

跳跃的脑活动火焰:功能神经影像学发展史

张志强

【摘要】 功能神经影像学是目前脑科学领域最受关注的研究工具之一,本文回顾功能神经影像学的发展历程,重点介绍 fMRI 的起源、发展和现状,并展望未来发展方向。

【关键词】 磁共振成像; 脑; 综述

Flickering flames in human brain: history of functional neuroimaging

ZHANG Zhi-qiang

Department of Medical Imaging, Clinical School, Medical College of Nanjing University; Nanjing General Hospital of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China (Email: zhangzq2001@126.com)

【Abstract】 Functional neuroimaging is currently the most favorite tool in the field of brain science. This paper reviewed the history of functional neuroimaging, emphasized the origination, development and current status of fMRI, and explored future direction of development.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Brain; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Outstanding Young Scholars (No. 81422022).

神经影像学是当前生物医学影像学研究中最为广泛深入的领域,根据成像模态可以分为结构性成像和功能成像。前者是以 CT、MRI 等对中枢神经系统结构进行成像的技术;后者是对神经功能进行描绘的成像技术,与结构性成像相比,不仅可以提供更加丰富的信息,从脑活动局域性质到网络性质全面描述神经功能,而且在临床应用方面可以检出功能性疾病和精神病因并评价神经功能,弥补结构性成像的不足,还可以广泛应用于认知神经科学等基础研究领域,成为脑科学研究的主要工具^[1]。

功能神经影像学涵盖的成像技术和指标较结构性影像学更加丰富,功能神经影像学按照原理可以分为 3 种类型:一是直接测量神经电活动或电磁活动,如脑电图(EEG)、事件相关电位(ERP)、视觉诱发电位(VEP)和脑磁图(MEG)等;二是通过测量神经物质代谢以反映脑活动,如 PET 和磁共振波谱

(MRS)等;三是测量间接反映脑活动的血氧代谢,如 PET、SPECT、fMRI 和生物光学成像等,尤以第 3 种技术的临床应用最为广泛,即多模态 MRI 和核素显像。核素显像中 PET 显像通过多种示踪剂对脑组织灌注、葡萄糖和氧代谢、多种神经受体活动进行成像;SPECT 显像测量脑组织灌注。与之相比,多模态 MRI 具有无创性、简便、信息更加丰富等优点,可以测量脑组织灌注[如动脉自旋标记(ASL)、基于 T₂ 的动态磁敏感对比增强灌注成像(DSC-PMI)、基于 T₁ 的动态对比增强 MRI(DCE-MRI)]和代谢(MRS、氧代谢分数、氨基质子转移和铁代谢),并通过反映水分子活动进行扩散加权成像(DWI)。目前,临床应用最广泛的是血氧水平依赖性功能磁共振成像(BOLD-fMRI)。本文以 BOLD-fMRI 为主线,介绍功能神经影像学发展史,归纳功能神经影像学发展规律并对未来进行展望。

一、功能神经影像学发展史

尽管对神经科学相关现象的探索和认识可以追溯至远古,但现代神经影像学技术的历史却较短暂,甚至晚于现代科学整体发展——至 19 世纪,在其他科技发展基础上方出现功能神经影像学的雏形。

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.03.002

基金项目:国家自然科学基金优秀青年科学基金资助项目(项目编号:81422022)

作者单位:210002 南京大学医学院临床学院 解放军南京总医院医学影像科,Email:zhangzq2001@126.com

1. 神经电生理学 在 19 世纪 40 年代德国神经科学家 Emil DuBois-Reymond (1818-1896 年) 发现神经电活动现象的基础上, 德国科学家 Hans Berger (1873-1941 年) 于 20 世纪 20 年代发明头皮脑电图技术, 使无创性检测人脑电活动成为可能。此后, 又相继发明脑磁图技术及基于电刺激和磁刺激的脑刺激系统, 构成现有的神经科学领域庞大的神经电生理学技术阵容。

2. 脑代谢和脑活动核素显像 与神经电生理学相比, 脑代谢和脑活动测量技术在早期阶段发展缓慢。该项技术起源于 19 世纪 60 年代法国 Broca 教授进行的试验, 通过记录受试者进行语言任务时头皮表面温度变化, 进行语言功能区定位, 该方法相当粗糙不准, 但以其命名的脑区——Broca 区一直沿用为语言中枢名称, 并奠定脑代谢和脑活动显像的基础。整个 20 世纪上半叶, 脑代谢研究领域仅有数例基于脑损伤病例的观察: 意大利生理学家 Mosso 记录到颅骨缺损患者进行思维活动时发生脑血流量(CBF) 改变^[1]; 美国医师 Fulton 报告 1 例枕叶皮质(视觉区) 动-静脉畸形患者, 睁眼视物时可闻及颅内血流声, 推测脑活动可以引起脑血流量增加^[1], 上述研究为脑代谢和脑活动显像提供理论基础。直至 20 世纪 50 年代, 美国神经科学家 Kety 团队将核素显像引入脑成像, 发明放射自显像术, 方实现在体脑血流量和脑代谢的定量测量^[1]。至此, 脑代谢和脑活动显像技术突飞猛进。1973 年, 英国电气工程师 Hounsfield 发明 CT 技术, 是现代临床医学发展史上的里程碑事件。20 世纪 70 年代, CT 与核素显像相结合, 产生 PET 和 SPECT 显像, 以实现三维(相对) 高空间定位脑活动^[1]。PET 通过结合不同放射性示踪剂进行显像, 可以进行中枢神经系统代谢成像、灌注成像和神经受体成像等^[2-4], 目前主要侧重肢体肿瘤性病变的显像^[5], 而在中枢神经系统的作用多已被 fMRI 替代。

3. BOLD-fMRI 早在 20 世纪 30 年代即已发现磁共振现象, 1946 年采用视频激励方式成功进行磁共振实验; 在 CT 和射频编码成像基础上, 于 1973 年出现 MRI 系统, 可以测量不同特征的生物组织信号, 不仅可以超高分辨力地应用于结构性成像, 还可以通过不同序列进行功能成像, 即 fMRI^[1]。MRI 是唯一横跨诺贝尔物理学奖(1944 和 1952 年)、化学奖(1991 和 2002 年)、生理学或医学奖(2003 年) 的伟大技术。广义的 fMRI 包括 BOLD-fMRI、MRS、灌

注成像(PWI)、DWI 和扩散张量成像(DTI); 狭义的 fMRI 特指 BOLD-fMRI。该项技术于 1990 年起源于美国 Bell 实验室, 1990 年日本学者 Ogawa 等^[6]发现, 不同二氧化碳(CO₂) 浓度下大鼠视觉皮质 MRI 信号不同。1992 年麻省总医院 Kwong 和 Belliveau^[7]实现 fMRI 的人脑测图(Human Brain Mapping)。同年 Ogawa 等^[8]引入血氧水平依赖性(BOLD) 理论, 用以解释其 1990 年的实验现象, 从而明确 fMRI 的理论基础。血氧水平依赖性理论于 1986 年由华盛顿大学医学院神经科学和放射学学家 Raichle 教授及其学生 Fox^[9]以 PET 显像研究为基础而提出: 特定脑区(如运动中枢、语言中枢) 活动(如动手、说话) 时, 其支配的脑区脑血流量、耗氧量和葡萄糖代谢率均增加, 但增加速度不匹配, 导致该脑区局部信号改变。因此, 通过睁眼/闭眼, 观看词语/睁眼, 朗读词语/观看词语等不同组合可以在体观察人脑对各种任务(包括低级运动感觉和高级认知) 的反应。与 PET 显像相比, BOLD-fMRI 具有以下优势: 时间分辨力为毫秒至秒, 可以对脑活动进行包含时间信息的四维成像, 此外, fMRI 结合 MRI 的空间分辨力更高, 最主要的是, 该项技术简便、费用较低、无放射学损害、可重复性佳。与神经电生理学依靠的算法重建空间信息相比, BOLD-fMRI 可以实现真正的三维数据采集, 空间信息更准确、更丰富。BOLD-fMRI 已经引起医学和神经科学领域的巨大反响: 临床方面, 该项技术出现后迅速用于重要脑区的定位, 以指导神经外科手术方案的制定, 如中枢神经系统肿瘤切除术、癫痫外科手术等^[10]。此外, 该项技术还可用于常规结构性 MRI 呈阴性脑病如帕金森病、阿尔茨海默病和癫痫等功能异常性疾病的检测^[11-13]; 该项技术尤其促进精神病的研究, 可以敏感地检测出精神分裂症、抑郁症、孤独症等异常脑活动的影像学特征^[14-16]; 并由此衍生出精神放射学的亚学科雏形。BOLD-fMRI 对基础神经科学发展的推动作用更加显著: 为神经生物学、认知神经科学和心理学的进步提供前所未有的利器, 可以直观评价神经、认知和心理活动的脑反应^[17]; 并在此项技术的基础上, 提出“脑默认模式(brain default model)”、“脑网络”等重要概念^[18-19]; 甚至与社会科学相结合拓展出神经经济学和神经社会学等领域^[20-21]。此外, 基于该项技术的数据处理与分析, 也带动图像信号处理等工科相关学科的发展。初期的 fMRI 研究采用早期 PET 研究的认知对比任务刺激脑激活

范式、较长时间(数十秒)连续任务刺激范式、不同组块交替任务相关设计范式。由于fMRI具有较高的时间分辨力,1997年Dale和Buckner^[1]提出事件相关设计范式,可以更自由、更灵敏地对瞬时(毫秒至秒)任务刺激引起的脑活动进行评价。任务相关设计范式仍是fMRI研究的基础技术,可以直接把血氧水平依赖性活动与特定的认知任务相联系。1995年,Biswal等^[22]尝试采用交叉相关方法对一组无任务的fMRI数据进行分析,发现静息态下以单侧感觉运动区为兴趣区(ROI),可以描绘出对侧脑区,且其范式与任务刺激范式结果相一致。该项研究开创静息态fMRI(rs-fMRI)的研究时代。静息态fMRI简便,无需专门刺激设备,也无需受试者执行任务,便于临床应用;分析方法丰富,多种数据驱动的分析技术层出不穷,评价指标丰富,如相关分析、偏相关分析和独立成分分析用以反映无向功能连接^[23],Granger因果分析的有向功能连接^[24],低频振幅(ALFF)和局域一致性(ReHo)用以反映脑活动局域性质^[25-26]。静息态fMRI使临床医师重新认识静息态脑活动的生理学机制、意义和应用价值。目前认为,fMRI测量的静息态脑活动是自发性低频振荡活动,可以反映各脑区间长距离的活动协调,是进行功能连接网络构建的物理学基础;从生理学角度反映脑生理活动消耗的“暗能量”;是脑默认模式理论的基础,即内在脑活动与外在注意力参与的任务执行活动呈互相拮抗关系;脑默认网络(DMN)内部在功能连接上呈正相关,而与外在注意力参与的任务脑区呈负相关^[18]。进一步研究显示,静息态脑活动至少可以分为7个内部保持正相关的网络系统(感觉-运动、听觉、视觉、中央执行、核心、注意力、脑默认网络),而不同脑网络之间存在不同的相位差,甚至同一脑网络(如脑默认网络)内也因相位差而分为不同亚网络^[19]。此后,脑网络和功能连接研究逐渐发展成为重要的脑科学分支,将图论分析等复杂网络分析技术引入脑成像形成连接组学(connectome),从而有更丰富的网络指标反映各脑区之间连接的性质,如局部性质(如节点度、中介度等)和全局性质(如小世界性质)。近年来,模块研究的发展和“富人俱乐部(rich-club)”现象的发现,进一步推动脑网络研究的深入^[27]。

三、功能神经影像学发展特点及方向

1. 发展特点 功能神经影像学的发展得益于多学科的共同进步,主要包括:(1)以科学和临床问题

为导向的应用学科,如基础神经科学、认知心理学、临床神经病学、精神病学和放射学等。(2)有技术支撑的学科,如信息学、物理学和数学等,主要是方法学的进步。因此,功能神经影像学在模式上也体现出多学科交叉的特点。不仅在各相关学科开展积极的功能神经影像学工作,而且出现专业的神经影像学学科,如人脑测图组织(Organization for Human Brain Mapping)等。功能神经影像学对当前的脑科学(中国脑计划“一体两翼”模式)研究意义重大^[28],一方面,功能神经影像学为脑科学研究提供有力的检测工具;另一方面,功能神经影像学是脑科学研究的重要对象。目前,人脑测图组织大致分为3种模式:一是在传统神经科学或心理学研究机构下开展,这些机构以基础研究为主;二是在生物医学工程等信息学基础上建立实验室,上述两种研究机构在工作开展中均具有多学科和多模态联合的特点,除拥有多种神经影像学设备外,还具有各相关学科人员,研究实力较强;三是以医院为主体开展研究,有神经科、精神科和放射科医师参与,作为临床研究项目的分支,多以临床研究为主,也有相当部分与其他机构联合研究。国际上的功能影像学研究以前两种模式为主;而我国由于初期专业成像设备昂贵,较多的研究以医院为主体进行,近年来随着研究水平的提高,逐渐向前两种模式转变。

2. 存在问题及发展方向 功能神经影像学尤其是fMRI甫一出现,即引起众多学科的青睐;近30年来,fMRI显著促进脑科学相关领域的发展,但是在临床诊断转化应用方面,尚有较长的路要走,主要是在个体分析的关键技术方面尚存不足,可能与以下几方面有关:首先,血氧水平依赖性是非定量的综合测量指标;其次,基于梯度回波序列(GRE)-回波平面成像(EPI)信号的特异性和稳定性;最后,可能与fMRI参数优化和统计分析方法有关,均限制其作为有效临床诊断技术的可推广性^[29]。针对上述问题,fMRI研究应从以下几方面进行突破:首先,从不同层面的多模态影像学联合技术(从fMRI不同指标、不同MRI技术、不同影像学模态到影像遗传学),对血氧水平依赖性信号的定量生理学本质进行探索^[30];其次,利用信息学的发展,在建立多中心大数据库的基础上,评价fMRI指标的特异性和稳定性;最后,开发新的fMRI技术指标,引入人工智能和模式识别等方法,提高临床个体分析的实用性。

综上所述,功能神经影像学是重要的神经影像

学技术,极大地促进脑科学相关学科的发展,相关交叉多学科的发展又共同推动神经影像学的进步。

参 考 文 献

- [1] Dale AM, Buckner RL. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI[J]. *Hum Brain Mapp*, 1997, 5:329-340.
- [2] Finnema S, Detyniecki K, Chen MK, Dias M, Wang Q, Lin SF, Nabulsi N, Huang Y, Spencer D, Carson R. Reduced SV2A binding in the seizure onset zone in temporal lobe epilepsy patients: a PET study with ¹¹C-UCB-J[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58 (Suppl 1):632.
- [3] Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Schmid - Tannwald C, Todica A, Eigenbrod S, Niyazi M, Tonn JC, Bartenstein P, Kreth FW. Prognostic significance of dynamic ¹⁸F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56:9-15.
- [4] McGinnity CJ, Riaño Barros DA, Rosso L, Veronese M, Rizzo G, Bertoldo A, Hinz R, Turkheimer FE, Koeppe MJ, Hammers A. Test-retest reproducibility of quantitative binding measures of [¹¹C] Ro15 - 4513, a PET ligand for GABA_A receptors containing alpha5 subunits[J]. *Neuroimage*, 2017, 152:270-282.
- [5] Afshar - Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, Benesova M, Eder M, Neels OC, Eisenhut M, Kübler W, Holland - Letz T, Giesel FL. The theranostic PSMA ligand PSMA - 617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: biodistribution in humans, radiation dosimetry, and first evaluation of tumor lesions[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56:1697-1705.
- [6] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation [J]. *Proc Nati Acad Sci USA*, 1990, 87:9868-9872.
- [7] Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89:5675-5679.
- [8] Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging[J]. *Proc Nati Acad Sci USA*, 1992, 89:5951-5955.
- [9] Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects [J]. *Proc Nati Acad Sci USA*, 1986, 83:1140-1144.
- [10] Stippich C. Clinical functional MRI: presurgical functional neuroimaging[M]. New York: Springer, 2015: 1-12.
- [11] Li HJ, Hou XH, Liu HH, Yue CL, He Y, Zuo XN. Toward systems neuroscience in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta - analysis of 75 fMRI studies [J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36:1217-1232.
- [12] Poston KL, YorkWilliams S, Zhang K, Cai W, Everling D, Tayim FM, Llanes S, Menon V. Compensatory neural mechanisms in cognitively unimpaired Parkinson disease [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79:448-463.
- [13] Szaflarski JP, Gloss D, Binder JR, Gaillard WD, Golby AJ, Holland SK, Ojemann J, Spencer DC, Swanson SJ, French JA. Practice guideline summary: use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2017, 88: 395-402.
- [14] Nagels A, Cabanis M, Oppel A, Kirner - Veselinovic A, Schales C, Kircher T. S - ketamine - induced NMDA receptor blockade during natural speech production and its implications for formal thought disorder in schizophrenia: a pharmaco - fMRI study[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017.[Epub ahead of print]
- [15] Oathes DJ, Patenaude B, Schatzberg AF, Etkin A. Neurobiological signatures of anxiety and depression in resting-state functional magnetic resonance imaging [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77:385-393.
- [16] Ecker C, Bookheimer SY, Murphy DG. Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14:1121-1134.
- [17] Zhou XL, Gao DG. Cognitive neuroscience: the biology of the mind[M]. Beijing: China Light Industry Press, 2011: 127-138. [周晓林, 高定国. 认知神经科学: 关于心智的生物学[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2011: 127-138.]
- [18] Raichle ME. The brain's dark energy[J]. *Sci Am*, 2010, 302:44-49.
- [19] Zhang D, Raichle ME. Disease and the brain's dark energy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6:15.
- [20] Zak PJ. Neuroeconomics[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2004, 359:1737-1748.
- [21] Franks DD. Emotions and neurosociology: handbook of the sociology of emotions [M]. New York: Springer Netherlands, 2014: 267-281.
- [22] Biswal B, Zerrin Yetkin F, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI[J]. *Magn Reson Med*, 1995, 34:537-541.
- [23] Zhang Z, Liao W, Chen H, Mantini D, Ding JR, Xu Q, Wang Z, Yuan C, Chen G, Jiao Q. Altered functional-structural coupling of large-scale brain networks in idiopathic generalized epilepsy [J]. *Brain*, 2011, 134:2912-2928.
- [24] Jiao Q, Lu G, Zhang Z, Zhong Y, Wang Z, Guo Y, Li K, Ding M, Liu Y. Granger causal influence predicts BOLD activity levels in the default mode network[J]. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32:154-161.
- [25] Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y, Tian L. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. *Neuroimage*, 2004, 22:394-400.
- [26] Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ, Liang M, Tian LX, Jiang TZ, Wang YF. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J]. *Brain Dev*, 2007, 29:83-91.
- [27] Bullmore ET, Bassett DS. Brain graphs: graphical models of the human brain connectome[J]. *Ann Rev Clin Psychol*, 2011, 7: 113-140.
- [28] Shen Z. Development of brain function theory and the frontier brain projects[J]. *Sci Bull*, 2017, 62:3429-3439.
- [29] Poldrack RA, Farah MJ. Progress and challenges in probing the human brain[J]. *Nature*, 2015, 526:371-379.
- [30] Lu GM, Zhang ZQ. Improve the research and application of multi-modal brain imaging techniques[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93:801-802.[卢光明, 张志强. 推进多模态脑成像技术的研究与应用[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93:801-802.]

(收稿日期:2018-02-11)