

NIRSIを用いたfMRI信号のシミュレーション

精山 明敏^{1,2} 関 淳二³ 田邊 宏樹¹ 佐瀬 一郎¹
高槻 玲¹ 江田 英雄¹ 宮内 哲¹ 柳田 敏雄^{1,2}

要 旨：機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) および近赤外光イメージング法 (NIRSI) は、いずれも局所的な脳活動の変化に伴う血行動態の変化を検出する技術として知られている。本研究では、脳賦活時の血行動態の変化をこの2つの装置を用いて同時測定し、NIRSIによって得られたデータを用いてfMRI信号のシミュレーションを行うことによって、それぞれの装置により得られる信号変化の生理学的意味付けを検討した。(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 69-74)

Key words: near-infrared spectroscopic imaging (NIRSI), functional magnetic resonance imaging (fMRI), hemodynamic response, blood oxygenation-level dependent (BOLD) MR signal

序 言

1990年代になり、陽電子放射断層撮影装置 (PET)、機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI)、さらには脳磁界計測装置 (MEG) などがヒト脳機能計測装置として実用化された。これらの装置はヒト脳機能を統合的に研究するうえで、また、それまでに動物実験やヒトにおける心理物理的実験、さらには局所的脳損傷患者により得られたデータをもとに構築されてきた心理学的・認知科学的理論を検証し発展させるうえで、必要かつ不可欠な手段となった。現行の非侵襲脳機能計測装置は、計測されるパラメータの違いから、1) 1次信号検出型装置：脳の電気的活動を反映した信号変化を検出するMEGや脳波計測装置 (EEG)、2) 2次信号検出型装置：脳の基質であるグルコースや酸素などの代謝変化を測定することができるPET、さらに、3) 3次信号検出型装置：脳活動の変化に伴って生じる局所的な血流や血液量 (血行動態) の変化を反映するfMRI等の3つのタイプに区分できる。

われわれはこれまでに、局所的な脳活動の変化に伴う酸素化ヘモグロビン量 (oxy-Hb)、脱酸素化ヘモグ

ロピン量 (deoxy-Hb)、および総ヘモグロビン量 (total-Hb) : [oxy-Hb]と[deoxy-Hb]の和で与えられる) の変化をモニターし、脳の活動状態を二次的に可視化することのできるnear-infrared spectroscopic imaging (NIRSI) 装置の開発とヒト脳機能計測への応用を進めてきた。

NIRS imaging装置の信号変化に寄与するパラメータは、fMRIで検出される信号変化 (基本的には常磁性のdeoxy-Hb量の変化を反映した組織中の水プロトンの磁性変化) と類似している。ハードのコンパクトさ (小型の冷蔵庫程度) や時間分解能 (NIRSI (数十ミリ秒) vs. fMRI (100ミリ秒~数秒)) ではNIRSIが優れているが、一方、空間分解能 (NIRSI (約3cm) vs. 汎用1.5T MRI (>3mm)) や脳の三次元構造に機能画像を重ねることのできる点ではfMRIが優れている。これらのことから、NIRSIとfMRIとの協働性がしばしば問われてきた。

われわれは、ヒトの脳賦活時の血行動態の変化を、fMRIとNIRSIの同時測定により計測し、NIRSIによって得られたデータを用いてfMRI信号のシミュレーションを行うことによって、それぞれの装置により得られる信号変化の生理学的意味付けを検討した。

対象と方法

被験者は健康成人男性 (6名：平均年齢31±7歳) で

¹情報通信研究機構関西先端研究センター脳情報グループ

²大阪大学大学院医学系研究科情報生理学教室

³国立循環器病センター研究所生体工学部計測工学研究室

2004年2月25日受付 2005年2月18日受理

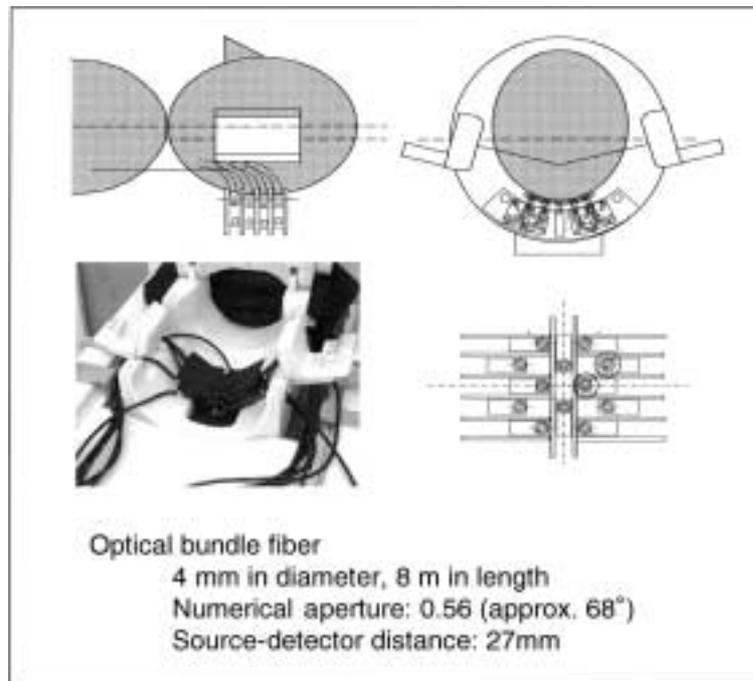


Figure 1 Optical probe for simultaneous measurement using NIRSI and fMRI.

あった。視覚刺激には円形の白黒反転チェッカーボード(視野角: 1.2~5.5度, 刺激周波数: 0.5, 1.4, 4.7および14Hz)を用い, “安静(注視点凝視のみ) 28秒+視覚刺激28秒”を1セットとし, 擬似ランダムにそれぞれの周波数の刺激を4セットずつ, 計16回提示した。体性感覚野の刺激には, 被験者の右手首正中神経の電気刺激(周波数: 7Hz, パルス幅: 0.2ms, 刺激強度: 1.1mA(感覚閾値), 2.1mA(感覚閾値と運動閾値の間値), 3.4mA(運動閾値))を, “安静32秒+刺激32秒”を1セットとし, それぞれ11セット提示した。

fMRIの測定には, ドイツ・シーメンス社製のVision 1.5Tを用いた。撮像にはGradient Echo EPI法を用いた[繰り返し時間(TR): 4,000msec, エコー時間(TE): 55.24msec, フリップ角(FA): 90 degree, スライス厚: 4mm, 撮像野(FOV): 256×256]。解析には, Analyze PC25(Mayo Foundation)およびSPM99を用いた。

光吸収型のNIRSI装置(OPTIM_A)は, 光源(3波長の近赤外半導体レーザー: 780, 805および830nm), 導光路(多成分ガラスファイバー: バンドル径4mm), 受光器(光電子増倍管), 制御部, 表示部より構成されている。本試作装置は, 光源・照射側光ファイバーおよび

受光側光ファイバー・受光器を1セットとし, 計6セットから構成され, 身体の異なる6カ所での測定(時間分解能: 25msec)と, ある特定の領域の二次元マッピング(時間分解能: 100msec)が可能となっている。マッピングに際しては, 6本の受光側ファイバーと6本の照射側ファイバーを所定の配置に並べて二次元の画像を得ることができる。実験では照射部位と受光部位の間隔を27mmとし, 後頭部視野および体性感覚野の約70mm×70mmの領域のイメージングを400msecのサンプリング速度で測定を行った。本装置は, さらに, 1つの照射側ファイバーに対し複数の受光側ファイバーを組み合わせた空間分解分光法(spatially resolved spectroscopy)により, ヘモグロビン量の絶対値測定ができる。Fig. 1にNIRSIとfMRIの同時計測用のプローブを示した¹⁾。本システムを用いることによって, 脳の局所的な活動の変化に伴う血行動態の変化をNIRSIとfMRIの両方で同時に測定することができるようになった^{2,3)}。

成 績

Fig. 2にNIRSIとfMRIの同時測定の結果の1例を示した。既に述べたように, NIRSIもfMRIも脳活動の変

化に伴う血行動態の変化を反映することが知られている。活動部位のマッピングによる視覚機能の実験では、NIRSIによる検出部位とfMRIによる検出部位がよく対応していることが既に分かっている³⁾。しかしながら、Fig. 2 に示されるそれぞれの信号の刺激周波数依存性を見ると、blood oxygenation level-dependent (BOLD)-fMRI信号は1.4Hzおよび4.7Hzで極大値をとるのに対し、NIRSIにより得られたoxy-Hb量やtotal-Hb量は同じ周波数で逆に極小値をとった。この関係は他の5名の被験者についても同様であった。

考 察

NIRSIの変化は局所脳血流量の変化(ΔrCBV)を反映する。これに対してNIRSIによって得られたtotal-Hbの時間変化にFickの原理を適用して得られた局所脳血流量の変化(ΔrCBF)はBOLD-fMRI信号の変化と同様の变化を示した⁴⁾。このことより、Fig. 2の結果は、脳血流量が血流量に伴って増加するという、全脳で得られたGrubbの関係式(CBV=0.8*CBF^{0.38})⁵⁾が局所脳血流では成り立たないことを示している。また、チェッカーボードの周波数が1.4~4.7Hz(3~10pattern reversal/sec)で視覚野の酸素消費⁶⁾や電気生理学的応答⁷⁾が最大になることが報告されているので、上記の現象(局所血流の増加に対する局所血流量の減少)は、ある閾値以上の刺激強度で起こるものと考えられる。

さらに、Fig. 2 で得られた結果(BOLD-fMRI信号は1.4Hzおよび4.7Hzの刺激周波数で極大値をとるのに対し、[oxy-Hb]および[total-Hb]は逆に極小値をとった)を詳細に検討するために、NIRSIによって得られたヘモグロビンパラメータを用いてBOLD-fMRI信号のシミュレーションを行った。

刺激提示に伴うMR信号の変化は次の式で表される⁸⁾。

$$S_{stim} = S_{rest} \cdot [1 - TE \cdot R_2^* \cdot R_{2^*_{rest}} \cdot (\Delta R_2^* / R_{2^*_{rest}})] \quad (1)$$

ここで、 S_{stim} および S_{rest} は、それぞれ刺激時と安静時のMR信号を表す。また、 $R_2^* \cdot R_{2^*_{rest}}$ および $\Delta R_2^* / R_{2^*_{rest}}$ は、それぞれ、安静時のシグナル減衰速度および刺激時と安静時のシグナル減衰速度の差を表している。小川らのモデル⁹⁾をもとに、常磁性のdeoxy-Hbが血管周辺組織のMR信号に与える影響を考えると、式(1)の“ $\Delta R_2^* / R_{2^*_{rest}}$ ”は次のように表すことができる³⁾。

$$\Delta R_2^* / R_{2^*_{rest}} = -k \cdot \Delta Y / (1 - Y_{rest}) + \Delta V / V_{rest} \quad (2)$$

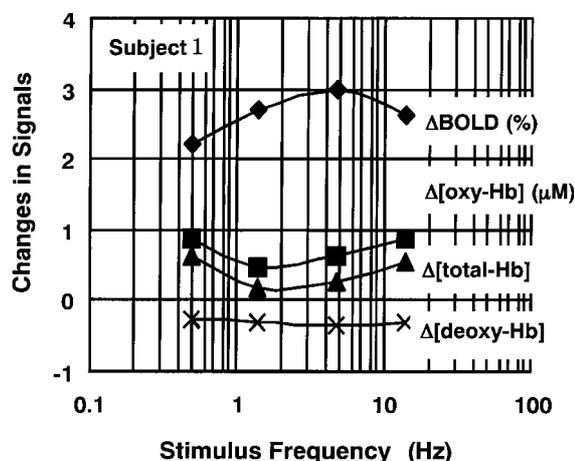


Figure 2 A typical example of stimulus-induced hemodynamic responses in the occipital cortex.

式中の Y_{rest} および V_{rest} はそれぞれ、安静時の血液中のヘモグロビン(Hb)の酸素飽和度およびボクセル中で血液が占める割合を表す。 ΔY および ΔV は、刺激時と安静時の酸素飽和度の差およびボクセル中で血液が占める割合の差を表す。 k は定数で、ボクセル内の血管直径に依存し、毛細血管の場合は $k=2$ 、細静脈の場合は $k=1$ をとる。ここで、 ΔY (および Y_{rest})と ΔV (および V_{rest})の代わりに、OPTIM_Aにより求めた組織内のヘモグロビン酸素飽和度(S_a)および血流量([total-Hb])を用いると、

$$S_{stim} = S_{rest} \cdot [1 + TE \cdot R_2^* \cdot R_{2^*_{rest}} \cdot \{k \cdot \Delta S_a / (1 - S_{a_{rest}}) - \Delta [total-Hb] / [total-Hb]_{rest}\}] \quad (3)$$

と表すことができる³⁾。

視覚刺激を行ったときのBOLD-fMRI信号変化を式(3)を用いてシミュレーションした結果をFig. 3に示した。本実験のシミュレーション結果は、視覚刺激時のBOLD-fMRI信号の変化が細静脈領域の変化($k=1$)を反映していることを示している。この結果は、1.5テスラの磁場強度ではBOLD-fMRI信号はおもに細静脈領域の変化を反映し、磁場強度の増加に伴い毛細血管領域の寄与が大きくなるという、小川ら⁹⁾の報告とよく一致している。

先にも述べたように、BOLD-fMRI信号は1.4Hzおよび4.7Hzの刺激周波数で極大値をとるのに対し、[oxy-Hb]および[total-Hb]は逆に極小値をとった(Fig. 2)。これに対し、NIRSIの結果([oxy-Hb]および[total-Hb])を用

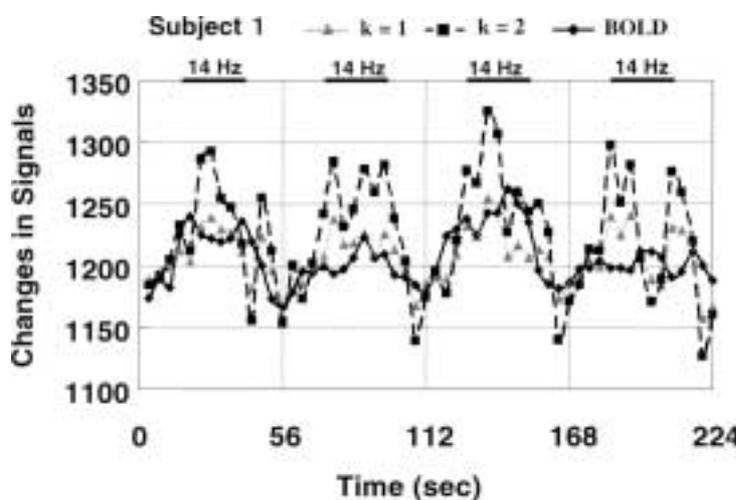


Figure 3 Simulation of BOLD-fMRI signal using hemodynamic parameters obtained by NIRSI.

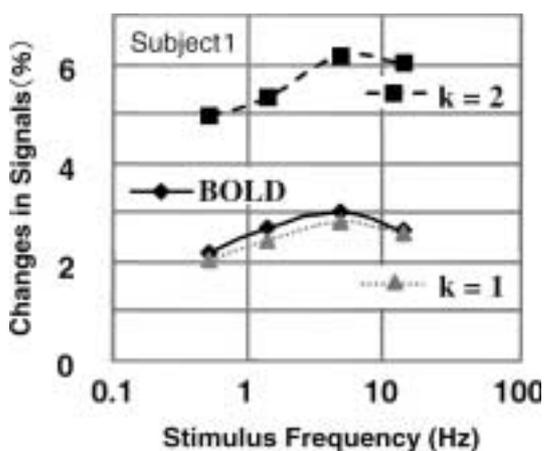


Figure 4 Simulation of temporal frequency response of BOLD-fMRI signal in the occipital cortex.

いてシミュレーションしたBOLD-fMRI信号(k=1の結果)は、実際の変化とよく一致していた(Fig. 4)。

一方、体性感覚刺激の実験では、脳活動の活性化が予測されるにもかかわらずfMRIによる脳活動の検出がしばしば困難であることが報告されている(sensory motor paradox)⁹⁾。先に示したわれわれの提唱する式(3)からは、次の3つの脳の活動状態が存在することが予測される。

1) BOLD-fMRI信号の増加($\Delta S = (S_{stim} - S_{rest}) / S_{rest} > 0$)が起こる脳の活性化状態(BOLD-positive activation)

2) BOLD-fMRI信号の減少($\Delta S / S_{rest} < 0$)が起こる脳の活性化状態(BOLD-negative activation)

3) BOLD-fMRI信号の変化が見られない($\Delta S / S_{rest} = 0$)脳の活性化状態(BOLD-silent activation)

Fig. 5に脳賦活により酸素消費が10%増加したときの血行動態の変化とBOLD信号の関係を示した。

OPTIM_Aを用いて検証した結果、手首の正中神経刺激で刺激強度に依存して、以下に述べるような、上記の3つの現象が実際に起こることを見いだした³⁾。

感覚閾値より10%程度強い刺激強度で電気刺激を行った場合、二次体性感覚野(SII)ではNIRSIおよびBOLD-fMRIのいずれも活動が検出されるが、一次体性感覚野(SI)の活動は、BOLD-fMRIでは検出されなかった。このとき、刺激を与えた手首と同側の縁状回ではBOLD-negative activationが観測された。次に、刺激強度を上げていくと(感覚閾値と運動閾値の間の強度)、NIRSIおよびBOLD-fMRIのいずれもSIおよびSIIの活動が検出されたが、刺激強度が運動閾値を超えると今度は、SIIの活動がBOLD-fMRIでは検出されなかった。

結 論

fMRIは空間分解能に優れ、脳の三次元構造画像に機能画像を重ね合わせて活動部位を検出できるという利点がある。しかしながら、複雑な脳活動のすべてをfMRIにより検出できるわけではないことが今回の研究で示された。大脳皮質における、上記の問題はNIRSI

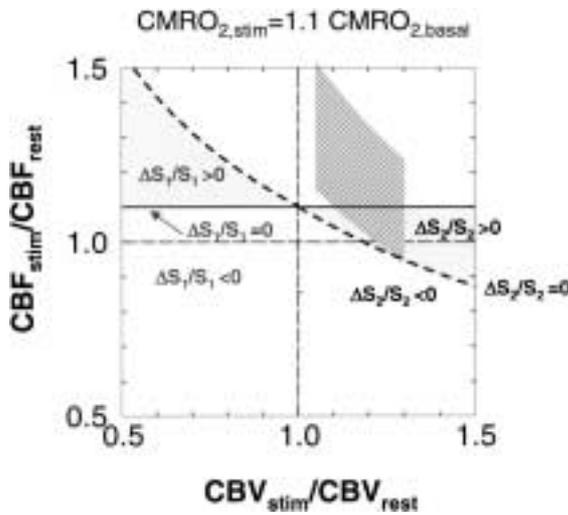


Figure 5 Relationship between circulatory parameters and BOLD signal ($\Delta S/S$) when increase in oxygen consumption was 10% from the basal level. The solid and dashed lines denote $\Delta S_1/S_1=0$ ($k=1$) and $\Delta S_2/S_2=0$ ($k=2$) in Eq (3), respectively. The shaded area shows the range of reported values during brain activation. The bottom left part represents deactivation. The top left and bottom right parts represent possible changes during anemia and congestion, respectively.

とfMRIの協働により克服できる可能性が示された。

文 献

1) Sase I, Eda H, Seiyama A et al: Multi-channel optical mapping: Investigation of depth information. Proc. SPIE, 2001, **4250**: 29–36.

2) Seiyama A, Seki J, Tanabe HC et al: Regulation of oxygen transport during brain activation: Stimulus-induced hemodynamic responses in human and animal cortices. Dynamic Medicine, 2003, **2**: 6.

3) Seiyama A, Seki J, Tanabe HC et al: Circulatory basis of fMRI signals: Relationship between changes in the hemodynamic parameters and BOLD signal intensity. NeuroImage, 2004, **21**: 1204–1214.

4) Seiyama A, Tanabe HC, Sase I et al: Hemodynamic response during visual stimulation in humans: Comparison between near-infrared optical imaging and functional magnetic resonance imaging. XXXIV IUP, 2001, Abst ID: No. 502.

5) Grubb RL Jr, Raichle ME, Eichling JO et al: The effects of changes in PaCO₂ on cerebral blood volume, blood flow and vascular mean transit time. Stroke, 1974, **5**: 630–639.

6) Vafaee MS, Meyer E, Marrett S et al: Frequency-dependent changes in cerebral metabolic rate of oxygen during activation of human visual cortex. J Cereb Blood Flow Metab, 1999, **19**: 272–277.

7) Adachi-Usami E: Human visual system modulation transfer function measured by evoked potentials. Neurosci Lett, 1981, **23**: 43–47.

8) Glover GH: Gradient echo imaging. In: Bronskil MJ, Sprawls P, eds. The Physics of MRI. American Institute of Physics, New York, 1993, 125–140.

9) Ogawa S, Menon RS, Tank DW et al: Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. Biophys J, 1993, **64**: 803–812.

10) Paulesu E, Frackowiak RSJ, Bottini G: Maps of somatosensory systems. In: Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, eds. Human Brain Function. Academic Press, San Diego, 1997, 183–242.

Simulation of fMRI Signal Using Near-infrared Spectroscopic Imaging Technique

Akitoshi Seiyama,^{1,2} Junji Seki,³ Hiroki C. Tanabe,¹ Ichiro Sase,¹
Akira Takatsuki,¹ Hideo Eda,¹ Satoru Miyauchi,¹ and Toshio Yanagida^{1,2}

¹Brain Information Group, Kansai Advanced Research Center,
National Institute of Information and Communications Technology, Hyogo, Japan

²Division of Physiology and Biosignaling, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

³Department of Biomedical Engineering, National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

Key words: near-infrared spectroscopic imaging (NIRSI), functional magnetic resonance imaging (fMRI),
hemodynamic response, blood oxygenation-level dependent (BOLD) MR signal

It is widely known that both techniques: functional magnetic resonance imaging (fMRI) and near-infrared spectroscopic imaging (NIRSI) are capable of imaging the hemodynamic changes associated with alteration in local brain activity. The former reflects a difference in the magnetic susceptibility between blood vessels and surrounding tissue caused by changes in paramagnetic deoxygenated hemoglobin (deoxy-Hb) concentration in the flowing blood, whereas the latter reflects more directly changes in concentrations of both deoxy-Hb and diamagnetic oxygenated hemoglobin (oxy-Hb). In the present study, we investigated local brain function by performing simultaneous measurements with fMRI and NIRSI during sensory stimulation in humans to clarify the relationship between the fMRI and NIRSI signals. The fMRI signals were successfully simulated as a function of concentrations of deoxy-Hb and oxy-Hb obtained by NIRSI. Further, we discuss the physiological interpretations of fMRI and NIRSI data on the basis of the simulation.

(J Jpn Coll Angiol, 2005, **45**: 69–74)