

人脑功能的磁共振成像¹⁾

肖立志 李丽云

(中国科学院武汉物理研究所波谱与原子分子物理国家重点实验室, 武汉 430071)

摘要 介绍了人脑功能磁共振成像的原理和有关实验技术, 评述了已经取得的结果, 提出了有待研究的问题和建议。

关键词 磁共振成像, 梯度回波, 磁化率, 脑功能

Abstract The principle and experimental methodology of functional magnetic resonance imaging (MRI) for human brain are discussed in detail. The status of the present research and obtained results in functional MRI are reviewed. Problems needed to solve at present and suggestions about the further development of this field are related.

Key words Magnetic resonance imaging, gradient echo, magnetic susceptibility, human brain function

利用高场磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 研究脑功能, 最早见于 AT&T Bell 实验室 Seiji Ogawa 等人发表的论文^[1]。他们的工作是 1988 年完成的。以此为开端, 在不到五年的时间里, 美国麻省总医院的 M. S. Cohen 博士就充满信心地说: 有理由相信, MRI 将发展成为思维阅读器^[2]。

美国政府把本世纪 90 年代确定为“脑的十年”, 国际脑研究组织也要求其成员机构积极参与, 以使“脑的十年”成为全世界加强神经科学研究的行动^[3]。这预示着 90 年代脑科学可能会取得重大突破。脑的功能及其发生机制无疑是脑科学中最重要的课题, 因此功能性 MRI 的提出和研究必然会受到广泛重视。

1 基本原理

Ogawa 的早期实验是检测血液中带氧作用对小白鼠脑部磁共振成像的影响。处于麻醉状态的白鼠, 当它呼吸 100% 氧气时, 用梯度回波法得到的头部冠面磁共振像只具有解剖学意

义上的结构特征, 图像对比度较差; 但当它呼吸 20% 氧气时, 同一位置的图像发生明显变化, 对比度大大增强, 一些黑色线条勾勒出脑组织的各种边界, 与光学显微镜相对应, 这些突出的线条正是血管所处的位置。而且, 随着吸呼的气体中含氧量从 50% 逐步变化到 20%, 图像的对对比度也出现相应的渐变。

为了弄清这种机制, 把管装的带氧血与脱氧血各自放在盐水槽中, 分别用自旋回波和梯度回波方法进行成像。实验表明, 当试管轴向垂直于主磁场时, 带氧血与脱氧血的自旋回波成像相同, 而梯度回波成像则有较大差异, 脱氧血的信号范围明显增大。当试管轴向平行于主磁场时, 这种差异消失, 所有的像都一样。这种现象归结为血液中顺磁性的脱氧血红蛋白与逆磁性的带氧血红蛋白磁化率的差异。两种磁化率不同的介质, 边界上会出现磁场的均匀性。自旋回波成像, 由于用 180° 脉冲重聚横向磁化矢量, 看不到这种不均匀性, 所以图像相同; 而

1) 1994 年 4 月 11 日收到。

梯度回波成像, 通过反转梯度重聚横向磁化矢量, 产生回波, 对局部磁场的非均匀性相当灵敏。进一步的分析表明^[4,5], 脱氧血中, 红细胞内外产生一定的磁场不均匀性, 使血液的横向弛豫时间 T_2 减短。在 360 MHz 谱仪上, 测得脱氧血中质子的 T_2 是 4 ms, 而带氧血则是 50 ms。脱氧血的平均磁化率与周围组织有明显差别, 因此场的变化可以延伸到血管边界以外。距血管中心 r 处 ($r \geq a$, a 为血管内径), 场的变化可以表示成

$$\omega_1/\omega_0 = 2\pi\Delta\chi(a/r)^2(2\cos^2\theta - 1),$$

式中 ω_0 是远离血管处的软组织中质子的共振频率, ω_1 是血管内质子的共振频率, θ 是矢径 r 与主磁场的夹角, $\Delta\chi$ 为血管与周围软组织磁化率的差异, 它与血液脱氧程度成正比。若脱氧程度是 50%, 则 $\Delta\chi$ 为 0.05×10^{-6} , $r = 2a$ 处 ω_1/ω_0 大约是 ± 0.08 ppm。在梯度回波成像中, 回波时间 TE 期间, 这个额外场将使信号产生 $\omega_1 \cdot TE$ 的相位差, 从而直接影响成像的信号强度。因此, $\Delta\chi$ 起到了图像对比剂的作用, 或者说血液脱氧程度能够产生灵敏的图像对比度。与血液脱氧程度(或带氧程度)有关的脑部活动都可以由此而得以观测, 这正是迄今利用 MRI 研究脑功能的基本出发点。

2 实验方法

成像数据的采集包括产生回波和空间定位两个基本过程。空间定位是通过施加梯度场, 对空间坐标进行相应的编码来完成的。产生回波的最常用方法是自旋回波法和梯度回波法。前者用 180° 脉冲重聚横向磁化矢量, 对磁场局部非均匀性不灵敏; 后者通过梯度反转使横向磁化矢量重聚, 产生回波, 如图 1 所示。其特点

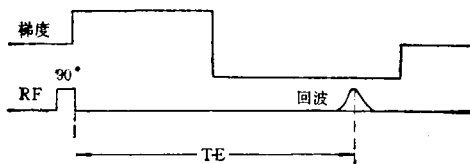


图 1 梯度回波的产生

是只有正向梯度引起的散相才能被反转梯度重聚, 因此磁场的局部非均匀性影响将被保留下来, 磁化率能够起对比剂作用。

梯度回波 MRI 的基本脉冲序列如图 2 所示。发射通道发射的 90° 形状脉冲结合选片梯

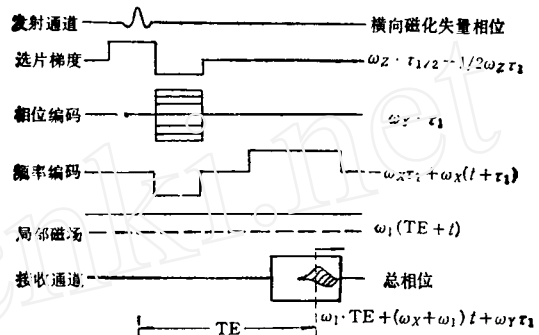


图 2 梯度回波成像基本脉冲序列

度完成对所选层段磁化矢量的激发。假设形状脉冲的带宽为 SB , 选片梯度的大小为 g_s , 则最小选层厚度为

$$\Delta Z = SB/\gamma g_s,$$

式中 γ 为质子的旋磁比(对 ^1H 成像时)。XY 平面的数字分辨率由 X 及 Y 方向的成像区域 (FOV)、回波采样点数 N_x 以及相位编码次数 N_y 决定, 大小为

$$\Delta X * \Delta Y = \text{FOV}_x/N_x * \text{FOV}_y/N_y,$$

而数据采集总时间则是

$$\text{TA} = n * N_y * \text{TR},$$

式中 TR 是重复时间, n 是累加次数。可见, 获得较高的图像分辨率需要更长的数据采集时间。

若考虑体元内局部磁场 ω_1 对图像的影响, 如图 2 右边所示, ω_1 将使体元回波信号产生大小为 $\omega_1 \cdot (TE + t)$ 的相移, TE 越长, 相移越大。固定 TE 值, 则 ω_1 越高, 相移越明显, 从而对成像信号强度影响越大。可见, ω_1 具有对比剂的作用。功能性 MRI 正是通过固定一个比较长的回波时间 TE, 观测人脑在活动 and 休息状态下体元局部场 ω_1 的差异来识别人脑的功能区。

一般认为, 脑的反应速度是数十个毫秒, 因

此正确地反映人脑的瞬时信息需要成像具有足够高的时间分辨率。EPI (echo-planar imaging) 能够满足这种要求^[6]。它以一次激发,产生多个回波,完成整幅图像数据的采集,其取数总时间最短可达 30ms。相应地, EPI 的信号采集方式、梯度设置方式以及数据处理方式等,与常规方法都完全不同,因而需要建立新的硬件系统。

脑功能 MRI 提出之初大多是用 EPI 方法进行实验。但是,由于这种方法对仪器硬件及处理过程的特殊要求不易实现,研究者不多。近两年来,许多研究者用常规医疗诊断 MRI 仪器和方法同样得到了功能性 MRI,使该领域的研究迅猛发展。

实际上,利用图 2 所示的基本梯度回波成像脉冲序列,也可以进行快速成像。将 90° 激发脉冲改为小角度激发脉冲,重复时间可以设置很短,数据采集能够在数秒甚至数百毫秒之内完成,这就是所谓的 FLASH 方法 (fast low angle shot)。例如,射频激发用扳倒角为 20° 的形状脉冲,TR 可设置为 100ms,对 256×128 这样的像素矩阵,一次采集所需要的总时间仅为 $TA = TR \cdot Ny = 12.8s$,能够捕获到速度较慢变化过程的信息。

利用选择性化学位移梯度回波成像 (CSI) 与定位磁共振波谱 (MRS) 相结合的方法,还可以探测到在视觉刺激、运动感知及病变前后大脑皮层新陈代谢产物的变化,从而为揭示大脑代谢机制及疾病临床诊断提供更加有力的工具。

3 研究现状

迄今,人脑功能磁共振成像研究工作主要集中于以下几个方面。

3.1 宏观图像显示的研究

通过 MRI 及 MRS 可以定性地观测到一定刺激下(如视觉刺激、运动感知、认知活动等)大脑皮层活动的区域以及新陈代谢产物的变化。结果表明,功能性 MRI 与正电子湮灭成

像 (PET) 具有很好的可比性,而 MRI 的空间分辨率则比 PET 好两个数量级^[7]。

3.2 图像显示方法的研究

目前常用的功能性 MRI 图像显示方法有“差图法”、“ t 检验法”以及“信号强度-时间”曲线法^[8,9]。“差图法”以不刺激状态的成像为背景,用刺激活动状态的像减掉背景像,突出两者的差异。这种方法简单可行,但也容易产生伪影。“ t 检验法”是做一系列活动——休息、活动、休息、活动……的像,然后构造 t 统计量,设定一个阈值, t 量大于该阈值的像元被赋予全亮。图像中的像素逐个检验。当成像次数较少时, t 检验之前还需进行中值滤波处理。“强度- t 曲线法”以“差图法”为基础,从图像上确定目的区 (ROI),计算出刺激活动前后目的区信号强度的变化,以其为纵坐标,以时间 t 为横坐标,得到如图 3 所示曲线。因此,可以直观地看出活动状态与休息状态信号的差异及其变化规律。

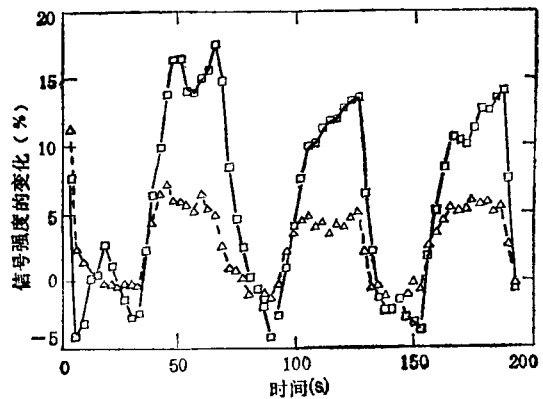


图 3 信号强度变化-时间曲线法

3.3 成像质量与参数的关系

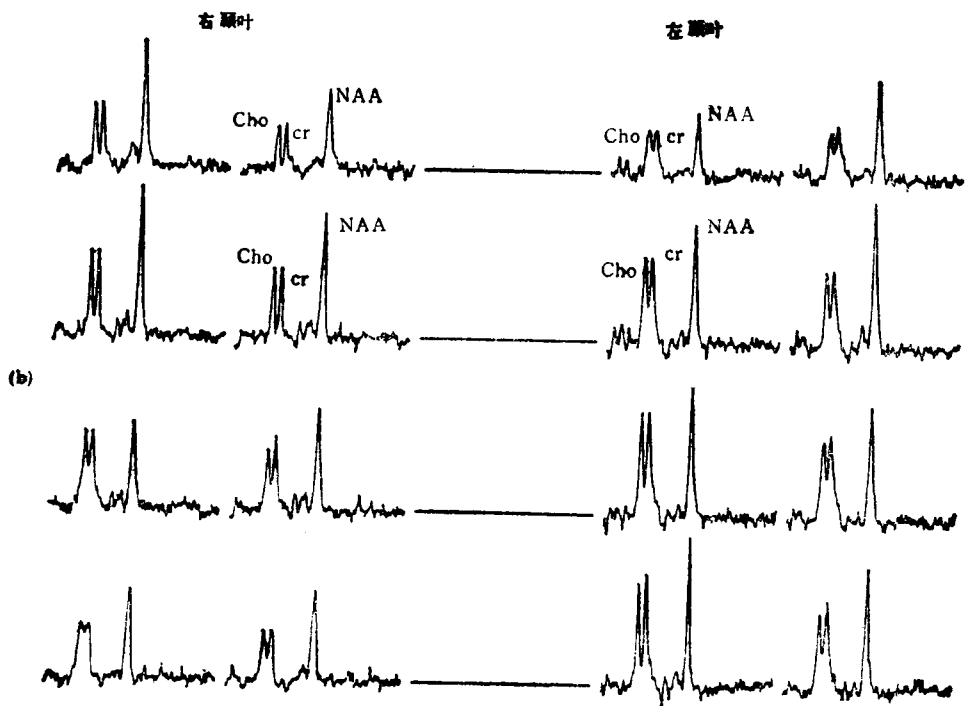
考察 MRI 参数本身对成像质量的影响,例如体元大小、回波时间长短、磁场强度等参数与功能成像信号强度的关系^[10-12]。实验表明,体元为 $2mm^3$ 左右能得到最大的对比度,回波时间取 40ms 较好,在 1.5T 的磁场下,大脑活动与休息状态的信号强度差为 $6 \pm 0.5\%$,而对 4T 磁场,两者之差高达 $20 \pm 3\%$ (见图 3)。由于梯度回波对局部磁场非均匀性十分灵敏,因此

对匀场要求很高,一般要达 0.1—0.2ppm (用表面线圈).

3.4 脑成像在疾病诊断中的应用

可用来观测大脑疾病的存在区域、病变程度及治疗效果等有关的病理生理变化^[13-16]. 已经证实,脑肿瘤、中风、癫痫、老年性痴呆等疾病甚至在患病初期也能在功能性 MRI 上得到观测. 采用多体元化学位移成像结合定位波谱研

究颞叶癫痫病灶区发现: 海马的癫痫引发区其质子核磁共振谱出现异常, N-乙酰天门冬氨酸 (NAA) 峰强度降低, 胆碱 (Cho) (或者包括磷酸胆碱 (Pcho)) 信号强度增大或不变 (即 NAA/Cho 值在癫痫引发区减小), 且伴着乳酸盐信号增大. 肌酸 (Cr) [该峰也包括了磷酸肌酸 (PCr)] 信号无明显变化, 如图 4 所示. 这种多体元化学位移成像允许同时对病灶区和对



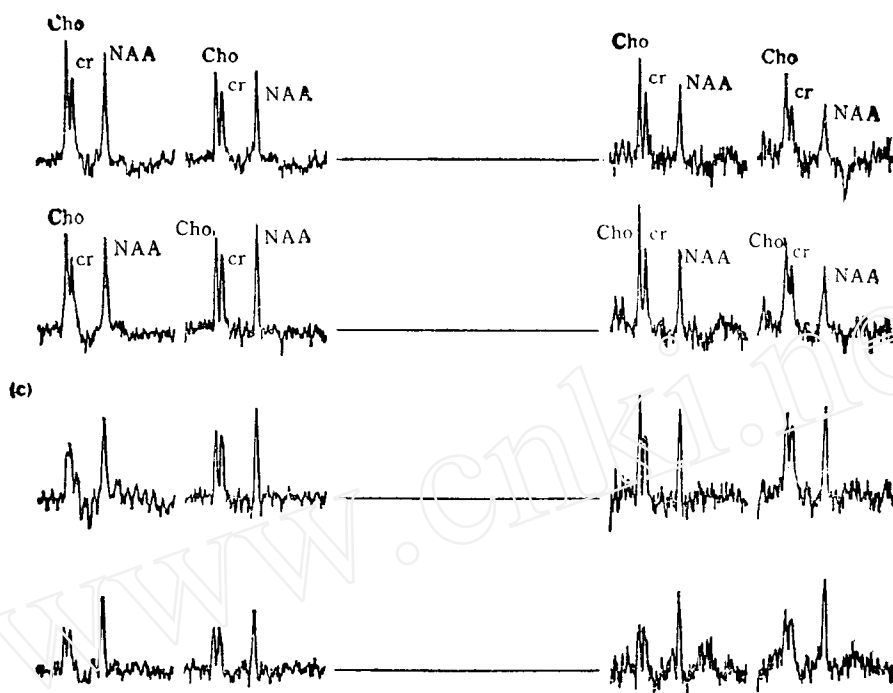


图4 多体元化学位移成像与定域波谱相结合研究颞叶癫痫病灶区

- (a) 双侧颞叶 2×4 矩阵取数体元;
- (b) 各体元对应的核磁共振波谱(无病变);
- (c) 各体元对应的核磁共振波谱(有病变)

侧正常部位进行采样,因此可以进一步用对比方法增加两者的差别。对25位患不同程度单侧或双侧癫痫病人进行的测试表明,它与脑电图(EEG)方法有极好的可比性,而定位则更准确可靠。

4 问题与前景

已有的结果表明,功能性MRI为人类了解自身和认识大脑提供了一种可能性,并且具有巨大的发展潜力和广阔的应用前景。MRI以其无辐射损伤,无试剂侵入,可检测多种核素(如 ^1H , ^{19}F , ^{31}P , ^{23}Na , ^{13}C 等),多对比剂(自旋密度、纵向弛豫时间、横向弛豫时间、磁化率、流体流动速度、自扩散等),快速扫描(数十毫秒),高空间分辨率(微米级),化学位移可选择性(可以对人脑组织中的水、糖、脂肪等分别进行选择成像),以及微区定域波谱定性和定量分析等多重优越性而受到重视和欢迎。

但是,功能性MRI的研究和应用才刚刚开始。人脑,特别是人的思维等高级智力活动,是十分复杂的问题。以磁化率为对比剂的功能性MRI为脑科学研究提供了新的视野,让我们看到了一线希望,但离脑科学的实际目标仍然十分遥远。要做的事情很多。首先是脑功能的描述。什么是脑功能?它具有什么样的结构、物质基础和表现形式?只有通过对这些问题的回答才能正确地理解MRI所“看到”的脑功能,并继而揭示这些功能发生的内在机制。其次是磁化率或血液脱氧程度究竟已经反映和能够反映大脑的哪些功能,以及在多大程度上反映了这些功能?人脑功能多种多样,只用一个血液脱氧程度恐怕是不够的。最后,血液脱氧程度与图像信号强度之间确切的定量关系是什么?实际上,MRI信号强度与许多因素有关,例如血管的大小、位置、血液流量、流速、化学成分等等都会有影响。这些问题的深入研究是十分必要的,也将会是很有成效的。开发新

的定量对比机制,探讨各种对比剂与脑功能及其发生机理的关系, MRI 与 MRS 相结合给出各体元的定域波谱特征,以了解脑活动期间各区域神经递质的变化规律等,都是值得注意的方向。

总之,功能性 MRI 的提出和研究向许多学科的科学家提出了要研究的问题,并为他们提供了十分广阔的发展天地。脑科学的突破依赖于新的研究手段。有了功能性 MRI 及其他一些无损伤脑成像术,脑的奥秘已经不再是可望不可及了。

后记 本文写作过程中得知,美国威斯康星医学院利用功能性 MRI 已经拍摄到数千张人脑工作时的实况图像,从而可以使科学家得到详细的大脑工作“电影”,并计划 1994 年内拍摄视觉中枢工作过程。(见《人民日报》1994 年 2 月 24 日第 7 版《美拟拍摄人脑工作过程》,及《科技日报》1994 年 3 月 4 日《美科学家可能今年拍摄人脑工作过程》)

致谢 感谢唐孝威院士、叶朝辉研究员、杜有如研究员的鼓励、指导和帮助。

参 考 文 献

- [1] S. Ogawa et al., *Magn. Reson. Med.*, **14**(1990), 68.
- [2] J. Alper, *Science*, **261**(1993),556.
- [3] [美] 国家神经和交谈疾病及中风顾问委员会编,王书荣、魏舜仪译,脑的十年——由科学研究求答案,科学出版社,(1992), ii.
- [4] S. Ogawa and T. Lee, *Magn. Reson. Med.*, **16**(1990),9.
- [5] J. Billiveau et al., *Magn. Reson. Med.*, **14**(1990), 538.
- [6] M. Stehling, R. Turner and P. Mansfield. *Science*, **254**(1991),43.
- [7] K. Kwong et al., *Neurobiology*, **8**(1992), 5675.
- [8] L. Schad et al., *Magn. Reson. Imag.*, **12**(1994), 9.
- [9] L. Schad et al., *Magn. Reson. Imag.*, **11**(1993), 461.
- [10] R. Constable et al., *Magn. Reson. Imag.*, **11**(1993),451.
- [11] R. Turner et al., *Magn. Reson. Med.*, **29**(1993), 277.
- [12] J. Frahm et al., *Magn. Reson. Med.*, **29**(1993), 139.
- [13] M. Quast et al., *Magn. Reson. Imag.*, **11**(1993) 465.
- [14] L. Wahlund et al., *Magn. Reson. Imag.*, **11**(1993), 169.
- [15] F. Wehrli, *Physics Today*, **45-6**(1992), 34.
- [16] T. C. Ng et al., *Radiology*, in press.

欢迎订阅《物理》

《物理》是中国物理学会主办的物理学方面的综合性学术期刊。其宗旨是深入浅出地介绍现代物理学及其交叉学科、前沿领域的新知识、新进展和新动态,介绍有应用开发前景的物理学研究最新成果和物理学方面的高新技术,介绍物理学史、物理学家和国内外学术会议动态等。读者对象包括物理学及其交叉学科的科研和教学人员,高新技术应用开发人员,科研管理人员以及物理专业的大学生和研究生等。

《物理》荣获 1992 年中国科学院优秀期刊奖。它在按引文数列出的 100 名中文核心期刊中名列第 18 位,这在物理类和通报类期刊中皆名列第二。又据 1991 年 3 月 6 日中国新闻出版报头版头条报道,全国

有 15 个自然科学期刊受到世界六大检索系统中的四个以上所检索,《物理》是其中之一。

《物理》为月刊,全年订价 36 元。科学出版社出版,国内外公开发售。国内邮发代号为 2-805,国外邮发代号为 M51。欢迎各科研单位、学校、省市物理学会和高新技术领域的广大科技工作者及时到当地邮局订阅。

逾期漏订的读者可与本刊编辑部联系。地址:北京 603 信箱《物理》编辑部。邮政编码:100080。电话:2553154。

(本刊编辑部)