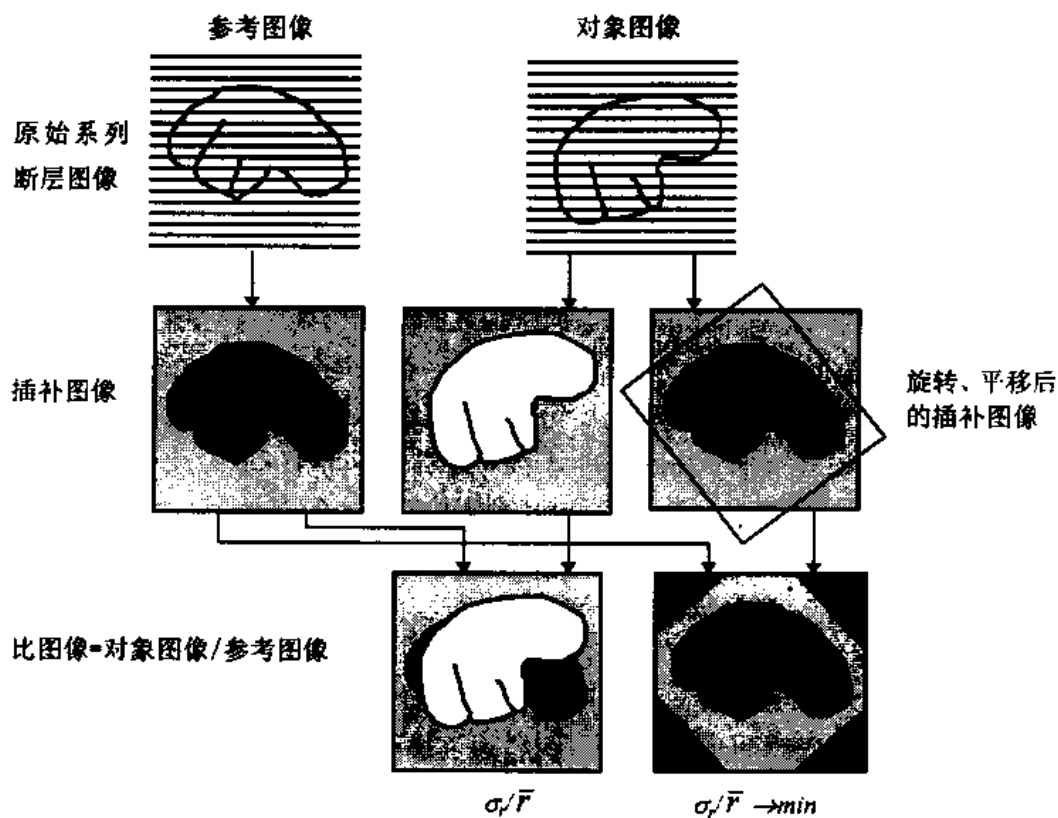


图 9.9 Woods 等的自动图像匹配法算法示意图^[16]

9.4.2.2 被试间的脑空间位置校正

在进行被试间的比较分析时,需首先单独检测各被试,然后进行被试间脑图像的空间位置校正,最后再进行他们之间的比较分析。被试内的脑空间位置校正满足了图像间的减法处理及

比较分析的需求,而被试间的脑空间位置校正则主要是为了提供更好的解剖学定位,实现被试间图像的比较分析或由多个被试提取一般性的脑活动机理。由于脑功能信息绝大部分都可依据被试的特定解剖学结构进行定位,所以被试间的脑空间位置校正问题可以简化为如何消除被试间脑的解剖学差异这一问题上来。而解决这一问题的方法,是将大小、形状各有所异的各被试脑图像映射到标准脑上(图 9.10)。目前,J Talairach 的脑图谱(atlas)被提倡为标准脑,在 SPM 软件包中使用了基于该脑图谱的整形变换法(plastic transformation),将各被试的脑图像映射到该标准脑上。

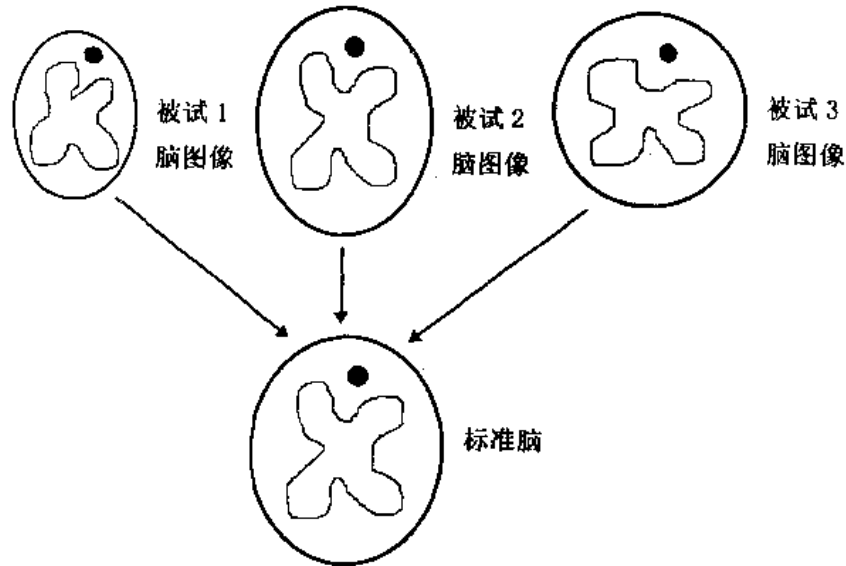


图 9.10 脑的标准化:形状、大小不同的脑图像被映射到同一标准脑上

Talairach 等^[18]所提出的脑图谱^[19]以连接前连合(anterior commissure)与后连合(posterior commissure)的直线(AC-PC 直线)为基准,对脑的各部位附加了标志(图 9.11)。以 AC-PC 直线中点作为坐标系原点,从后到前的方向作为 y 轴方向、从左到右的方向作为 x 轴方向、从上到下的方向作为 z 轴方向。自从 1985 年 P T Fox 等^[20]提出了将 PET 图像标准化为 Talairach 脑图谱的方法以来,在 PET 的激活实验中一般都以 Talairach 脑图谱作为标准脑。目前,已存在多种将给定的 PET 图像转换为 Talairach 标准脑图像的方法(stereostatic normalization)。其中,一种方法是手动匹配法。手动匹配法首先建立映射的线性模型,再由专家手动确认若干标志点在脑图像及标准脑中的坐标,然后求取线性模型中的有关参数进行映射变换。但在线性模型的建立上,如(9.1)式所示的 6 参数刚体模型(rigid model)是不充分的。一般来讲,包含三坐标轴比例变化等形变因素在内的、9 参数以上的可变形模型(deformable model)才能较好地适用于人类脑数据,被试间遗传学距离的增大需要更加复杂的模型^[21]。该类方法的特点是数学描述简单、易于实现,但除 9.4.2.1 小节所论述的点匹配法所具有的诸多缺点之外,它还无法对应在生物学上普遍存在的非线性变形问题^[22]。K J Friston 等于 1989 年所提出的基于 AC-PC 直线检测的自动匹配法^[23]较好地解决了以上问题,该类方法基本上都采用了图 9.12 所示的处理过程。在该处理过程中,首先检测 AC-PC 直线,然后通过可包括平移、旋转因素在内的线性变换,进行图像间的空间位置匹配,最后利用非线性变换消除其间的

不一致性。

在 PET 图像的非线性自动匹配法中,较具代表性的是 K J Friston^[24]等提出的基于 2 次变换函数的整形变换法(plastic transformation)。该方法首先进行 AC-PC 直线的自动检测。通常,实验所获取的 PET 图像由若干张横断面构成,这里沿 $y-z$ 平面将其切分为 15 张冠状断面(图 9.11)。然后通过最小二乘法,将切分后的冠状断面与事先依据 Talairach 脑图谱而制作的

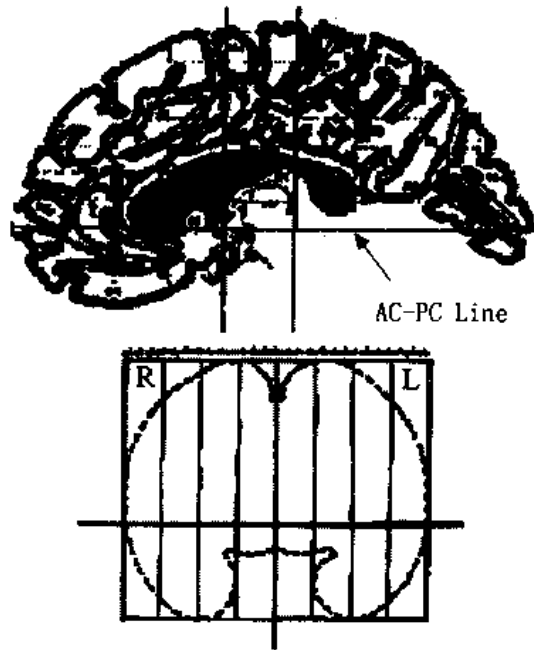


图 9.11 Talairach 脑图谱例^[19]

模板(template)冠状断面在高度 z 上进行匹配。经过匹配决定各冠状断面的高度 z 后,进而通过直线回归分析法决定 AC-PC 直线,最后再进行整形变换。该整形变换包括 z 轴方向及 $x-y$ 平面内的非线性再取样这两个过程。首先在 z 轴方向上,将各 PET 图像进行横断面切分,通过最小二乘法由模板横断面求取最近的 z 坐标。再利用二次回归曲线逼近这些坐标点,将原图像再取样为与模板图像相同的 26 层断面。

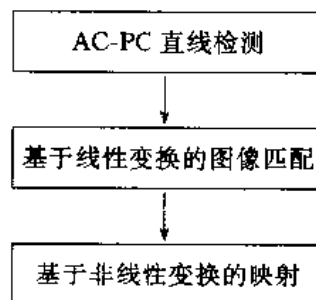


图 9.12 脑标准化过程

$x-y$ 平面内的变换以极坐标形式表达,通过以下所述方法变换到模板上。这里,首先设模板图像像素灰度值的直方图分布为 $t(x)$ 、原图像像素灰度值的直方图分布为 $g(x)$ (图 9.13

(a)。并假定原图像与模板图像间的空间位置差异主要起因于两种因素，一是空间上逐渐变化的形变 $\sigma_x(x)$ ，另一个为更为迅速变化的、由于各脑局部激活程度的不同而引起的形变 $\sigma_f(x)$ 。设两者均为 x 的连续函数、且 $\sigma_f(x)$ 在整体脑图像中的平均为 0，则原图像与模板图像间存在

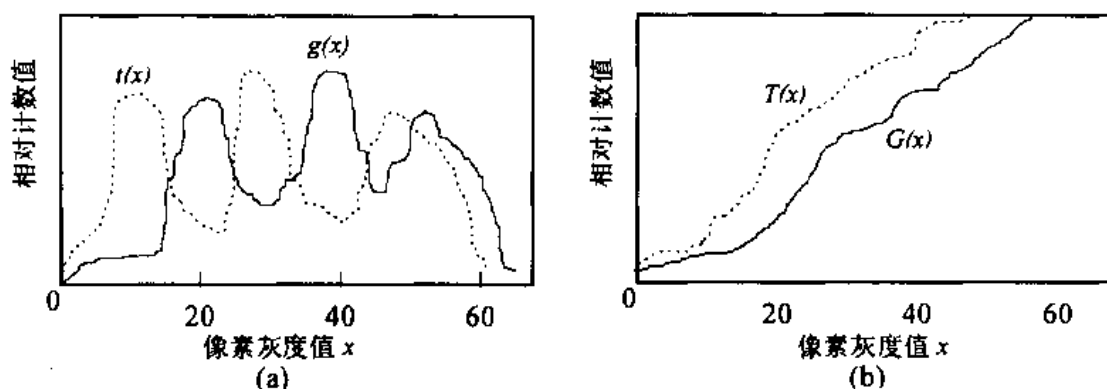


图 9.13 整形变换法(plastic transformation)示意图^[24]

以下关系：

$$t(x) = g(f(x)) + \sigma_f(x) \quad (9.2)$$

这里令

$$f(x) = x + \sigma_x(x) \quad (9.3)$$

$f(x)$ 为所要求取的由原图像到模板图像的变换函数。由于 $\sigma_x(x)$ 为渐变函数，因此可认为

$$f'(x) \approx 1 \quad (9.4)$$

在(9.2)式两边求积分，可得

$$\int t(x)dx = \int g(f(x))dx + \int \sigma_f(x)dx \quad (9.5)$$

再令

$$T(x) = \int t(x)dx, \quad S_f(x) = \int \sigma_f(x)dx$$

上式可化为

$$T(x) = \int g(f(x))dx + S_f(x) \quad (9.6)$$

这里，再定义 $G(f(x))$ 为 $G(f(x)) = \int g(f(x))df = \int g(f(x))f'(x)dx$

则由(9.4)式可将(9.6)式简化为以下形式(图 9.13(b))：

$$T(x) = G(f(x)) + S_f(x) \quad (9.7)$$

因此，可得

$$f(x) \approx G^{-1}(T(x) - S_f(x)) \quad (9.8)$$

然而，由于 G^{-1} 为平滑单调递增函数，因此函数误差可通过变换误差 $S_g(x)$ 来描述。即有

$$f(x) \approx G^{-1}(T(x)) + S_g(x) \quad (9.9)$$

这里， G^{-1} 可通过原图像、 T 可通过模板图像分别求取。最后，可通过平滑化 $G^{-1}(T(x))$ ，消除误差项 $S_g(x)$ ，进而决定由原图像到模板图像的变换函数 $f(x)$ 。

整形变换法也可用于将单一被试的脑图像映射到标准脑上，以实现其解剖学定位。但从局

部结构定位精度上来讲,该方法未能彻底解决回结构标志(gyral landmarks)的精确定位问题,即使是对中央前回、中央后回这样的显著结构^[25]。解决这一解剖学定位问题的一个可行方法,是采用 9.4.2.1 小节中的方法,将 PET, SPECT(single photon emission computed tomography)等低分辨率图像映射到同一被试的高分辨率 MRI 图像上,然后通过 MRI 图像进行更为精确的解剖学定位。

9.4.3 图像的平滑化处理

在进行 PET 图像的统计分析时,为了消除图像重建所产生的误差以及特定被试细微脑结构差异所引起的误差,需要进行图像的平滑化处理。由于图像重建时所产生的误差一般在高频域,而脑血流值则存在于低频域,因此只需进行消除高频域成分的平滑化处理,即可增大图像的信噪比。另外如上所述,在被试间检测中,需要将各被试的脑图像映射到标准脑上,但却无法获得与标准脑的绝对一致。由于各被试的脑功能位置不可能完全一致,因而通过图像的平滑化处理,可以平均掉局部脑结构的这种差异。

在脑功能图像的平滑化处理中,经常采用一种有较好低通特性的高斯滤波器。选用高斯滤波器的原因在于,高斯分布函数无论在空间域内还是在频率域内都是平滑、定域的(smooth and localized)。实际上,从严格的意义上说,高斯分布是一个唯一能同时在这两个域内具有良好定域性的分布。我们之所以希望平滑图像具有这种性质的理由是,如果平滑图像既能在空间域内又能在频率域内尽可能地表现出良好的平滑性,那么引入任何在实际原始图像中未曾出现过的变化的可能性就最小。

二维高斯分布函数可表示为

$$G(r) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-\frac{r^2}{2\sigma^2}} \quad (9.10)$$

其中, r 代表自中心原点的半径, σ 为标准偏差。通过高斯滤波器进行图像的平滑化处理,可以有效地消除一切尺度远小于空间常数 σ 的图像结构。可以推导出 σ 与被称为半高宽(full width at half maximum)的参数 h 之间,存在以下关系:

$$h = \sqrt{8\ln 2}\sigma \approx 2.3548\sigma \quad (9.11)$$

在脑功能图像的实际平滑化处理过程中,可以首先确定半高宽参数 h ,再由(9.11)式推算空间常数 σ ,然后根据(9.10)式构造原点位于中心、宽为 2σ 的离散型高斯模板图像,最后,通过脑功能图像与模板图像间的卷积运算实现平滑化滤波处理。

9.4.4 脑整体血流量效应的消除

在 SPM 软件包中,为了提高局部激活区的检测敏度,首先需要消除脑整体血流量的效应(global effect)。这是因为脑整体平均血流量值会随被试的不同而有所差异,同时在用于激活实验的脑血流测定中一般也不进行动脉血的采血,因此我们只能获取到相对脑血流值。另外,脑整体平均血流量值也在很大程度上取决于放射性同位素标记药物的注入量。所以,在比较局部脑血流量时,必须事先基于脑整体平均值进行归一化处理。

虽然最为简单的脑整体血流量效应消除法是将各像素所表示的血流量值除以脑整体平均值,但在 SPM 软件包中使用了一个被称为 ANCOVA(analysis of covariance)^[26]的模型。一般来讲,ANCOVA 是为了消除不可控参数而使用的手法,有关研究表明与将各像素血流量进行

除法处理的方法相比, ANCOVA 模型法具有更高的检测能力^[27]。

SPM 软件包所采用的 ANCOVA 模型如下:

$$C_{ijk} = a_i + d_k + b_i G_{jk} + e_{ijk} \quad (9.12)$$

其中, C_{ijk} 表示被试 j 在 k 群的像素 i 的 PET 血流量值, G_{jk} 为脑整体血流量, e_{ijk} 为误差。 a_i 为像素 i 对于血流量的局部贡献, b_i 为来自脑整体血流量的贡献, d_k 为通过刺激所引起的变化。如图 9.14 所示, $a_i + d_k$, b_i 分别对应于直线的纵截距及斜率。

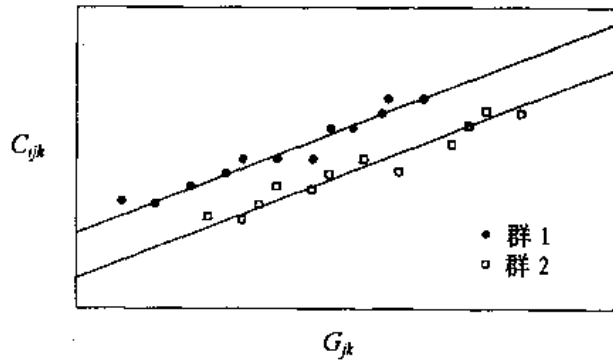


图 9.14 SPM 中所使用的 ANCOVA 模型示意图

9.4.5 SPM 的统计分析

ANCOVA 模型将脑整体平均血流量标准化为 $50\text{mL}/(\text{min} \cdot \text{dL})$, 并给出了各群 k 的像素平均值及其方差。基于这些结果可计算各像素的 t 值, 这也就是 SPM 像素。通过 SPM 像素的统计分析即可求取有效激活区。由于必须根据激活实验的种类采用相应的统计分析方法, SPM 软件包为此提供了多种统计分析手法。

9.4.5.1 局部一致性假设分析法 (topographically constrained null hypothesis)

该方法是最为单纯的方法, 它建立在“在单一像素单位上, 各像素的脑血流量值不发生变化”这一局部一致性假设上。若某一像素值为以某置信度 0.05 所拒绝的区域, 则该像素可视为有效激活像素。但该方法忽视了图像平滑化处理过程的影响, 而且没有考虑后面将要提到的多重比较因素。

9.4.5.2 概率分布假设分析法 (a single null hypothesis relating to the profile of activation)

该方法在 SPM 包含的所有像素值中, 求取某一特定置信度 p 以上所存在的像素数的概率分布。在上面的局部一致性假设中, 以某一置信度, 比如说以置信度 $p < 0.05$ 的概率所存在的像素数不会超过估计的期待值。但若置信度十分高, 且像素总数非常多时, 像素数的估计值 x 可通过 Poisson 分布近似表达:

$$P(X = x) = \frac{e^{-q} q^x}{x!}, \quad q = N \cdot p \quad (9.13)$$

其中, N 为像素总数。虽然该方法不受图像平滑化处理过程的影响, 但却无法明确给出激活区的具体位置。

9.4.5.3 多重比较假设分析法(multiple null hypothesis for each pixel)

这是一种考虑了多重比较的分析方法。由于图像进行了局部平滑化处理,所以各像素是不独立的,激活区也可能是由若干个像素所组成的集合。这里设某一激活区的中心像素值大于阈值 θ 的概率为 Ω_σ ,其中 Ω_σ 为高斯滤波器空间常数 σ 的函数。则可推出以下关系成立:

$$\Omega_\sigma \approx \frac{1}{32\pi\sigma^2 e^{\theta^2} p} \quad (9.14)$$

其中, p 为未进行平滑化处理时像素值大于阈值 θ 的概率。在多重比较分析中,若 $p=0.05$,则有 $\Omega_\sigma=0.05/N$,其中 N 为像素总数。由此,根据(9.14)式即可决定阈值 θ 。

9.4.6 基于 SPM 的激活实验解析例

作为基于 SPM 的激活实验解析例,图 9.15 给出了语言运动区的激活实验结果。对于 59 岁的男性正常被试,进行了 7 次 PET 检测。PET 像机为西门子公司生产的 EXACT47,在激活实验中,设计了 4 次“复述语言”的实验任务,与 3 次安静控制状态进行了比较。在静脉中注入了共计 1110MBq 的 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$,获得了刺激状态与控制状态下的脑血流图像。所获得的所有图像通过自动图像匹配法及整形变换法进行了标准化,并通过 20mm 半高宽的高斯滤波器进行了平滑化处理。在利用 ANCOVA 消除脑整体血流量后,通过 SPM 分析了刺激状态与控制状态下的血流量差异。最后,置信度 $p<0.01$ 范围的 SPM 分析结果被映射到了相应的 3 维 MRI 脑表面图像上。有效血流增加区域为运动性语言中枢的 Broca's 区及感觉性语言中枢的 Wernicke's 区。在被指示“复述语言”时,通过实验观察到,被试在 Wernicke's 区理解语句的含义,在 Broca's 区形成了该语句。

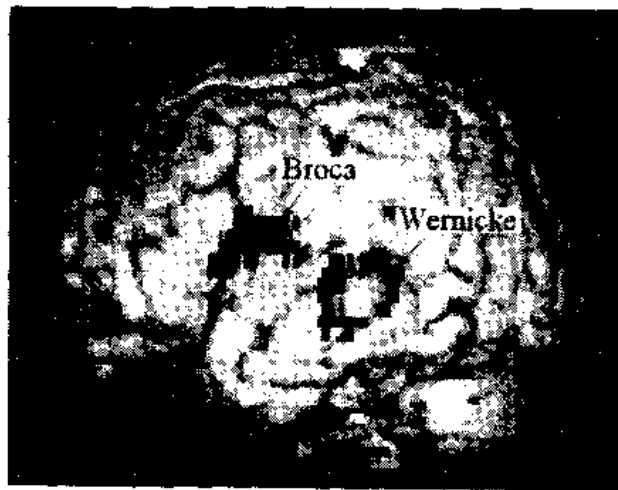


图 9.15 SPM 激活实验解析结果例^[31]

SPM 软件包年年都在不断改良。在 1995 年 9 月的 SPM95 版本中,不仅可以通过 PET 图像进行激活实验,还可以通过 MRI 图像进行激活实验的解析。现在,该软件为无偿提供(除通用数学软件包 Matlab 外),并得到了众多用户的支持。

9.5 基于 PET 的脑功能解析发展展望

如前所述,在脑的激活实验中,以 PET 像素为单位比较刺激状态与控制状态下的测定数据,提取统计意义上的有效血流量变化区域,并以图像的形式加以显示,使得激活区更加明确。此时,由于 PET 激活测定中的信噪比较低,因而需要尽可能地减少 PET 血流量测定数据中的噪声。但在目前日益盛行的有关认知功能的激活实验^[28]中,由于相应脑血流量的变化很小,所以难以进行激活区的检测。因此,为了提高信噪比、获取统计意义上的明显差异,需要采集大量数据。一般来讲,在 2 维数据采集中提高分辨率会增加散射线,其结果是牺牲了灵敏度。另外,如想要保证体轴方向上的分辨率,就需要减少探测环的幅宽、缩小探测环的间隔,实际上这需要将探测环增加为 16~24 个的复杂排列,PET 像机的造价会随之大幅度提高。

作为解决上述 2 维 PET 问题的一个手段,一种凿掉探测环间起固定 γ 光子入射方向、消除散射事例(符合计数中散射线的影响)作用的铅挡板(collimator),利用相对检测器通过 3 维方式获取所有符合计数值的方法,即 3 维体素法(volume imaging)正在逐步应用于 PET 数据采集。在 2 维 PET 中,散射事例所引起的噪声为 13%~17%,但在 3 维 PET 中,散射事例所引起的噪声增加到 44%~48%。但由于所有相对湮灭光子都能感知,所以在灵敏度上产生了一个飞跃^[29]。3 维 PET 与 2 维 PET 相比,灵敏度可增加 5 倍,差分噪声可降低一半,体轴方向上的分辨率也有所改良^[30]。3 维 PET 与 2 维 PET 相比,虽然灵敏度得到明显改善,小的血流量变化也可以检测,但在另一方面,散射校正非常困难,原本为 PET 图像特色的定量性也将发生劣化。同时,数据量也增大了约 10 倍,因此计算机数据处理时间随之增长。通常,3 维 PET 图像的重建时间约为 2 维 PET 的 30 倍。为了解决这一问题,D Townsend 通过采用高速 3 维重建法(fast volume reconstruction),比传统重建法节约了 30%的计算时间^[29],通过 3 维 PET 图像在灵敏度上的飞跃,可以获取传统 2 维 PET 图像噪声中所淹没的信号,从而达到高效检测激活区的目的。

在激活图像信息获取方面,除了占有主导地位的传统“减法技术”以外,目前一些新的方法正在不断涌现,如“基于结构方程模型的网络分析法”^[31]和“时间分辨技术”^[32]。“网络分析法”可以进一步揭示参与某一脑功能的神经网络各子系统间的兴奋/抑制关系,该方法的提出是脑功能成像技术上的一次突破,它有可能最终取代“减法技术”。“时间分辨技术”则可以用来研究激活区的动态特性。

脑图像的定位及被试间脑图像的空间位置校正问题不仅是一个图像处理算法问题,也是一个生物学问题,因此它的进一步发展很大程度上取决于生物学实验及其观察结果,同时它也随着脑研究需求的变化及其它信息源的增加而发展。虽然本章所论及的脑功能与结构似乎是完全独立的,但实际上大部分特定脑区域的功能受解剖学上与其互联的其它脑区域的作用。因此,不仅在神经元层次上功能与结构是密切相关的,在更高组织层次上,将特定脑功能分配于解剖学上的不同区域也是脑组织的一般性原则。在某些脑区域中,这些功能分配极具特色,因而这些“功能标志(functional landmarks)”也可用于补充、甚至于替代传统上的“结构标志(structural landmarks)”。近期研究表明,脑通道的功能激活甚至可以用于脑结构及解剖学连接关系的建模^[34]。在脑图像匹配算法方面,目前也出现了许多尚处研究阶段的新方法,如“多分辨率相似性优化法”^[50]、“互信息法”^[51,52]等。其中,“互信息法”是一种具有较强鲁棒性和较

高处理精度的新方法。互信息是信息论中的一个基本概念,它是两个随机变量之间的统计相关性度量,或是一个变量包含另一变量信息量的度量。基于互信息的图像间匹配则是通过求取图像间的互信息最大值,实现它们在空间位置上的最佳匹配。

另外,在 SPM 软件包中,还包括了相关解析、主成分分析法(recursive principal-component analysis)等解析方法,可用于分析两个不同区域间的相互关系。基于这些解析法,可在空间、时间上跟踪通过 PET 所检测到的激活区,即跟踪神经兴奋是如何发生、如何传播的。因此,进而利用 3 维 PET 技术可以无损地解析“活脑”的综合机理。

(孙卫东)

参考文献

- [1] A Mosso. Ueber den Kreislauf des Blutes in Menschlichen Gehirn. Leipzig: Verlag von Viet and Company, 1881, pp66~67
- [2] J F Fulton. Observations upon the vascularity of the human occipital lobe during visual activity. *Brain*, 1928, 51:310~320
- [3] I Kanno, H Iida et al. A system for cerebral blood flow measurement using an $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ autoradiographic method and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1987, 7:143~153
- [4] P T Fox, M E Raichle. Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex demonstrated by positron emission tomography. *J Neurophysiol*, 1984, 51:1109~1120
- [5] P T Fox, M A Mintun, E M Reiman, M E Raichle. Enhanced detection of focal brain responses using intersubject averaging and change distribution analysis of subtracted PET images. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1988, 8:642~653
- [6] K J Friston, C D Frith et al. The relationship between local and global changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1990, 10:458~466
- [7] K J Friston, C D Frith, P F Liddle, R S J Frackowiak. Comparing functional (PET) images; The assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1991, 11:690~699
- [8] P A Bandettini, A Jesmanowicz, E C Wong, J S Hyde. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med*, 1993, 30:161~173
- [9] R W Cox, A Jesmanowicz, J S Hyde. Real-time functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 1995, 33:230~236
- [10] J V Hajnal, R Myers et al. Artifacts due to stimulus correlated motion in functional image of the brain. *Magn Reson Med*, 1994, 31:283~291
- [11] J P Strupp. Stimulate; A GUI based fMRI analysis software package. *Neuro Image*, 1996, 3(3):607
- [12] A C Evans, S Marrett et al. Anatomical-functional correlative analysis of the human brain using three dimensional imaging systems. *SPIE Med Imag III; Image Proc*, 1989, 1092:264~274
- [13] C A Pelizzari, G T Chen et al. Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. *J Comput Assist Tomogr*, 1989, 13(1):20~26
- [14] M A Mintun, K S Lee. Mathematical realignment of paired PET images to enable pixel-by-pixel subtraction. *J Nucle Med*, 1990, 31:816
- [15] S Eberl, I Kanno, R R Fulton, H Iida, P P L Chew, K S Lee, B F Hutton. Automatic 3D spatial alignment for correcting interstudy patient motion in serial PET studies. in K Uemura, N Lassen, T Jones, I Kanno ed: *Quantification of Brain Function; Tracer Kinetics and Image Analysis in PET*. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1993, pp419~426
- [16] R P Woods, S R Cherry et al. A rapid automated algorithm for accurately aligning and reslicing positron emission tomography images. *J Comput Assist Tomogr*, 1992, 16: 620~633
- [17] R P Woods, J C Mazziotta et al. MRI-PET registration with automated algorithm. *J Comput Assist Tomogr*, 1993, 17(4):536~546
- [18] J Talairach, J De Ajuriaguerra, M David. Etudes stéréotaxiques des structures encéphaliques profondes chez l'homme. *Press Med*, 1952, 28:605~609
- [19] J Talairach, P Tournoux. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York: Georg Thieme Verlag, 1988
- [20] P T Fox, J S Perlmutter, M E Raichle. A stereotactic method of anatomical localization for positron

- emission tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 1985, 9:141~153
- [21] L Thurfjell, C Bohm et al. Accuracy and precision in image standardization in intra-and intersubject comparisons. in R W Thatcher, M Hallett, T Zeffiro, E R John, M Huerta, ed; *Functional Neuroimaging: Technical Foundations*, San Diego: Academic Press, 1994
- [22] F L Bookstein. *Morphometric Tools for Landmarks Data*. New York: Cambridge University Press, 1991
- [23] K J Friston, R E Passingham et al. Localisation in PET images: Direct fitting of the intercommissural (AC-PC) line. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1989, 9(5):634~639
- [24] K J Friston, C D Frith, P F Liddle, R S J Frackowiak. Plastic transformation of PET images. *J Comput Assist Tomogr*, 1991, 15:634~639
- [25] J J Talairach, G Szikla et al. *Atlas D'anatomie Stéréotaxique du Télencéphale*. Paris: Masson, 1967
- [26] A R Wildt, O T Ahtola. *Analysis of Covariance*, London: Sage Publications, Beverley Hills, 1978
- [27] S Marengo, R Coppola et al. rCBF activation with the Wisconsin card sort test in normal and schizophrenic subjects measured by SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1991, suppl 2~11:822
- [28] D Grady, A McIntosh, B Horwitz, P Pietrini, M Mentis, L Ungerleider, J Haxby. Impaired recognition memory in aging is associated with reduced cerebral blood flow activation during encoding. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1995, 15:47
- [29] D Townsend. Three dimensional PET; the current status and future prospects. in K Uemura, N Lassen, T Jones, I Kanno, ed; *Quantification of Brain Function; Tracer Kinetics and Image Analysis in PET*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1993, pp3~19
- [30] S Cherry, R Wood, E Hoffmand, J Mazziotta. Improved detection of focal cerebral blood flow change using three-dimensional positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993, 13:630~638
- [31] L Nyberg et al. Network analysis of positron emission tomography regional cerebral blood flow data. *J Neuroscience*, 1996, 16:3753~3759
- [32] J D Cohen et al. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 1997, 386:604~608
- [33] M Miyakawa et al. *Visualization Techniques of Biological Information*. Tokyo: Corona Publishing Corp, 1997
- [34] R P Woods. Correlation of brain structure and function. in *Brain Mapping: the Methods*. Academic Press Inc, 1996, pp313~341
- [35] M I Posner, M E Raichle. *Images of Mind*. New York: Scientific American Library, 1994
- [36] F E Bloom, A Lazerson, L Hofstadter. *Brain, mind, and behavior*. New York: Educational Broadcasting Corp, 1985
- [37] G H Barnett, D W Kormos et al. Use of a frameless, armless stereotactic wand for brain tumor localization with two-dimensional and three-dimensional neuroimaging. *Neurosurgery*, 1993, 33(4):674~678
- [38] D L Collins, P Neelin et al. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr*, 1994, 18(2):192~205
- [39] H Damasio, R Frank. Three-dimensional in vivo mapping of brain lesions in humans. *Arch Neurol*, 1992, 49(2):137~143
- [40] A C Evans, W Dai et al. Warping of a computerized 3D atlas to match brain image volumes for quantitative neuroanatomical and functional analysis. *SPIE Image Proc*, 1991, 1445:236~246

- [41] J C Gee, M Reivich et al. Elastically deforming 3D atlas to match anatomical brain images. *J Comput Assist Tomogr*, 1993, 17(2):225~236
- [42] S Minoshima, R A Koeppe et al. Automated detection of the intercommissural line for stereotactic localization of functional brain images. *J Nucl Med*, 1993, 34(2):322~329
- [43] M Senda, I Kanno et al. Comparison of three anatomical standardization methods regarding foci localization and its between subject variation in the sensorimotor activation. in K Uemura, N Lassen, T Jones, I Kanno, ed; *Quantification of Brain Function; Tracer Kinetics and Image Analysis in PET*. Amsterdam; Elsevier Science Publishers, 1993, pp439~445
- [44] S C Strother, J R Anderson et al. Quantitative comparisons of image registration techniques based on high-resolution MRI of the brain. *J Comput Assist Tomogr*, 1994, 18(6): 954~962
- [45] T G Turkington, J M Hoffman et al. Accuracy of surface fit registration for PET and MR brain images using full and incomplete brain surface. *J Comput Assist Tomogr*, 1995, 19(1):117~124
- [46] B Wang, C Toro et al. Head surface digitization and registration: A method for mapping positions on the head onto magnetic resonance images. *Brain Topogr*, 1994, 6(3):185~192
- [47] K J Worsley, A C Evans et al. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1992, 12(6): 900~918
- [48] J West, J M Fitzpatrick et al. Retrospective intermodality registration techniques: Surface-based versus volume-based. *Proc of CVRMed/MRCAS*, 1997, pp151~160
- [49] M B Nielson. Rigid registration of CT, MR and Cryosection images using a GLCM framework. *Proc of CVRMed/MRCAS*, 1997, pp171~180
- [50] C Studholme, D L G Hill et al. Automated 3D registration of MR and PET brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures. *Med Phys*, 1997, 24(1):25~35
- [51] W M I Wells, P Viola et al. Multimodal volume registration by maximization of mutual information. *Med Image Anal*, 1997, 1:35~51
- [52] F Maes, A Collignon et al. Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Trans Medical Imaging*, 1997, 16(2): 187~198

第十章 脑功能成像与脑高级功能研究

10.1 引言

当代脑科学的一个显著特点是：一方面，我们已经在整体、系统、环路、细胞和分子水平上对脑的内部构造和生理特点有了深入而系统的了解，而另一方面却对语言、记忆、注意、意识和思维等脑高级功能的确切机制所知甚少。造成这种局面的重要原因之一是现有的脑研究手段大多具有创伤性。显然，创伤性技术很难直接用于人脑的研究，而利用动物研究脑高级功能又有许多局限，比如动物没有语言，也常常不能按研究者的意图作出适当的反应等。更重要的是，利用创伤性技术很难观察到活体脑的工作过程。与现有大多数方法相比，近年来发展起来的无创伤性脑功能成像技术，不但可以以人类自身作为研究对象，而且可以直接观察各种行为状态时脑内的变化。

但是，现有脑功能成像技术的空间分辨率最多只能达到毫米级，这一层次上的研究对阐明脑高级功能的机制究竟有多大意义呢？我们知道，尽管神经系统的基本功能单元是神经元，但没有一种行为由单个神经元独立完成，即便是较为简单的行为也往往需要大量神经元的参与。此外，自 19 世纪以来，人们不断找到脑内存在特定功能区的证据，据此可以推测，功能相同或相似的神经元在一定程度上相对聚集，构成一个个相对独立的功能区域。脑功能成像的一个重要研究内容就是试图确定这些特定的功能区域。这方面研究已经取得很大进展^[1,2]。

脑功能成像技术的另一个特点是可以同时观察多个脑区的活动，探讨各个功能区域之间的相互关系。这对研究脑的高级功能极为有利，因为脑高级功能通常需要多个功能区域的协同工作^[3]。值得注意的是，脑功能成像所探讨的脑区之间的关系是动态的、针对特定行为的，这与神经解剖学对神经纤维通路的研究有着本质的不同^[4]。

本章讨论脑功能成像技术在脑高级功能研究方面的应用。根据作者的熟悉程度，着重介绍了利用 PET 和 fMRI 对记忆、语言和视觉功能的一些研究实例。在介绍研究实例之前，我们还对实验设计和数据处理的一般原则进行了讨论，并结合自己的体会指出几点需要引起注意的问题。

10.2 研究方法

脑功能成像技术是一门刚刚诞生的高新技术，脑高级功能又是复杂性的高度体现，因而脑功能成像研究在方法学上具有许多独特的地方。脑高级功能是心理学长期研究的对象，所以脑功能成像研究中大量移植和借鉴了心理学中较为成熟的设计思想和实验方法^[1]。

10.2.1 实验设计

脑高级功能实验设计的关键在于对研究对象进行限定与简化，对不同心理过程进行分离和对

影响因素进行操作和控制,并常常通过多任务、多过程和多因素的实验安排来实现以上目的^[1,5]。

10.2.1.1 一般原则

由于脑高级功能的高度复杂性,并不是所有行为都可简单地作为研究对象,日常生活中看似简单的行为,往往包含多种脑的高级功能,如心算功能就涉及工作记忆、注意甚至语言等功能。因此,在明确研究目标之后,必须对研究对象进行分析和界定。

在确定某种比较单纯的功能作为研究对象后,对它进行测量仍会遇到困难,原因是即使一个简单的功能仍可能依赖于一系列不同的心理操作过程。比如,记忆功能就可进一步区分为编码、存储和提取等多个过程^[6](另请参见后面的记忆功能部分)。若一次测量结果包含多个不明过程,会使许多结果无法解释,或者由于不同过程产生的效应相互抵消而无法观察到有意义的结果。因此,实验设计中的要点之一就在于分离不同的心理操作过程。

但有时即使在一个假设的心理过程内进行测量,也会得到非常不一致的结果,甚至同一个被试的结果都会前后不一样,原因很可能是对影响因素没有正确分析和控制。每一种心理过程都受众多内在和外在因素的影响,如果不对这些因素进行控制,就无法得到有意义的结果和科学的结论。譬如对于运动知觉,在注意和非注意情况下所获得的结果就会有很大差别(参见后面的视觉功能部分)。因此,仔细分析每一种可能的影响因素并对它们进行严格的控制是实验成败的一个重要环节。

为了控制各种可能的影响因素,常常把这些因素分为操作因素和控制因素。其中控制因素是指不是研究者想要研究的但可能会对结果产生影响的因素,应对其进行严格控制,而对每个操作因素常常需要采用多种刺激水平。根据操作因素的多少,实验可分为单因素实验和多因素实验^[7]。

10.2.1.2 实验操作

下面介绍根据以上设计思想所进行的各种实验操作。实验操作的基本单位是刺激呈现、被试任务和反应记录。

(1) 刺激呈现:是引导被试开始某种功能过程并对影响因素进行操作和控制的重要手段。实验心理学对刺激呈现有着丰富的素材和经验,大多可以在脑功能成像实验研究中采用。

刺激呈现时间的设定在脑功能成像实验研究中是一个非常重要的问题。同一种刺激物,呈现时间的不同可能导致完全不同的结果。比如,在记忆研究中,应严格控制刺激呈现的时间,因为刺激呈现时间的长短可直接影响编码的深度^[8]。又如,在一项语言功能的研究中,为了尽可能减少视觉功能的影响,特意把视觉呈现时间设置在100毫秒量级^[9]。刺激呈现强度和方式的选择也应引起注意,有兴趣的读者可进一步阅读文献^[10]和 Posner & Raichle 的著作^[11]。

(2) 反应记录:行为反应既可以是认知活动完成情况的测量指标,如记忆的正确率,也可能是认知活动继续进行的条件,如学习过程被试行为的反馈^[11]。因此,对行为反应进行记录和测量具有重要意义。主要测量方法有反应时、作业成绩和出声报告等,其中以反应时方法最为常用,在此作一初步介绍。

有关反应时的方法有减法、加法和开窗法三种^[10]。减法反应时首先是由荷兰生理学家 Donders(1969)提出^[12]。一个简单的例子是要求被试对灯光刺激进行反应。一种任务只给被试一种灯刺激,要求看到灯光马上按键;另一种任务随机给予两种不同颜色的灯光刺激,要求只在某种颜色出现时进行反应。显然,完成第二种任务比完成第一种任务多出一个需要辨识灯光颜色的过程。完成两种任务所需反应时的差异就是辨别灯光颜色所需的时间。这样就可把辨识灯

光颜色的过程分离或“纯化”出来。这时,第一种任务就被当作控制任务。

加法反应时,即相加因素法,是由 Sternberg (1969) 在短时记忆搜索任务中首次采用的^[13]。Sternberg 发现,反应时可随记忆搜索集的大小而线性增加或减少,这种反应时的差异显然是由对短时记忆集的搜索过程造成的。另外,刺激目标清晰度降低,也会增加反应时,主要由刺激编码过程造成的。由于清晰度降低造成的反应时增加在对大小相同的记忆集进行摸索时不变,因此认为刺激编码和短时记忆搜索是两个独立的串行的加工过程。以此实现了两个加工过程的分离。

开窗实验法出现较晚。以一个字母转换实验^[14]为例,在实验中,给被试呈现 1~4 个字母并在字母后面标上一个数字,如当呈现“KENC+4”时,要求被试说出字母表中“KENC”后面的第四个位置的字母即“OIRG”。“KENC”四个字母一个一个相继呈现,由被试自行按键控制,第一次按键看到“K”,同时开始记时,接着要求作出声转换,说出“LMNO”,然后再按键看“E”,再作转换。如此循环直至四个字母全部呈现并说出全部答案,计时也随之停止。根据实验数据可以获得完成字母转换的编码、转换和储存三个加工阶段的测量。这种方法能清楚地观察到各个加工阶段,并测量出每个加工阶段的时间,就如同打开了一个个测量的窗口。

不同的测量指标对各种任务的敏感性和有效性有很大差别。反应时方法在心理学实验中一直被广泛使用,可以有效地分离和测量各种心理过程。出声报告法是描述问题解决等思维活动的较好方法。而作业成绩可以评估心理任务的完成情况,以使脑功能成像的实验结果有的放矢。值得注意的是,有时错误反应对推测脑的内部机制也有重要意义,比如根据记忆中的错误,可以反推其记忆信息重组的过程及策略。

不同的心理过程都有各自敏感的指标及测量方法。如在外显性记忆的提取过程中,往往以自由回忆率等作业成绩为测量指标。而在内隐性记忆的提取过程中,补笔测验的成绩或启动效应的反应时等都是较好的指标,而自由回忆率则无法测量出内隐回忆过程^[15]。因此,在实际运用中常常将以上几种方法结合起来使用。

图 10.1 表示一套完整的 fMRI 实验刺激呈现和反应记录系统,不同时间、强度的刺激呈现和反应记录都由计算机控制,两者都与扫描系统同步,以此实现对实验的精确控制。

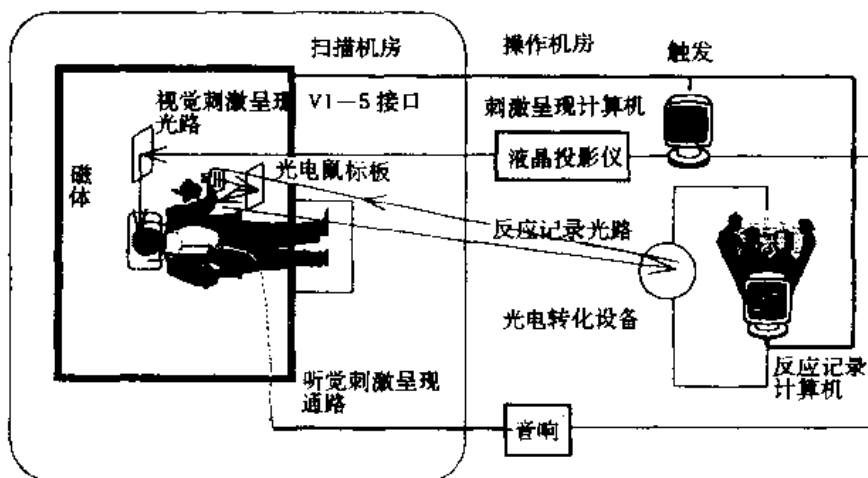


图 10.1 一套典型的 fMRI 实验系统示意图

(3) 任务的复杂设计:任何脑功能成像实验都需要设计不同的任务,对不同的心理过程和变量进行严格控制。为了在研究过程中排除其它非相关因素的影响,仅仅通过一次任务测量是不够的。必需对多种任务进行测量和比较,排除其它非相关因素,突出真正想要研究的因素。那些用于排除非相关因素而用作比较基线的任务,就是控制任务。控制任务的设计在脑功能成像的实验中被大量使用。为了有利于得到更“单纯”的心理过程的结果,有时单任务和双任务比较设计都不足够,而需要更复杂的多任务、多因素的实验设计^[6]。

图 10.2 对上述设计思想和操作方法进行了总结。心理学已经提供许多符合这种要求的研究范式,并在脑功能成像研究实验中得以继承和发展,在后面将可以看到许多具体的例子。

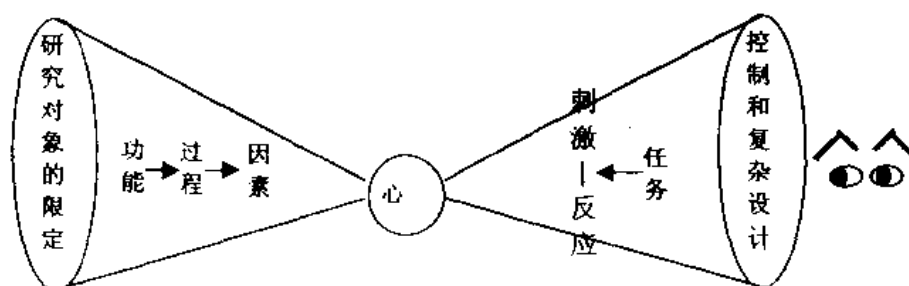


图 10.2 设计思想的“由大变小”和实验方法的“由小变大”

10.2.2 结果分析

脑高级功能实验研究中的结果分析是与以上实验设计的思想和方法相对应的。在此只介绍一些原则,有关技术细节请参见本书其它有关章节。

10.2.2.1 直接测量

尽管脑功能成像的数据处理中大量使用统计计算的后处理方法,但直接测量仍是最基本的和行之有效的办法。直接测量包括结构测量和单次测试。

结构测量对脑的整体或局部进行体积测量,然后通过计算脑结构的测量指标与外在行为的测量指标的相关程度,推测有关脑区的功能。例如应用于医学心理学中的药物作用、遗忘症和老年痴呆症的研究等^[16,17]。

单次测试指通过观察单次成像获得的图像了解有关区域的功能活动情况。如果可以直观地观察到脑区的激活程度随着实验条件变化而变化,说明该脑区的功能与刺激条件高度相关,这种方法效率较高,但一般较难实现,对实验任务和设备的较高^[18]。图 10.3 表示实验控制-刺激条件的设置和相应的某一像素强度的时间序列曲线,由此看出该点活动与刺激任务的高度相关。

10.2.2.2 统计实验

脑功能成像实验研究中主要的检验对象(即因变量)是脑内各个采样点的信号强度^[19]。

(1) 功能信号的检测:功能信号检测的统计方法一般有两种:两种条件的差异检验和相关分析。这些功能定位的方法源于前面提到的心理学实验所采用的减法设计思想。

差异检验是将每一个点的时间序列数据分为刺激条件下和控制条件下两组,检验该点在

两种条件下的差异,如果差异显著,说明这个点在刺激条件下被激活,参与了刺激任务。所有经过检验筛选出的像素点构成有关的功能区域图^[20]。相关分析则通过计算每一个点的信号强度与实验条件设置(通常表达为参考波)的相关程度确定与实验任务高度相关的功能区^[21]。

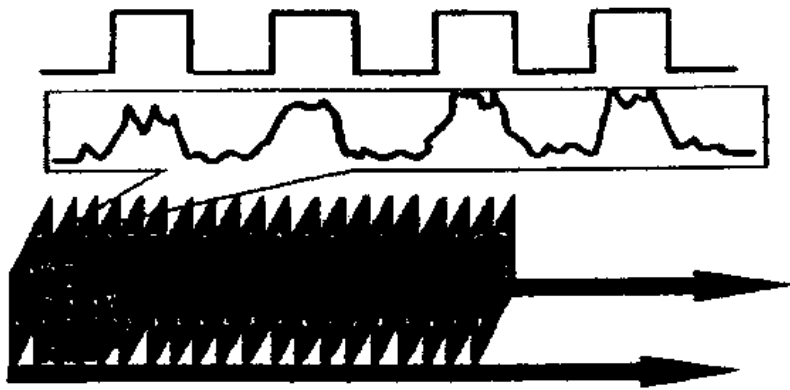


图 10.3 一个像素 MR 信号变化的时间序列及其与实验条件设置的相关性

(2) 空间关系:由于脑高级功能通常需要多个功能区域的协同工作^[3],因此在确定脑区的功能定位后,下一步必须了解这些脑区之间的相互联系和相互作用。对功能区之间的空间关系的研究正在成为一个令人瞩目的方向^[4,22]。

最初研究不同脑区空间关系的方法是空间相关分析,该方法可以反映脑区之间的联系程度和相互作用^[23]。后来发展出来的空间模式分析方法是一种针对整个大脑空间的因子分析方法^[24]。通过提取人脑不同的空间模式,可以发现不同任务所需脑区的组合方式和联结强度,因此比空间相关分析方法能获得更多的信息。

但以上这些方法都不能回答以下两个问题:① 当“观察”到两脑区都被激活时,它们两者之间的因果关系如何? ② 两者之间如果存在中间功能区域,这个中间区域很可能与两者的激活程度不同、甚至相反(抑制),如何确定中间区域?(图 10.4,图 10.5)。

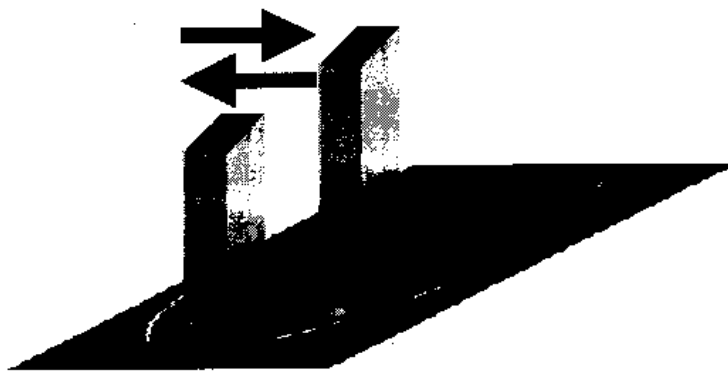


图 10.4 问题①:因果关系

幸运的是,最新发展起来的网络分析技术可以回答这两个问题。网络分析的统计学核心就

是结构方程模型^[1,25](图 10.6)。结构方程模型是一个较好的因果模型,它的基础之一是具有方向性的路径分析。网络分析中的路径分析是依据已知的解剖通路而进行的,而结构方程中的内



图 10.5 问题②:中间区域

源变量进一步为对中间区域的确定和计算提供了可能。Horwitz 和 McIntosh 等人对脑皮层中视觉通路的功能成像研究就是应用网络分析一个较成功的例子^[22]。

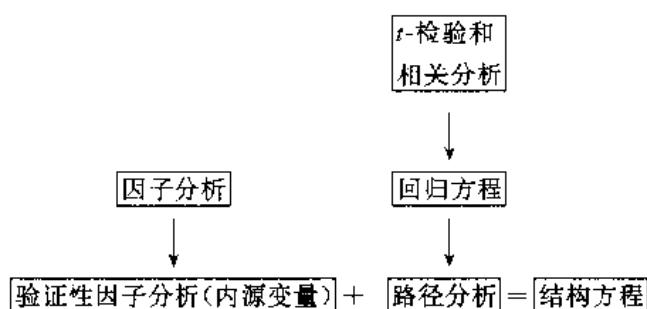


图 10.6 结构方程模型的主要组成部分及其与别的统计方法的继承关系

10.2.2.3 功能结构像融合与标准化

在进行功能成像时,为了快速而持续地获取有关的信号变化,常常需要牺牲空间精度。例如在 fMRI 实验中采用 EPI 扫描序列得到的 T_2^* 功能像,远远不如常规 T_1 结构像的空间分辨率(见其它有关章节)。所以必须将统计提取出的功能区叠加在同层面的结构像上,对其进行精确的定位^[26]。

由于脑形状和大小存在明显差异,加上成像的层面和角度不同,给脑区的定位和比较带来一定困难。因此,必须对不同的人脑图像进行标准化处理,将其转化为大小和朝向角度相同的标准化图像。现在大多数采用 Talairach 三维人脑标准坐标作为参照体系^[26]。具体方法是:根据脑内前联合(AC)、后联合(PC)等个体变异较小的解剖标志(landmark)来锚定整个脑的坐标系,据此对三维脑图像的角度和大小进行适当的调整,获得脑的全部位置的 Talairach 标准坐标^[27]。现在常用的脑功能成像数据处理软件如 SPM, AFNI 等都具备标准化功能。

有时由于实验设计的要求或信噪比不理想,需要对多人样本的结果进行被试间平均^[27,28]。在标准化基础上被试间平均很容易实现,但平均过程可产生较大误差。原因之一是被试间的解剖结构差异^[30],对此现在已经开发出一些相应的矫正算法^[31];原因之二是不同被试

采用不同的任务策略^[32],消除这种差异的唯一办法是严格控制实验过程。

图 10.7 对前面所介绍的数据处理的各个过程进行了总结。

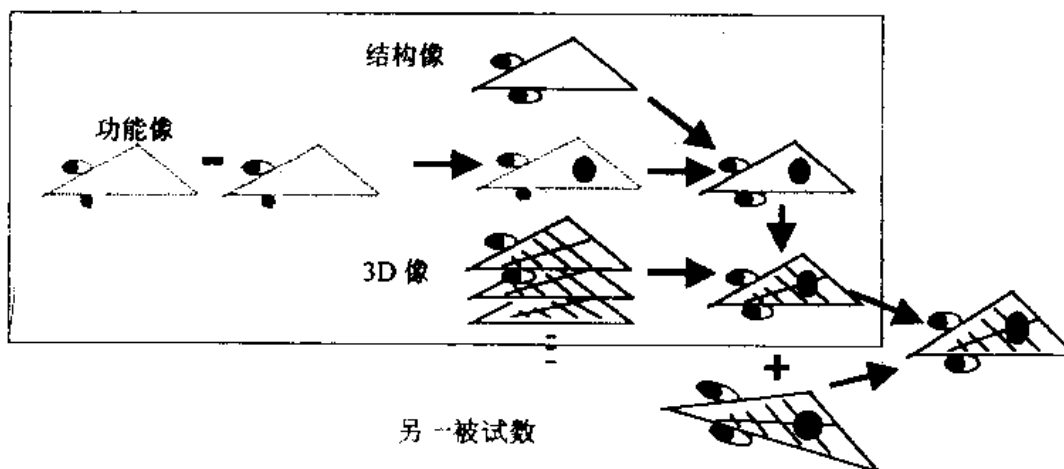


图 10.7 脑功能成像数据处理过程示意图

10.2.3 注意事项

脑功能成像实验过程和结果处理有不同于一般行为实验的特点,下面结合我们自己的一些体会,对实际工作中需要引起注意的几个问题作一简要的讨论。

10.2.3.1 头动

实验中被试的微弱头动都会对脑功能成像的结果产生巨大影响,这在 fMRI 尤为明显。fMRI 的信号变化为 1%~5%,1/10 的像素尺度(在 200 毫米视野时为 0.3 毫米)的微弱头动引起的信号变化(1%~2%),就足以影响结果的可靠性。所以,不仅在实验过程中要严格控制头动,还要在结果处理前检验被试的头动程度。目前已经开发了不少矫正头动的算法,但对这类算法还有不少争议^[33],根据我们自己的体会,当发现头动超过一定限度时,则应坚决废弃该被试的数据,以免将头动产生的伪信号误作功能信号。

10.2.3.2 统计阈值

脑功能成像的统计检验中置信度的阈值设置,对功能信号筛选的结果起着决定作用。阈值不同,统计检验得出的激活区的数目、大小很可能不同。一个脑区可能在某一置信度阈值下被发现“激活”,而在更高置信度阈值下,则没有被检验出来^[34]。所以最好进行全阈值的统计检验,并详细记录激活区在何种阈值下出现和消失。有的研究者对被试进行全基线状态的实验统计检验,以在不同阈值下检验出的点数作为该阈值设置可能的误差估计。当然,置信度阈值对脑功能成像处理结果的影响规律,还需要详细研究。

10.2.3.3 血管伪影

大血管的血流活动也会引起磁共振信号的变化,在 fMRI 实验中被称做血管伪影,有时被误认为功能激活,应引起足够重视。由于大血管常位于大的沟裂附近,因此结合解剖知识,一般不难排除。必要时可添加血管造影成像以便确定血管的位置。关于检验出的激活区与神经元活动区的距离和区别,还在进一步的研究之中^[33,35]。

下面的内容将讨论目前脑功能成像在记忆、语言和视觉研究方面的一些应用。由于作者主

要从事记忆的研究,因此,重点讨论记忆方面的工作,而对于语言和视觉方面的工作只做一些简单的介绍。

10.3 记忆功能的研究

越来越多的证据表明存在着许多相对独立的记忆系统。现在比较公认的记忆系统主要有五种。它们分别是工作记忆(working memory)、情节记忆(episodic memory)、语义记忆(semantic memory)、程序记忆(procedural memory)和知觉表征系统(perceptual representative system, PRS)^[36]。迄今脑功能成像的研究主要集中在阐明各个记忆系统所依赖的神经基础,以及参与信息获得、存储和提取的主要脑区。由于篇幅所限,不可能全面介绍所有的研究成果,有兴趣的读者可进一步参考有关综述^[37~42]。

10.3.1 工作记忆

根据心理学研究,Baddeley 曾提出一个关于工作记忆的理论框架,认为工作记忆系统是一个由中央执行系统(executive system)和语音环(phonological loop)、视觉空间存储(visual spatial store)两个用于信息存储的子系统组成^[43]。这一观点也已被神经科学家广泛采用。脑功能成像研究试图为这个心理学模型提供生物学依据。

Paulesu 及其合作者^[44]利用 PET 研究了语音环的神经解剖基础。实验采用两种不同的作业:语音记忆作业要求被试判断所呈现的字母是否在数秒钟前曾经见到过;判断作业则让被试判断所呈现的字母是否与字母“B”押韵。显而易见,语音作业既需要语音存储(即语音环)又依赖于语音复述,而判断作业只包括语音复述。结果发现,语音记忆作业主要激活左侧额叶下部和左侧顶叶下部,而判断作业只激活左侧顶叶下部,两者相减只有左侧额叶下部活动的差异达到显著水平。因此,他们认为,进行语音复述主要依赖于左侧额叶下部,而语音储存主要位于左侧顶叶下部,从而成功地确定了语音环的功能定位。

Jonides 等人^[45]则试图分离工作记忆的视觉空间存储系统。他们采用的记忆任务是让被试判断屏幕上出现的小圆圈是否与数秒钟前呈现过的一组光点的其中一点位于同一位置。结果发现,右侧皮层有四个脑区被激活,它们分别是枕叶纹外区、顶叶下部、运动前区和背外侧前额皮层。根据以上结果并结合神经心理学和电生理的研究结果,Jonides 等提出一个空间工作记忆的假设。该假设认为,空间信息传入后首先在枕叶形成内源性影像,然后在顶叶对空间信息进行进一步加工,最后由前额叶暂时储存信息。

D'Esposito 等^[46],Grasby 等^[47]和 Petrides 等^[48]进一步为中央执行系统提供了神经基础。尽管他们所采用的实验范式不同,但都发现,当要求被试同时进行两种心理作业或所记忆的内容超过短时记忆广度时,背外侧前额皮层被明显激活。根据 Baddeley 的理论,以上两种情况都需要中央执行系统的参与,因此,背外侧前额皮层可能是中央执行系统的重要神经基础。

Goldman-Rakic 及其合作者曾利用灵长类动物对工作记忆与前额叶之间的关系进行过系统研究,认为前额叶的背外侧部主要与空间性工作记忆有关,而腹外侧部主要参与非空间性工作记忆(如语言性工作记忆,verbal working memory)^[49]。这一观点得到了一些实验的支持。如 Courtney 等^[50]最近的工作和前面提到的 Jonides 等人的结果都支持前额叶背外侧部参与空间工作记忆的观点,而 Paulesue 等人的工作提示语言性工作记忆主要依赖于腹外侧部。与 Gold-

man-Rakic 的观点相反, Petrides 认为, 前额叶腹外侧部和背外侧部作用的差异在于, 前者负责信息的提取, 后者负责对当前信息的执行和监控, 而与所加工的信息究竟是空间性的还是语言性的并无多大关系^[51]。Owen 系统分析了已经发表的近二十篇关于工作记忆脑功能成像研究的报道, 的确发现, 前额叶不同部位在工作记忆的作用与加工的信息是否具有空间特征无关, 其中相当多的空间工作记忆作业也激活腹外侧部, 另有相当一部分非空间工作记忆作业可激活背外侧部(图 10.8)^[41]。因此 Owen 认为 Petrides 的观点似乎更为合理。

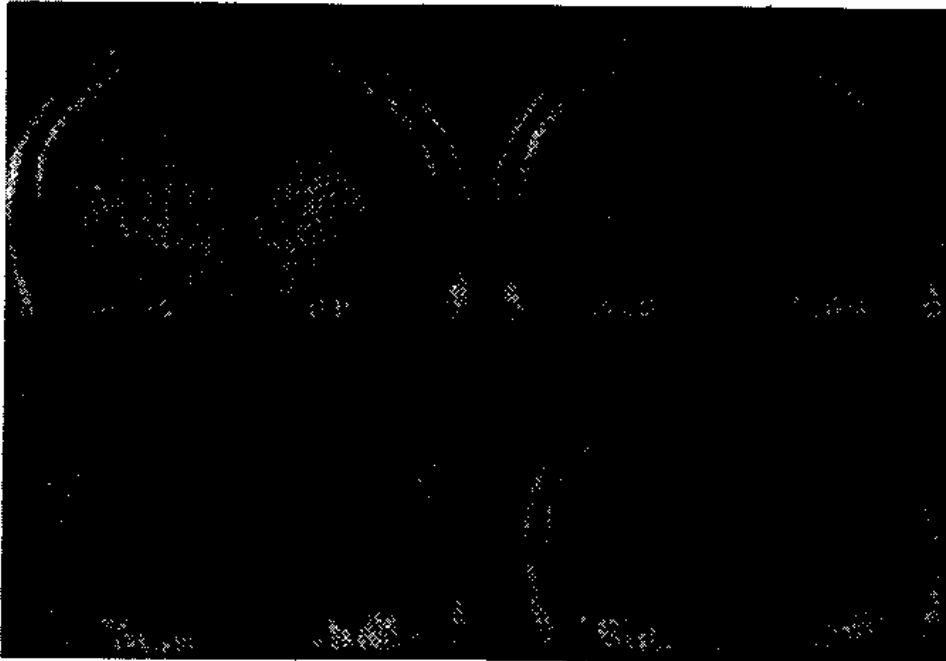


图 10.8 fMRI 实验显示, 非空间工作记忆激活前额叶背外侧皮层(黑点表示激活部位)(引自文献[52])

10.3.2 情节记忆与语义记忆

Squire(1987)把情节记忆(episodic memory)和语义记忆(semantic memory), 通称为陈述性记忆(declarative memory), 两者都依赖于海马-间脑内侧系统的调控^[53]。

10.3.2.1 情节记忆

情节记忆是对个体本人所经历的事件和情景的记忆, 记忆内容常常较为生动^[36,53]。比如我们对不久前在街上遇到一位老同学一事的记忆就是一种典型的情节记忆。

利用脑功能成像研究情节记忆主要采用两条途径: 一条途径侧重于情景记忆的编码, 另一条途径侧重于提取。研究编码大多采用“深-浅编码”实验范式。一般认为, 深编码任务与浅编码任务脑功能成像的结果相减就可以得到较为“纯粹”的负责编码的脑区。Kapur 及其合作者的 PET 研究是采用这种实验范式的典型例子。他们要求被试在成像过程中分别做两种视觉任务。第一种任务(浅编码)只让被试指出所呈现的名词是否包含字母“A”, 第二种任务(深编码)则要求被试指出所呈现的名词是生命体还是非生命体。把两种任务过程获得的成像结果相减后发现, 情节记忆的编码主要导致左侧前额叶下部的激活(图 10.9A)。如果要求被试在学习的同时进行其它作业, 就可以影响情节记忆的编码, 这一实验方法被称为分心术。Shallice 等

的 PET 研究通过要求被试倒数数的方法对情节记忆编码进行操作,也得出了左侧额叶参与情节记忆编码过程的结论^[54]。

Squire 等曾利用 PET 对情节记忆的提取进行开创性的研究^[55]。他们首先让被试学习一组单词,5 分钟以后进行扫描。在扫描过程中给被试呈现刚刚学过的单词的前半部分(词干),然后让他们根据词干回忆出学习过的单词。结果发现右侧额叶有明显激活。Tulving 等^[56]采用的方法则给被试呈现在前一天听过的生动句子,Schacter 等^[57]和 Nyberg 等(图 10.9B)^[58]要求被试回忆扫描前几分钟学习过的英文单词,结果也都发现右侧前额叶血流量的增加。

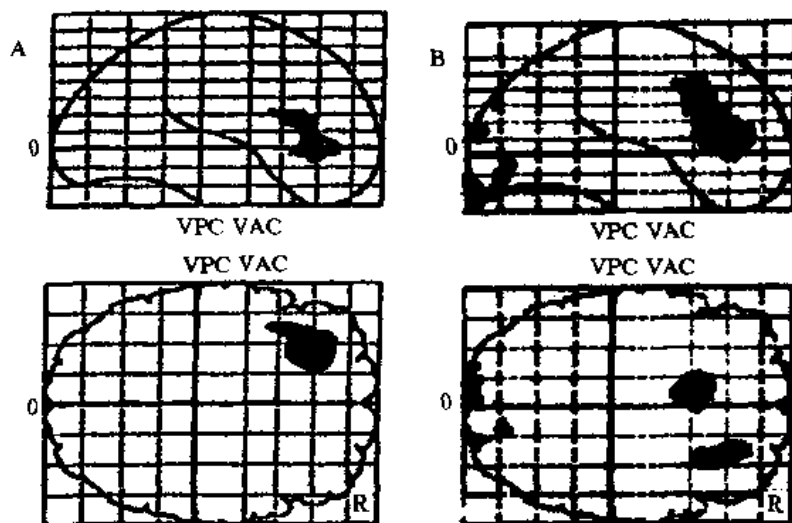


图 10.9 情节记忆的 PET 研究成果

A: 编码主要激活左额叶^[55]; B: 提取主要激活右额叶^[58]

以上研究结果促使 Tulving 提出一个情节记忆信息编码和提取的大脑左右半球既分工又协同的模型。照此模型,左右脑的前额叶均参与情节记忆,但左右半球的作用是有一定分工的。左半球主要负责编码,右半球主要负责提取。Tulving 及其合作者^[40,59]对几十篇已经发表的有关脑功能成像的研究报告进行了系统的分析,发现几乎所有的结果都支持这一模型(图 10.10)。

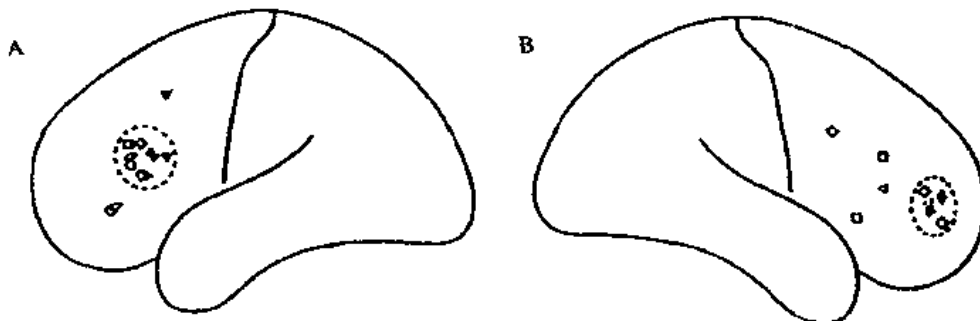


图 10.10 对多篇关于情节记忆 PET 研究结果的总结^[61]

A: 编码(左额叶); B: 提取(右额叶)

10.3.2.2 语义记忆

语义记忆是对周围世界一般知识(如英文单词的含义、物理学公理、数学定义等)的记忆,与获取记忆时的情景无关。由于缺乏适当的语义记忆编码的实验范式,迄今对语义记忆的研究大多集中在提取过程。Buckner 和 Tulving^[6]把语义记忆提取的 PET 研究分为两类范式。一类被称为刺激驱动提取范式,采用这类范式,被试可以根据提示线索自动地提取语义信息;另一类称为精细复述提取(elaborate semantic retrieval)范式,这类范式只给被试提供提取的环境,被试必须经过主动回忆才能提取成功。

Peterson 及其合作者^[60,61]所进行的一系列单词识别的 PET 研究是一种典型的刺激驱动提取范式。在 Peterson 等^[60]最初的实验中,仅仅比较了呈现单词与呈现十字符号之间的区别,结果见到双侧纹状皮层和纹外皮层的激活。单词刺激固然可以自动地激活语义记忆的提取过程,但由于单词和十字符号的视觉刺激强度存在差异,因此,上述结果也可以解释为刺激强度的差异所致,而并非真实地反映了语义记忆的提取。为此, Peterson 等^[61]比较了真词、伪词和假词刺激时的局部脑血流的改变(参见本章视觉研究部分对该实验的介绍),结果发现,真词和伪词主要激活左侧纹外皮层。由于真词和伪词刺激都自动地提取英语的构词规则,因此可以认为,单词视觉性语义记忆的提取依赖于左侧纹外皮层。

精细复述提取的典型实验范式是词汇产生(word generation)作业。这种作业或要求被试根据所呈现的名词说出相应的动词,如呈现“苹果”说出“吃”;或要求被试根据所呈现其它线索回忆相应的单词,如呈现一个字母要求回忆以该字母起始的单词。几乎所有采用这类实验范式的 PET 和 fMRI 研究都发现左侧额叶下部、扣带回前部和右侧小脑的激活^[62~65]。

以上这些研究都要求被试说出单词,包含许多与输出有关的过程,并不能很好地反映“纯粹”的语义记忆的提取。Kapur 等人的实验则控制了这些因素。他们给被试呈现一些名词,然后要求他们判断所呈现的名词是代表有生命体还是无生命体,并用按键反应(而不是产生相应的单词)。这种实验所得出的结果被认为可以反映较“纯粹”的语义记忆的提取过程。结果发现,语义记忆的提取过程主要激活左外侧额叶皮层。Binder 及其合作者^[66~68]的一系列 fMRI 实验采用相似的方法排除非语义因素,在给被试逐个呈现动物名词的同时,要求他们用按键的方式选出哪些动物是美国土生土长的,哪些动物是可以被人类利用的(如可以食用),结果发现被激活的脑区主要位于左外侧额叶和枕、顶、额交界的一些区域。

10.3.2.3 海马结构在记忆中的作用

神经心理学和神经生理学研究都发现,海马结构在情节记忆和语义记忆的形成和提取过程中起着关键的作用,但在脑功能成像研究中却有相当多的记忆任务不能激活海马结构。因此有必要对其中的原因做一简要的讨论。

从现有的文献来看,多种记忆任务不能激活海马结构的原因可能有以下几种。第一种可能是海马对不同记忆材料的敏感程度不一样。一般来说,脑功能成像能够显示海马活动的实验大多采用图形材料^[71,72],而采用文字材料多数不能激活海马^[54,56]。因此推测,海马结构对图形记忆可能更为敏感,但最近, Fletcher 等^[38]对这种观点提出了质疑。第二种可能是海马神经元的活跃程度取决于记忆材料的新异性。一些 PET 和 fMRI 研究显示,对新异材料的记忆比对相对熟悉材料的记忆更能激活海马^[56,72]。第三种可能是在再认任务中,信息能否提取成功是能否激活海马的关键。如 Schacter 等^[57]和 Nyberg 等^[58]都发现,如果在学习阶段采用深加工模式使随后的提取成功率提高,海马结构就很容易被激活;相反,提取成功率较低,海马就不容易

被激活。但这种观点也遭到质疑^[73]。最后一种可能性是,海马结构参与各种形式的外显记忆,因此即使在许多控制任务时仍十分活跃,而脑功能成像通常通过比较目标任务与控制任务的差异获得有意义的结果(参见研究方法),这样海马结构的活动就很可能被掩盖掉^[38,39,42]。如果果真如此,如何巧妙地设计控制任务将成为今后记忆脑功能成像研究的一个重要挑战。

此外,最近一些研究者正试图探讨左右海马和海马不同部位在记忆过程中的不同作用(图 10.11,图 10.12)^[69,70]。

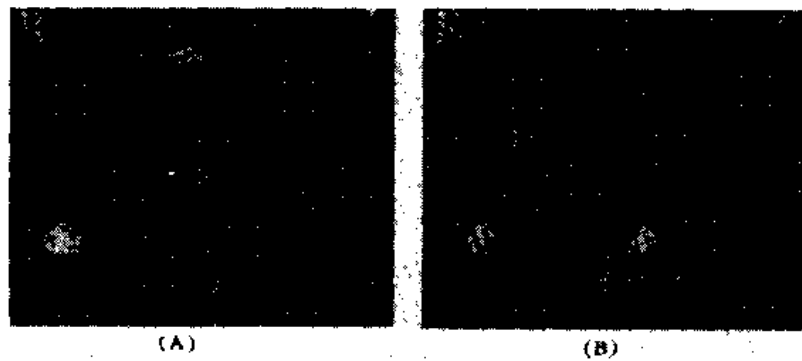


图 10.11 fMRI 实验显示左右侧海马作用的差异^[69]
A:长时记忆激活右侧; B:短时记忆激活左侧

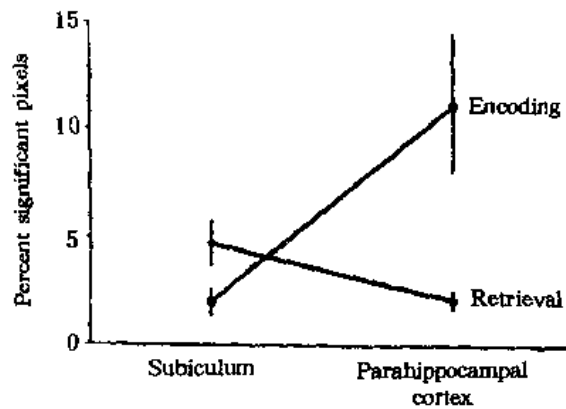


图 10.12 fMRI 实验显示海马结构的不同部位分别参与记忆的编码和提取^[70]

10.3.3 知觉表征系统和程序记忆

知觉表征系统和程序记忆都属于内隐记忆(implicit memory),其神经机制也有一定相似之处^[36],故放在一起讨论。

10.3.3.1 知觉表征系统

启动效应(priming effect)是指先前刺激对随后出现的相同或类似的刺激的识别的易化作用,是知觉表征系统的一种主要表现形式。启动效应的常用测量方法包括知觉辨别和词干补笔等。

在一项知觉辨别的 fMRI 研究中,要求被试对所呈现的画面上的物体进行命名。随着学习次数的增加,被试对物体命名的反应时间明显缩短,而有关脑区的激活程度反而降低。与此相反,若每次给被试呈现不同的物体,这些脑区的激活程度基本保持恒定。Ungerleider^[42]根据对以往电生理的工作结果进行了解释。她指出,随着个体对环境的熟悉和适应,参与的神经元逐渐减少,神经元反应的选择性会随着对刺激的适应而提高。Squire 等^[56]和 Schacter 等^[57]均采用补笔测验范式对启动效应进行了 PET 研究。实验让被试预先学习一组单词,在成像过程中呈现有关单词的词干,让被试以词干为线索,根据脑子里最先想到的单词作出反应。这一点与外显记忆不同,外显记忆要求被试根据词干有意识地回忆先前学习过的单词作出反应,而不是根据最先想到的单词作出反应。以上这些实验都发现,词干补笔启动效应使右侧纹外皮层的血流下降。

10.3.3.2 程序记忆

程序记忆与启动效应相似,两者均不依赖于意识的参与,也不受内侧颞叶损伤的影响。运动学习是一种典型的程序记忆。Seitz 等^[74]比较了在序列手指运动学习不同阶段的脑局部活动情况,发现初级运动区的活动随学习过程而逐渐增大。但由于 Seitz 等人的实验没有控制运动速率,因此,不清楚初级运动区活动的增加是否由于动作熟练后运动速率提高之故。为此,Jenkins 等^[75]在控制运动速率的情况下研究了类似的问题。结果发现,只有小脑、运动前区和顶时皮层的活动增加。但也有技能学习不改变^[76]和反而使有关脑区的活动下降^[77]的报告(这些实验也都控制了运动速率),由此可见,迄今关于技能学习的脑功能成像研究结果相当不一致。对此,Karni 等^[78]精心设计了一项 fMRI 实验,试图提出一个较为合理的解释。该实验观察了初级运动皮层在长达四周的手指运动技能训练过程中的活动情况。结果发现,在被试刚开始训练的第一次成像时,初级运动皮层的活动在训练过程中逐减减弱,但在半小时内开始逆转,以后的训练使运动区的活动增强、激活的范围扩大。这些结果提示技能学习可能由两个阶段组成。第一阶段是一个快过程,其机制可能与启动效应相似,即由于选择性的提高所参与的神经元逐渐减少。第二阶段是一个慢过程,可能需要其它新的神经元参与进来^[42]。

以上简要地介绍了利用脑功能成像技术对记忆功能进行研究的一些进展,这些工作大多集中于单个记忆系统。而事实上,已有证据提示,不同记忆系统之间存在着复杂的联系^[36]。因此,可以预计,今后脑功能成像研究的一个重要方向是探讨不同记忆系统之间的相互关系^[79]。此外,从以上讨论可见,各种记忆任务大多激活多个脑区,说明记忆依赖于多个功能区域的协同工作,因此,今后脑功能成像研究的另一个重要方向可能是探讨在记忆过程中不同脑区之间的相互作用^[43]。

10.4 视觉功能和语言功能的研究

10.4.1 视觉功能

一般认为,进入大脑的信息至少有 70%以上是通过视觉系统接收的,因此对视觉系统的研究是脑科学的一个重要方面。以往这方面的研究主要依赖于动物实验,近年来,随着脑功能成像技术的发展,对人类视觉功能研究进入了一个新的阶段(详见文献[1,42,80])。

10.4.1.1 视觉功能区的功能组织和边界确定

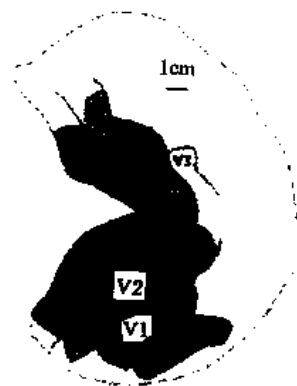
通过动物实验和临床观察已经知道,初级皮层与视网膜之间具有非常好的对应关系。80年代中期,利用PET技术第一次在活体人脑上直接观察到了这种现象^[81,82]。该实验所采用的刺激物是扇形的红黑交替的棋盘格,分别投射至上、下、左、右、中心和周边视野,结果分别激活距状沟的下、上部分,右侧、左侧半球,及后部、前部的枕叶皮层。这些结果与动物实验及临床观察完全符合,显示了脑功能成像技术的可靠性。

随着高分辨率的fMRI技术的出现和计算机图像重建技术的发展,并采用一些独特的视觉刺激模式,现在不但可以更加细致、系统地探讨视皮层与视网膜之间的对应关系,而且已经相当精确地确定了一些视区的边界。与PET实验相似,视觉刺激也采用闪烁(频率约为10Hz)的棋盘格,但用两种动态模式呈现。一种模式采用逐渐扩大的同心圆刺激物,使刺激从中心视野逐渐移向周边视野(图10.13)。另一种模式采用顺时针方向缓慢转动的扇形刺激物,使刺激



图 10.13 采用逐渐扩大的同心圆棋盘格刺激模式,可使视觉刺激逐渐从中心视野向周边视野移动^[1]

逐渐从视野的一个象限逐渐移向其临近的另一个象限。结果发现,当视觉刺激逐渐从中心视野向周边视野移动时(第一种模式),激活点相应地沿着距状沟从后往前移动^[1,83,84]。由此获得了精细的视觉皮层-视网膜对应关系图。从灵长类视觉系统的研究中已经了解到,不同的视觉区与视网膜的对应关系各不相同,因此当刺激在视野内按一定顺序移动时,激活点在不同视区的走向应是不同的,这样就可以很容易确定不同功能区之间的边界。图10.14就是根据fMRI结果绘制的视觉加工分布图。该图还采用计算机重建技术把大脑皮层展开,使陷在脑沟内的皮层清楚地显示出来。



以上实验表明,脑功能成像不但能够进行功能定位、确定功能区的边界,而且可以了解功能区内部的功能组织。这些方法不但对视觉研究有用,而且可以扩展到听觉、躯体感觉、运动控制等其它功能的研究^[1,84,86]。

图 10.14 根据fMRI结果绘制的初级视觉加工区分布图,大脑皮层已通过计算机重建技术展开^[84]

10.4.1.2 功能特化的视觉功能区域

在灵长类的大脑皮层约有32个与视觉有关的功能区域,这些区域大致可分为两大类:一类与视觉特征检测和物体辨别有关,大多位于皮层的腹侧,故又称为腹侧通路;另一类主要负责物体空间位置和运动方向的识别,大多分布于皮层的背侧,称为背侧通路。这些区域在功能上有明显的层次性,越是前部的区域其功能越复杂^[42,87]。利用脑功能成像技术,已在人脑鉴定出十余个视觉功能区域,其功能特点总体上与灵长类相似,其中位于腹侧的枕颞区主要负责颜

色、形状、纹理等特征的知觉和物体的识别,而空间和运动知觉主要依赖于枕叶的背侧部和顶叶皮层^[42]。

Zeki 等^[88]首先利用 PET 确定了参与颜色知觉的功能区,该区位于枕叶的腹侧(梭状回),可能相当于灵长类的 V4 区。Engel 等^[89]最近发现,颜色刺激对在 VI 区也有一定影响,说明视觉系统对颜色的加工有一定的层次性。ffytch 和 Zeki^[90]及 Hirsch 等^[91]试图通过研究边界错觉探讨视觉系统的整合功能。结果都发现,边界错觉主要激活纹外区皮层,而包含类似视觉特征但不能造成边界错觉的刺激主要激活纹状皮层,提示对空间上分离的视觉特征进行整合时需要特殊脑结构的参与(图 10.15,图 10.16)。

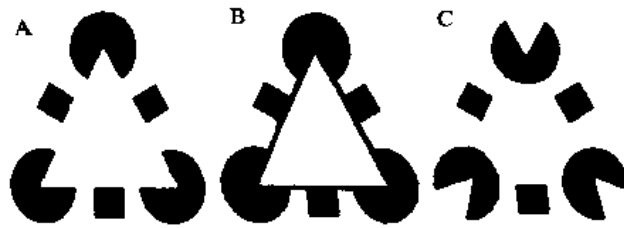


图 10.15 边界错觉的刺激模式^[90]

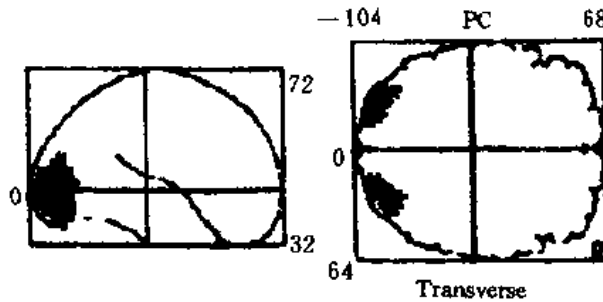


图 10.16 边界错觉的 PET 研究结果^[90]

Malach 等^[92]利用 fMRI 技术,在枕叶外侧部 MT 区的正后方发现一个特殊的视觉功能区域(LO)。由于引起反应的刺激物必须是表示具体物体的照片或图片,因此 LO 很可能与物体识别有关。但值得注意的是,LO 对熟悉程度不同的刺激物(如名人脸孔、艺术雕塑等)的反应并没有差异,由此推测,该脑区并不参与物体识别的最高加工水平,而可能是一个从初级到高级加工的中间环节。利用脑功能成像技术还鉴定出了与脸孔识别有关的脑区^[93~95](图 10.17)。进一步实验表明,参与脸孔识别的脑区,从后到前其功能的复杂程度是逐渐递进的。如辨别脸孔的性别主要激活腹侧颞叶的后部,而识别某张具体的脸则激活腹侧颞叶的前部,若进一步要求说出职业,所激活的脑区移至颞叶的最前端^[42]。

Peterson 等^[59]在利用 PET 研究语言功能时发现,与闪光材料相比,文字材料刺激主要激活左侧纹外皮层的内侧部,认为在视觉的腹侧通路可能还包含感知文字的专门的功能区域。他们随后的实验采用了四种刺激材料:人造字母(用计算机生成的、包含英文字母各种视觉特征的符号)、辅音字母(假词)、伪词(按照英文拼写规则组成的字母串,如 RELD)和真正的英文单词(真词)。结果发现,人造字母和假词主要激活双侧纹外皮层,而伪词和真词刺激可进一步激

活左侧纹外区的内侧部。这些结果提示,视觉系统对英文单词的加工有两种水平。第一种水平主要加工字母的各种视觉特征;第二种水平为人脑所特有,用于加工根据一定拼写规则组成的伪词和真词^[60]。

脑功能成像研究显示,在人脑也可能存在一些与灵长类动物相似的对运动视觉特征进行加工的特异性功能区域。比如,给受试呈现各种运动光点或其它运动物体,可以激活枕顶额叶交界区的一个小区域^[96~98]。一般认为,这一区域相当于灵长类的颞叶中部(MT),电生理实验已经证明,位于MT的多数神经元对运动物体有很好的响应^[42]。利用脑功能成像技术还发现,MT对似动刺激也有显著反应^[98]。

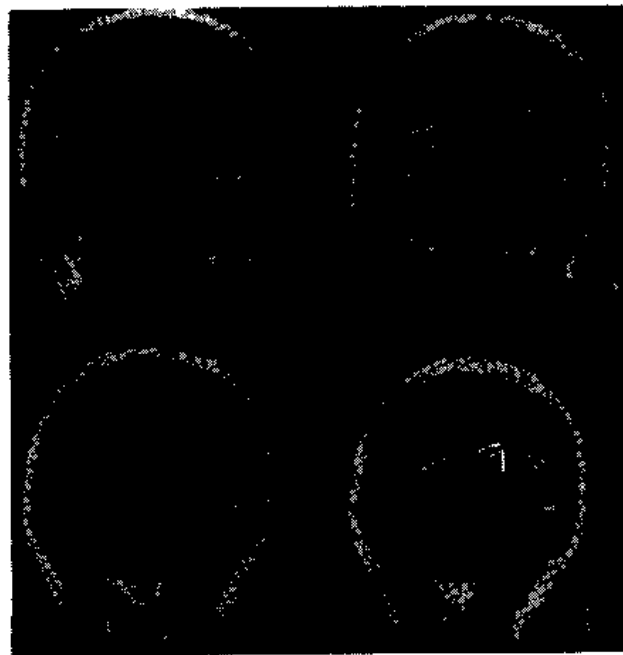


图 10.17 脸孔的 fMRI 结果^[94](亮点示激活区)

10.4.1.3 注意对视觉区活动的调节作用

以上关于视觉功能的研究,都采用自下而上(bottom up)的实验范式,即主要探讨被动刺激对视觉系统的影响。而事实上,机体还常常采用自上而下(top down)的加工方式,注意对视觉功能的调节就是一种典型的自上而下的加工形式。

Corbetta 等^[99]发现,让被试注意刺激物的颜色和运动特征可以分别激活梭状回和 MT 区,这些区域与被动给予颜色和运动视觉刺激所激活的区域完全吻合。最近 O'Craven 等^[100]利用 fMRI 技术直接比较了被动刺激(非注意)和注意条件下的脑功能成像结果的差异。刺激物由静止和活动光点各一半组成。在一段时间内让被试只注意静止的光点,另一段时间只注意运动的光点,而实际上所呈现的刺激完全相同。结果发现,注意运动光点比注意静止光点更显著地激活 MT 区,清楚地显示了注意对 MT 区神经元活动的调节作用。

Fink 等^[101]研究了分别注意整体和局部条件下的脑区活动情况。他们给被试逐个呈现英文字母,而这些字母的笔画也由一些字母组成,如用小的 S 组合一个大的 T。结果发现,注意局部(小字母)主要激活左侧枕叶下部,而注意整体(大字母)则主要激活右侧舌回(位于枕叶腹

侧)(图 10.18),说明注意整体和注意局部的脑机制有所不同。

注意对初级视觉功能区的调节作用曾是一个有争议的问题。Shulman 等^[102]对已发表的有关脑功能成像研究结果重新进行分析后发现,在大多数实验条件下,注意对初级皮层具有一定的调节作用。

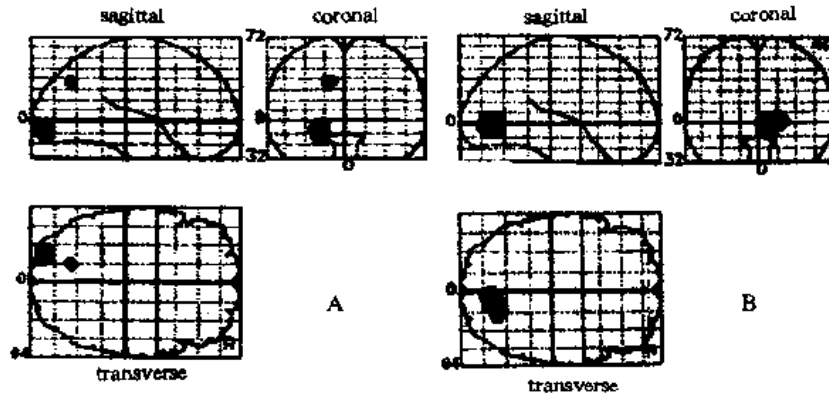


图 10.18 注意局部和整体的 PET 研究成果^[101]

10.4.2 语言功能的研究

由于动物没有真正的语言,因此,以往我们对语言功能与大脑之间关系的理解,主要来自对大脑不同部位病变所致的各种病态性语言行为的观察^[103,104]。脑功能成像可以以健康志愿者作为研究对象,对语言功能脑机制的研究具有特别重要的意义(详见文献[105~107])。

10.4.2.1 一个经典的实验

80 年代中后期, Peterson, Raichle, Posner 等人率先在华盛顿大学利用 PET 对语言功能进行了研究。他们根据以往心理学的研究成果,发展了一种从名词知觉到动词输出的多层次加工实验范式,认为对不同层次行为作业的脑功能成像结果进行逐级相减可以获得语言功能在脑内的组织^[59,107]。该实验范式具有一定的代表性,因此在此专门予以介绍。

实验设计包括四个加工层次。第一层次采用控制作业,给被试呈现一个小的十字,可显著激活双侧初级视觉加工区(与闭眼条件相比)。这一结果提供了视觉系统功能活动的基础水平(图 10.19(a))。第二层次采用被动视听作业,给被试呈现一系列常用英文名词,但不要求作任何反应。这一层次与第一个层次相比就可以确定言语知觉所依赖的脑区。结果发现,对于视觉加工,左侧纹外区皮层的明显活动,说明左侧纹外区在语言知觉中具有重要意义(图 10.19(b))。第三层次采用复述作业,要求被试主动复述听到或看到的名词。减去前一个作业就可获得语言输出功能的有关脑区。激活的脑区包括运动皮层、辅助运动区、脑岛和小脑中部,但没有见到经典的语言功能区 Broca 区和 Wernicke 区(图 10.19(c))。第四层采用动词产生作业,要求被试根据所呈现的名词说出相关的动词,如呈现“锤子”就说“敲”。减去复述作业则可确定语义加工的成分。激活的脑区计有:扣带回前部、左侧前额叶和额眶部、左侧额叶后部、右侧小脑(图 10.19(d))。其中,左侧前额叶和左侧额叶后部分别相当于 Broca 区和 Wernicke 区。以上研究初步勾勒出了语言加工所依赖的主要脑区,所采用的实验范式、获得的结果和由此提出的一系列问题,对后来的研究产生了很大影响。

10.4.2.2 音、形、义加工

音、形、义被称为文字的三要素。相应地,语言加工功能也可以区分音、形、义加工三个功能系统。

语音加工(phonological processing)可以从两层含义来理解。一是指对语音的感知。前面介绍过的 Peterson 等人的经典实验^[59,60]有一部分就是关于语音感知的。控制水平是让被试听白噪音,作业水平是听按一定语速呈现的具体名词。结果发现控制水平激活双侧听区,作业水平激活左侧额上和额中回的后部。语音加工的另一层含义是指对单词或音节的识别和区分。Pugh 等^[108]利用 fMRI 实验对此进行了探讨。他们发现,让被试判断一对假词或伪词是否具有相同或相似发音,主要激活前额叶,特别是额下回的后部。

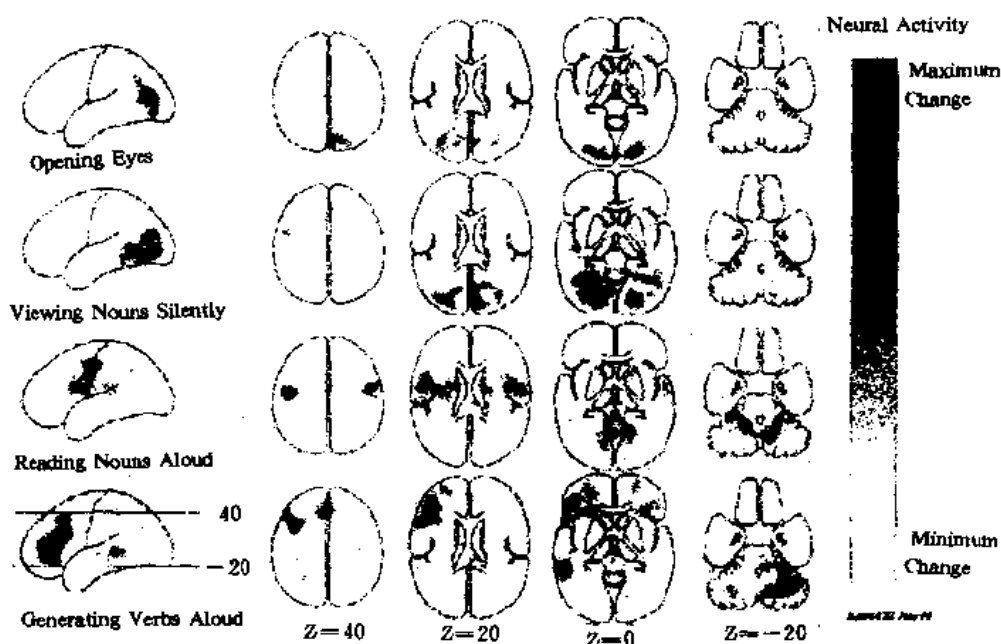


图 10.19 语言加工的一个经典 PET 研究^[107]

在考察字形加工(orthographic processing)时,一个显而易见的问题是,字形加工仅仅是一种较为复杂的视觉功能还是一种需要专门系统的特殊功能。在讨论视觉功能时,我们曾介绍过 Peterson 等的实验^[60]。该实验结果提示:对字形的加工有两种水平,第一种水平加工字母的各种视觉特征(如线条的朝向、长短等);第二种水平为人脑所特有的、涉及单词的拼写规则。显然, Peterson 等人认为,对英文字母的加工只是一种较为复杂的视觉功能,并不需要依赖于专门的系统。此外,这些研究者还否认视觉系统对真词和伪词加工方式的差别。

Pugh 等^[108]利用 fMRI 也对类似的问题进行了研究。在扫描时给被试呈现成对的刺激,让他们判断两者是否相同。与形加工有关的刺激材料共有四组:第一组是不同朝向的线条,第二组是辅音字母,第三组是伪词,第四组是真词。与 Peterson 等的实验相比,他们的结果有以下两点不同:一是辅音字母和线条所激活的脑区有所不同,换句话说,对字母的加工与对线条的加工可能有着本质的不同(不过,他们也承认,也许产生上述结果的原因与线条和字母的复杂

程度不同有关,但又认为复杂性本来就是字母辨别的核心之一^[109]);二是真词和伪词加工过程所依赖的脑区也各不相同。

语义加工(semantic processing)包含语义的提取和控制、输出等过程。动词产生是一种最常见的语义加工实验范式,主要突出了控制和输出过程。该实验范式已被广泛应用于PET^[59,63]和fMRI^[61,64]研究。几乎所有作者都报告左侧前额叶的激活,只有部分作者报道颞叶或顶叶的激活。而在一种基于范畴的流畅性语义加工实验中,Martin等^[110],Démonet等^[111]和Binder等^[67~68]发现前额叶和颞叶后部都被激活。基于范畴的流畅性语义加工要求被试说出属于某一类范畴的所有单词,涉及语义的提取和控制、输出等语义加工的所有过程。Imamura等^[112]和Mummery等^[113]设法控制了注意、工作记忆、语义搜索和选择等过程,结果发现只有左侧额叶后部的激活。综合以上各方面的研究可以推论,颞叶可能是语义的存储地点,额叶则主要与控制 and 输出有关。

值得注意的是,语言功能的音、形、义加工有关脑区的分布具有明显的一侧化倾向。对于右利手被试,这些区域大多以左侧为主^[59,63,106,115]。但是语言功能一侧化与性别有一定关系,一般认为,男性比女性的一侧化更为明显^[108,116]。这些结果与以往心理学研究和临床观察是吻合的。

10.4.2.3 自动加工和控制加工

在前面介绍华盛顿大学所做的那个经典实验时曾提到,名词复述并没有激活 Broca 区和 Wernicke 区,而动词产生可以激活这两个区域。相反,双侧岛叶只有在名词复述时被激活。这些结果促使该研究小组推测,脑内可能存在两条相对独立的语言加工通路。其中一条不需要注意的参加,被称为自动加工通路(automatic pathway),在进行名词复述等相对较为简单作业时被激活;另一条需要更多的控制,被称为控制通路或非自动加工通路(non-automatic pathway),在进行动词产生这一类相对较为复杂的作业时被激活,而且在一定情况下控制加工可以向自动加工转化。如果果真如此,那么通过反复练习使动词产生作业变得较为自动化,就应见到另一条通路的激活,而且激活模式应与名词复述相似。在下面的实验中,Raichle等^[58]对这种推论进行了验证。

实验比较了在三种不同情况下进行动词产生作业的PET结果。第一种情况选用首次参加该实验的被试,成像方法与前述的 Peterson等^[59,60]的实验相同;第二种情况让被试预先根据一组名词材料反复练习动词产生,并在扫描时呈现相同的名词材料;第三种情况采用与第二种情况相同的被试(即经过练习),但呈现的名词是全新的。结果发现,若采用新的名词,主要激活扣带回前部、左侧额叶和颞叶以及右侧小脑,同时对双侧岛叶有明显的抑制作用;若采用与练习时相同的名词,则激活双侧岛叶,其激活形式与前述的名词复述作业非常相似。这些结果验证并扩展了 Raichle 的假设:控制加工依赖于左侧前额叶、左侧颞叶、扣带回前部以及右侧小脑,而自动加工则依赖于双侧岛叶;两条通路相互制约,即控制加工过程对自动加工通路产生抑制作用,反之亦然。

本章简要地讨论了脑功能成像研究在记忆、视觉和语言功能研究中的应用,但脑功能成像技术的应用远远不止于此。不但已经在注意、思维、运动控制,甚至意识等方面积累了大量资料(详见文献[2,116]),而且在临床医学应用方面也显示出诱人的前景。如对于原发性癫痫,以往的诊断手段有很大局限,应用脑功能成像可以较准确地进行病灶定位并指导治疗^[117]。又如,当脑组织发生病变时,利用脑功能成像技术了解重要功能区是否受到病变的影响、其位置是否

发生移动等,对制定治疗方案和有效地保护功能区有重要意义^[118]。此外,脑功能成像在精神病和老年性痴呆的诊断和预后评估方面也已显示出一些独特的优势^[119,120]。

当然,脑功能成像技术在时间、空间分辨率方面还不够理想。因此,在不断改进和完善技术的同时与其它脑研究手段的结合是非常必要的。若在利用脑功能成像研究功能区域及其相互关系的同时,采用生理学、形态学、分子生物学等多种手段对功能区内部的构造和功能特点进行细致的研究,那么,我们对脑功能本质的理解一定会大大前进一步。

(翁旭初 庄建程)