

基于微型光极与超声探头的致痫灶定位方法

沈之天^{1,2}, 邵维维², 焦阳², 徐杰², 马洪涛², 崔峭峭^{2*}

¹中国科学技术大学, 安徽 合肥 230026;

²中国科学院苏州生物医学工程技术研究所医用声学室, 江苏 苏州 215163

摘要 癫痫治疗手术往往依靠对致痫灶的准确定位, 目前各种定位方式都存在一定限制。临床上使用的脑皮层电位图 (ECoG) 具有很高的时间分辨率, 但是其空间分辨率不能满足要求。基于人脑中存在的神经血管偶联机制, 提出一种利用微型光极与微型超声探头, 通过探测脑微血管血流量来进行癫痫致痫灶定位检测的新方法。动物模型实验结果表明: 脑皮层表面检测到的光极信号与癫痫发作期 ECoG 电信号有着良好的对应关系; 在脑皮层以下 1 mm 深度内, 超声回波功率谱与 ECoG 电信号同样具有较好的对应关系。因此, 该方法有望为临床癫痫致痫灶检测与定位提供一种新的有效手段。

关键词 医用光学; 光电检测; 超声信号处理; 致痫灶定位; 神经血管偶联机制

中图分类号 O426

文献标志码 A

doi: 10.3788/CJL202047.0207037

Positioning Method Based on Microphotodiodes and Ultrasound Transducers for Epilepsy Surgery

Shen Zhitian^{1,2}, Shao Weiwei², Jiao Yang², Xu Jie², Ma Hongtao², Cui Yaoyao^{2*}

¹University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230026, China;

²Medical Acoustic Department, Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou, Jiangsu 215163, China

Abstract Epilepsy surgery often depends on the accurate positioning of lesions; however, current positioning methods have some limitations. The electrocorticogram (ECoG) in clinical inspection has a high temporal resolution, but its spatial resolution is below the accepted standard. Based on the neurovascular coupling mechanism in the human brain, we propose a new epileptic foci detection method by detecting cerebral microvascular blood flow with microphotodiodes and ultrasound transducers. The results of experiments conducted on animals show that the light signal on the surface of the cortex has good correspondence with the ECoG signal. The spectra of the ultrasound signal also matches that of the electrical signal within a depth of 1 mm below the cortex. Therefore, we believe that this method can improve the spatial resolution of epileptic lesion detection, and it can potentially be used for depth inspection.

Key words medical optics; photodiode detection; ultrasound signal processing; localization of epileptogenic focus; neurovascular coupling mechanism

OCIS codes 170.6510; 250.4745; 250.0040; 230.3990

1 引 言

在临床脑疾病中, 癫痫有着较高的发病率, 多数癫痫无法通过药物来长期抑制, 需要进行致痫灶切除手术, 因此致痫灶的精准定位对手术治疗效果和愈后康复至关重要。目前, 临床上一般采用功能核

磁成像 (fMRI)、脑磁图 (MEG) 等技术对致痫灶进行定位^[1], 但癫痫具有发作不可预测以及发作时躯体肌肉会发生痉挛等缺点, 这些定位方法不能满足长时间记录、对运动不敏感等要求。临床上还经常使用脑皮层电位图 (ECoG) 来进行致痫灶定位。该方法通过手术植入的电极阵列记录患者皮层脑电,

收稿日期: 2019-10-08; 修回日期: 2019-10-29; 录用日期: 2019-11-15

基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFC0107202)、国家自然科学基金 (51805529)、江苏省重点研发计划 (BE2017601)

* E-mail: cuiyy@sibet.ac.cn

数日后分析确定致痫灶位置^[2-3]。这种方法可以实时捕获到发作期间脑皮层异常放电位置,并且受身体运动影响较小,但是其空间分辨率较低(约1 cm),且无法分辨致痫灶所处深度。手术大多采用楔形切除术移除致痫灶,有较大的手术副损伤。临床亟待有更加精确的致痫灶定位方法。

相关研究表明,人脑中存在着神经血管偶联机制;当人脑中某些区域神经活动剧烈时,该区域的血流量会显著上升;当神经活动趋于平稳时,血流量也会随之降低。因此,可以利用血流量变化来反映神经活动^[4-5]。Cox 等^[6-9]提出使用近距离散射光检测皮层中血液动力学参数的变化,从而反映脑血容积(CBV)和血氧含量的变化,以获得致痫灶位置。光极片体积小,并且不受电磁影响,可以用于提高定位精度。但是,由于受到光穿透深度的限制,该方法仍然无法给出癫痫深度信息。在超声领域,Tanter 等^[10-13]提出的功能超声(Functional ultrasound)方法可以实现对一定深度内脑血流量变化的实时检测,特别是通过微小血管网络血流局部变化来反映脑活动功能区,例如癫痫发作时的致痫灶位置等。这为癫痫致痫灶定位与传播机制研究提供了新的工具和手段,受到了学术界和临床界极大的关注。现阶段,该方法普遍采用开颅方式将128阵元的超声线阵探头放置在大鼠脑部,进行脑功能超声方面的研究。但显然这种方式在临床应用方面不具有可操作性。

本课题组长期致力于微型超声探头的研制,为了解决上述临床实际问题,将微型可植入式超声探头与微型光极相结合,在 ECoG 的基础上,同时检测脑皮层血流量变化和一定深度范围内脑组织微小血管血流变化,进而探索一种更精确的致痫灶定位方法。本文主要介绍上述方法的基本设计原理和实现方式,并通过动物模型实验初步验证了微型光极和超声探头检测到的皮层和一定深度脑组织内的血流变化与脑电活动的对应关系,进而讨论了进一步将本文方法用于致痫灶精确定位的可行性。希望能为临床更好解决癫痫致痫灶精确定位、手术方案指导等提供有效的工具。

2 原理与方法

2.1 基本原理

本实验设计是依据电信号记录癫痫发作的高时间分辨率、光记录血流变化的高空间分辨率,以及超声记录探测深度血流的能力而设计的。如图1所

示,实验在一定区域内共同放置电极、光极和微型换能器,分别记录癫痫发作时刻以及癫痫发作具体位置。使用皮层电极记录皮层脑电信号以判断癫痫发作时刻,时间分辨率可达到1 ms 以下,完全满足电检测方式对癫痫发作的记录需求。光极记录采用LED 发射和光电二极管接收的方式,LED 发射的波长约为550 nm 的光束在大脑皮层表面形成散射光,记录对应位置的光强变化,可探测200 μm 范围内皮层血流量的变化。使用的微型超声换能器中心频率约为12 MHz,配合激励系统和回波接收系统使用,可探测1 cm 深度内的血流量变化。

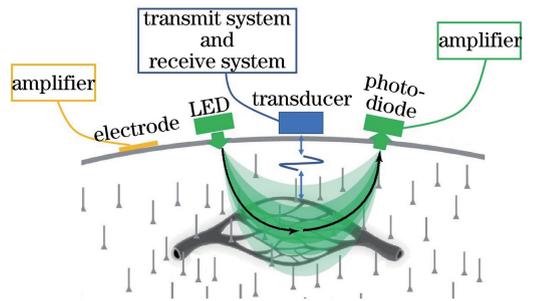


图1 光学超声检测原理

Fig. 1 Principle of the optical ultrasonic testing

2.2 动物实验模型

对于癫痫,难以建立同时存在微血管结构以及相应电生理变化的仿体模型并进行仿真实验,故拟采用动物实验来证实电光声共同定位致痫灶方法的有效性,实验过程共重复使用了8只大鼠。实验方案示意图如图2所示,采用250~300 g 成年雄性SD(Sprague Dawley)大鼠。对大鼠进行深度麻醉,固定并切开头部皮肤,钻开大鼠右半脑颅骨,暴露右半脑组织,保留硬脑膜。将带有诱发癫痫的4AP药物的玻璃电极扎入大鼠大脑皮质,深度约为0.8 mm,同时观察并记录大鼠脑电信号的变化。随后,进行药物注射诱发癫痫,每次注射0.5 μL 药物并等待15 min,多次反复直至电信号显示癫痫间歇性持续发作。待癫痫发作稳定后,移除注射玻璃电极,并放置电极、微型超声换能器和光学系统,同时采集电信号、超声信号和光信号。

2.3 实验系统

光学超声检测的光学系统部分是由微型LED和微型光电二极管对组成。光电二极管和普通二极管一样,是由一个PN结组成的半导体器件,具有单方向导电特性。它是把光信号转换成电信号的光电传感器件,光的强度越大,反向电流也越大,光的变化引起光电二极管内电流变化,这就可以把光信号

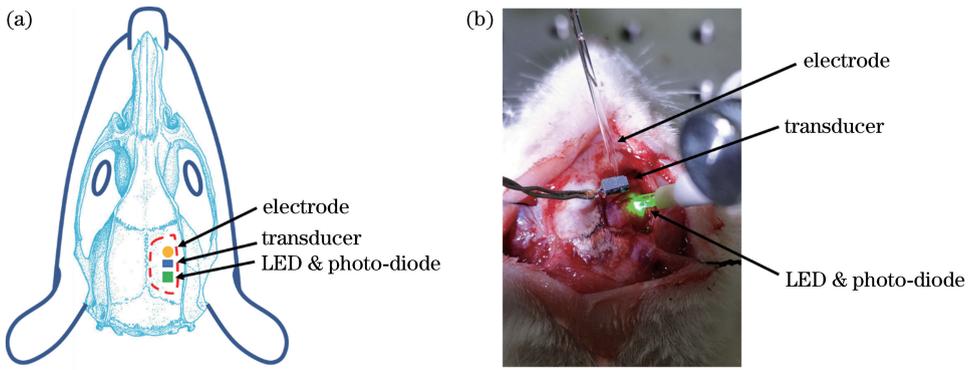


图 2 动物实验。(a)动物实验模型设计图;(b)动物体内实验

Fig. 2 Animal experiment. (a) Animal experiment model setup; (b) animal experiment *in vivo*

转换成电信号。基于此,本文使用多对微型 LED 和微型光电二极管组成二极管对,设计一种脑部血流检测系统,来实现对脑皮质表层血流的监测,LED 光源波长为 500~650 nm;将此二极管对与 ECoG 阵列组合起来,共同放置在动物大脑皮层表面,以反映癫痫的发作状态,并确定癫痫发作在皮层表面的位置。此系统中,后端电源(5 V)激励前端 LED 发出光束,在紧贴 LED 处放置光电二极管,对散射光进行光电转换,接着对信号进行放大、平滑与采集,以实现脑皮层表面血流的检测。

光学超声检测的超声系统部分由前端超声换能器、超声激励装置和超声接收装置三大部分组成;超声换能器利用材料压电效应实现电能和声能的转换,是用于发射和接收超声的装置;超声激励装置则是通过发射一定高压、一定频率的脉冲信号来激励超声换能器工作的装置;超声接收装置是对超声回波信号进行放大、滤波和数模转换等处理的采集装置。实验采用的是 12 MHz 微型高频超声换能器,大小为 2 mm×0.7 mm×0.8 mm,使用 vantage 系统激励并采集超声回波,本实验将微型超声换能器放置在光电二极管对与电极附近。受到采集的高频超声数据量的限制,超声系统每次激励并采集 20 s 的超声信号,并在相应时刻发出触发信号用于与电信号同步对应,最终通过后期处理超声信号实现对大脑深部的血流检测。

2.4 数据处理

由于超声信号在深度方向的采样率高达 48 MHz,且动物呼吸作用导致的大鼠大脑皮层在深度上的位移会影响信号的处理效果,故首先对采集到的所有原始超声射频(RF)信号沿深度方向进行平滑,并沿时间方向对其进行 70 Hz 的高通滤波处理,以滤除低频干扰。

在超声 RF 信号每一个深度上使用一定窗宽和步长沿时间方向提取信号,对每个窗口内的信号根据

$$P_x[\exp(j\omega)] = \frac{\sigma^2}{\left|1 + \sum_{k=1}^p a_k \exp(-j\omega k)\right|^2} \quad (1)$$

使用功率谱求得谱估计 P_x ,并积分得到该窗口内的能量。式中: σ^2 为激励白噪声方差; $P_x[\exp(j\omega)]$ 为功率谱密度; a_k 为 p 阶模型的第 k 个系数, k 为索引值, $k=1,2,\dots,p$ 。各窗口内能量即反映当前时段该深度处的血流量。最后观察每个深度内血流量变化与电信号变化的对应关系,即可用于辅助判断大脑内部发生剧烈神经活动的致痫灶的深度。

3 结果与讨论

对于 2.2 节中构建的动物模型,采用 2.3 节中介绍的实验系统多次重复进行癫痫定位的动物实验。记录到多组有效的癫痫发作过程中的皮层脑电信号、光极信号以及微型探头超声回波信号。依据 2.4 节,对采集到的信号进行相应的数据处理。

图 3 实线是电极记录到的癫痫皮层脑电信号(对应纵轴 Voltage),可以看出,在 100~150 s、290~310 s、420~460 s 时间范围内,脑电幅值均显著增大,说明这些时刻该动物均有癫痫发作。对应时间的光极信号如图 3 中虚线表示(对应纵轴 Voltage)。据文献[5]可知,光极的探测深度应在距离皮层表面 0~0.5 mm 范围内。血流丰富会导致散射光光强减弱,从图 3 的虚线可以看出,在电信号出现急剧变化时光信号强度下降明显,这表明该时刻脑皮层表面该位置处的血流流量增加。

本文采用的微型超声探头的最大探测深度为 15 mm,选择 0.5~5 mm 深度范围内的超声回波信号进行功率谱估计。依据皮层以下 0.5~1.5 mm 探测深度范围内的超声回波信号功率谱求得该深度内

的血流量变化,如图 3 中点划线所示(对应纵轴 Intensity),超声回波信号能量也在癫痫发生时刻明显上升,这表明该时刻该深度处的微血管血流量显著增加。

以上结果充分说明,在癫痫发作期,光极信号和超声信号反映的血流变化与脑电信号有着较好的对应关系,可以用来对癫痫发作进行监控与定位。血流量会因神经元电活动的变化而变化,但这是一个略微缓慢的过程,故光极信号和超声信号所反映的血流量变化从发作期到进入静息期与电信号相比稍有延迟。

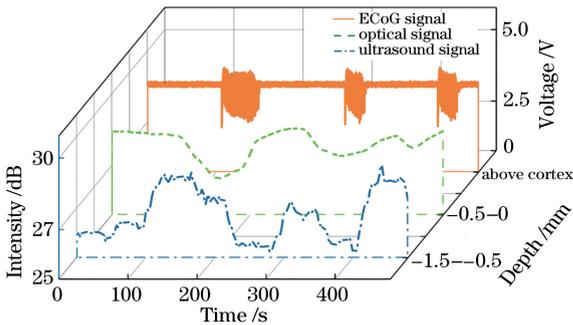


图 3 癫痫发作期和癫痫静息期电信号、光信号和超声信号的对应关系

Fig. 3 Correspondence among electrical signal, optical signal, and ultrasound signal during the seizure and non-seizure periods of epilepsy

与光极检测方法相比,超声检测方法具有较深的探测深度,将采集到的超声信号按照不同深度分别计算血流变化时间曲线,电信号与不同深度内的超声信号的对应关系如图 4 所示:图 4(a)~(d)上半部分实线所示为脑电信号,100~150 s、290~310 s、420~460 s 范围内显示有癫痫发作;图 4(a)~(d)点划线所示分别为皮层以下 0~1 mm、0.5~1.5 mm、1~2 mm、1.5~2.5 mm 深度内处理所得的血流超声信号功率谱。对比图 4(a)~(d)可以看出,当电信号显示癫痫发作时,在皮层表面以下 0~2 mm 范围内的超声信号同样显示血流量上升。但在 1.5~2.5 mm 深度范围内的超声信号未能与电信号显示的癫痫发作期有很好的对应关系。这有可能是因为:1)构建动物模型时,采用的是脑皮层给药方式,因此所构建的致痫灶位置接近脑皮层表面;2)在实验中采用的是高频超声探头,虽然 12 MHz 的超声探头在水中的最大探测深度约为 15 mm,但是随着深度的增加其探测灵敏度的衰减较大。本文的探头放置在脑皮层表面,为了更好地消除探头近场效应,探头与脑皮层之间加有 2~3 mm 的耦合剂。即实验中超声信号显示的脑皮层以下 2 mm 深度位置,考虑到耦合剂厚度,实际距离超声探头 5 mm 左右。而本文实验中探测的是大鼠脑部微血管内的血流信号,回波强度较弱,一定

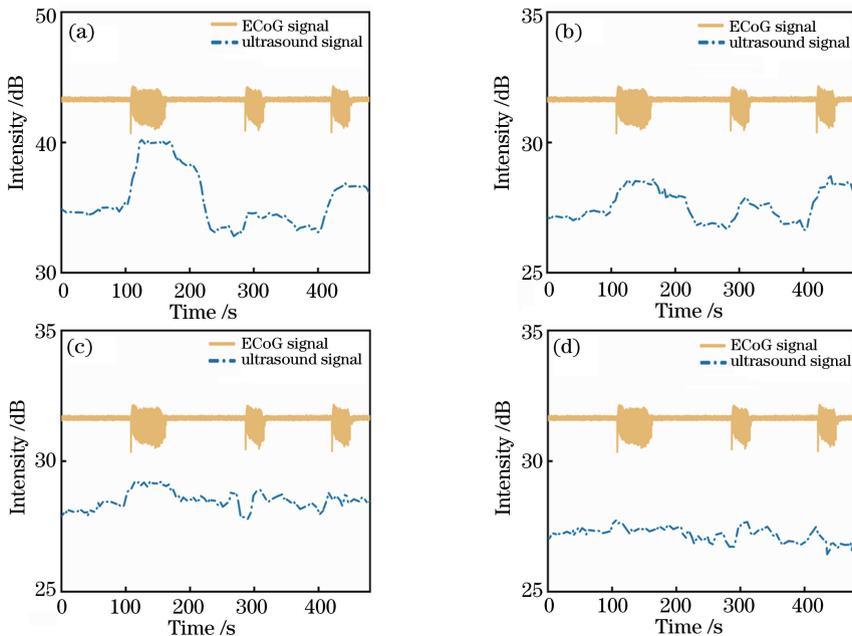


图 4 血流超声信号和电信号对应关系。(a)皮层表面以下 0~1 mm;

(b)皮层表面以下 0.5~1.5 mm;(c)皮层表面以下 1~2 mm;(d)皮层表面以下 1.5~2.5 mm

Fig. 4 Correspondence between ultrasound and electrical signals in blood flow. (a) 0-1 mm below the cortex surface; (b) 0.5-1.5 mm below the cortex surface; (c) 1-2 mm below the cortex surface; (d) 1.5-2.5 mm below the cortex surface

深度之后的有效信号未能被很好地采集。接下来, 尝试采用立体定位给药的方式, 构建位于脑皮层一定深度下的致痫灶, 采用灵敏度更高的微型超声探头重复验证本文的实验结论。

4 结 论

本文主要介绍了一种将微型可植入的光极与超声探头相结合用来检测和定位癫痫致痫灶的方法。通过初步动物实验, 验证了光极信号与超声信号反映的血流变化都与癫痫发作期的脑电信号有着良好的对应关系, 且超声信号可以反映不同深度的癫痫发作, 从而为定位致痫灶深度提供了可能。

在实际应用中, 光极和超声探头不受电磁干扰的限制, 因此可以在空间形成比 ECoG 更紧凑的信号排布, 从而提高癫痫定位的空间分辨率, 以及进一步给出致痫灶的三维立体信息。微型化探头设计更是为临床应用提供了可行性。因此, 这一方法具有一定的临床应用前景。后续将从多个探头网格化排列、深度方向致痫灶模型构建与验证等多方面进一步展开工作, 并且可能将工作扩展到癫痫状态下丘脑中血流变化规律、阿尔兹海默症等其他脑疾病的研究。

参 考 文 献

- [1] Bagshaw A P, Kobayashi E, Dubeau F, et al. Correspondence between EEG-fMRI and EEG dipole localisation of interictal discharges in focal epilepsy [J]. *NeuroImage*, 2006, 30(2): 417-425.
- [2] Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery[J]. *New England Journal of Medicine*, 2017, 377(17): 1648-1656.
- [3] Wilson J A, Felton E A, Garell P C, et al. ECoG factors underlying multimodal control of a brain-computer interface[J]. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 2006, 14(2): 246-250.
- [4] Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and

- Alzheimer disease [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2006, 100(1): 328-335.
- [5] Ma H T, Zhao M R, Suh M, et al. Hemodynamic surrogates for excitatory membrane potential change during interictal epileptiform events in rat neocortex [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2009, 101(5): 2550-2562.
- [6] Cox M P, Ma H T, Bahlke M E, et al. LED-based optical device for chronic *in vivo* cerebral blood volume measurement [J]. *IEEE Transactions on Electron Devices*, 2010, 57(1): 174-177.
- [7] Choi C, Colón-Berrios A R, Hamachi L S, et al. Localizing seizure activity in the brain using implantable micro-LEDs with quantum dot downconversion [J]. *Advanced Materials Technologies*, 2018, 3(6): 1700366.
- [8] Li C X, Chen W L, Jiang J Y, et al. Laser speckle contrast imaging on *in vivo* blood flow: a review[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2018, 45(2): 0207006. 李晨曦, 陈文亮, 蒋景英, 等. 激光散斑衬比血流成像技术研究进展[J]. *中国激光*, 2018, 45(2): 0207006.
- [9] Yao X L, Ji K H, Liu G P, et al. Blood flow imaging by optical coherence tomography based on speckle variance and Doppler algorithm [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2017, 54(3): 031702. 姚辛励, 季琨皓, 刘桂鹏, 等. 基于散斑方差和多普勒算法的光学相干层析术血流成像[J]. *激光与光电子学进展*, 2017, 54(3): 031702.
- [10] Tanter M, Fink M. Ultrafast imaging in biomedical ultrasound [J]. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2014, 61(1): 102-119.
- [11] Macé E, Montaldo G, Cohen I, et al. Functional ultrasound imaging of the brain [J]. *Nature Methods*, 2011, 8(8): 662-664.
- [12] Urban A, Dussaux C, Martel G, et al. Real-time imaging of brain activity in freely moving rats using functional ultrasound [J]. *Nature Methods*, 2015, 12(9): 873-878.
- [13] Rabut C, Correia M, Finel V, et al. 4D functional ultrasound imaging of whole-brain activity in rodents [J]. *Nature Methods*, 2019, 16(10): 994-997.