

УДК 615.822.3+612.6.65+612.789

К. В. Квашнева, аспирант

В. А. Илюхина, д-р биол. наук, профессор

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой» РАН

Э. В. Крыжановский, канд. техн. наук, руководитель центра телеметрии и биомедицинских технологий

А. В. Чистов, Аспирант ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций им. проф. М. А. Бонч-Бруевича»

Ближняя инфракрасная топография и спектроскопия в исследовании мозговой активности

Ключевые слова: спектроскопия, головной мозг, опторитмограф, ИК-излучение, ближняя инфракрасная топография и спектроскопия, мониторинг функционального состояния мозга.

Keywords: spectroscopy, brain, optorhythmograph, IR radiation, brain monitoring, near infrared spectroscopy (NIRS).

Рассматривается история создания и применения неинвазивных методов исследования мозговой активности с использованием источников ближнего инфракрасного излучения. Представлен краткий обзор развития метода и результатов проведенных исследований.

Введение

Ближняя инфракрасная спектроскопия – это экспресс-метод мониторинга изменений состояния биологических тканей с использованием светового излучения с длиной волны от 600 до 900 нм, обусловленной оптическими свойствами основных хроморофов.

Ближнее инфракрасное излучение (БИИ) может быть использовано для оценки параметров оксигенации и циркуляции крови в тканях мозга неинвазивно, через кости черепа. Первая демонстрация этого явления была представлена Ф. Ф. Джобсисом [1]: возможно исследовать ткани под костями черепа, используя источник инфракрасного (ИК) излучения, поскольку покровные ткани (кожа, фасции, а также кости черепа) отличаются высокой проницаемостью для него и поглощают его относительно немного по сравнению с кровью и нервной тканью. В своей работе Джобсис использовал длины волн 760 [максимум поглощения дезоксигемоглобином (Hb)] и 820 нм [максимум поглощения оксигемоглобином (HbO₂)]. Считывая количество фотонов в пучке прошедшего через ткани ИК света, он рассчитывал разницу поглощения излучения с двумя значениями длин волн и сделал вывод о преобладании в тканях (клетках) одной из форм гемоглобина (оценил оксигенацию клеток ткани). В ряде экспериментов на животных и добровольцах он получил

закономерные и значимые изменения показателей при пробах с гиповентиляцией, асфиксией и гипervентиляцией. Данный метод был назван ближней инфракрасной спектроскопией (БИС).

В дальнейшем наиболее важные верификации метода [1] были предложены Мook [2], доказавшим связь между сигналом БИС и напряжением кислорода в коре мозга, измеренным множественными поверхностными датчиками, и Colacino [3], сравнивавшим параметры измерения кровотока с данными БИС с одновременным использованием изотопов. Превосходная корреляция данных доказала эффективность, более высокую скорость исследования, безопасность по сравнению с применением изотопов и экономичность БИС.

Дальнейшее исследование Ф. Ф. Джобсиса и его группы привели к следующим открытиям:

- модификации техники, использовавшейся первоначально;
- анализу абсорбции ИК света группой цитохромоксидазы С, состоящей из двух отдельных групп;
- возможности разделить сигналы молекул гемоглобина и цитохромов.

Для технологического обеспечения неинвазивного исследования функциональной активности мозга с помощью методов, основанных на применении ближнего ИК-излучения, потребовались многолетние исследования. Около десяти лет спустя после первой публикации Джобсиса, исследователи начали рассматривать потенциальное использование БИС для изучения функциональной активности мозга. Первые результаты опубликованы в работах [4–6]. Ранние исследования начинались с простых двигательных заданий, демонстрировавших применимость технологии для неинвазивной оценки церебральной активности в локальной зоне. В дальнейшем включались более сложные когнитив-

ные задания, например военная тактика [7] или симуляция посадки самолета [8].

Исследования мозговой активности, использующие методы БИС, активно развиваются в последние 25 лет, расширен круг областей их практического применения (физиологические исследования мозговых дисфункций, неонатология, образование и обучение, оценка когнитивной нагрузки).

Было доказано, что методы исследования мозговой активности на основе ближнего инфракрасного излучения (БИИ) могут служить альтернативой более старым методам, таким как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Методы на основе БИИ обеспечивают получение информации о физиологических параметрах, не определяемых другими методами (например, об оксигенации), также имеют высокую временную разрешающую способность (миллисекунды), способны моделировать шумы, свойственные нормальным физиологическим функциям. Некоторые типы применяемого для них оборудования, использующего постоянное излучение, довольно компактны и т.п. позволяют производить исследование дистанционно.

Обзор методы на основе БИИ

Методы на основе БИИ могут зарегистрировать: быстрый и медленный ответы. Быстрый ответ связан с изменениями в нервной ткани (латентный период – 50–300 мс; медленный – с изменениями в концентрации гемоглобина и кислорода (гемодинамикой) (латентный период – 10 с).

Быстрый сигнал также известен как внутренний оптический сигнал. Показано, что нейронная активность отражается быстрыми изменениями в рассеивании света нервной тканью [9]. Эти свойства были подтверждены в инвазивном эксперименте с электрической стимуляцией среза нервной ткани и изолированного нерва [9, 10].

Представлены сходные соотношения между электрофизиологическим сигналом и последующими изменениями в рассеивании света [11]. Также были проведены эксперименты [12] на макроскопических структурах (гиппокампе) и на открытой коре мозга у животных, которые подтвердили наличие изменений рассеивания [13].

Для использования в ближней инфракрасной томографии и спектроскопии были предложены и используются в настоящее время три типа источников излучения. Самые простые из них – источники непрерывного излучения. Они способны оценивать регионарное мозговое кровообращение путем измерения истощения света, проходящего через ткани головы, и подсчета гемодинамического отклика, то есть оценивают изменения концентрации гемоглобина и кислорода на основании измерения поглощения света. Подобные измерения поглощения очень сложно (скорее, невозможно) провести в отношении абсолютного изменения концентрации,

поскольку реальный путь движения фотонов света неизвестен и не может быть измерен или высчитан. Действие приборов – источников непрерывного излучения основано на упрощенном предположении о том, что если прозондировать среднюю величину, то изменения, происходящие в этой области, являются моделью для всего объема. Таким образом оцениваются только относительные изменения концентраций по сравнению с базовыми значениями. Преимуществами этих приборов считаются невысокая цена и возможность портативного исполнения.

Для лучшей количественной оценки абсолютной концентрации хромофоров используется дополнительно метод измерения времени полета (time of flight, TOF). Спектроскопия с временным разрешением (time-resolved spectroscopy, TRS) была впервые использована в работе [14]. Для применения данного метода нужен пикосекундный пульсирующий лазер с детектором временного развития интенсивности света. С учетом контура интенсивности света в середине возможно измерить коэффициенты поглощения и рассеивания.

Метод частотных областей был впервые предложен G. Gratton [15]. С помощью источника модулированных волн можно измерять фазы и модулированные амплитуды, которые обратно взаимосвязаны с входным сигналом. Он является альтернативой TRS-методу, при этом более экономичен.

Результаты исследований с использованием БИС

С начала 1990-х годов неинвазивное функциональное исследование мозга человека с использованием методов БИС постепенно приобретало значимость несмотря на существование таких более изученных и используемых методов, как ПЭТ, фМРТ, и электроэнцефалографии (ЭЭГ), в том числе благодаря относительно более высокой временной разрешающей способности и возможности отслеживать множество тканевых хромофоров. С помощью данной технологии обследовали как взрослых, так и детей.

Метод на основе БИИ особенно удобен для обследования детей (новорожденных, младенцев), так как оборудование имеет минимальные ограничения, относительно безопасно и портативно [16]. Большинство неонатальных исследований сконцентрировано на сенсорной стимуляции (визуальной, аудиальной, обонятельной) (см., например, [17]) и мозговых дисфункциях [16].

Исследования с участием взрослых можно разделить на две обширные категории: изучение ответов на базовую сенсорную стимуляцию и более комплексные когнитивные задачи. Последнее время также отмечаются исследования, связанные с применением БИС в создании интерфейса «мозг – компьютер» [18] и изучения взаимосвязи между гемодинамическим ответом на вычисляемые когнитивные модели [19].

Ответ на моторную и сенсомоторную стимуляцию рассматривали многие исследователи, например [20]. При изучении гемодинамического ответа на стимуляцию сопротивления движению пальца отмечено увеличение HbO и общего объема крови и снижение Hb , как ожидаемые признаки активации мозга. Watanabe и Hirth [21, 22], а также Kleinschmidt [23] провели подобные исследования, подтвердив результаты Маки.

Как показало изучение ответа на координированные движения рук и ног одновременно и в противофазе, ожидаемые признаки активации мозга наблюдались в снижении Hb и повышении HbO (более значимые изменения). Значимого различия между движениями в фазу и противофазу выявлено не было [24]. Проведены измерения у обычных людей во время 30-секундной ходьбы по беговой дорожке. Сообщается о повышении уровня HbO и общего объема крови и снижении уровня Hb [25]. Двустороннее исследование было выполнено Францескини [26]. Добровольцы совершали движения пальцем, также проводилась стимуляция срединного нерва, в исследовании показано постоянное повышение HbO и снижение Hb в области коры головного мозга, с противоположной стороны от области стимуляции.

Исследование на добровольцах с визуальной стимуляцией на дисплее компьютера выявило увеличение HbO и общего объема крови в затылочной зоне мозга в течение стимуляции [27]. Сравнение этого результата с измерениями во фронтальных долях не обнаружило значимых изменений, подтверждающих роль затылочной коры в течение визуальной стимуляции. Подобные исследования с непрерывной двухминутной стимуляцией [28] позволили обнаружить увеличение HbO в течение первых 19 с стимуляции и выход на фазу плато в течение всей последующей стимуляции. Динамика Hb была более выраженной. Первоначальное снижение происходило в течение 13 с, затем подъем до фазы плато на уровень, близкий к исходному, в течение примерно 40 с. После окончания стимуляции уровень снова стал подниматься и вернулся на исходный уровень.

Исследования языковой доминанты на 11 здоровых добровольцах и 6 пациентах с эпилепсией [29] состояли в том, что участникам давались задания на произнесение слов в течение 17 с, с минутным перерывом. У всех испытуемых отмечалось увеличение HbO и общего объема крови и снижение Hb , отличия появлялись после окончания стимуляции. Эти результаты четко отличались от стандартной модели активации. К сожалению, на этом не был сделан акцент. Результаты преобладания полушарий подтверждены с помощью Эдинбургского опросника для здоровых и теста Вада для больных эпилепсией.

Исследование речевых процессов с использованием БИС и одновременно фМРТ [30] обнаружило преобладание активации височной коры левого

полушария. Латерализация речевых центров также изучена в работе [31]. Показана активация левого полушария при выполнении заданий на визуальное выявление синтаксических и семантических ошибок. При этом в первой работе исследования БИС совпадали с данными фМРТ.

Также было опубликовано несколько работ по исследованию мозговых дисфункций (эпилепсии, депрессии, болезни Альцгеймера), например [32]. Результаты исследований [33] показали, что усложненные задания вызывают более выраженную активацию гемодинамического ответа.

В работе [34] обнаружено увеличение уровня оксигенации при выполнении задания. По условиям задания обследуемый должен был нажимать кнопку при предъявлении стимула, показываемого реже, чем другой, его предъявление сопровождалось более значительными изменениями оксигенации.

Заключение

Текущее состояние исследований с помощью БИИ предполагает использование двух главных аппаратных групп: непрерывно-волновых и с временным разрешением, основанными на измерении времени полета фотона и частотной области (использование источников, модулированных радиоволновыми частотами) и двух главных групп оцениваемых параметров: параметров медленного гемодинамического ответа и параметров быстрого нейронного ответа. Для оценки параметров быстрого ответа требуется высокая временная разрешающая способность, обеспеченная оборудованием для БИС. На сегодняшний день метод фМРТ не обеспечивает их. Следовательно, методы фМРТ и БИИ дополняют друг друга, причем фМРТ может обеспечить лучшую пространственную локализацию, а БИИ – лучшее временное разрешение.

Преимущество гемодинамического ответа существует главным образом за счет лучшего контрастно-шумового соотношения. Однако измерение быстрого нейронного ответа может выявить преимущество методов БИИ путем обращения к использованию модифицированного закона Бугера–Ламберта–Бера (МЗБЛБ) в измерении медленного ответа. Кроме прямого измерения нейронной активности, быстрый ответ также имеет потенциал для обеспечения лучшего пространственного распределения.

В любых функциональных исследованиях мозга главная трудность – это межпредметные сравнения. По существу, все функциональные исследования мозга с помощью БИИ сообщают о высокой вариабельности гемодинамических параметров между субъектами, к примеру, интенсивности излучения на длине волны 760 [при максимуме поглощения дезоксигемоглобином (Hb)]. Корректное сравнение не может быть сделано из-за относительной природы гемодинамических данных. Так как при использовании МЗБЛБ длина пути

(фотона) неизвестна, невозможно оценить абсолютный уровень гемодинамических параметров. Вместо этого проводится сравнение между собой несколько измерений данных одного и того же индивидуума. В целом форма временной эволюции сигнала сходна у разных субъектов, а значит, ее можно проанализировать с использованием качественных сравнений.

Исследования с помощью БИИ можно продолжать в нескольких направлениях. Прогресс в разработке спектроскопического оборудования временного разрешения может привести к снижению дороговизны оборудования и узкоспециализированному применению. Это позволит обеспечить способ вычисления длины пути прохождения фотона. Теоретически существует необходимость в лучшем теоретическом моделировании управления перекрестным шумом. Некоторые улучшения уже предложены [35]. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить работоспособности модели. Диффузная оптическая визуализация в вычислительном отношении более продуктивна, чем методы, основанные на использовании МЗБЛБ. Наличие специфических вариаций в устройстве «источник – приемник» может также обеспечить более высокое разрешение в интересующих областях. Увеличение плотности датчиков способно дать лучшее пространственное распределение, хотя существует физический предел прохождения сигнала через ткани черепа. Применение методов БИС изучается сравнительно недолго, пока получены только предварительные результаты, но оно обеспечивает изобилие исследовательских возможностей.

Современное приборное обеспечение метода спектроскопии ближней ИК-области имеет ряд ограничений, к ним относятся трудоемкость, громоздкость и высокая стоимости измерительных приборов, что ограничивает широту применения метода. Используемые на сегодняшний день методы спектроскопии в медицине и психологии практически ограничиваются ИК-областью спектра (в силу наибольшей мощности излучения в данной области спектра), пренебрегая информативностью видимой и ультрафиолетовой областями спектра излучения мозга.

Для решения упомянутых проблем на базе Санкт-Петербургского государственного университета телекоммуникаций им. проф. М. А. Бонч-Бруевича была разработана модификация метода оптической топографии [36]. В системе «Опторитмограф» использованы светодиоды со специальной технологией, позволяющие получать данные, аналогичные тем, что выдают приборы с использованием лазеров в качестве источника излучения. Это позволило создать сравнительно безопасную, экономичную и компактную модель прибора. Расширение спектрального диапазона на оптический спектр дает возможность получения новой информации в дальнейших исследованиях.

Литература

1. **Jobsis F. F.** Discovery of the near-infrared window into the body and the early development of near-infrared spectroscopy // *Journal of biomedical optics*. 1999. Vol. 4, N 4. P. 392–396.
2. **Mook P. H., Proctor H. J., Jobsis F. F. et al.** Assessment of brain oxygenation: A comparison between an oxygen electrode and near infrared spectrophotometry // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1984. Vol. 169. P. 841–847.
3. **Colacino J. M., Grubb B., Jobsis F. F.** Infrared technique for cerebral blood flow. Comparison with ¹³³Xenon clearance // *Neurol. Res.* 1981. Vol. 3. P. 17–31
4. **Chance B., Leigh J. S., Miyake H. et al.** Comparison of time-resolved and unresolved measurement of deoxy hemoglobin in brain // *Proceedings of National Academy of Science*. 1988. P. 4971–4975.
5. **Hoshi Y., Tamura M.** Detection of dynamic changes in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in man // *Neuroscience Letters*. 1993. Vol. 150. P. 5–8.
6. **Villringer A., Planck J., Hock C. et al.** Near infrared spectroscopy (nirs): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults // *Neuroscience Letters*. 1993. Vol. 154. P. 101–104.
7. **Izzetoglu K., Bunce S., Izzetoglu M. et al.** Fnir spectroscopy as a measure of cognitive task load // *Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE EMBS*. 2003. P. 3431–3434.
8. **Takeuchi Y.** Change in blood volume in the brain during a simulated aircraft landing task // *Journal of Occupational Health*. 2000. Vol. 42. P. 60–65.
9. **Son I. Y., Yazici B.** Near infrared imaging and spectroscopy for brain activity monitoring // *Advances in Sensing with Security Applications / NATO Advanced Study Institute, NATO Security through Science Series-A: Chemistry and Biology*; ed. by J. Byrnes. NY: Springer, 2006. P. 341–372.
10. **Salzberg B. M., Obaid A. L.** Optical studies of the secretory event at vertebrate nerve terminals // *Experimental Biology*. 1988. Vol. 139. P. 195–231.
11. **Stepnowski R. A., LaPorta J. A., Raccuia-Behling F. et al.** Noninvasive detection of changes in membrane potential in cultured neurons by light scattering // *Proceedings of National Academy of Science USA*. 1991. Vol. 88. P. 9382–9386.
12. **Frostig R. D., Lieke E. E., Ts'o D. Y. 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 // *Proceedings of*

- National Academy of Science USA.1990. Vol. 87. P.6082–6086.
13. **Malonek D., Grinvald A.** Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: Implications for functional brain mapping // *Science*. 1996. Vol. 272. P. 551–554.
 14. **Patterson M. S., Chance B., Wilson B. C.** Time resolved reflectance and transmittance for the non-invasive measurement of tissue optical properties // *Applied Optics*. 1989. Vol. 28, N 12. P.2331–2336.
 15. **Gratton G., Sarno A., Maclin E. et al.** Toward noninvasive 3-d imaging of the time course of cortical activity: Investigation of the depth of the event-related optical signal *NeuroImage*. 2000. Vol. 11. P. 491–504.
 16. **Meek J.** Basic principles of optical imaging and application to the study of infant development // *Developmental Science*. 2002. Vol. 5, N 3. P. 371–380.
 17. **Zaramella P., Freato F., Amigoni A. et al.** Brain auditory activation measured by near-infrared spectroscopy (nirs) // *Pediatric Research*. 2001. Vol. 49. P. 213–219.
 18. **Coyle S., Ward T., Markham C. et al.** On the suitability of nearinfrared(nir) systemsfor next-generation brain-computer interfaces // *Physiological Measurement*. 2004. Vol. 25. P. 815–822.
 19. **Son I.Y., Guhe M., Gray W. et al.** Human performance assessment using fnir // In *Proceedings of SPIE*. 2005. Vol. 5797. P. 158–169.
 20. **Maki A., Yamashita Y., Ito Y. et al.** Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive nir topography // *Journal of Neuroscience*. 1995. Vol. 11. P. 1458–1469.
 21. **Watanabe E., Yamashita Y., Maki A. et al.** Noninvasive functional mapping with multi-channel near infrared spectroscopic topography in humans // *Neuroscience Letters*. 1996. Vol. 205. P. 41–44.
 22. **Hirth C., Obrig H., Villringer K. et al.** Non-invasive functional mapping of the human motor cortex using near-infrared spectroscopy // *NeuroReport*. 1996. Vol. 7. P.1977– 1981.
 23. **Kleinschmidt A., Obrig H., Requardt M. et al.** Simultaneous recording of cerebral oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1996. Vol. 16. P. 817–826.
 24. **Colier W. N., Quaresima V., Oeseburg B. et al.** Human motor-cortex oxygenation changes induced by cyclic coupled movements of hand and foot // *Experimental Brain Research*. 1999. Vol. 129. P. 457–461.
 25. **Miyai I., Tanabe H., Sase I. et al.** Cortical mapping of gait in humans: A near-infrared spectroscopic topography study // *NeuroImage*. 2001. Vol. 14. P.1186–1192.
 26. **Franceschini M. A., Boas D. A.** Noninvasive measurement of neuronal activity with near-infrared optical imaging // *NeuroImage* 2004. Vol. 21. P. 372–386.
 27. **Meek J. H., Elwell C. E., Khan M. J. et al.** Regional changes in cerebral hemodynamics as a result of a visual stimulus measured by near infrared spectroscopy // *Proceedings of Royal Society of London*.1995. Vol. 261. P. 351–356.
 28. **Heekeren H. R., Obrig H., Wenzel R.B et al.** Cerebral haemoglobin oxygenation during sustained visual stimulation – a near-infrared spectroscopy study // *Philosophical Transactions: Biological Sciences*.1997. Vol. 352. P. 743–750.
 29. **Watanabe E., Yamashita Y., Maki A. et al.** Non-invasive functional mapping with multi-channel near infrared spectroscopic topography in humans // *Neuroscience Letters*.1996. Vol.205. P. 41–44.
 30. **Sakai K., Hashimoto R., Homae F.** Sentence processing in the cerebral cortex // *Neuroscience Research*. 2001. Vol. 39. P. 1–10.
 31. **Kennan R., Kim D., Maki A. et al.** Non-invasive assessment of language lateralization by transcranial near infrared optical topography and functional mri // *Human Brain Mapping*. 2002. Vol. 16. P. 183–189.
 32. **Hock C., Villringer K., Muller-Spahn F. et al.** Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with alzheimer’s disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (nirs) – correlation with simultaneous rcbf-pet measurements // *Brain Research*. 1997. Vol. 755. P. 293–303.
 33. **Schroeter M.L., Zysset S., Kupka T. et al.** Near infrared spectroscopy can detect brain activity during a color-word matching stroop task in an event-related design // *Human Brain Mapping*. 2002. Vol. 17(61). P. 61–71.
 34. **Izzetoglu K., Yurtsever G., Bozkurt A. et al.** Functional brain monitoring via nir based optical spectroscopy // *Bioengineering Conference*. 2003 IEEE 29th Annual, Proceedings. 2003. P. 335–336.
 35. **Boas D. A., Dale A. M., Franceschini M. A.** Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy // *NeuroImage*. 2004. Vol. 23. P. S275–S288.
 36. **Крыжановский Э. В., Григорян А. Г., Квашнева К. В. и др.** Новая многоканальная система ближней спектроскопии для функционального исследования головного мозга // *Биотехносфера*. 2001. № 3 (15). P. 44–48.