原著

シングルパラダイムを用いた一次視覚野の時間分解能の評価 —刺激システムを用いたシーケンスデザインの活用—

前野正登

国立身体障害者リハビリテーションセンター病院画像診断棟

論文受付
2003年3月4日論文受理
2003年6月30日

Code No 261

緒言

脳機能画像評価は、単一光子放射断層法(single photon emission computed tomography : SPECT)、陽電子放射断層法(positron emission tomography : PET)などにより行われてきたが、時間・空間分解能の低さ、被験者の被曝の問題、検査の簡便性の低さや煩雑なデータ解析などの欠点があった¹⁾。

磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging : MRI)の撮像法として、1977年にMansfieldがエコープラナー法(echo-planar imaging : EPI)を開発した²⁾。しかし、マグネットの高い磁場の均一性、高い傾斜磁場、十分

なパワーと短時間受信処理可能なRFシステム、高速画像計算用アレイプロセッサなどの高い性能性を求められ、実用化されるに至っていなかった³⁾。

近年になり、これらの技術的な問題点が克服され、EPIによる撮像が実用化されるようになり、高分解能、無被曝、記録の簡便さから、f(functional)MRIとして脳機能検査にも用いられるようになってきた。脳機能としてのfMRIは、1990年にマウスの実験からボールド(blood oxygen level dependent contrast : BOLD)画像の報告が揺るぎない地位を築いた⁴⁾。

従来のfMRIは、BOLD効果に基づく脳内の血液中

Evaluation of Time Resolution of Primary Visual Cortex Using a Single Paradigm: Sequence Design Employing a Stimulation System

MASATO MAENO

Medical Imaging Center, National Rehabilitation Center for the Disabled

Received March 4, 2003; Revision accepted June 30, 2003; Code No. 261

Summary

The characteristics of fMRI include high-resolution, non-invasiveness, and ease of use, making it increasingly popular for brain imaging. However, imaging by the block paradigm is limited in time resolution from stimulus presentation to the subject to image acquisition. Therefore, it is not necessarily adequate for the evaluation of early (initial) brain activity. To evaluate this activity, real-time resolution during stimulation is required. We considered a single paradigm to be the most suitable for this purpose. To obtain real-time information at stimulation, it is necessary to utilize the sequence design of a single paradigm that synchronizes with an external trigger. By so doing, we found that it was possible to evaluate brain activity in the early stage in the primary visual cortex. The relative decrease of PO^2 ("sank") that was generated in the initial stage of BOLD, that is, the initial dip, was captured as a transitory change in signal by using a stimulation presentation of about two seconds in the single paradigm. Results showed that the single design provided time resolution with a high time to activation. Moreover, it is thought that imaging by a single paradigm that synchronizes with stimulation is indispensable for the time and spatial elucidation of detailed brain activity. Therefore, brain activity at the early stage in primary visual cortex was clarified by using a single paradigm that synchronized with stimulation from single-shot EPI.

Key words: fMRI, BOLD, Initial dip, Single paradigm, Hemodynamics

別刷資料請求先：〒359-0024

埼玉県所沢市並木4-1

国立身体障害者リハビリテーションセンター病院 画像診断棟 前野正登 宛

NII-Electronic Library Service

Fig. 2 Timetable of sequences at stimulus presentation.

Fig. 3 Delayed BOLD effect of inactivation at visual cortex.

効率良く賦活信号を収集できる。さらに、7.5秒以上のTRでは、信号の時定数の緩和時間から信号の描出に大きな変化はないと考えた。

1-4 データ解析

各記録において、 T_1 回復の影響を避け、信号を平衡状態にするために初めの2スキャンは統計処理から除外した。解析処理は、得られたデータを付属の解析ソフトにて行った。解析に用いられるZ-Scoreは一般的に2.0以上が用いられるが、ノイズをほとんど除外できたことからZ-Score 1.0(信頼度68.3%)のデータ処理を行った。各記録において、S/Nのmean curveを調べるために刺激時間1.0~7.0秒の各スライスのグループ化を行った。また、各記録においてS/Nの比を求める

ために、数値データをExcelにて統計処理をした。

2. 結果

Fig. 3に刺激終了後からの賦活の信号を示す。刺激終了後0.0秒(TR:7.5秒), 2.5秒(TR:10.0秒)では、賦活された信号が十分に残っている。そして、5.0秒(TR:12.5秒)では、賦活された信号が少なくなっている。さらに、7.5秒(TR:15.0秒)では、賦活された信号がほとんど減衰した。

各刺激呈示時間における賦活の信号をFig. 4に示す。刺激呈示時間1.0秒では、弱い賦活信号が現れた。2.0秒では、強い賦活信号が現れた。3.0, 4.0秒では、2.0秒と比較したとき、賦活信号の減衰が確認された。5.0, 6.0, 7.0秒の刺激呈示時間では、賦活され

Fig. 4 Time series of intensity of activation.

Fig. 5 Signal curves.

The signal values of stimulation ON and stimulation OFF are for stimulation ON to draw a curve whose signal value is larger than stimulation OFF for 7.0, 6.0, or 5.0 seconds, almost the same as for 4.0 or 3.0 seconds, while stimulation ON produces a curve whose signal value is smaller than stimulation OFF for 2.0 or 1.0 seconds.

た信号が徐々に強まった。

スライスごとに刺激呈示時間1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0秒をグループ化した賦活部位における信号値のmean curveをFig. 5に示す。刺激呈示時間1.0, 2.0秒ではtask時の信号値がrest時の信号値よりも低い値を示し, 3.0, 4.0秒ではtask時の信号値とrest時の信号値はほぼ同等となり, 5.0, 6.0, 7.0秒ではtask時の信号値がrest時の信号値より高い値を示した。

刺激呈示時間1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0秒の賦活部位における信号値のtaskとrestの信号比をFig. 6に示す。刺激呈示時間1.0, 2.0, 3.0秒では信号比が

taskよりもrestが大きい信号比を示し, 刺激呈示時間4.0秒では1.0前後のtaskとrest信号比が示され, 5.0, 6.0, 7.0秒ではrestよりもtaskが大きい信号比を示した。

Fig. 7に刺激呈示時間7.0秒と2.0秒における賦活部位の信号の変動を示す。刺激呈示時間2.0秒では賦活が確認されなかった部位に7.0秒では賦活された部位が確認された。また, 刺激呈示時間2.0秒, 7.0秒の両者に賦活されている部位が確認された。さらに刺激呈示時間2.0秒では賦活されている部位が, 7.0秒では賦活としての信号が減衰されている部位が確認された。

Fig. 6 Task/Rest Signal Ratio.

Stimulation ON increases for 1.0 second during the stimulation presentation time, 2.0 or 3.0 seconds, and the signal value is smaller than that under stimulation OFF. The signal value increases more under stimulation ON than under stimulation OFF for 4.0, 5.0, 6.0, and 7.0 seconds.

3. 考 察

BOLDの遅れについての報告は多いが、刺激終了直後のBOLDの遅延についての報告は少ない。BOLDの遅延は、刺激終了後0.0, 2.5秒では賦活された信号が残り、5.0秒では賦活された信号が少なくなった。よって、刺激終了後の5秒前後まで遅延された信号がZ-Score処理に大きな影響をもたらすと考える。

刺激終了後の0.0秒と2.5秒では、明らかに2.5秒の賦活信号が強く示されている。通常、賦活された信号は刺激が終えてから一定時間経過した後に減衰が始まる。賦活信号の振幅は、刺激終了後も継続され、この遅延時の振幅が賦活信号の描出に大きく影響する。ブロックパラダイムによる信号の減衰をFig. 8に示す。Fig. 8に示されたtask終了後のBOLD信号の遅延に伴う振幅変化は、Z-Score処理に影響をもたらす、そのために賦活信号描出のパラッキとして現れたと考える。

BOLDの遅延による賦活信号への影響は、Fig. 3に示したように少なくとも5.0秒以上あり、7.5秒にてほとんど減衰されたことから7.5秒以上のrest時間を設定することにより、BOLDの遅延による賦活信号の影響をほとんど無視できると考える。よって、シングルパラダイムでのTRは7.5秒以上の設定が必要である。

短時間刺激の多くの報告は、被験者全員の信号強度平均における線形性や賦活を述べているが、短時間刺激による被験者個々に対する賦活信号の描出による応答性に関する報告はない。各刺激呈示に対する賦活の時系列的変化は、2.0秒で賦活が強く、その後、賦活信号は徐々に減弱したが、5.0, 6.0, 7.0秒と賦活された信号は逆に徐々に増大していく。特に、Fig. 7に示されているように刺激呈示時間2.0秒の賦活

Fig. 7 Change in activating part according to difference in stimulation presentation time.

Activation was confirmed in the part from which activation was not confirmed during 2.0 seconds under the stimulation presentation time of 7.0 seconds; the activated part was confirmed during 2.0 seconds in the stimulation presentation time, and the part to which signal activation was attenuated was confirmed for 7.0 seconds.

された部位が刺激呈示時間7.0秒では、減衰または消失している部位が確認できたことから、2.0秒の刺激は賦活の初期段階において先駆的な役割を担っている可能性が示されている。よって、シングルパラダイムを用いた際に適正と思われる刺激呈示時間は、賦活の現れ方だけで評価するならば、Fig. 4の刺激呈示時間による賦活が強く描出される刺激呈示時間、Fig. 6のtaskとrestの信号比が大きくなる刺激呈示時間から、刺激呈示時間は2.0秒または7.0秒が適切と考えられた。

今回の刺激は、7.0秒以上の刺激呈示時間も検討したが、被験者が目を開けたままであることが不可能であることや、瞬きによる賦活の再現性の低下や、BOLDの遅延による影響を避けるために、刺激呈示時間を7.0秒とした。しかし、7.0秒以上の刺激呈示時間における評価を行っていないために、今後の検討課題となる。

Fig. 6の刺激呈示時間のtask/restの信号比から、刺激呈示時間の短い1.0, 2.0, 3.0秒ではtaskの信号がrestの信号よりも小さい比を示したことは、刺激開始直後にdeoxyhemoglobinの常磁性が一過性的に増加したために局所的な磁場の乱れが信号の低下を引き起こし、taskがrestよりも小さい比を示したと考える。よっ

Fig. 8 Mean curves in block paradigm.

て、taskがrestより小さい信号比を示したことからhemodynamics初期の「沈み」を捉えたと考える。そしてこの線形性は、BOLD効果の時間的変化(initial dip)に符合すると考えられる^{9, 12, 20)}。そして、initial dipを捉えた非線形性は、刺激に対する時間高分解能を捉えることが可能であることを示した。

Fig. 4の刺激呈示時間3.0, 4.0秒では、ほとんど賦活を捉えることはできなかった。賦活を捉えられなかった要因は、Fig. 6の刺激呈示時間3.0, 4.0秒のtask/restの信号比が1.0前後を示し、Z-Score処理を行ったときtaskとrestの信号差が小さいために賦活として捉えることができなかったと考える。このことは、刺激開始直後にdeoxyhemoglobinが多くなり、その後oxyhemoglobinが取り込まれ両者の拮抗が有意な差を作ることができないために賦活としての信号を現すことができなかったと考える。

刺激呈示時間5.0, 6.0, 7.0秒では、刺激呈示による酸素消費量が多くなり、酸素の補給が十分に行われ始めたためにtaskとrestの有意な差ができ、賦活としての信号が強く現れたことを示している。

さらに現在、短い刺激呈示時間1.0~3.0秒によるデータを標準装備された統計解析を用い、処理が行われた賦活信号は、絶対値によるモノクロ表示のために負となる「沈み」(initial dip)を捉えることはできない。「沈み」(initial dip)を捉えるには、負となる表示方法の検討も必要と考える。

賦活の再現性は、cross correlation法を用いていることにより、高い信頼性を得ていた。しかし、刺激システムからのトリガーを用いたシングルパラダイムの撮像では、刺激から撮像までを任意に設定でき、再現性

の良い賦活描出が実現され、個々の評価が可能となり時間的・空間的解明への可能性を示唆し、高次脳機能の評価を可能としたデザインであると考えられる。

4. まとめ

シングルパラダイムによる2.0秒前後の刺激呈示時間の賦活領域では、BOLDの初期の段階でもある血中酸素濃度の相対的低下「沈み」(initial dip)を捉えることができた。すなわち、短い刺激時間の信号比においてtaskの信号がrestの信号よりも小さかったことは、賦活された部位において酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンから起こる磁化率の変化による一過性の信号変化を捉えているためと考えられ、賦活に対する時間依存的なデータ収集が可能となり、時間高分解能の描出ができることを示唆された。

また、時間依存的なデータ収集はMRシステムのトリガーでは、撮像のタイミングはコントロール可能であるが、刺激のタイミングまではコントロール不可能である。

しかし、PCに組み込まれた刺激システムのトリガーを用いることにより、多様な刺激のシーケンスデザイン化されたシングルパラダイムの導入が可能となり、運動系・視覚系・聴覚系などの各分野別においても刺激デザインを詳細に設定可能となり、汎用性に優れたfMRI解析を行うことができることが示唆された。

本論文の要旨は2002年4月、日本放射線技術学会第58回総会学術大会(神戸)において発表した。

参考文献

- 1) 原 宏, 栗城慎也 共編: 脳磁気科学—SQUID計測と医学応用—. オーム社出版局, 136-139, (1997).
- 2) Mansfield P: Multi-planar image formation using NMR spin echoes. J Phys C 10, 349-352, (1977).
- 3) 藤井清文, 田中 宏: エコープランナー法とはどういうものか—その原理と臨床への応用—. 画像診断, 18, 4, 370-379, (1998).
- 4) Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, et al.: Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. Mag Reson Med, 14, 68-78, (1990).
- 5) 前野正登, 山本秀昭, 石崎康寛, 他: 視覚刺激によるfMRIの時間分解能について—シングルパラダイムにおける高時間分解能の実現—. 埼玉放射線, 50(3), 194-201, (2002).
- 6) 前野正登, 山本秀昭, 肥沼武司: BOLD効果の刺激の遅れと遅延—一次視覚野と一次運動野の比較—. 埼玉放射線, 50(6), 376-382, (2002).
- 7) 山田直明, 佐久間利治, 西野敏博, 他: 1.5Tの脳機能磁気共鳴画像(fMRI)における信号変化の機序: 血液の磁化率効果の寄与. 日磁医誌, 15, 2, 43-48, (1995).
- 8) 山田 弘, 田中雅人, 井上 博, 他: 1.0T装置による脳のfunctional MRI—各種画像処理手法—. 日磁医誌, 15, 5, 153-158, (1995).
- 9) 長濱康弘: 脳賦活試験におけるPETとfunctional MRIの利点と欠点. 臨床神経生理学, 28, 4, 289-296, (2000).
- 10) 藤巻則夫, 宮内 哲: 視覚呈示による単語認識の神経機構. 神経進歩, 43, 4, Aug, 528-540, (1999).
- 11) 田岡俊昭, 岩崎 聖, 福住明夫, 他: 脳機能画像とEPI画像診断, 18, 4, 399-407, (1998).
- 12) Janz C, Schmitt C, Speck O, et al.: Comparison of the Hemodynamic Response to Different Visual Stimuli in Single-Event and Block Stimulation fMRI Experiments. J Magn Reson Imaging, 12, 708-714, (2000).
- 13) Glover GH: Deconvolution of Impulse Response in Event-Related BOLD fMRI. NeuroImage, 9, 416-429, (1999).
- 14) Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, et al.: Event-Related fMRI: Characterizing Differential Responses. NeuroImage, 7, 30-40, (1998).
- 15) Hall DA, Haggard MP, Akeroyd MA, et al.: "Sparse" Temporal Sampling in Auditory fMRI. Hum Brain Mapp, 7, 213-223, (1999).
- 16) Fox PT, and Raichle ME: Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex demonstrated by positron emission tomography. J Neurophysiol, 51, 1109-1120, (1984).
- 17) Thomas CG, and Menon RS: Amplitude response and stimulus presentation frequency response of human primary visual cortex using BOLD EPI at 4T. Magn Reson Med, 40, 203-209, (1998).
- 18) 柏倉健一: 博士論文 ヒト一次視覚野及び運動野における脳賦活応答測定—機能的MRIを中心に—, 科学技術振興事業団, 秋田研究室, (2001).
- 19) 富田 稔: 脳微小循環. 神経進歩, 40, 6, June, 987-994, (1996).
- 20) 松浦哲也, 藤田英明, 菅野 巖, 他: 脳賦活時の微小循環調節. 比較生理科学, 16, 3, 180-190, (1999).

図表の説明

Fig. 1 刺激後の遅延を調べるためのシーケンスデザイン

RestのトリガーポイントはTaskが始まる直前とし, Act(Activate)は刺激終了後(Task終了後)0, 2.5, 5.0, 7.5秒のdelayを設定することにより賦活の減衰を確認したうえで, TRの適正時間を確認する.

Fig. 2 各刺激呈示時間におけるシーケンスのタイミングテーブル

1)はTR: 8.0秒のなかで刺激呈示時間が1秒のタイミングテーブル. 2)は刺激呈示時間が1秒ずつ延びたときのタイミングテーブル.

Fig. 3 刺激後の賦活信号の遅延

遅延時間5.0秒では賦活信号が少なくなり, 7.5秒では賦活信号がほとんど消失している.

Fig. 4 刺激呈示時間における賦活の時間変化

各刺激呈示時間における賦活状況を示す. 刺激呈示時間1.0, 2.0秒にて弱く賦活された信号が現れ, 3.0, 4.0秒にて賦活がみられず, 5.0, 6.0, 7.0秒にて賦活信号が徐々に強まる.

Fig. 5 各刺激呈示時間における全信号値のmean curve

7.0, 6.0, 5.0秒では刺激ONが刺激OFFよりも信号値が大きい曲線を描き, 4.0, 3.0秒では刺激ONと刺激OFFの信号値がほぼ同じくなり, 2.0, 1.0秒では刺激ONが刺激OFFよりも信号値が小さい曲線を描いている.

Fig. 6 刺激ONと刺激OFFの信号比

刺激呈示時間1.0, 2.0, 3.0秒では刺激ONが刺激OFFよりも信号値が小さく, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0秒では刺激ONが刺激OFFよりも信号値が大きくなっている.

Fig. 7 刺激呈示時間の違いによる賦活部位の変動

刺激呈示時間2.0秒では賦活が確認されなかった部位に7.0秒では賦活された部位が確認され, 刺激呈示時間2.0秒では賦活されている部位が7.0秒では賦活としての信号が減衰されている部位が確認された.

Fig. 8 ブロックパラダイムにおける刺激終了後の遅延

刺激終了後の賦活の減衰は直ちに減衰せず, 振幅を経た後に減衰する.