

文章编号 1001-2486(2001)05-0126-04

基于大脑本征信号的光学功能成像技术*

胡德文, 雷震, 冯月亮, 吴智勇

(国防科技大学机电工程与自动化学院, 湖南长沙 410073)

摘要 对脑功能内源光学成像技术的研究与进展情况进行了较系统的论述。首先对内源光学成像技术的基本原理进行了介绍, 然后对该技术进行了分类, 并将内源光学成像技术与其他脑功能成像技术作了比较分析, 最后对内源光学成像技术的研究发展及其应用前景指出了一些可能的方向。

关键词 脑功能成像; 内源信号; 电压敏感染料

中图分类号 Q632 文献标识码 A

Optical Imaging Techniques Based on Intrinsic Signals of the Functional Brain

HU De-wen, LEI Zhen, FENG Yue-liang, WU Zhi-yong

(College of Mechatronics Engineering and Automation, National Univ. of Defense Technology, Changsha 410073, China)

Abstract We make an introductory review on the optical imaging techniques based on intrinsic signals including the last achievement in this field. First, we give the general concepts and fundamental principles of optical imaging techniques based on intrinsic signals such as the definition, characteristics, classification. Then, the differences between this techniques and other optical imaging techniques of functional brain are compared. Finally, we point out possible directions for further research.

Key words functional brain imaging; intrinsic signals; voltage sensitive dyes

直到最近, 诸如正电子发射断层显像技术(PET)和功能磁共振成像技术(fMRI)所能达到的映射准确度还很有限。其中PET是通过注入核素标记化合物, 进入脑部, 在体外测量正电子湮没射线而获得断层图像, 可进行人认知任务中脑激活区定位, fMRI是通过脑内血流含氧量变化引起的磁共振信号变化, 测量出相应的神经细胞活动变化^[1-2]。这两种技术所能映射的激活区的空间分辨率只能达到1~3mm(fMRI)和3~7mm(PET), 因而不能够映射出脑的基本处理单元——只有0.5mm大小的皮层柱。脑研究者认为, 得到精确的皮层柱映射对于研究人脑是怎样执行相应的功能是非常重要的。Amiram Grinvald创造了一种跟踪血液颜色变化的光学成像方法^[3], 血液颜色的变化是由于激活的“微处理器”消耗氧而引起的。使用这种技术, 能够得到很高的时空分辨率, 可以完全地映射出个体皮层柱——大脑的“微处理器”。

最初, 脑科学家们希望使用fMRI能够得到和光学成像同样准确度水平的映射。事实上, 两种方法都探测到了一种很值得关注的“活动峰(activity crest)”^[4], 不幸的是利用fMRI系统常常探测不到一种出现时刻稍早一点的负信号——“始降期(initial dip)”^[4], 而该信号使用光学成像系统可以清楚地看到。

众所周知, 大脑包含有许多的发色团(光的吸收体), 这些物质可影响从人脑皮层表面所发射或反射的光谱, 分光光度技术能够用来估计这些发色团的相对比例变化。对研究尤为重要的大脑中满足激活神经元的新陈代谢作用的三类较容易测量的发色团, 它们是氧和血色素、去氧血色素及细胞色素(特别是细胞色素氧化酶)。细胞色素通过利用血液中所带的氧来供应细胞所需的能量。光学成像光谱法能够测量因局部血流增加导致的局部脑血氧变化和新陈代谢作用的变化。

目前主要有两种光学成像方法: 内源光学成像和利用电压敏感染料的染色成像法。它们都是通过探测相应的脑组织的电活动或局部新陈代谢活动所引起的光学性质的微小变化来进行功能成像的。但由于存在光毒性和药理学副作用, 而且染料价格太高, 在很大程度上限制了电压敏感染料的使用, 故本文主要讨论内源光学成像。

1 基本原理

一般来说, 脑功能研究包括三个基本层次: 细胞-生物大分子层次、功能构筑层次、整脑系统层次。因而基于内源信号的脑光学成像也包含这三个层次。目前发展得比较好的是关于功能构筑的内源光学成像技术。功能构筑指的是神经

* 收稿日期 2001-04-01
基金项目 湖南省自然科学基金资助项目
作者简介 胡德文(1963-)男, 教授, 博士。

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。本文主要讨论这一层次的内源光学成像技术。在这里,我们把内源光学成像进一步细分为两种,即开窗型内源光学成像和无损伤型内源光学成像。

所谓的内源信号是指那些由神经元活动所引起的有关物质成分和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子相互作用后产生的包含了这些特性的光信号。Frostig 等人的研究表明^[5],内源信号至少包含三种成分(1)局部血流量的变化(2)血红蛋白氧饱和水平的变化(3)散射光的变化。

无损伤内源光学成像中所用到的近红外光在脑组织等高散射介质中传输时,除相当一部分被吸收外,透过去的光可分成三种基本类型^[6]:弹道光、蛇形光子、散射光子。

因此,生物组织中物体的光学成像必须解决的关键问题就是,将成像光子(弹道光、蛇形光)和散射光子分开并成像。常用的方法是时间分辨法,此方法通常采用超快激光器射出的超短脉冲光照明试样,一个时间门通常与空间门相结合,可将图像信息分离出来。所谓的“时间门”是利用弹道光、蛇形光在组织中传播时间短,先于散射光子出射的特性而设计的。可将其理解为一个快门,开启时间很短,只有几个皮秒,让早到达的光子通过之后关闭,而滞后的散射光子不能通过。而“空间门”是指弹道光、蛇形光在入射光方向出射,而大量的散射光在各方面都有。因此,采用小孔径置于入射方向,在试样后接收弹道光、蛇形光,排除大量散射光。

总体上讲,可以从两个方面来解决(1)用精确的实验技术滤出可成像光子(2)逆问题求解。围绕物体探测大量的散射光子,目的在于用已测得的实验参数,结合光传播模型、组织特性、复杂的计算方法等来建立图像。

2 开窗型内源光学成像

1986年由Grinvald提出了一种基于内源信号的光学成像技术(optical imaging based on intrinsic signals),并观察到了大脑皮层的功能构筑^[3]。开窗型内源光学成像技术是目前空间分辨率最高的一种脑成像技术。由于不用毒性染料,这种技术很适合于在体记录和长期记录,甚至可以在神经外科手术时对人进行实验^[7]。据目前所知,世界上已有两个实验室对人进行了实验。

用于此类成像研究的成像系统主要有(1)光电二极管阵列。其中 12×12 元面阵光电二极管阵列、 64×64 元的阵列器件和 128×128 元阵列的器件都具有毫秒级的时间分辨力,这对于研究内源信号随时间的演化是很有价值的(2)视频摄像机。这种成像系统不仅具有快速成像的能力,而且有很高的空间分辨能力,然而对于内源信号成像,一般的视频摄像机是不够的,只有一些先进的高信噪比(如 $1000:1$)的摄像机才能满足要求(3)慢扫描CCD摄像机。具有很好的信噪比,而且仍然保留了较好的空间分辨力,且价格和复杂性也适中。虽然它的读出速度较低,但对于慢速的内源信号而言是有用的。

由于光学图像将产生大量的数据,为便于存储和分析,必须进行压缩,而且压缩之后还要有软件支持,以便从实验数据中提取有用的信息。此外,为了限制慢噪声对功能图的影响,可采用“第一帧分析”技术。具体来讲就是在任意响应出现之前,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,因而将采样单位的每帧图像都减去第一帧图像将会有助于提高功能图的质量。

在国内,复旦大学生命科学院脑科学研究中心和立人实验室的寿天德教授一组自行研制了国内第1套基于内源信号的脑功能光学成像系统^[8],成功地活体显示了猫视皮层的方位功能柱,并发现相差 90° 的不同光栅刺激引起的方位图在空间上大体呈镶嵌互补关系^[9]。并用脑光学成像术研究了不同空间拓扑位置对应的皮层区的对光栅刺激空间频率的反应特性,试验结果表明,猫的初级视皮层方位功能图的空间频率反应,除了具有柱状分布特点外,还随皮层对应的视网膜空间拓扑位置而变化,进而推断空间频率柱的分布可能有赖于其空间拓扑位置^[10]。另外,由文献[11]可知,他们还对猫初级视皮层较大范围内的水平-垂直方位光栅刺激敏感区和倾斜方位光栅刺激敏感区的大小及其反应强度进行了定量分析。结果澄清了以往一些电生理研究结果的不同,并为方位倾斜这一心理效应提供了更为可靠的生理学解释。

开窗型内源光学成像和前面提到的利用电压敏感染料(VSD)的染色成像的主要区别在于它们的时间分辨率^[12]。前者的主要缺点在于它有限的时间分辨率,而VSD成像可提供亚毫秒的时间分辨率,具有很好的实时性。因此可知,当研究神经元的时间方面特征时,比如要检测皮层的动力学并完成神经活动的实时显像,内源光学成像技术就不能胜任了。内源信号虽然很慢,但这个特点使它能够得到好的信噪比,而且实现起来比建立于外源探针的方法容易得多。内源成像由于没有使用染料,避免了潜在的光学和药理学方面的影响。而且,因为内源成像是弱侵入的,对同一皮层区的长达多月的慢性成像。

和fMRI相比,开窗型内源光学成像技术的不足之处是这种技术的侵入损伤性更强(皮层需要暴露),并且仅能得到大脑皮层表层的二维图像或很浅的三维图像,但这种方法提供了相对较高的空间分辨率,在目前已达到约 0.1mm 的高空间分辨率和每秒25帧以上的视频速度^[13],具有可连续长时间记录、使用简便、费用较低等特点。这使它很适合皮层区内的组织功能映射,成为在各种脑功能研究中的有力工具。

3 无损型内源光学成像

除了开颅实验外,通过薄的颅骨和通过硬脑膜获得皮层图的工作可以实现无损脑功能内源光学成像。国外已有不开颅就可进行内源信号的记录的报告^[14]。Frostig等人于1990年及Masino等人于1993年成功地进行了这类实验研究,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,所观察的视皮层的“方位柱”与直接剥露皮层成像所得到的结果一样。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,也可将实验对象的颅骨刮薄以利于研究。

目前应用近红外或红外波段作为成像源进行断层成像的主要模式为:“先达断层成像”(first arriving tomography, FAT)及“光子迁移成像”(photon migration imaging, PMI)^[15]。前者是对首先到达检测器而没有经过散射的光子进行断层成像,其缺陷是在给定光脉冲下仅少量光子属先达光子。后者是利用多次散射光子进行成像,虽然装置简单,成本低廉且运行安全,但由于分辨率较低、技术不成熟等缺点而只能作为一种补充模式而不能取代其他成像方式。

为了检查神经活动期间大脑激活区的时空差异,Yoko Hoshi等人用近红外谱同时测量了前额皮层两区域的血氧及血液动力学变化^[16]。被试的是试图解答3道不同的数学题的8个健康的成年人。测试表明,在一个脑区的含氧、脱氧及整体血色素浓度随时间过程而变化,这些脑激活相关区的时间变化可能反映神经活动的过程,因此可以预见,近红外潜在脑激活区的激活顺序成像方面有很好的利用前景。

宾西法尼亚大学生物化学和物理学系的Y. Chen, S. Zhou,等人研制了一种可用于新生儿的大脑成像的光学系统^[17]。这种系统能够揭示出重要的功能响应,尤其是对新生儿的顶骨刺激,并且能够显示出出生不到一个月或刚满月的婴儿的脑顶骨刺激期间血液浓度和血氧的变化。这种装置使用50MHz和52MHz两种不同的频率,分别对两种波长(750nm and 830nm)进行编码,输出信号被解码,因而相位和幅度都可被探测到。它大约需要30s来得到一幅图像,并具有约1cm的空间分辨率和500:1的信噪比,属于非侵入性成像方法。这种系统属于相控阵成像系统,能够被用来监测婴儿的神经系统发展和脑功能紊乱。文献[18]提出一种可对组织进行近红外成像的多通道光学装置。这种装置的原理是利用频域测量方法“预先校准法”。这种方法可以恢复匀质组织的吸收系数(μ_a)和衰减散射系数(μ_s')。

无损的内源光学成像,因其适用于人脑的研究,以后还会大大加强这方面的研究工作。随着光电技术的发展,这种技术的时空分辨率终究会得到大幅度的提高,到那时,这种成像质量和速度正是人们所需要的,它将会成为一种非常具有挑战性的功能成像方法。

4 几点分析

利用内源光学信号的成像技术为研究脑的高级认知功能提供了强有力的工具,由于具有空间的高分辨本领和快速性、可连续长时间记录、费用较低、设备成本不高、使用简便等特点,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,成为很有前景的脑功能光学成像技术。

脑功能内源光学成像的长期目标是发现隐含于人类认知和皮层信息处理等高级脑功能下的原理和所谓的“神经码”。这种光学成像方法可以结合解剖学方法,例如单神经元的生物胞素标注,来阐明神经构筑和功能的联系。为探测皮层动力学,内源光学成像也可结合前面提到的利用电压敏感染料的染色成像方法。

今后将会大力加强无损的人脑成像和光谱方法学和仪器的研究。由于近红外光的高穿透组织的能力,并且一定强度的近红外光对人体组织不会造成伤害,因而基于近红外内源光学信号的层析功能成像或定域谱方法将会大大增强脑功能研究的能力。

值得提出的是,脑的光学成像方法与其它方法有很强的互补性。如果将以上的光学成像方法和传统的神经解剖学及神经生理学技术相结合,并运用单个神经元记录方法,将会使直接观察神经元集合更加容易。另外,在不断改进和完善脑功能成像技术的同时,如果能够注意与其他脑研究手段结合起来是非常重要的,例如在用脑成像技术研究脑的功能区及其相互关系时,采用分子生物学、生理学等多种手段结合的方式对功能区的构造和特点进行细致的研究,将会大大有助于人们对脑功能本质的理解。

参考文献:

- [1] Mayhew JEW, Hu D W, Ying Z, Askew S, Hou Y Q, Berwick J, Coffey P, Brown N. An evaluation of linear model analysis techniques for processing images of micro-circulation activity[J]. *NeuroImage*, 1998, 7(1): 49-71.
- [2] 黄秉宪等. 脑的高级功能与神经网络[M]. 北京: 科学出版社, 2000: 140-145.

(下转 125 页)

- [3] Grinvald A , Lieke E , Frostig RD et al. Functional architecture of cortex revealed by optical imaging of intrinsic signals [J]. Nature , 1986 324-364 .
- [4] Ivo Vanzetta and Amiram Grinvald. Increased cortical oxidative metabolism due to sensory stimulation : implications for functional brain imaging [J]. Science , 1999 , 286 19 .
- [5] Frostig RD , Lieke EE , Ts'o Dan , et al. Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in-vivo high resolution optical imaging of intrinsic signals [A]. Proc Natl Acad Sci. USA , 1990 87 6082-6086 .
- [6] 唐晓加 张为俊 韩亚农 王沛 聂劲松 . 应用于生物组织的光学成像技术及国内可实施技术探讨 [J]. 中国医学物理学杂志 , 2000 , 17 (1) : 17-20 .
- [7] Haglund MM , Ojemann GA & Hochman DW. Optical imaging of epileptiform and functional activity in human cerebral cortex [J]. Nature , 1992 385 668-671 .
- [8] 张鹏 俞洪波 寿天德 . 基于内源信号的脑光学成像系统的研制 [J]. 生物物理学报 , 1999 , 21 (3) 597-604 .
- [9] 俞洪波 寿天德 . 脑光学成像术揭示的猫初级视皮层方位倾向性效应 [J]. 生理学报 , 2000 52 431-434 .
- [10] 俞洪波 , 寿天德 . 用脑光学成像术研究不同空间拓扑位置猫初级视皮层的空间频率反应特性 [J]. 生理学报 , 2000 , 52 (5) : 411-415 .
- [11] 俞洪波 刑大军 寿天德 . 脑内源信号光学成像术 视皮层的方位功能柱的活体显示 [J]. 中国神经科学杂志 , 2000 16 352-359 .
- [12] A. Grinvald D. Shoham A. Shmuel , et al. IN-VIVO OPTICAL IMAGING OF CORTICAL ARCHITECTURE AND DYNAMICS [A] . Technical Report GC-AG/99-6 2001 .
- [13] 唐孝威主编 . 脑功能成像 [M]. 合肥 : 中国科学技术大学出版社 , 1999 126-143 .
- [14] Bonhoeffer T , Grinvald A . . Optical imaging based on intrinsic signals : the methodology [A]. In : Toga AW , Mazziotta . Eds. Brain Mapping : The Methods . San Digo : Academic , 1996 55-97 .
- [15] 曹厚德 . 21 世纪的数字化医学影像技术 [J]. 中华放射学杂志 , 1999 33 (12) .
- [16] Yoko Hoshi , Mamoru Tamura . Near-Infrared Optical Detection of Sequential Brain Activation in the Prefrontal Cortex during Mental Tasks [J]. NeuroImage , 1997 5 (4) .
- [17] Y. Chen , S. Zhou , S. Nioka , B. Chance . A Novel Optical System for Neonatal Brain Imaging [A]. Proceedings of SPIE , 1999 , VOL. 3597-37
- [18] Maria Angela Franceschini , Sergio Frantini , Scott A. Walker , John S. Maier , William W. Mantulin , and Enrico Gratton . Multi-channel optical instrument for near -infrared imaging of tissue [A]. Proc. SPIE , 1995 , 2389 264-272 .

