

近赤外光分光計測 (NIRS) と 拡散光トモグラフィ (DOT)

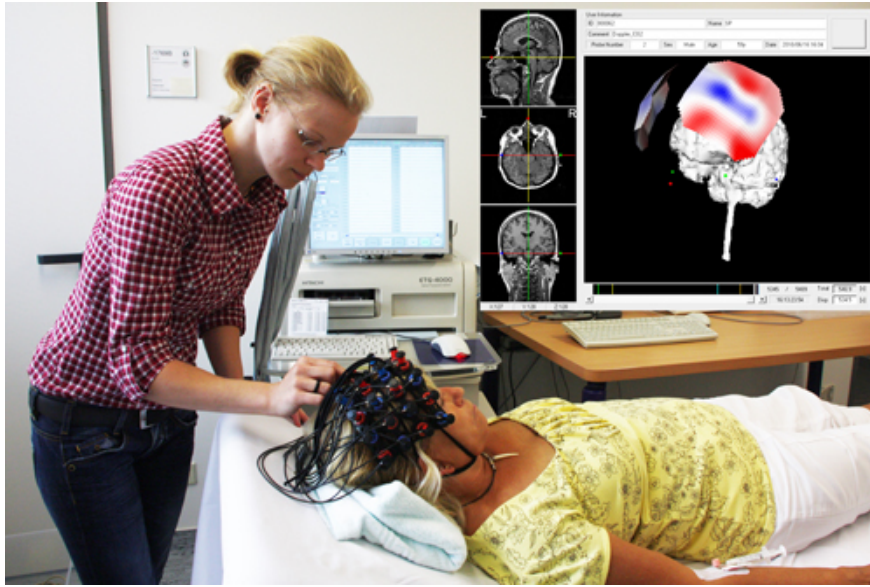
ATR脳情報解析研究所 計算脳イメージング研究室 室長
理研革新知能統合研究センター チームリーダー
CINET 客員研究員
大阪大学院 生命機能研究科 客員準教授

山下 宙人

講義内容

1. 近赤外分光計測 (NIRS)
2. 拡散光トモグラフィ (DOT)
3. ATRにおけるDOT研究
4. まとめ

NIRS装置：光で測る脳活動計測 日常環境における脳計測へ



精神疾患診断補助などの臨床応用



赤ちゃん研究

© 島津製作所

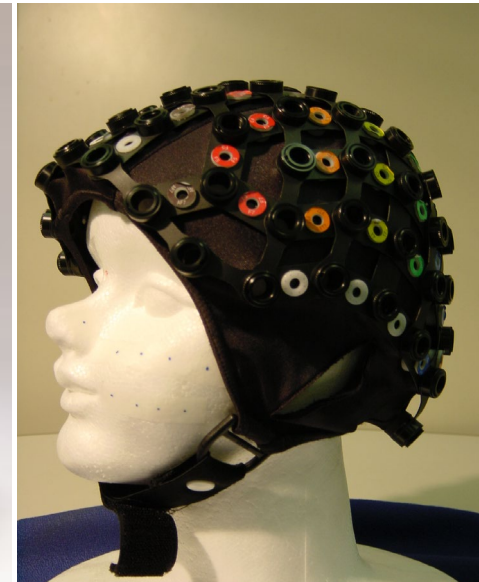
可搬型 ・ 安全 ・ 簡便 ・ 低コスト



ソーシャルインタラクションの研究



© 島津製作所



NIRSの歴史

1977

Jöbsis demonstrates the possibility to detect changes of adult cortical oxygenation during hyperventilation by near-infrared spectroscopy.

原理発見

1991/1992

First fNIRS studies carried out independently by Chance, Kato, Hoshi, and Villringer by using single-channel instruments

シングルチャネル

1993

Publication of the first 6 fNIRS studies

Simultaneous monitoring of different cortical areas by 5 single-channel instruments (Hoshi)

ヒト脳機能研究

1994

Hitachi company (Japan) introduces a 10-channel CW system (Maki)

マルチチャネル、トポグラフィ

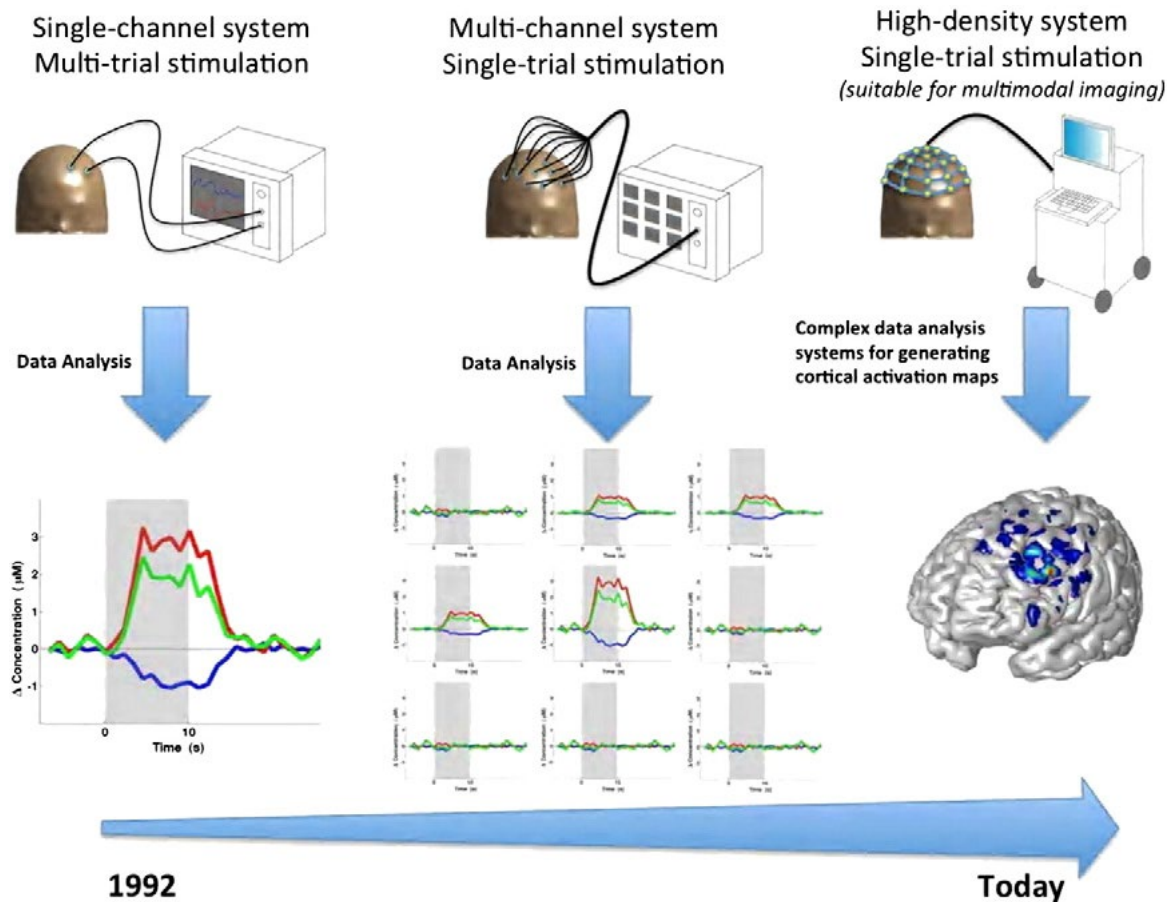
2001

First three-dimensional CW tomographic imaging of the brain (DYNOT, NIRx Medical Technologies, US) (Bluestone)

トモグラフィ

NIRSの発展：高精度化と簡便化

高精度化

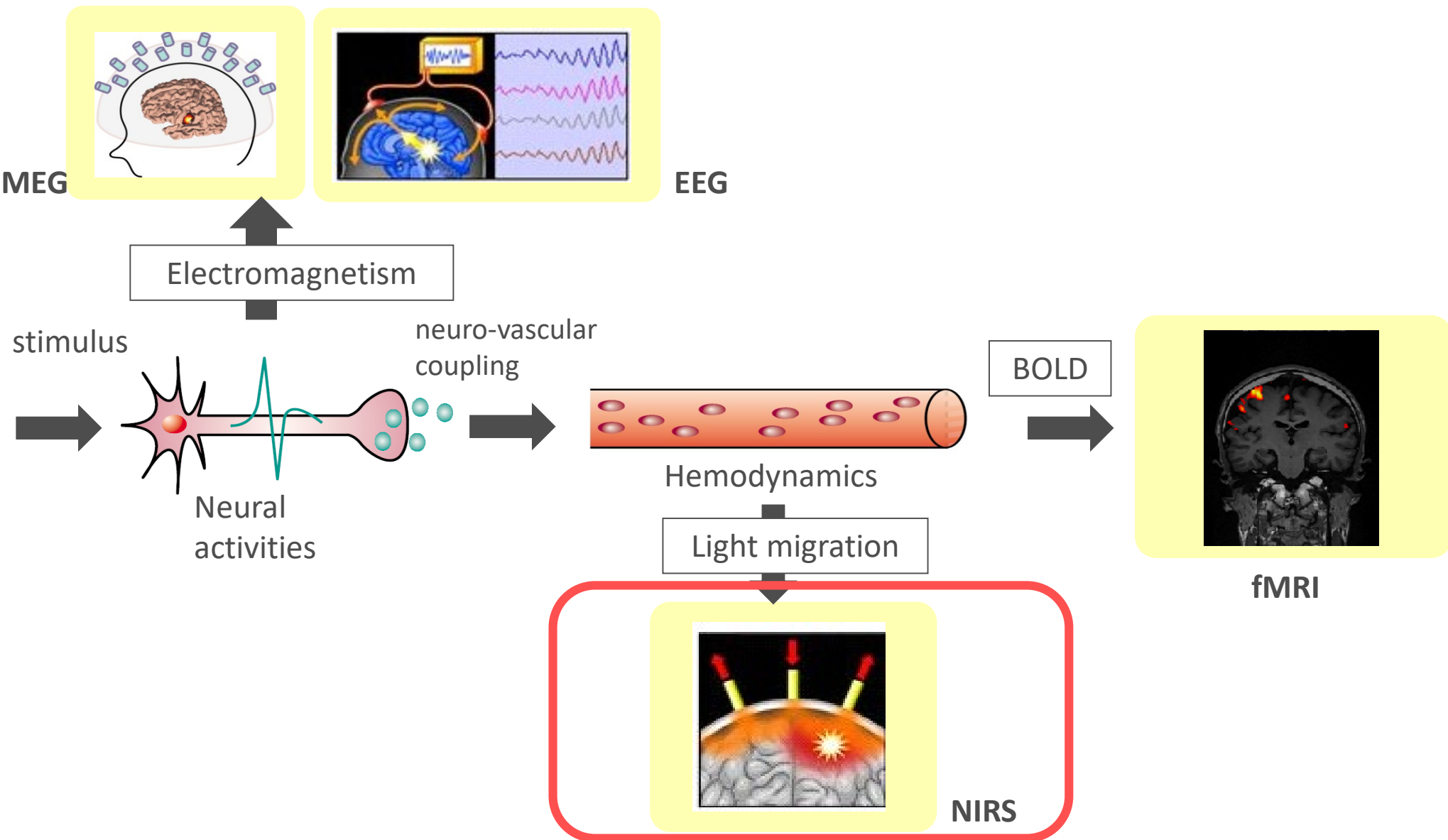


簡便化



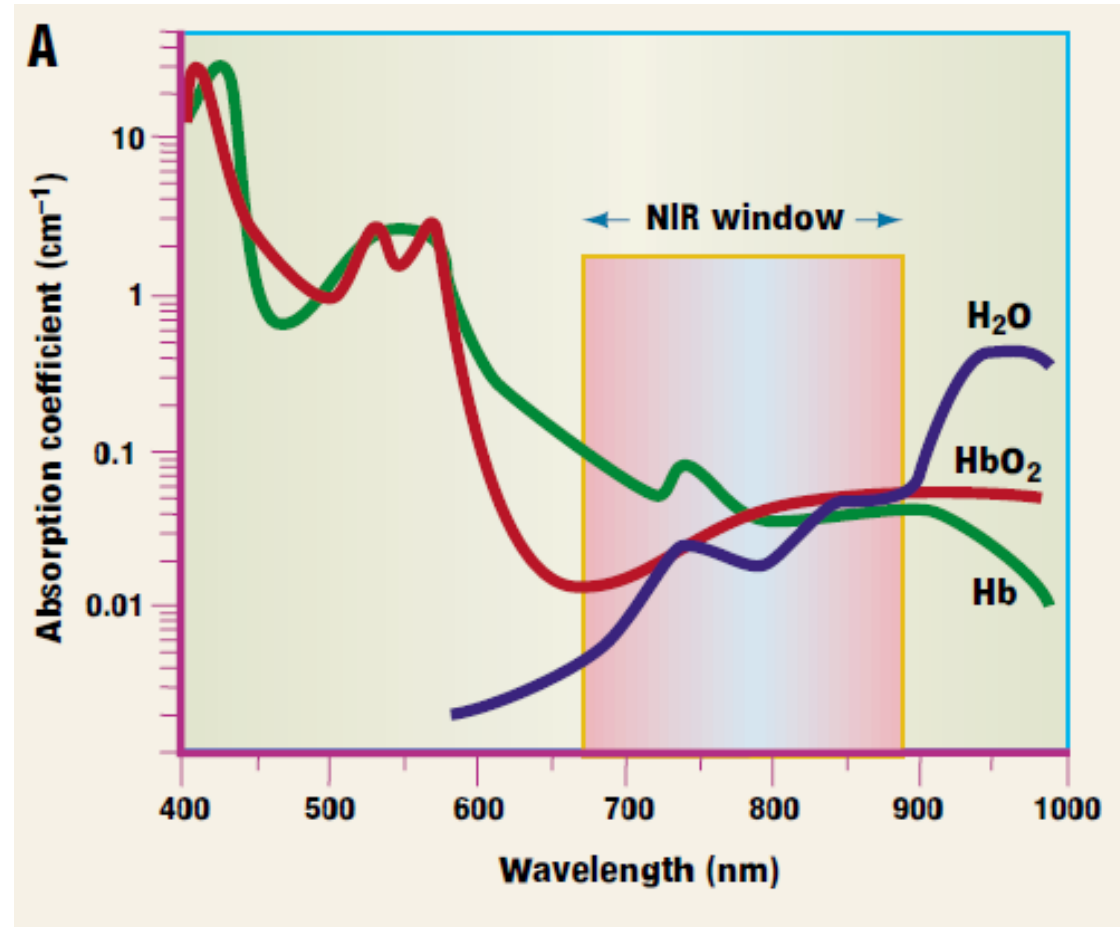
NeU社 : hot-2000

NIRS計測原理: 神経活動の変化に伴う局所脳血流



(modified from Owen J. Arthurs et al. 2002)

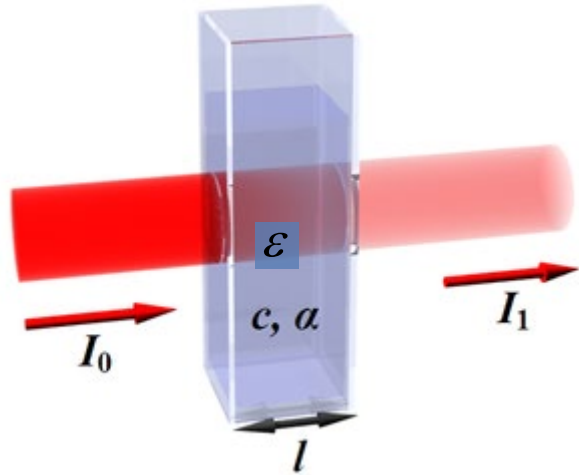
NIRS計測原理：“近赤外領域は生体の窓”



Weissleder 2001, nature biotechnology

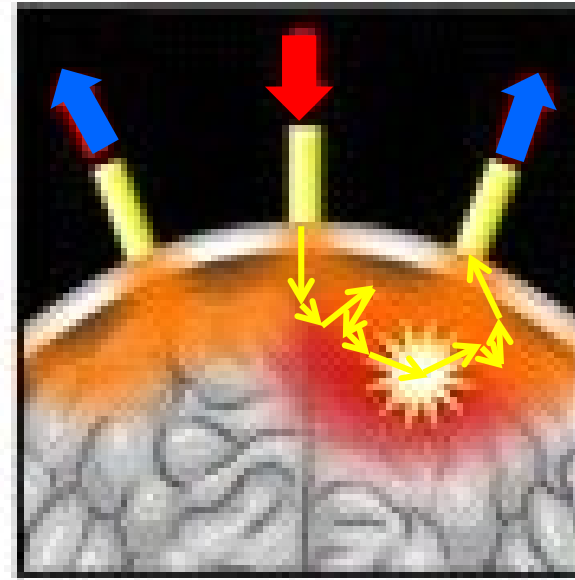
NIRS計測原理：光の吸収によるヘモグロビン変化の計測

(Modified) Lambert-Beer則



$$\Delta OD = \log \frac{I_0}{I_1} = \epsilon c l$$

Detector Source Detector



神経活動



Oxy/Deoxy ヘモグロビン変化



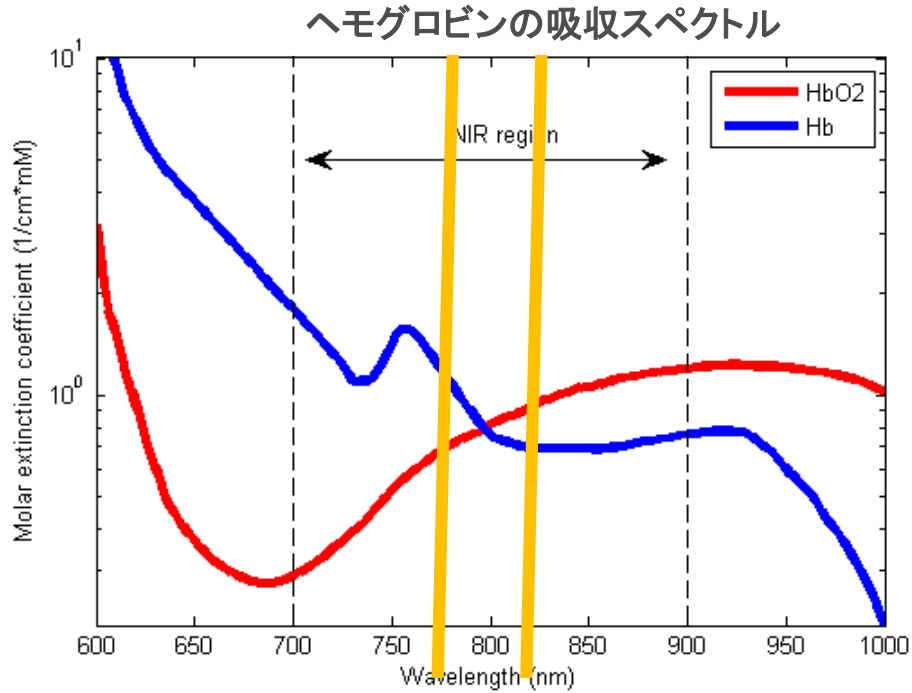
Beer-Lambert Law

吸光度変化



観測光量変化

NIRS計測原理：複数波長による分光計測



Modified Beer-Lambert Law 複数波長・複数分子

$$\Delta\Phi_{780} = \left(\varepsilon_{oxy,780} \Delta c_{oxy} + \varepsilon_{deoxy,780} \Delta c_{deoxy} \right) L$$

$$\Delta\Phi_{805} = \left(\varepsilon_{oxy,805} \Delta c_{oxy} + \varepsilon_{deoxy,805} \Delta c_{deoxy} \right) L$$

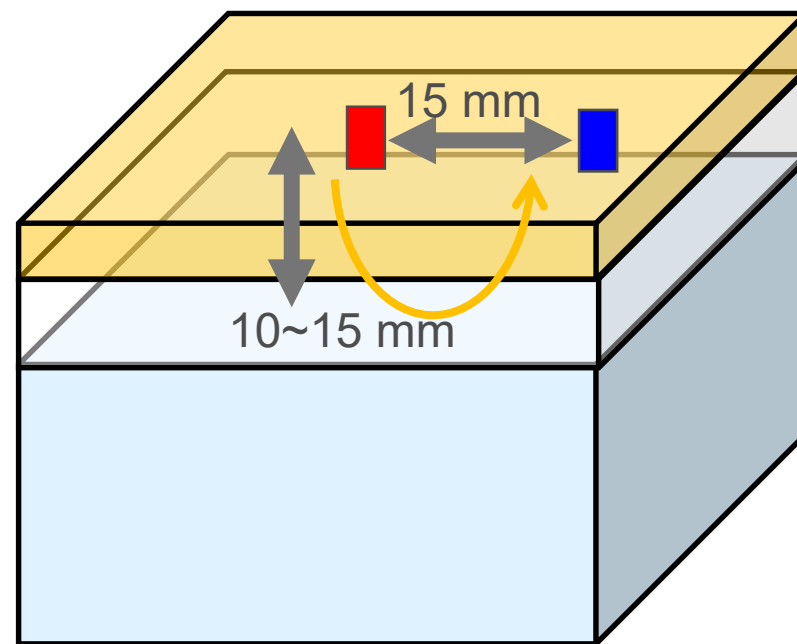
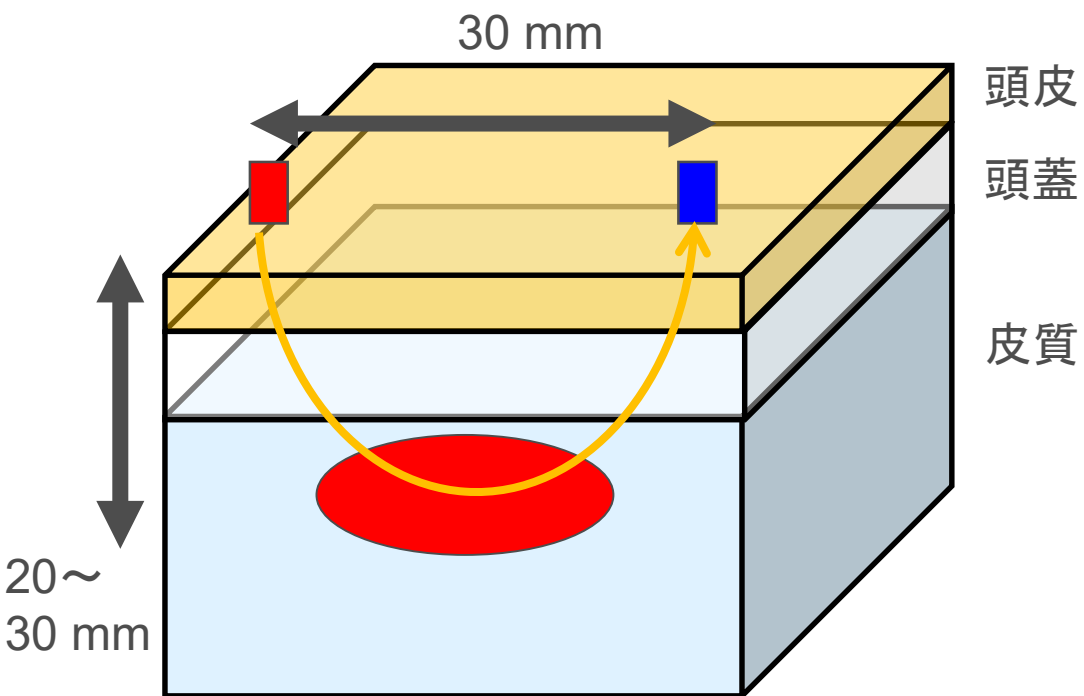
$$\Delta\Phi_{830} = \left(\varepsilon_{oxy,830} \Delta c_{oxy} + \varepsilon_{deoxy,830} \Delta c_{deoxy} \right) L$$

光量変化

L は部分光路長

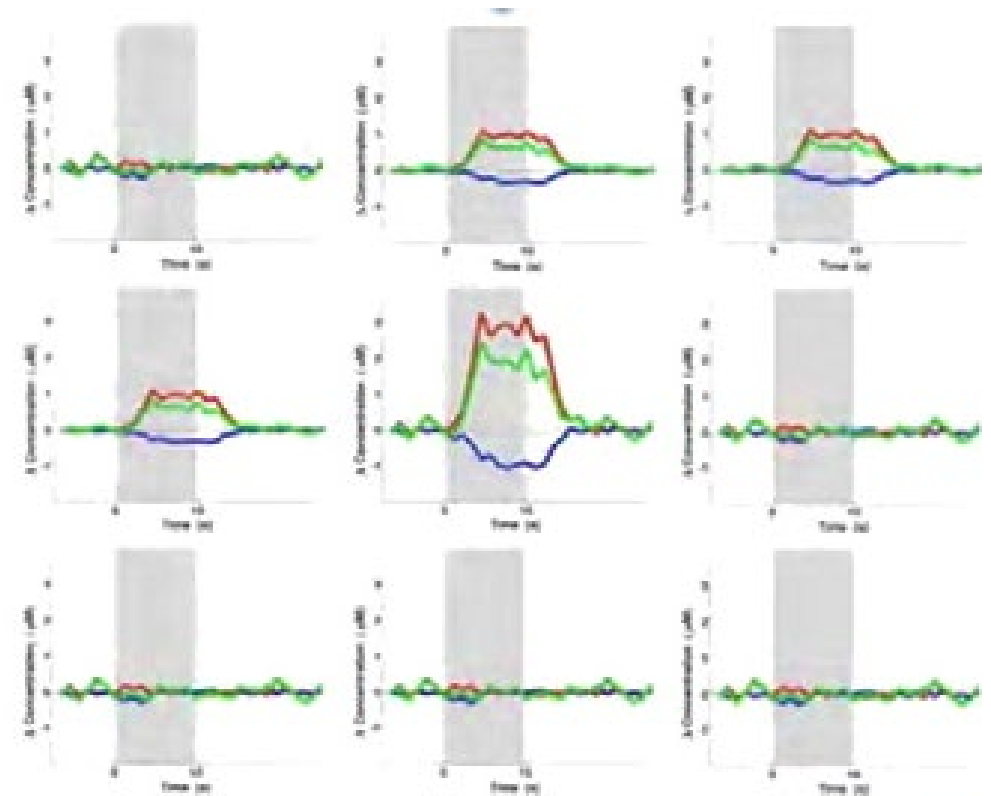
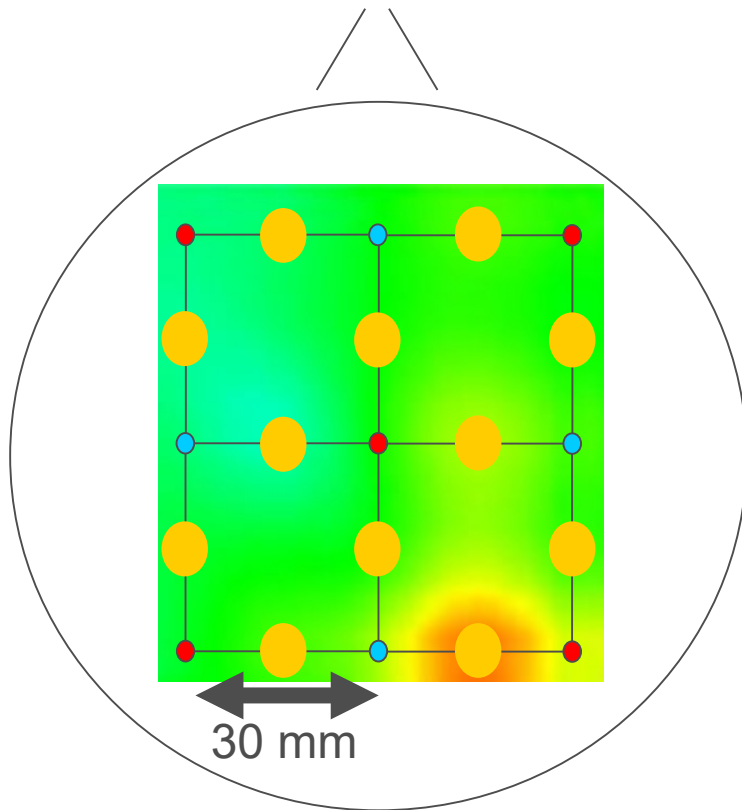
シングルチャネルNIRS計測

- Source-detector距離 = 30mm
- 光の潜る深さ = 20 ~ 30 mm



現在の標準的な計測：マルチチャンネル NIRS計測

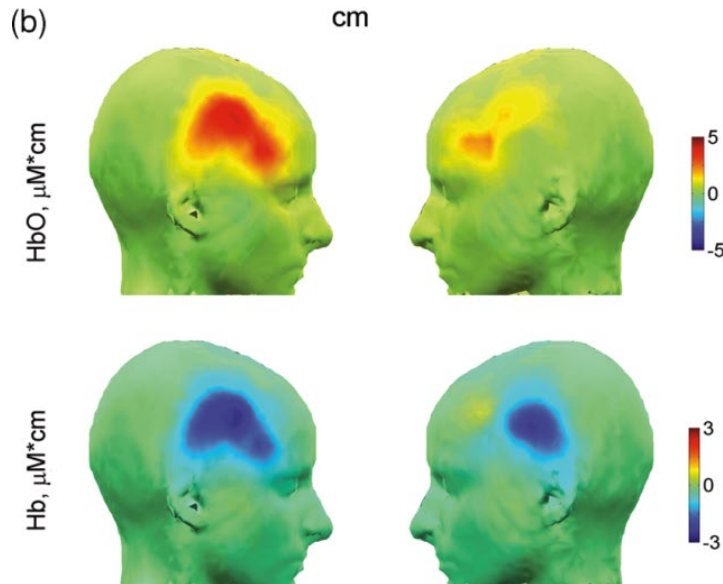
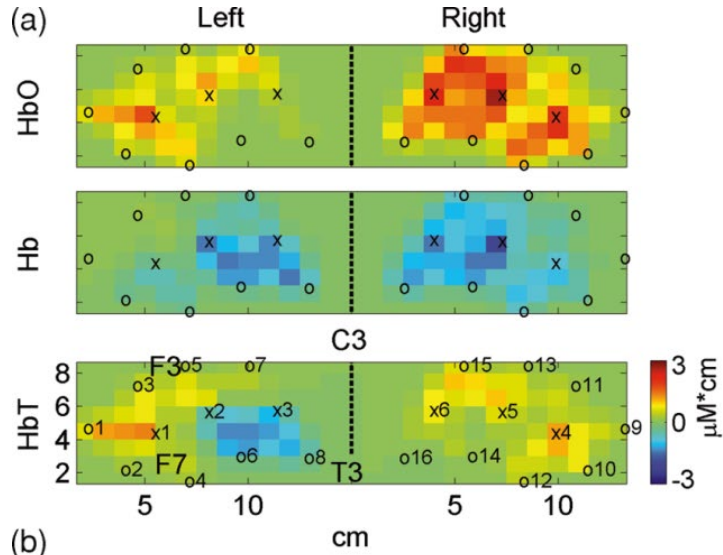
- トポグラフィマップ：頭皮上の2次元マップ
- 時分割計測：光の入射タイミングをずらす



トポグラフィマップ (補間表示)

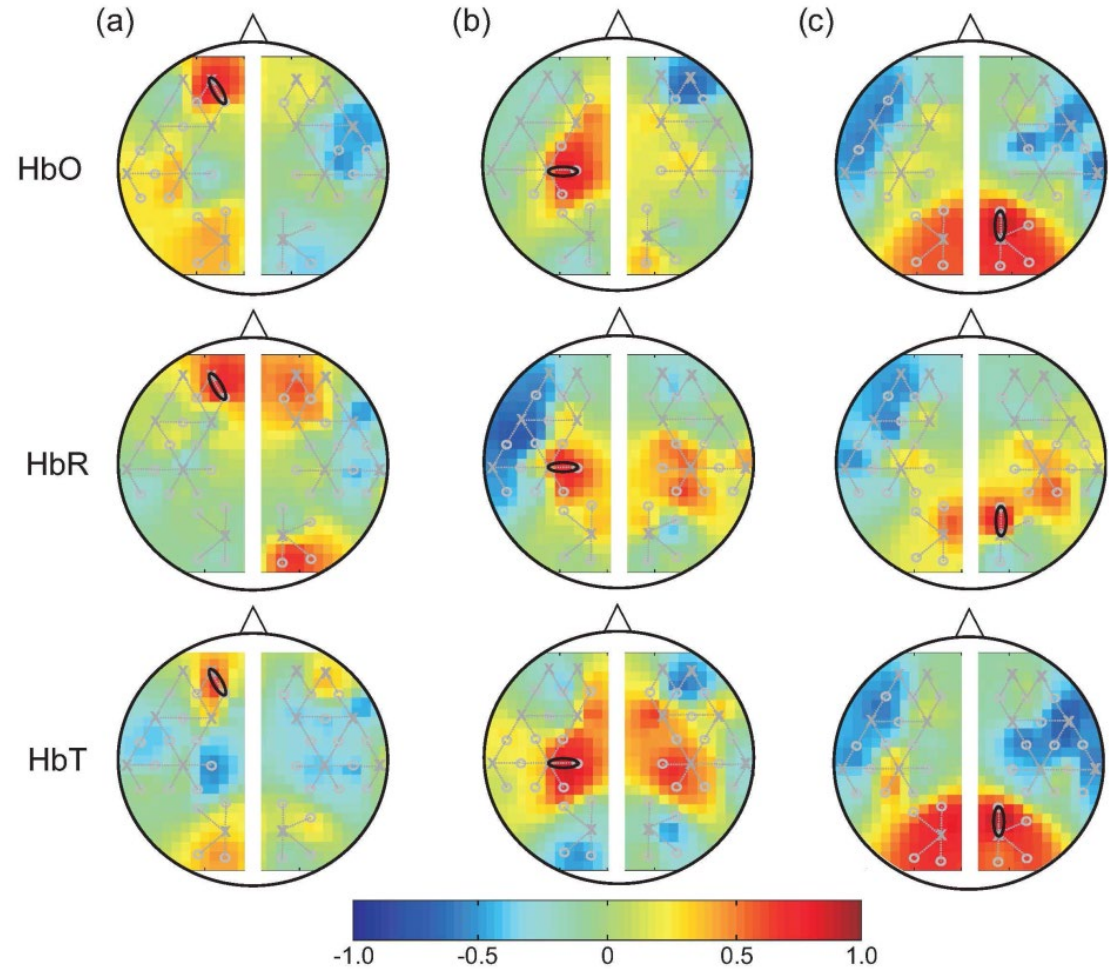
マルチチャンネルNIRSによる機能局在と機能ネットワーク

機能局在 (go-nogo task)



A.Medvedev et al. 2011, JBO

機能ネットワーク (Resting)



R.Mesquita et al. 2010, BOE

NIRSの長所・短所

- 可搬性・携帯性
- 低い計測コスト
- fMRIで計測出来ない被験者群の計測 (赤ちゃん、ペースメーカーを入れた人、閉所恐怖所の人)
- △ Oxy-hemoglobinと deoxy-hemoglobinを同時に計測
- × 光の届かない深い脳部位の計測は困難
- × 低い空間分解能 (cm)
- × 頭皮血流問題
- × 低いS/N比 (特に黒髪の被験者)

講義内容

1. 近赤外分光計測 (NIRS)

2. 拡散光トモグラフィ (DOT)

3. ATRにおけるDOT研究

4. まとめ

マルチチャンネルNIRS研究の問題点

1. 低空間分解能 (30mm)

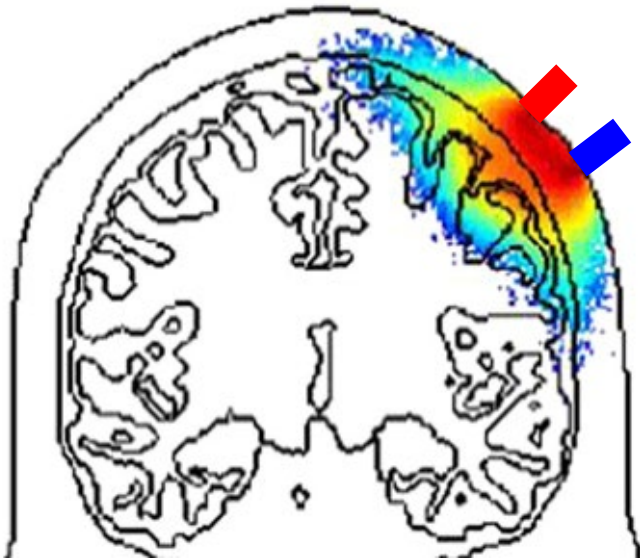
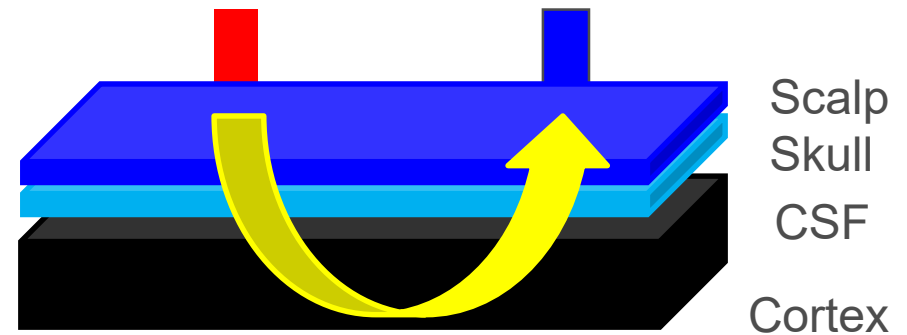


figure from Torrichelli et al. 2014

2. 頭皮血流の混入



観測値の 40~60%の分散

(Sagger and Berger 2005, 2007,
Kohno et al. 2007, Takahashi et al. 2011,
my unpublished data,)

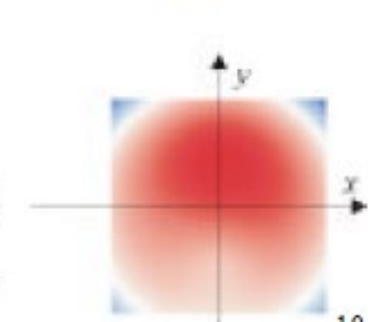
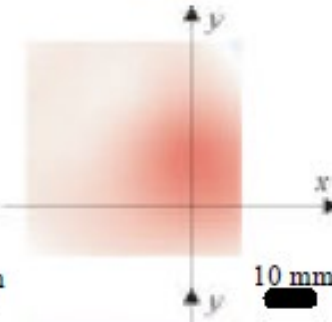
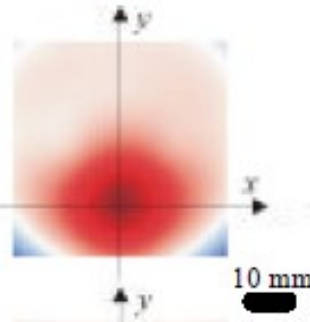
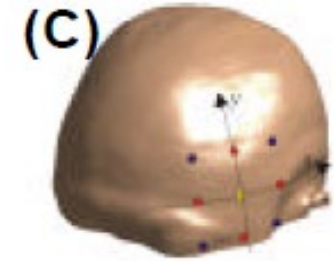
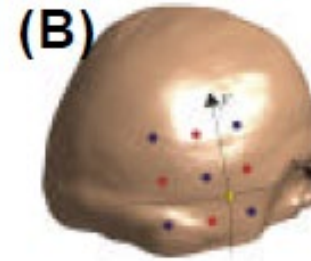
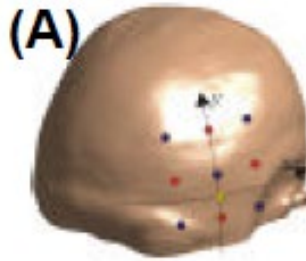
マルチチャネルNIRS研究の問題点

3. 再現性



activated region:
10 mm approx.
(\approx width of gyrus)

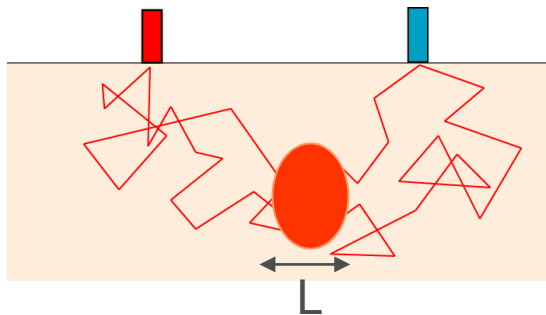
Oxy-Hb



図引用:慶応大学岡田先生のスライドから

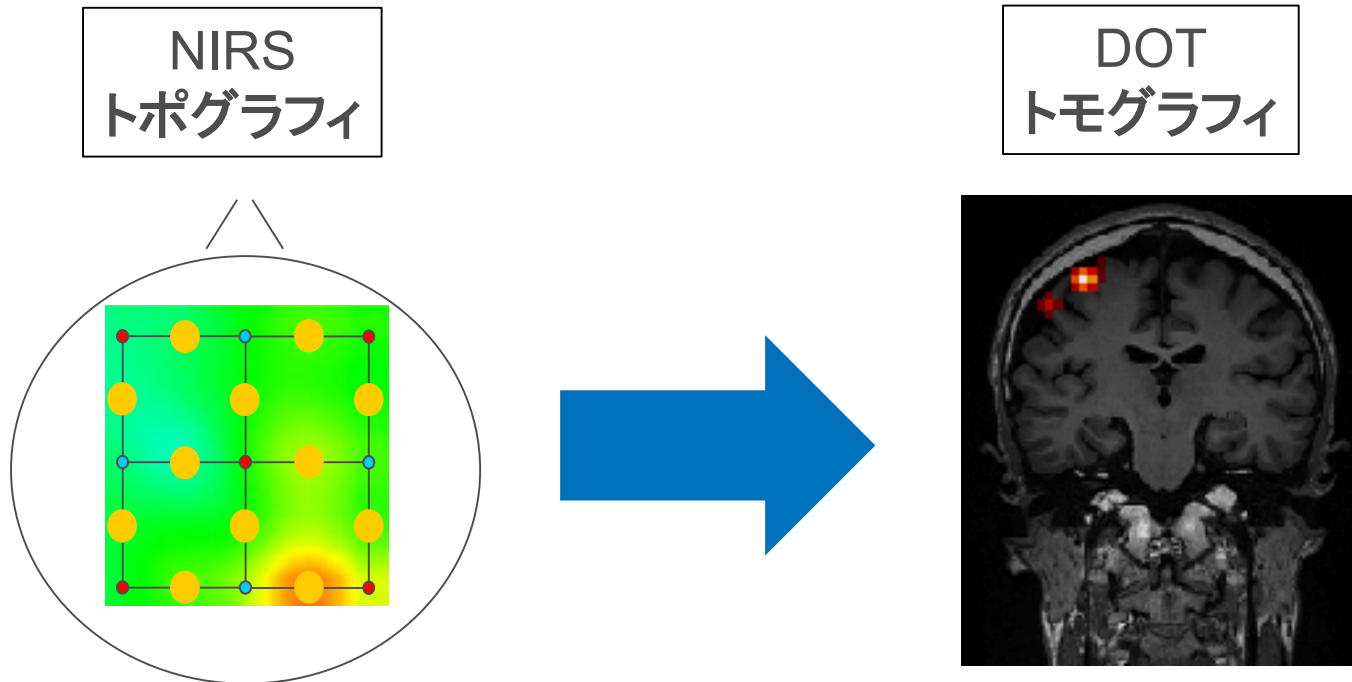
4. 定量性

送光プローブ 受光プローブ



$$\Delta OD = \left(\varepsilon_{oxy} \Delta c_{oxy} + \varepsilon_{deoxy} \Delta c_{deoxy} \right) L$$

NIRS装置で計測した光量変化値から 血流変化3次元画像を計算機上で再構成



- 空間分解能の向上
- 定量性の向上
- 深さ方向の情報

DOTを得るため3要件

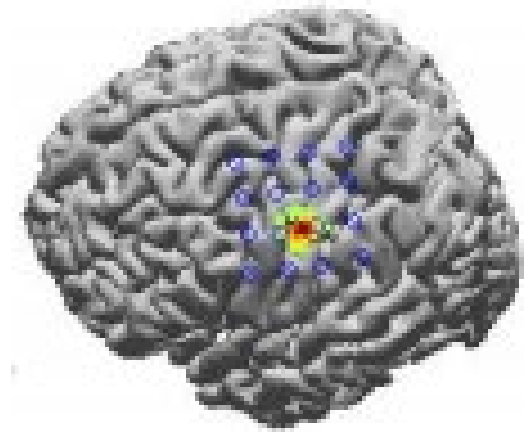
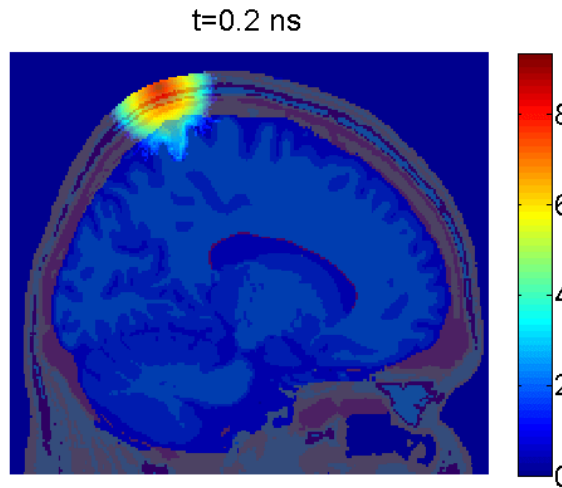
高密度計測



光伝播モデル



画像再構成



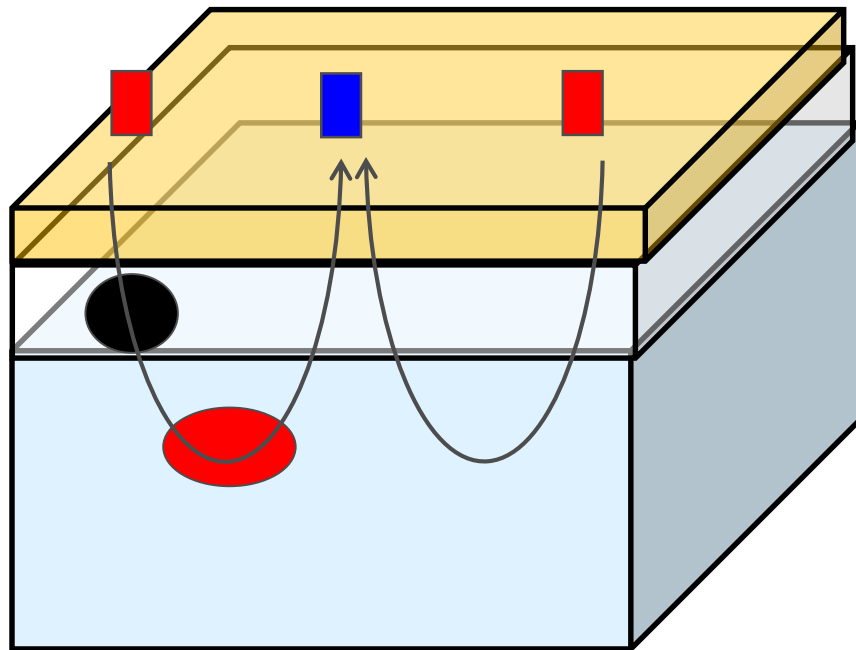
- 高密度NIRS計測
- プローブ位置計測
- MRI計測

- 頭部セグメンテーション
- プローブ位置合わせ
- 光伝搬シミュレーション

- 画像再構成
アルゴリズム

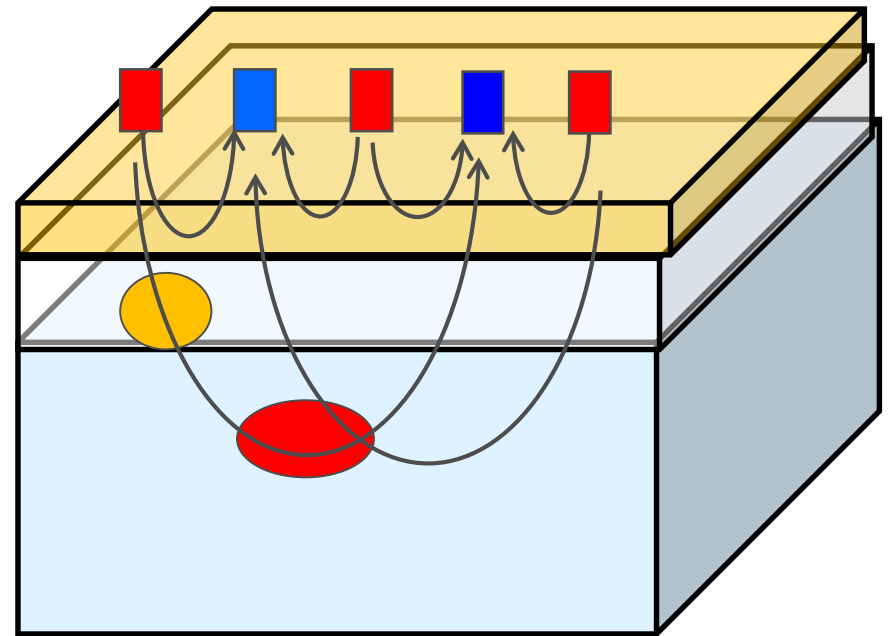
高密度計測による空間情報の増大

トポグラフィ用計測



光路の重なりがない

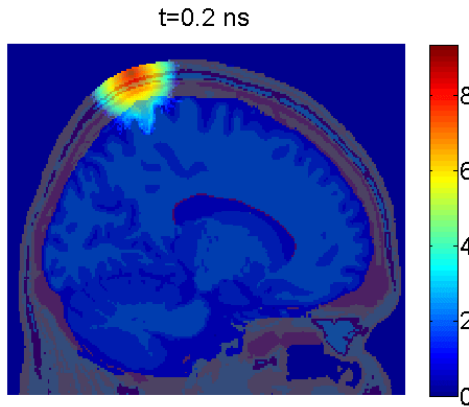
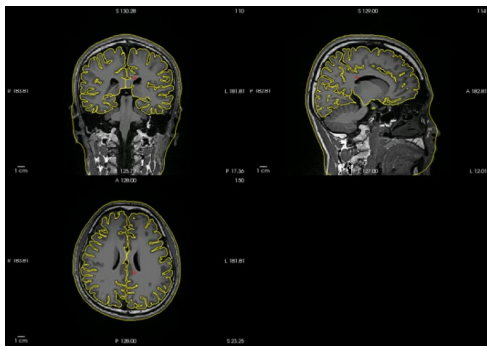
DOT用
高密度計測



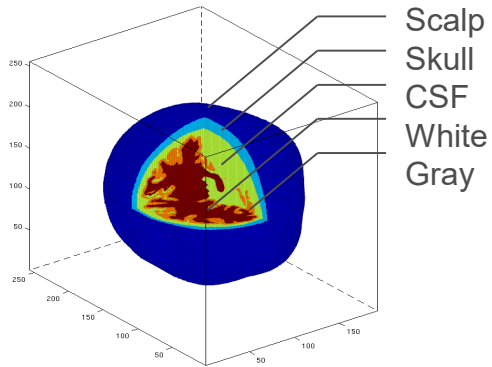
水平方向・深さ方向に
光路の重なりあり

光伝播モデル

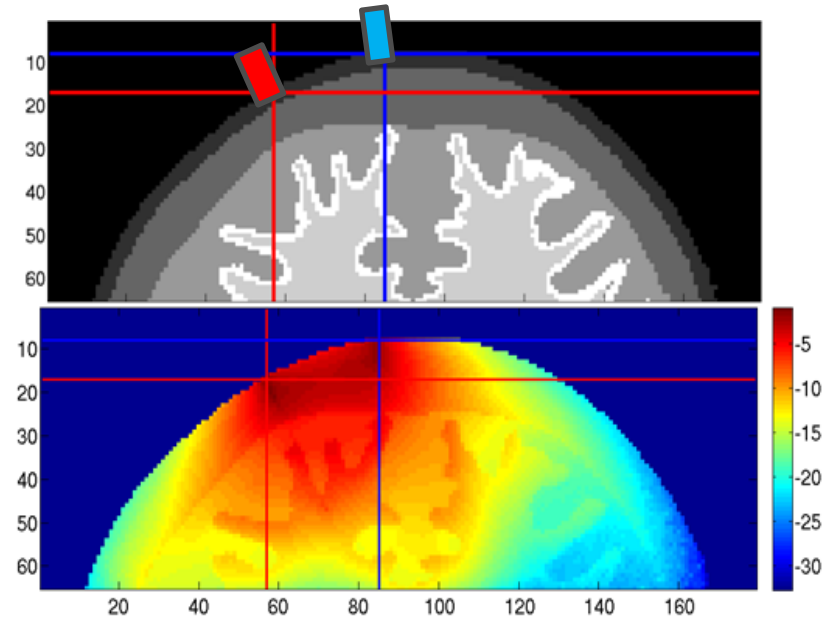
光伝播シミュレーション



モンテカルロ
シミュレーション
(using "MCX")
空間解像度 1mm



感度マップの計算



空間解像度 2~4mm

$$S(\mathbf{r}; \mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d) = \frac{\Phi(\mathbf{r}_s, \mathbf{r})\Phi(\mathbf{r}, \mathbf{r}_d)}{\Phi_0(\mathbf{r}_s, \mathbf{r}_d)}$$

Rytov近似
(吸光係数の変化が微小)

画像再構成

$$\mathbf{y} = \mathbf{S} \mathbf{z}$$

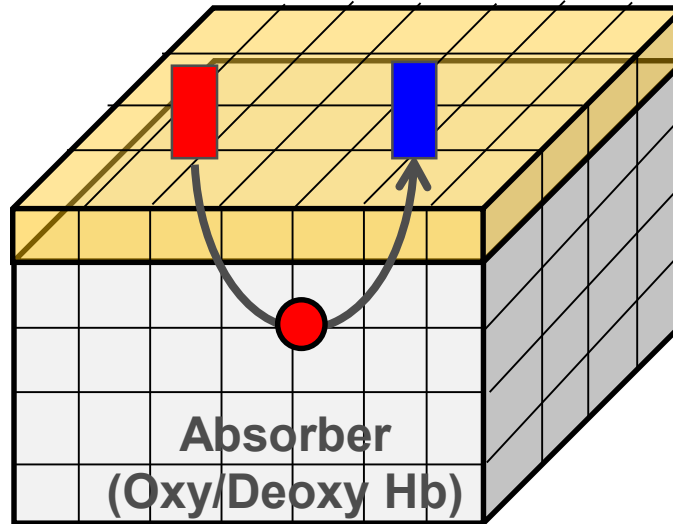
感度行列

光伝搬
モデル

< 100 channels

光量変化 (\mathbf{y})

$$\mathbf{y} = (y_1, \dots, y_{ch})$$



吸光度変化 (\mathbf{z})

$$\mathbf{z} = (z_1, \dots, z_{vox})$$

> 500 voxels

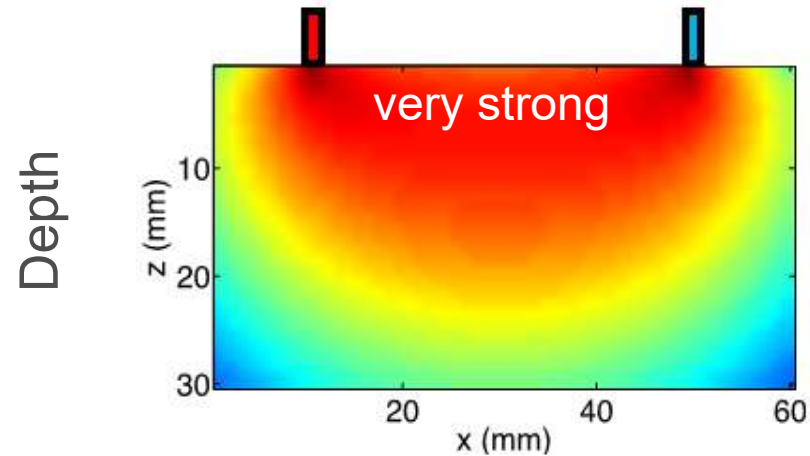
画像
再構成

$$\mathbf{z} = \mathbf{S}^{-1} \mathbf{y}$$

#unknowns >> #measurements

不良設定問題

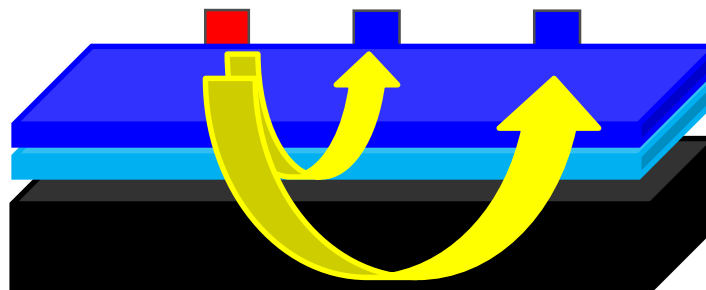
画像再構成：深さ方向の推定の難しさ



深さ方向の感度依存性が指数関数的に減少する。

	5mm,	1.00
Relative sensitivity	10mm,	0.42
at various depth	20mm,	0.025
	30mm,	4.0E-4
	40mm,	3.8E-6

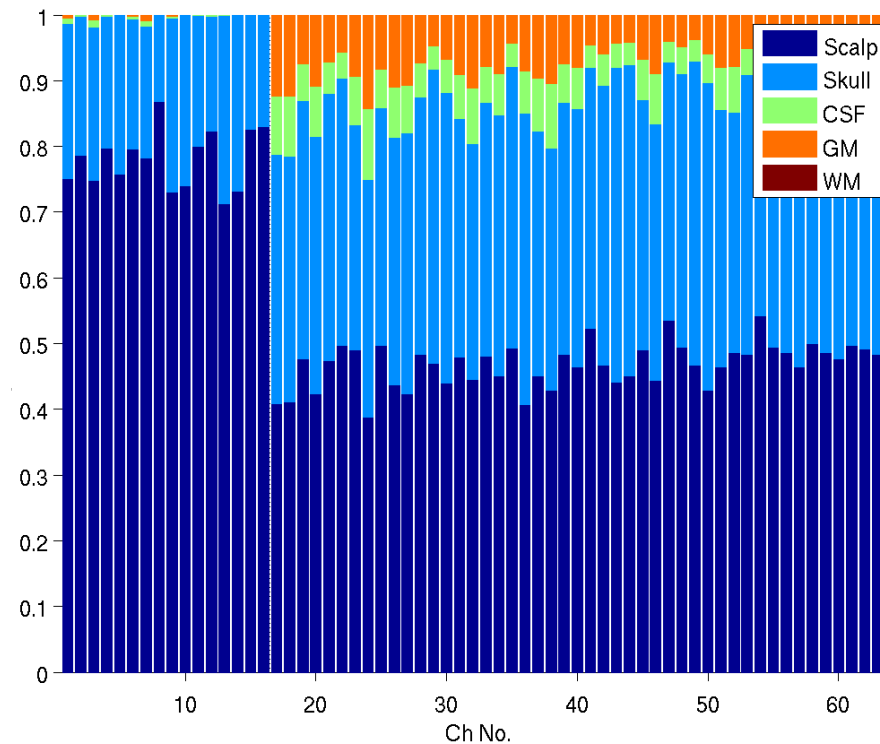
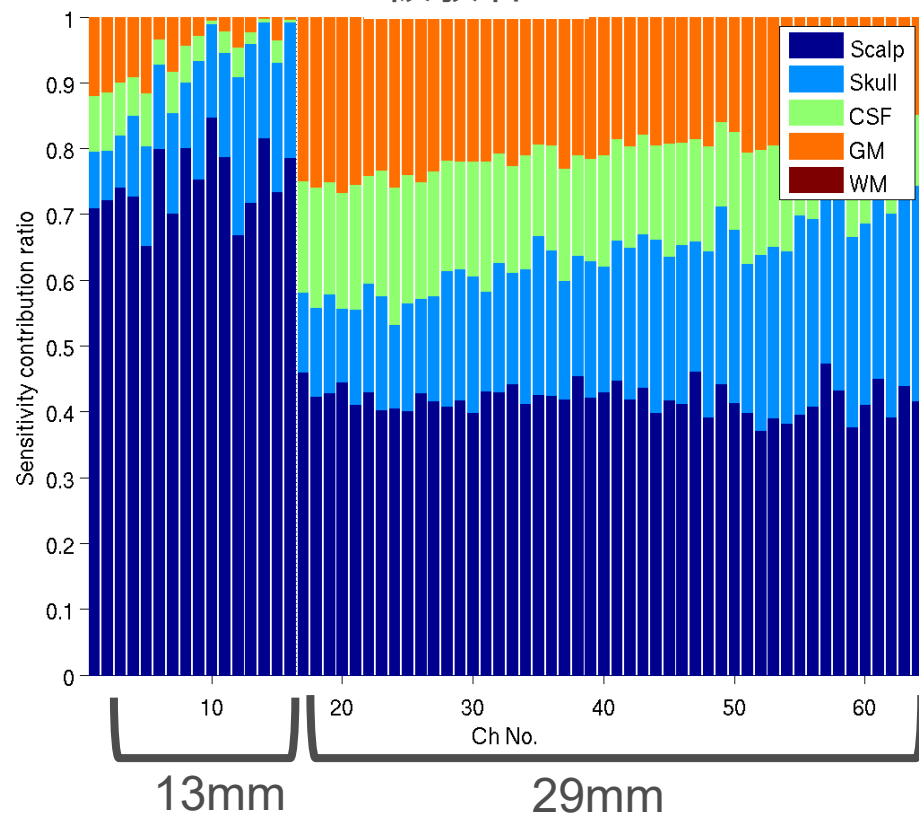
頭皮層・皮質層の感度の個人差



頭皮
頭蓋
CSF
皮質

被験者 1

被験者 12



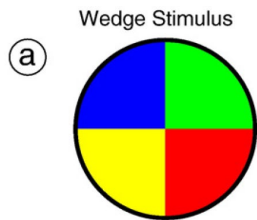
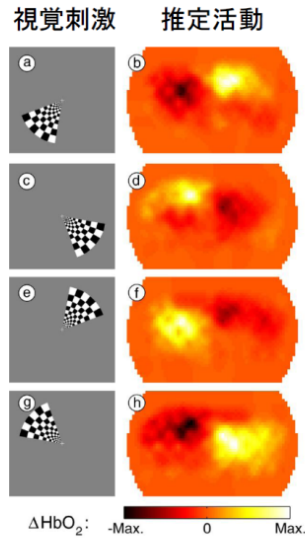
DOTを用いたヒト脳機能研究

DOT関連研究 その1

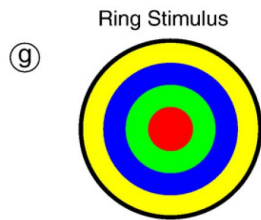
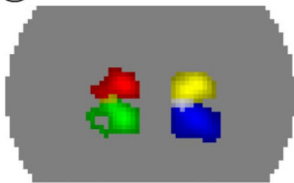
高密度センサ配置を用いて視覚野のレチノトピーを再現



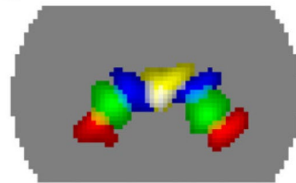
B.R. White & J.P. Culver, NeuroImage (2010)



(a) Subject 1 (3 Sessions)



(g) Subject 2 (3 Sessions)



BR White and JP Culver (2010)

DOT関連研究 その2

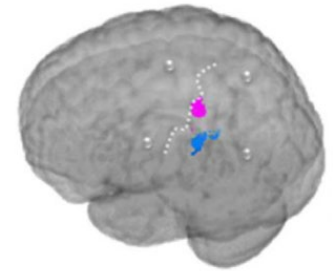
異なる指への圧刺激に関連する脳活動の分離に成功



C. Habermehl et al, NeuroImage (2011)



推定活動

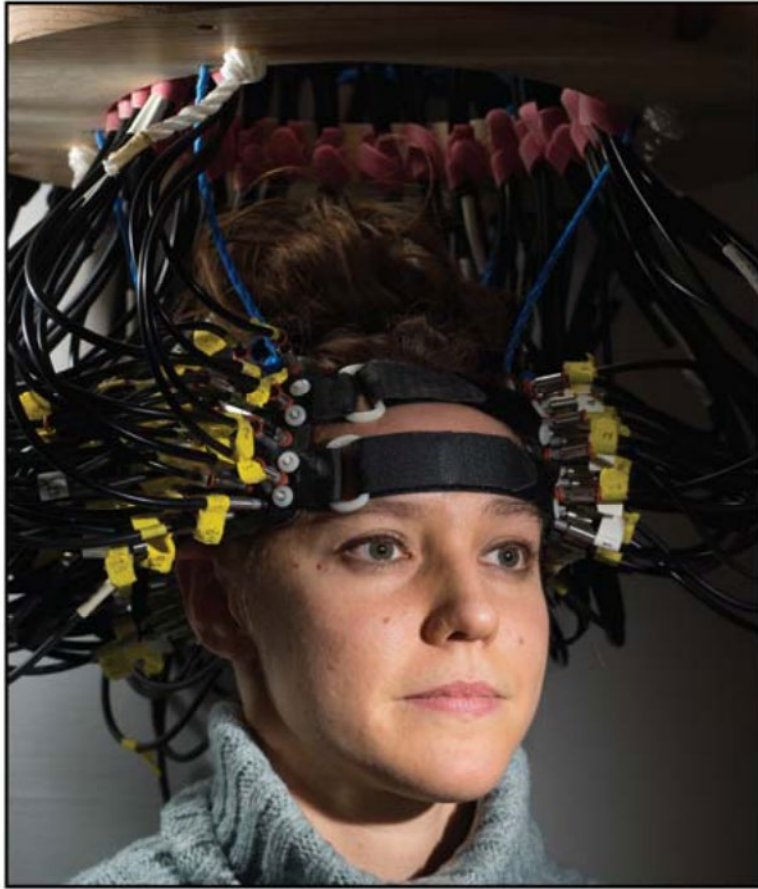


超高密度計測 (プローブ間隔7.5mm)

C. Habermehl et.al (2011)

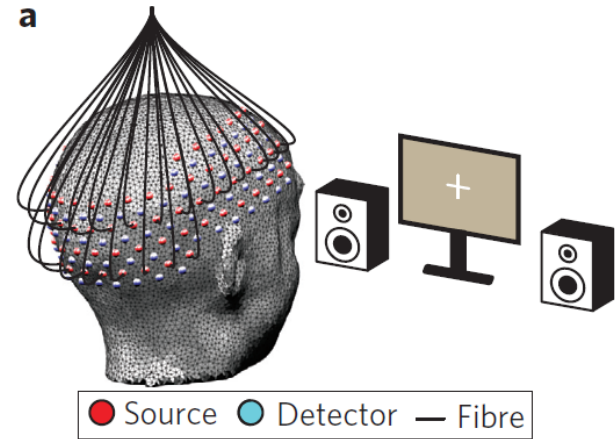
大規模DOTシステムによる脳機能計測

a



- 1000チャンネル以上の計測システム
- グローバル回帰による頭皮血流除去
- 重み付き二乗最小画像再構成アルゴリズム

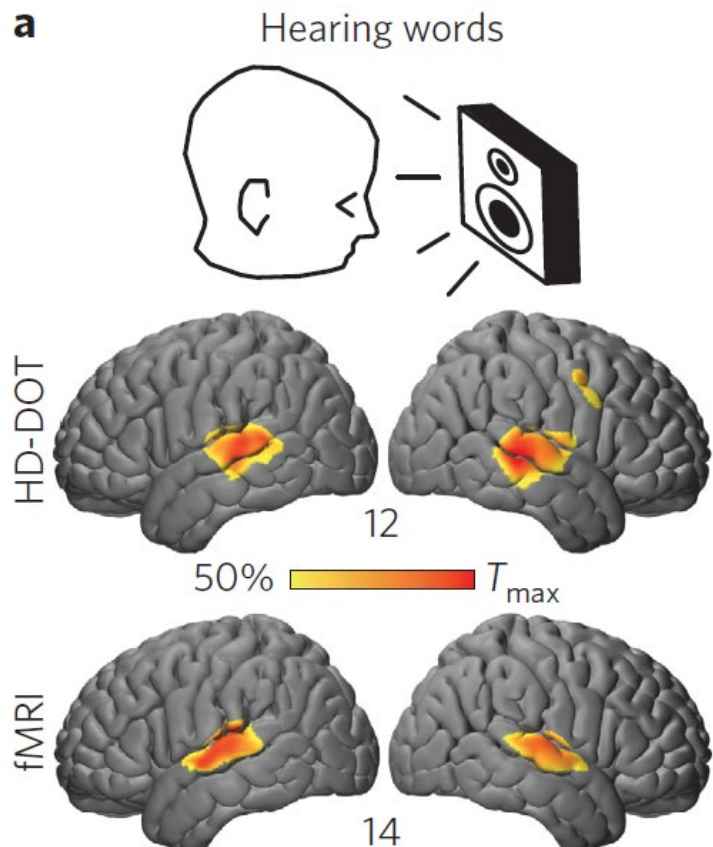
1000個以上の
ソース-検出器のペア



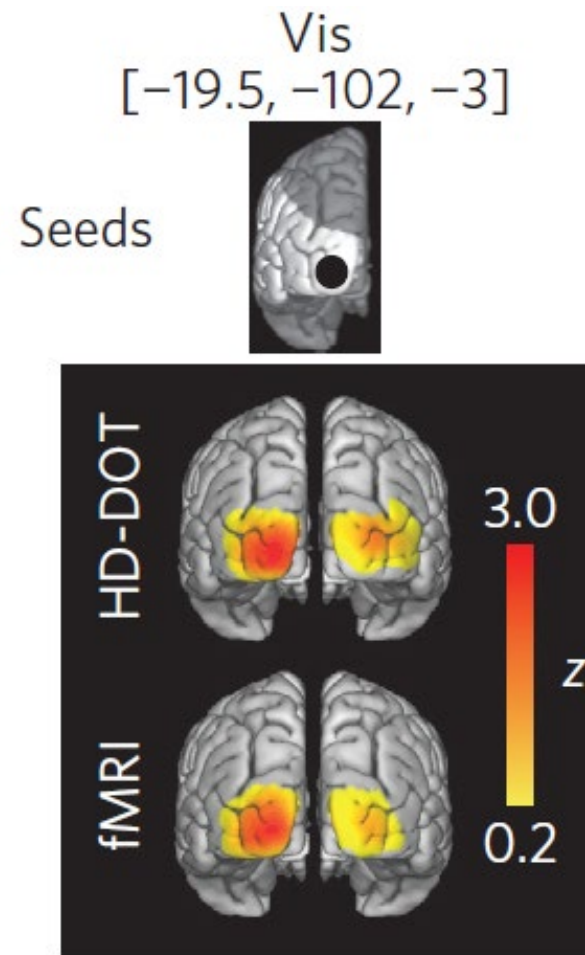
大脳皮質表面の
3分の2程度をカバー

大規模DOTシステムによる脳機能計測

課題時脳活動



安静時機能結合



講義内容

1. 近赤外分光計測 (NIRS)

2. 拡散光トモグラフィ (DOT)

3. ATRにおけるDOT研究

4. まとめ

ATR脳情報解析研究所のDOT研究

DOT画像の精度を向上させるために、
独自の画像再構成アルゴリズムを提案。

1. スパース階層ベイズ画像再構成

T. Shimokawa et al., Opt. Express 20, 20427-20446 (2012)

2. 頭皮-皮質モデルを用いた階層ベイズ画像再構成

T. Shimokawa et al., Biomed. Opt. Express 4, 2411-2432 (2013)

O.Yamashita et al., JACIII, Vol.18, No.6 pp. 1026-1033 (2014)

O.Yamashita et al., NeuroImage , 135, 287-299, (2016)

+ 多方向 **NIRS**デバイス開発と連続拡散光トモグラフィ **T.Shimokawa et al. 2016**

- 正則化法

- 最小二乗ノルム (Tikhonov and Arsenin 1977)
- **深さ補正付き最小二乗ノルム (Culver et al. 2003)**
- 領域ごとの制約 (Li et al. 2004)
- L1ノルム最小化スパース推定, EM (Cao et al. 2007)
- 深さ補正アルゴリズム (Niu et al. 2010)

- ベイズモデル

- 階層モデル, 解剖情報, EM-like algorithm (Guven et al. 2005)
- 共分散モデル, ReML (Abdelnour et al. 2010)
- **スパースベイズモデル (Shimokawa et al. 2012)**
- **頭皮+皮質モデル (Shimokawa et al. 2013)**

アルゴリズム1
高解像度イメージングのための
スパース階層ベイズ画像再構成アルゴリズム

T. Shimokawa et al., Opt. Express 20, 20427-20446 (2012)

線形画像再構成問題：不良設定問題

$$\mathbf{y} = \mathbf{S} \mathbf{z}$$

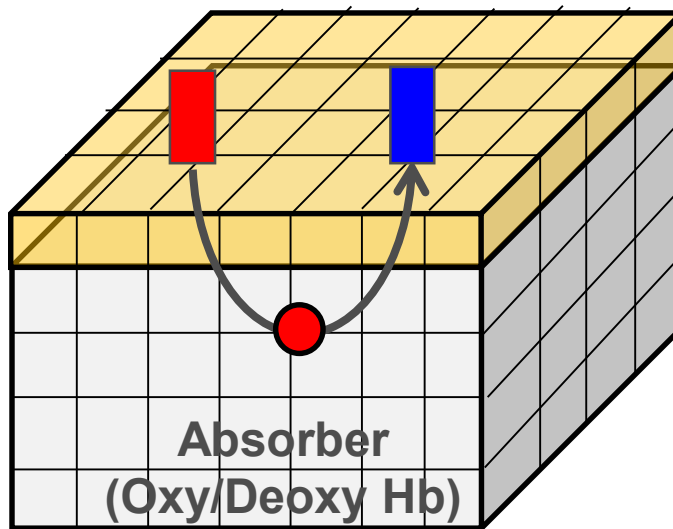
感度行列

光伝搬
モデル

< 100 channels

光量変化 (\mathbf{y})

$$\mathbf{y} = (y_1, \dots, y_{ch})$$



吸光度変化 (\mathbf{z})

$$\mathbf{z} = (z_1, \dots, z_{vox})$$

> 500 voxels

画像
再構成

$$\mathbf{z} = \mathbf{S}^{-1} \mathbf{y}$$

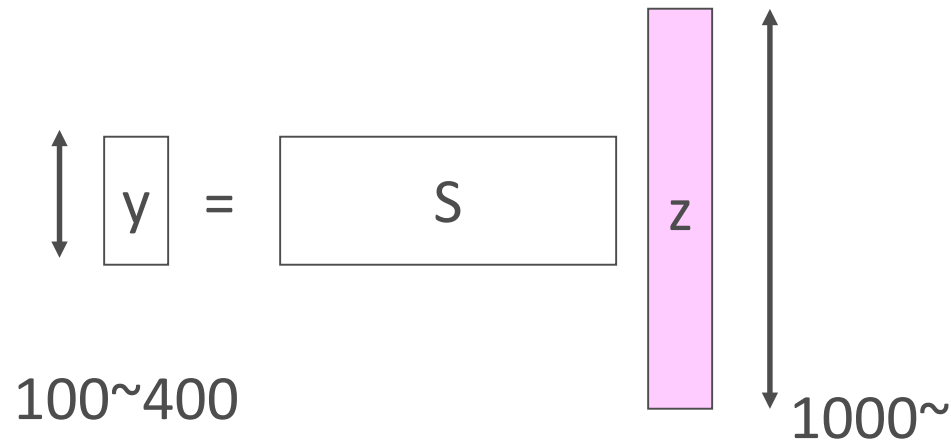
#unknowns >> #measurements

不良設定問題

不良設定問題は事前情報を必要とする

観測とシミュレーション
との誤差を最小化

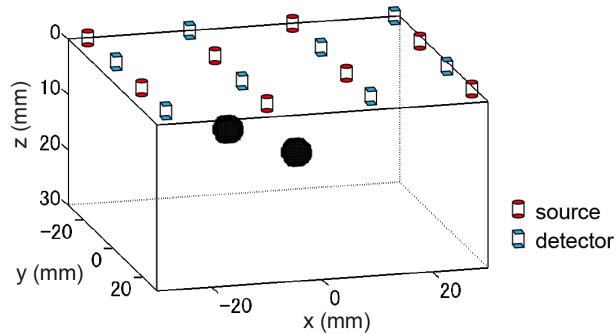
$$\min_z \| \mathbf{y} - S\mathbf{z} \|^2$$



Non-uniqueness indicates that data is not sufficient.
Additional a-priori information is required.

対象に関する事前情報による再構成画像の改善

True image



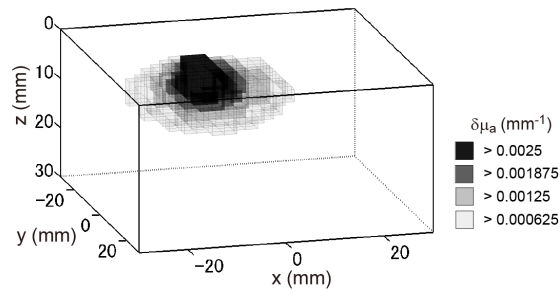
(Regularized) cost minimization

$$E(\mathbf{z}) = \underbrace{\|\mathbf{y} - \mathbf{S}\mathbf{z}\|^2}_{\text{観測へのフィット}} + \underbrace{\lambda f(\mathbf{z})}_{\text{事前情報}}$$

観測へのフィット

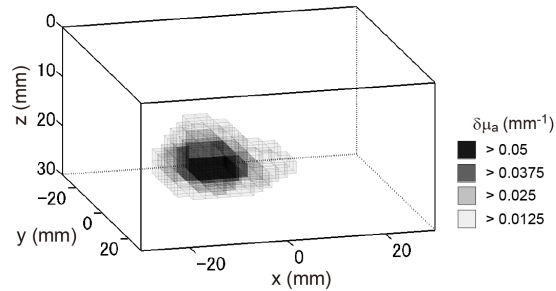
事前情報

Minimum norm
(Tikhonov and Arsenin 1977)



$$f(\mathbf{z}) = \|\mathbf{z}\|^2$$

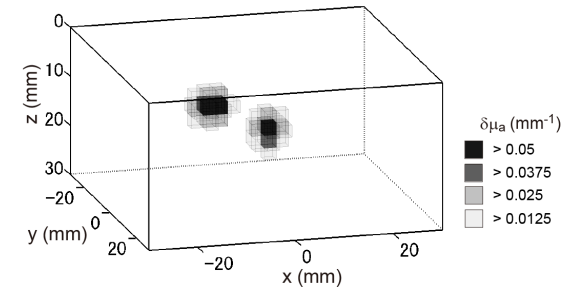
Depth-compensation
minimum norm (Culver et al. 2003)



$$f(\mathbf{z}) = \|\mathbf{W}\mathbf{z}\|^2$$

$$\mathbf{W} = \sqrt{\text{diag}(\mathbf{S}'\mathbf{S} + \beta\mathbf{I})}$$

Sparse Bayes
(Shimokawa et al. 2012)



$$f(\mathbf{z}, \mathbf{a}) = \sum_v a_v z_v^2 + g(\mathbf{a})$$

提案手法：スパース階層ベイズ画像再構成

Data fit

$$P(\mathbf{y}|\mathbf{z}) = N(\mathbf{S}\mathbf{z}, \sigma^2\mathbf{I})$$

Prior

$$P(\mathbf{z}|\mathbf{a}) = \prod_v P(z_v|a_v) = \prod_v N(0, a_v^{-1})$$

$$P(\mathbf{a}) = \prod_v P(a_v) = \prod_v \text{Gamma}(a_{0v}, \gamma_0)$$

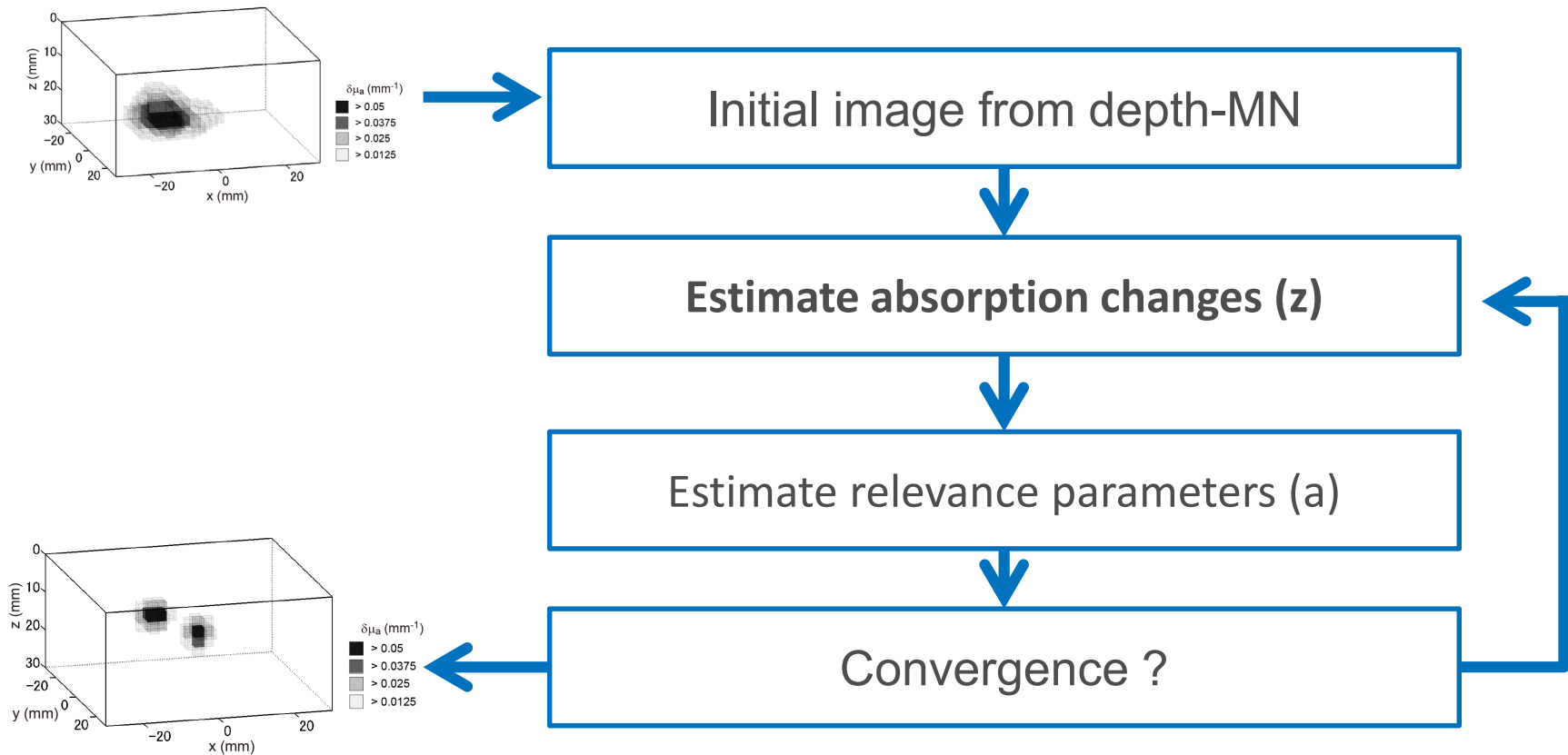
Automatic Relevance Determination, ARD (Mackay 1994, Neal 1994)

- 解ベクトルをスパースベクトルにする事前分布 (Faul et al. 2002, Wipf et al. 2008)
- 他分野における応用 (Tipping 2001, Sato et al. 2004, Yamashita et al. 2008, Wipf et al. 2010)
- データ適応的にボクセルごとに正則パラメータを設定

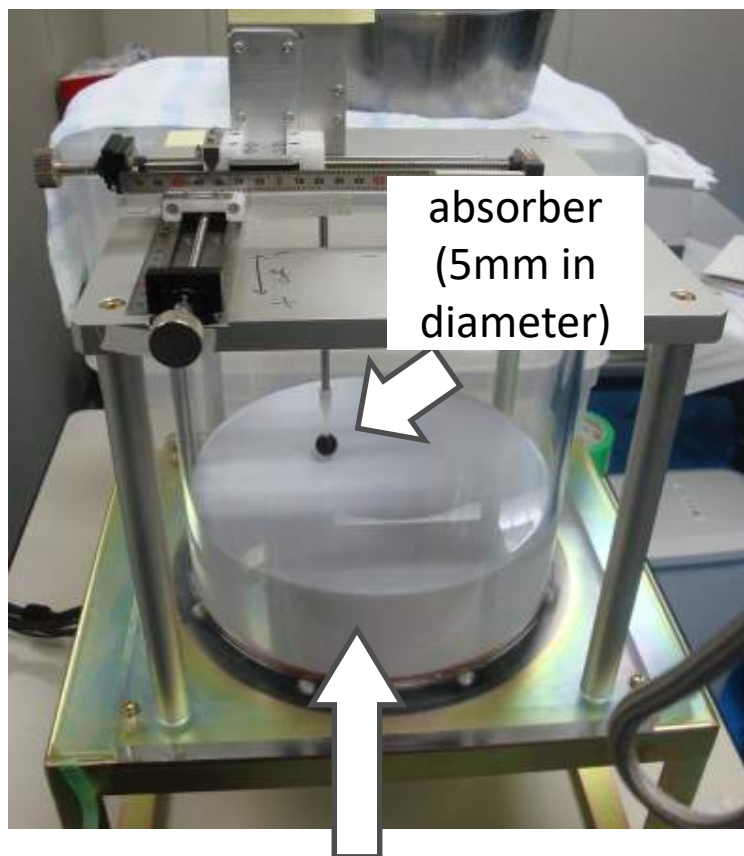
$$E(\mathbf{z}, \mathbf{a}) = \|\mathbf{y} - \mathbf{S}\mathbf{z}\|^2 + \sum_v a_v z_v^2 + g(\mathbf{a})$$

提案手法 : スパース階層ベイズ画像再構成アルゴリズムの実装

変分ベイズ法を用いることにより、次のアルゴリズムが得られる。
初期値は、Culverらが提案した重み付き最小二乗ノルム法を用いる。



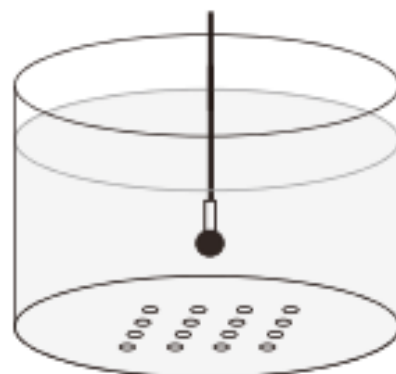
実験 1 : 水槽ファントムを用いた検証



absorber
(5mm in
diameter)

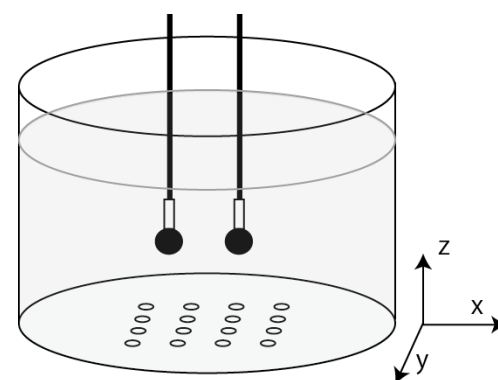
optical parameter
Absorption: $\mu_a = 0.019 \text{mm}^{-1}$,
Scattering: $\mu_s' = 1.1 \text{mm}^{-1}$
(similar to cerebral cortex)

One activity case



depth accuracy
probe intervals

Two activities case



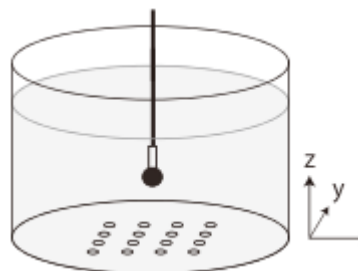
best achievable
spatial resolution



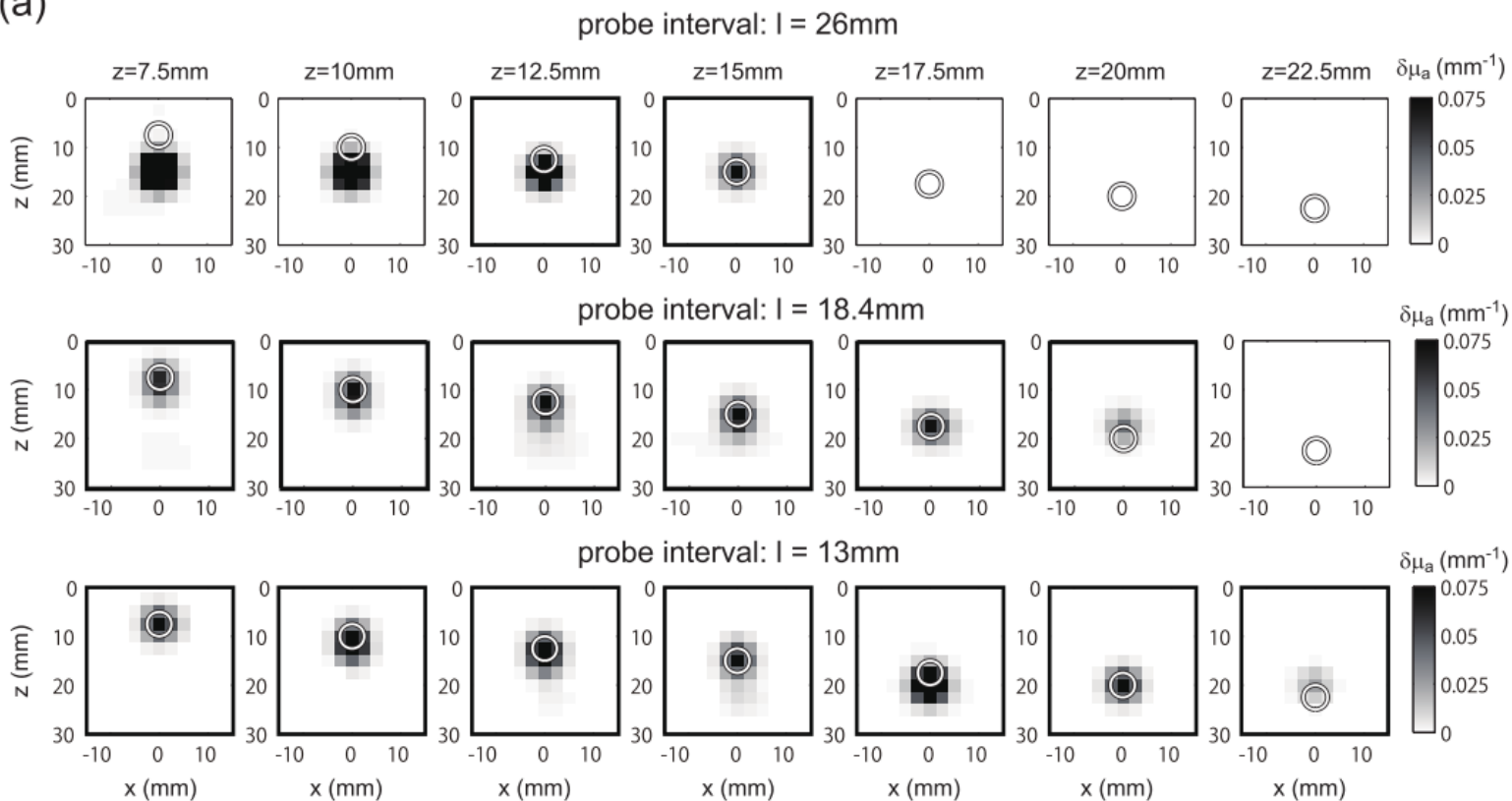
Sources &
detectors
at the bottom

結果：深さ20mm程度まで推定可能

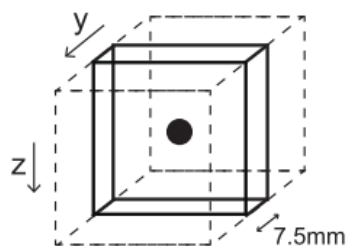
(a)



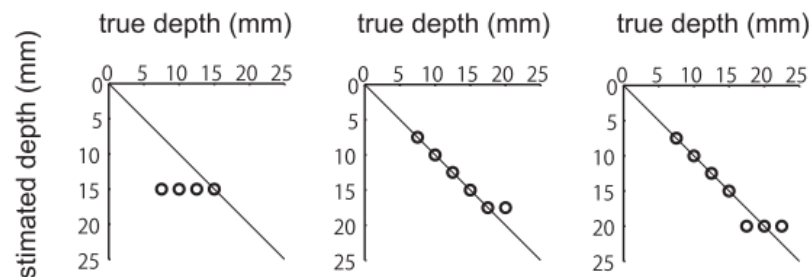
- プローブ間隔
- 深さ



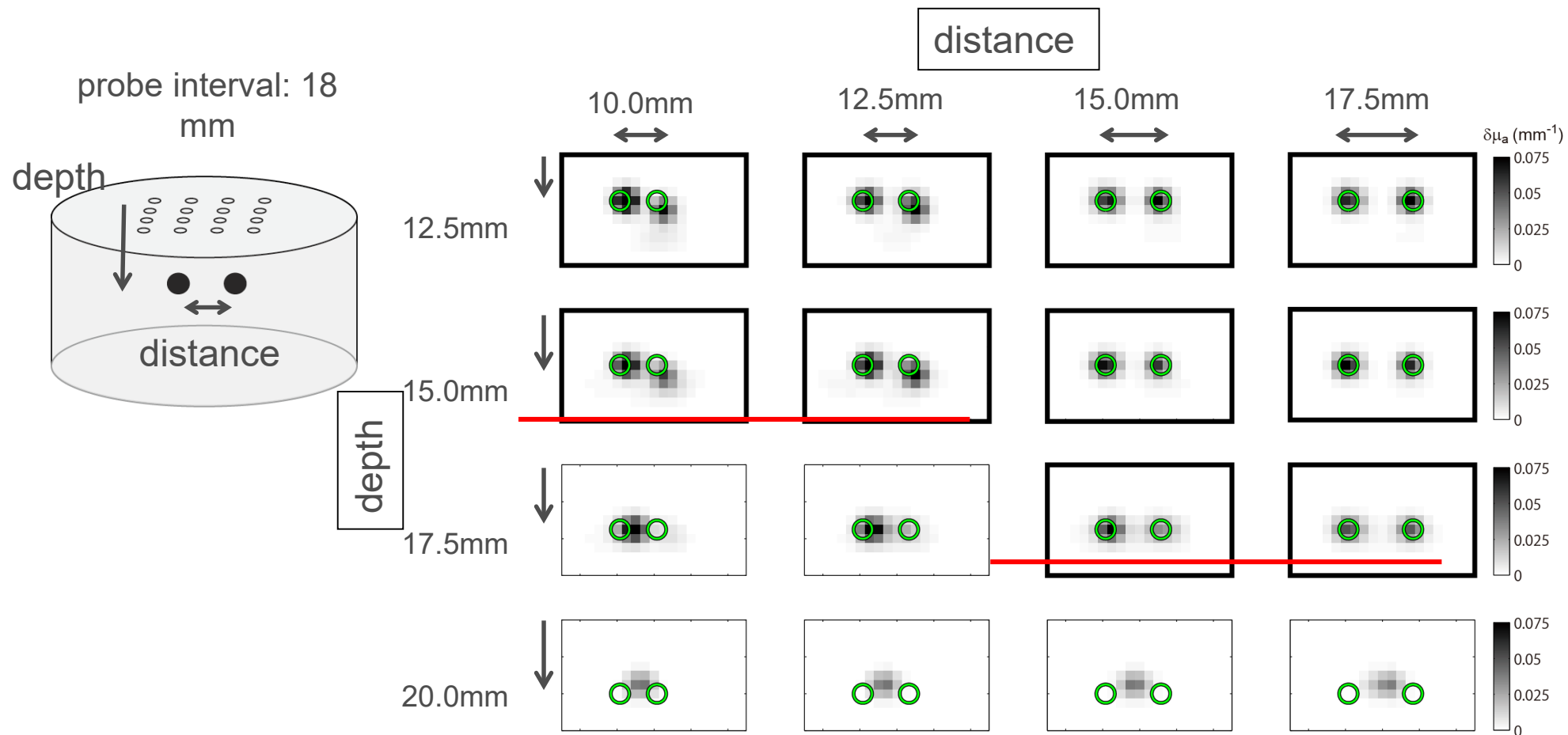
(b)



(c)



結果: 距離10ミリの活動が弁別可能 (最良のケース)



⊙ : true absorber position

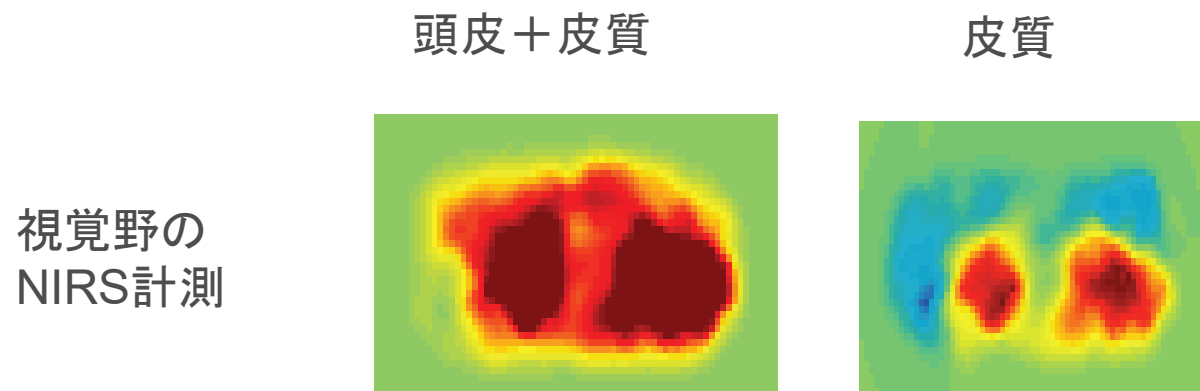
□ : estimation was succeeded

アルゴリズム 2
脳活動計測のための
頭皮-皮質コンパートメントベイズモデル

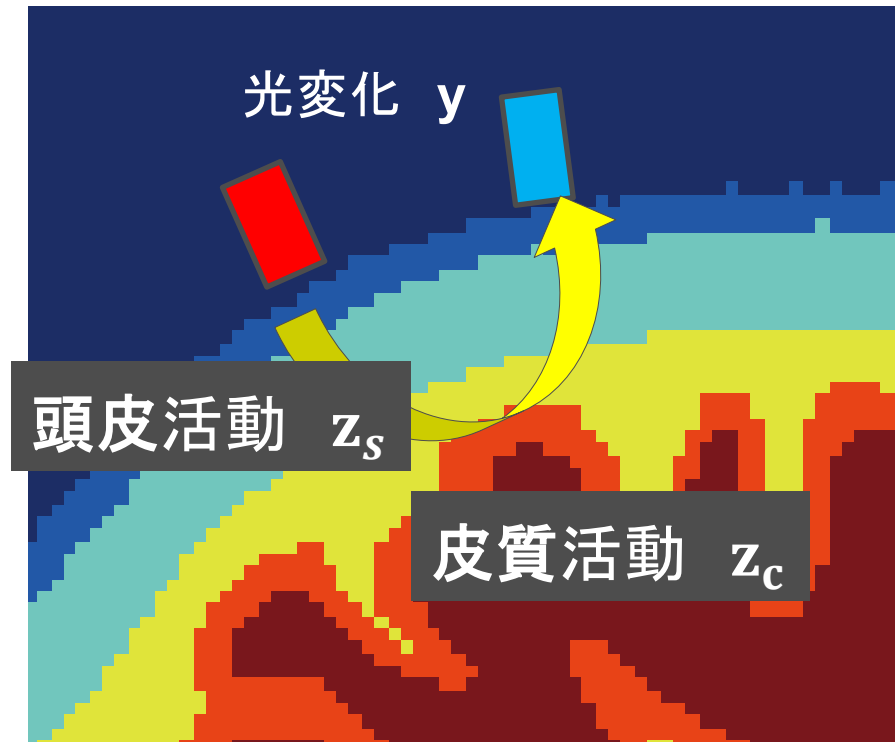
- T. Shimokawa et al., Biomed. Opt. Express 4, 2411-2432 (2013)
O.Yamashita et al., JACIII, Vol.18, No.6, 1026-1033 (2014)
O.Yamashita et al., NeuroImage, Vol.135, 287-299 (2016)

ヒト脳機能研究に適した 事前情報とは？

- 観測光量変化は、**頭皮と皮質の血流変化**に起因する。
- **皮質の活動**は局在性が高い (fMRI研究から)。
- **頭皮の活動**は空間的に広がっている (Zhang et al. 2005, Kohno et al. 2007, Gregg et al. 2010)。



頭皮-皮質モデルを用いた 階層ベイズ画像再構成



$$y = S_c z_c + S_s z_s + \epsilon$$

—
皮質 頭皮

↓ ↓

スパース
(Automatic relevance
determination,
Mackay 1992)

空間的に滑らか
(空間2回微分が
小さい)

頭皮-皮質モデル：確率モデル

Data fit

$$P(\mathbf{y}|\mathbf{z}_c, \mathbf{z}_s) = N(\mathbf{S}_c \mathbf{z}_c + \mathbf{S}_s \mathbf{z}_s, \sigma^2 \mathbf{I})$$

Prior

$$P(\mathbf{z}_c|\mathbf{a}) = \prod_v P(z_v|a_v) = \prod_v N(0, a_v^{-1})$$
$$P(\mathbf{a}) = \prod_v P(a_v) = \prod_v \text{Gamma}(a_{0v}, \gamma_0)$$

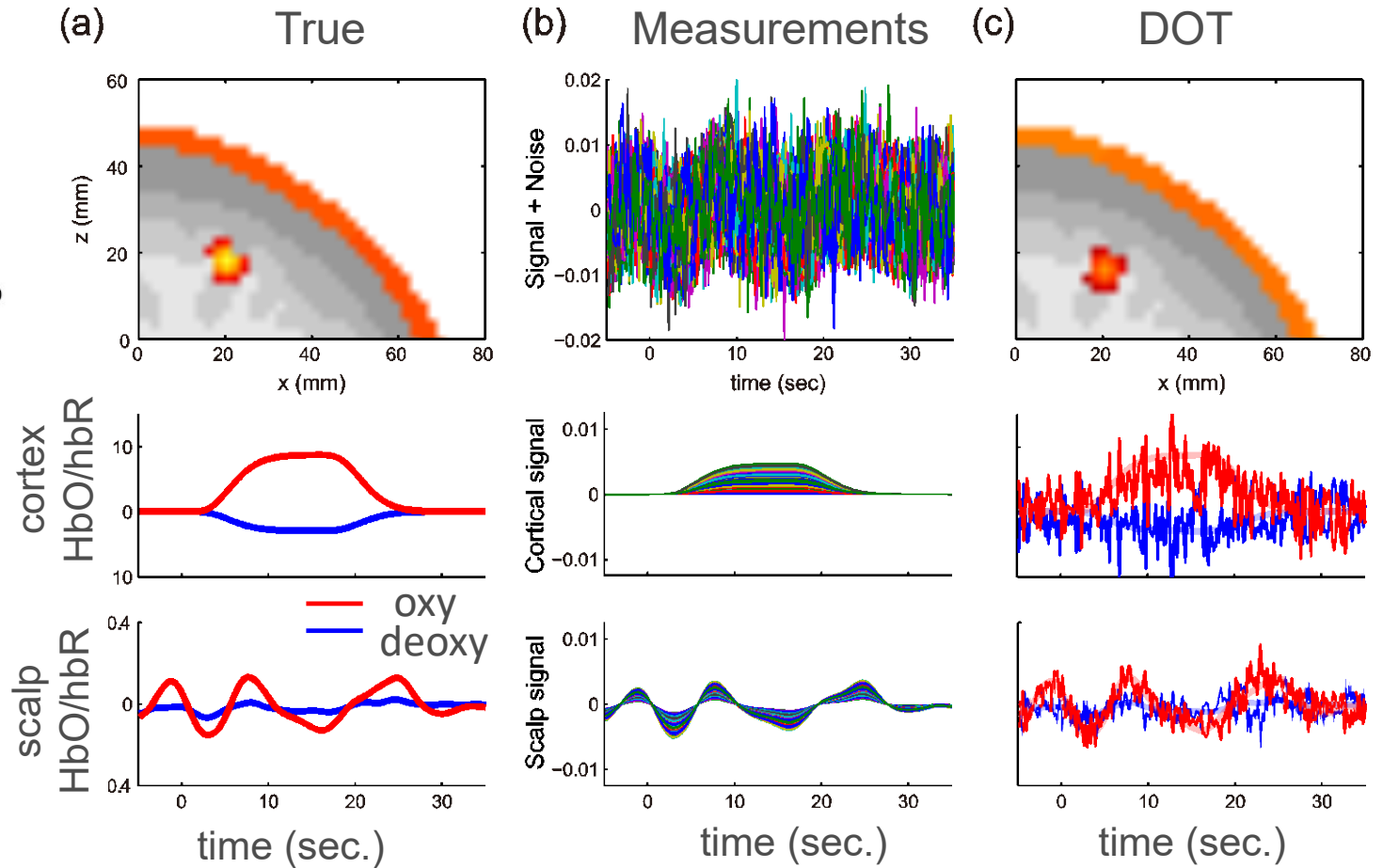
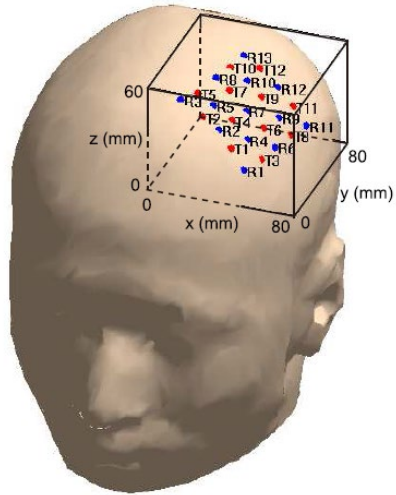
皮質：スパース事前分布

$$P(\mathbf{z}_s|\beta) = N(\mathbf{0}, (\beta L' L)^{-1})$$

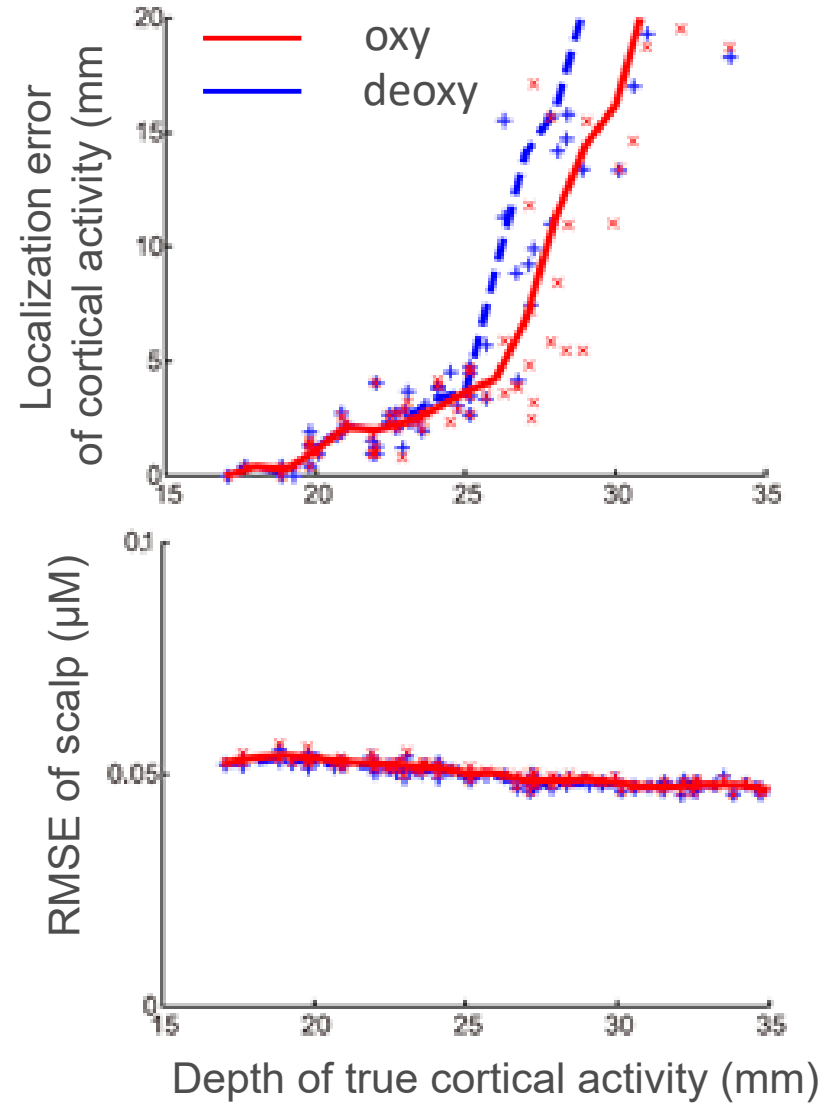
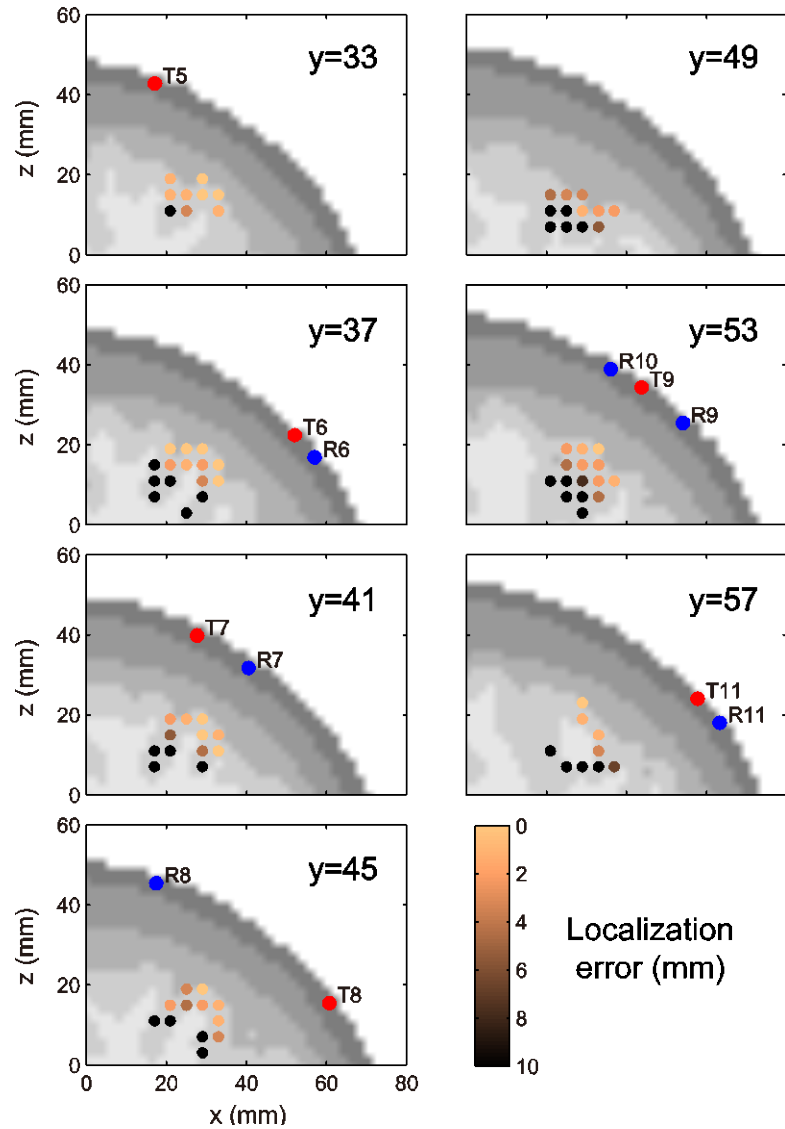
$$P(\beta) = \beta^{-1}$$

頭皮：空間的滑らかさを
仮定した事前分布

実験1: リアルな頭部モデルを用いたコンピュータシミュレーション



結果：深さ25ミリまでは局在誤差5ミリ程度推定可能



実験2：ヒトケーススタディ

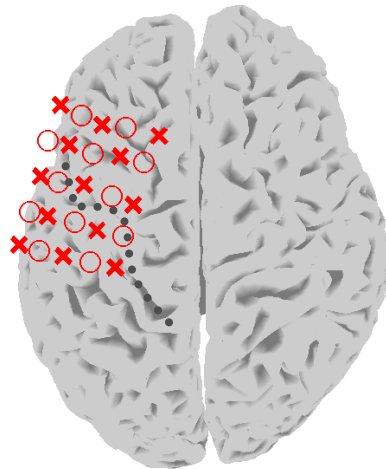
- 右人差し指の伸展運動 (1Hzの音キューに合わせて)
- 被験者: 1名 (右利き)
- 1ラン = 15試行、 3ラン



手法：計測

NIRS

- 高密度計測用にカスタマイズした FOIRE3000 (Shimadzu Co.)
- 左一次運動野をカバー
- 5 x 5 正方配列
- 13mm S-Dペア : 16
- 29mm S-Dペア : 48
- センサ位置をデジタイザで計測

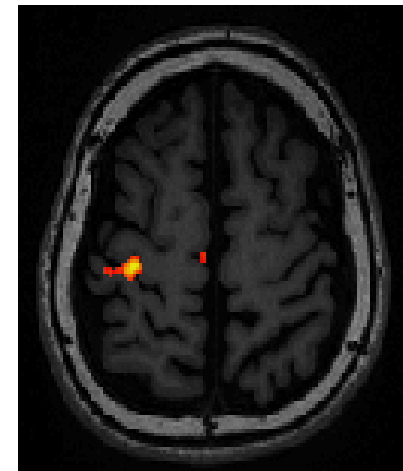


fMRI

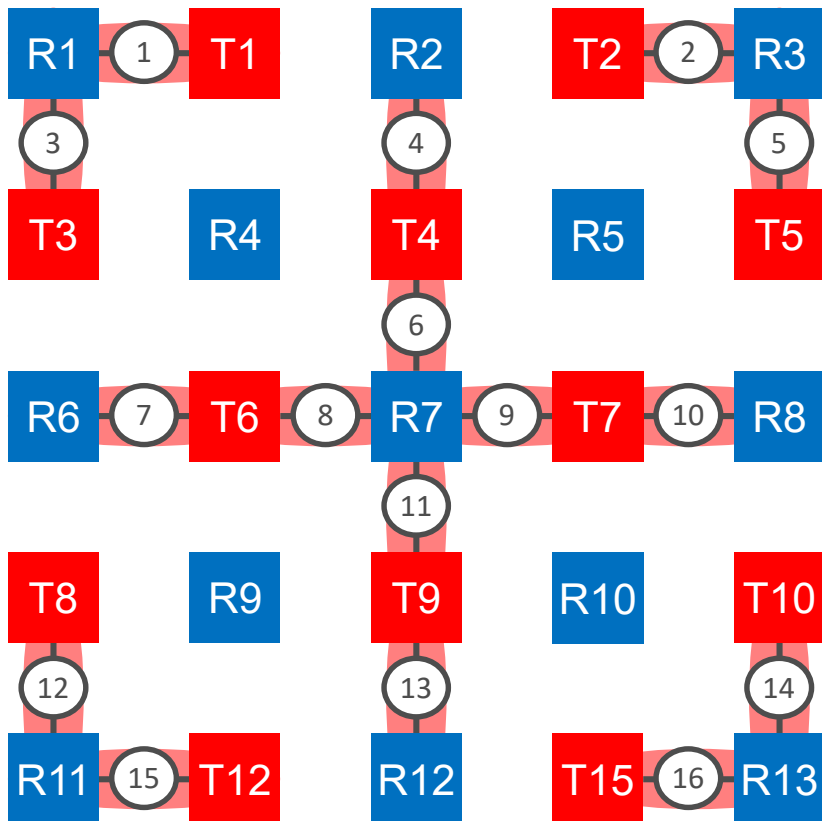
- Trio 3T (Siemens)
- 3x3x3 mm/voxel
- TR = 3 sec.
- 全脳

T1-MRI

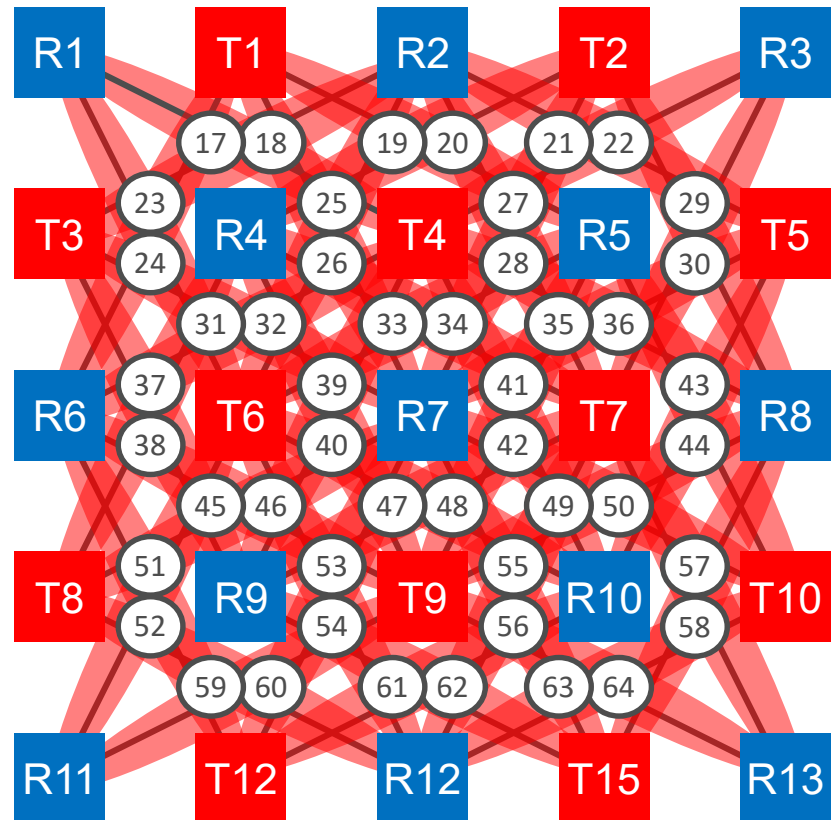
- 1x1x1 mm/voxel



13mm channels

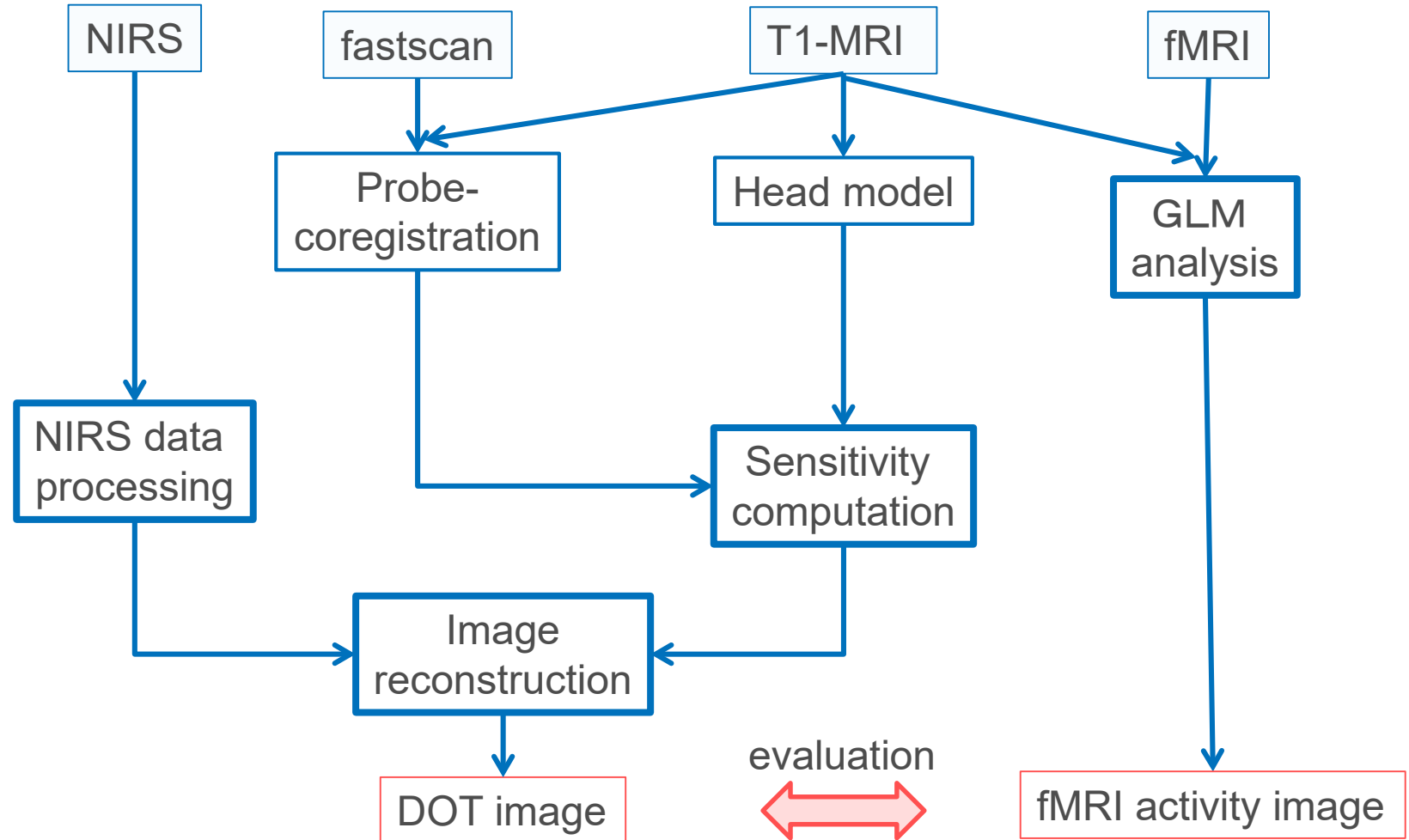


29mm channels



手法：解析パイプライン

計測
データ



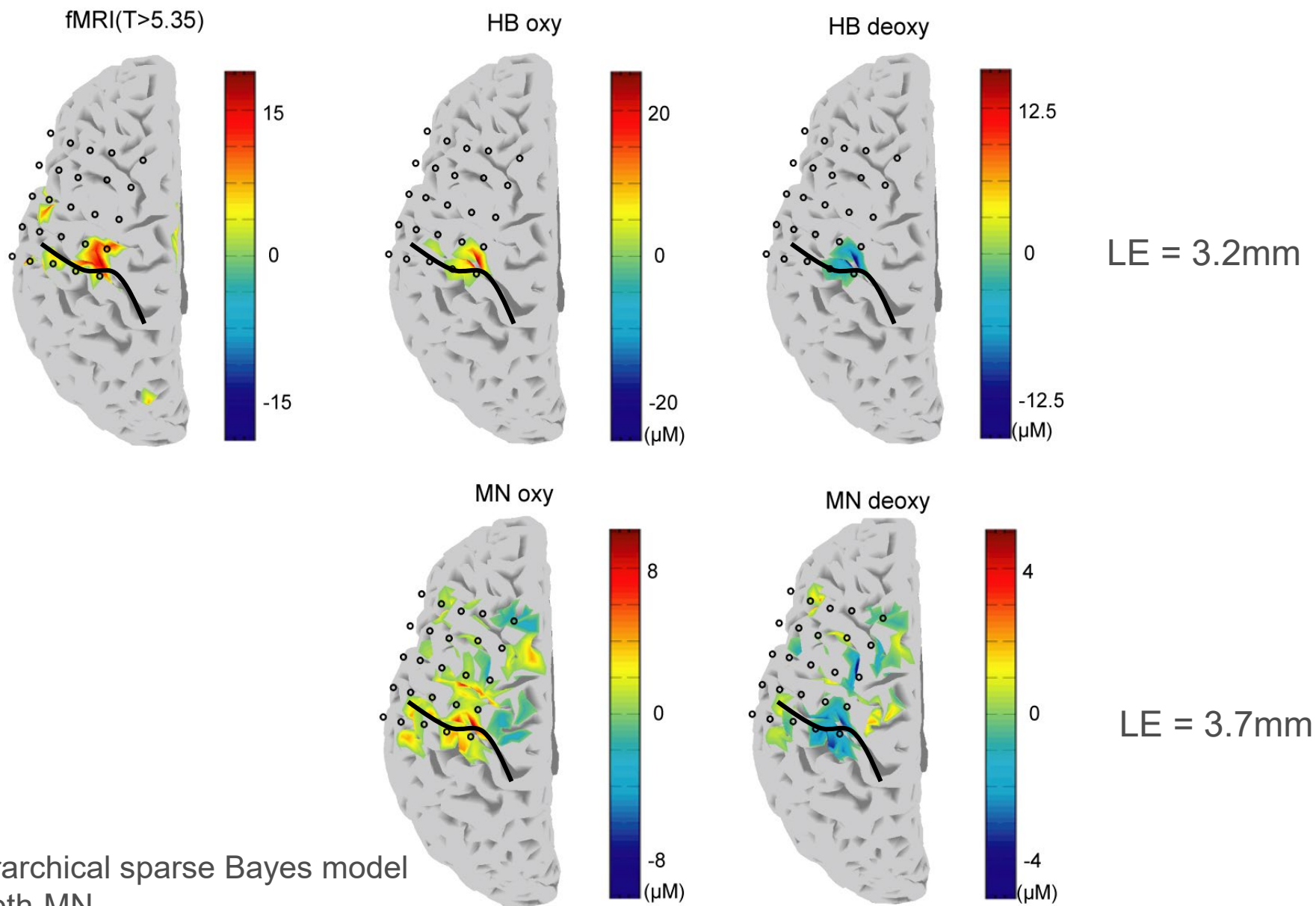
NIRS

- データ前処理
 - Digital filter (Lowpass 0.7Hz, Highpass 0.01Hz)
 - Trial average (45 trials, 8 sec. before and 35 sec after task onset)
- 光伝播シミュレーション
 - Monte Calro Simulation (using “MCX”, Photon number 10^9)
 - Five layer head model { Scalp, Skull, CSF, Gray Matter, White matter }
 - Optical parameters in five tissues → Fang 2011, Biomed. Opt.
- 画像再構成アルゴリズム
 - 2 mm voxel
 - # of iterations 50000
 - Gamma0 = 0

fMRI

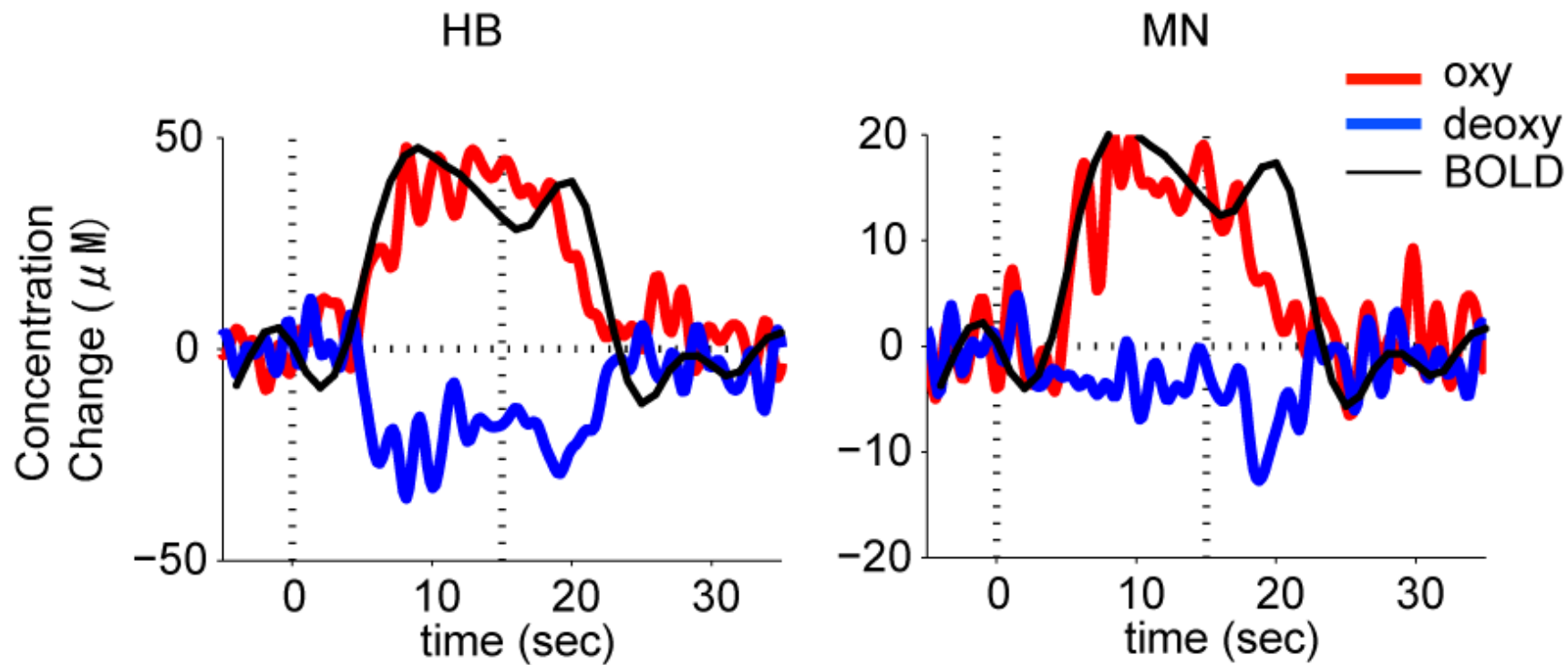
- 一般線形モデル解析 (SPM8)
頭部動き補正・T1へのレジストレーション・統計解析

結果：皮質活動の再構成結果

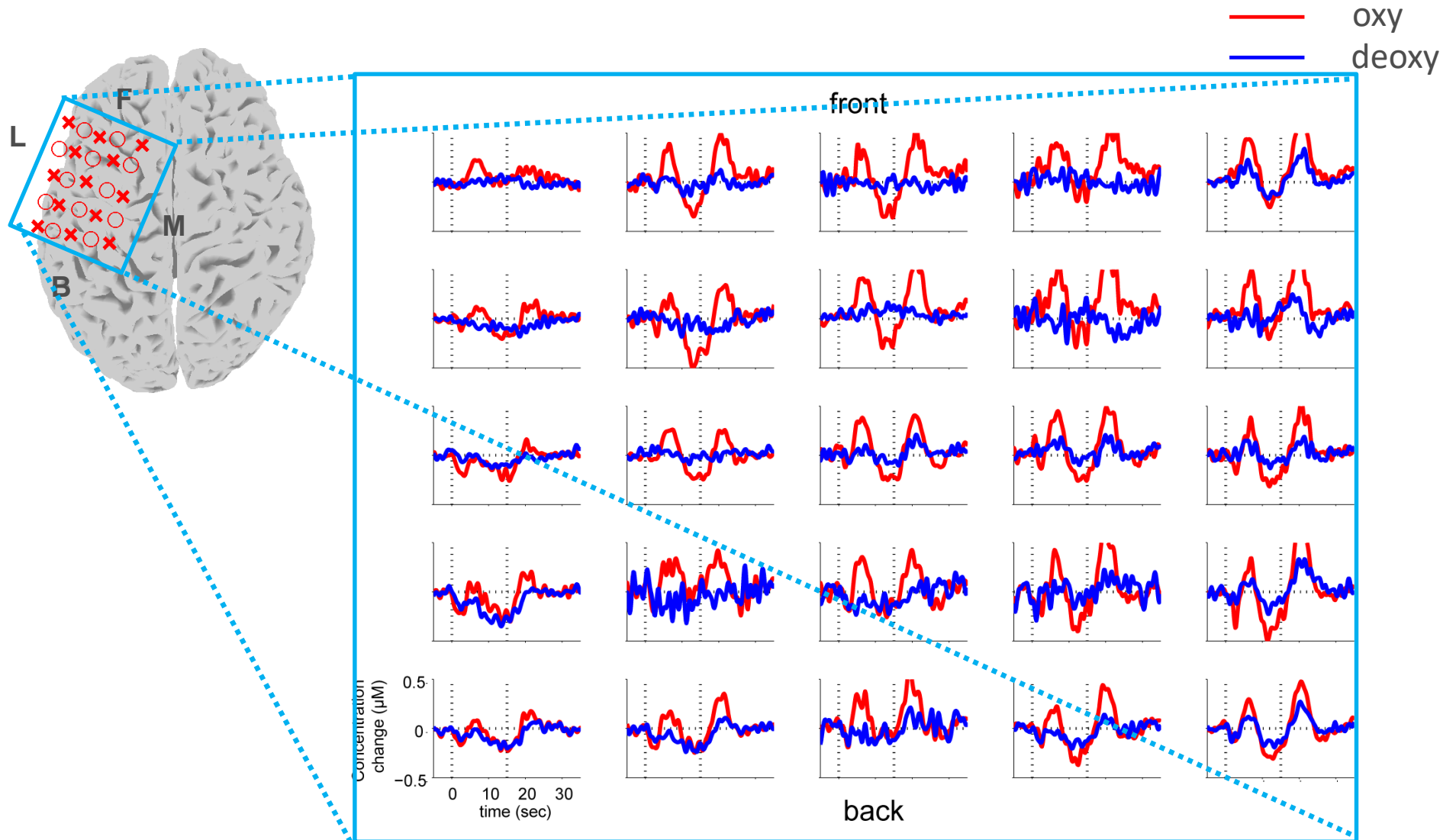


HB = hierarchical sparse Bayes model
MN = depth-MN

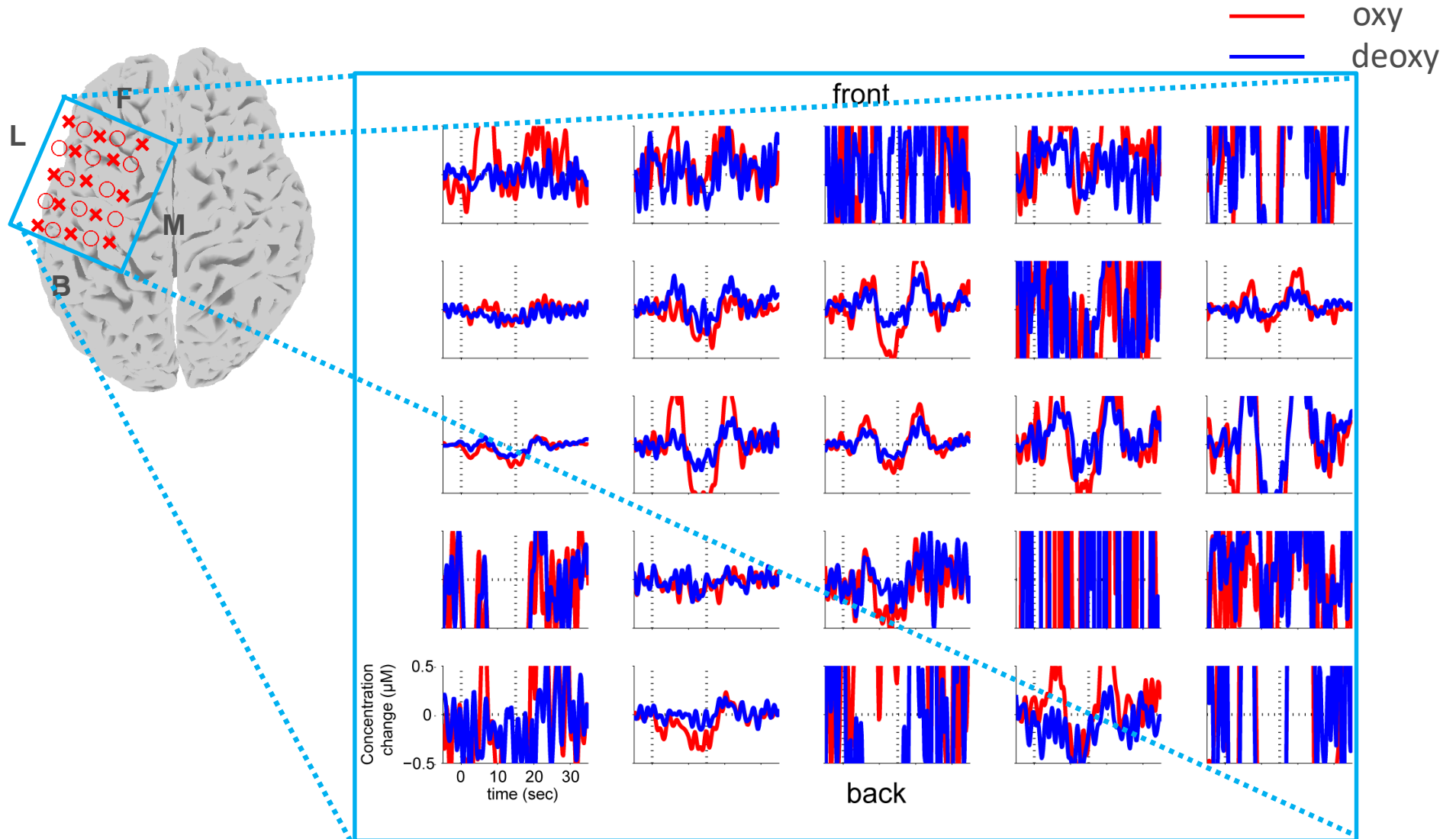
結果：皮質活動の時系列データ (ピークボクセル)



結果 : 頭皮活動の再構成 (HB)



結果 : 頭皮活動の再構成 (MN)

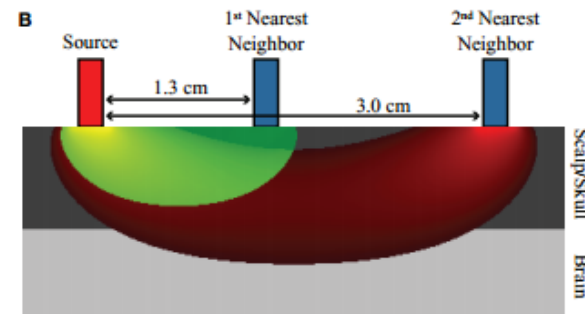


結果：データ再構成

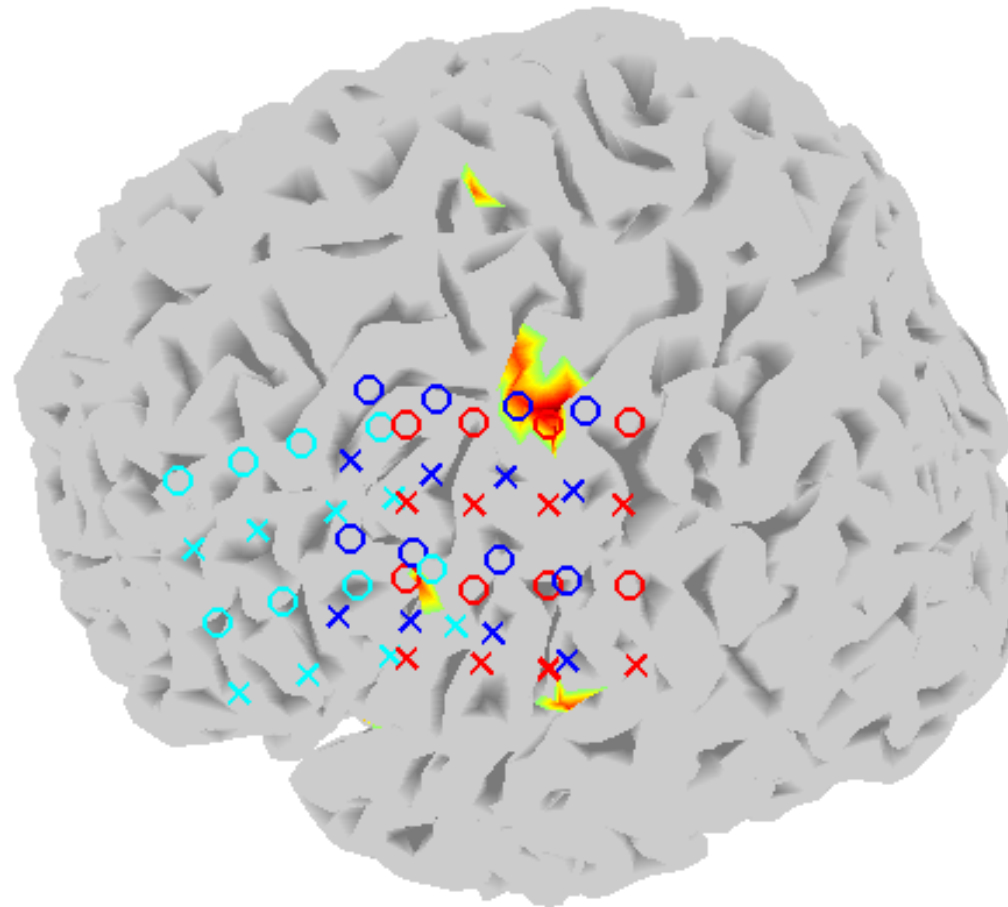
	頭皮	皮質
1st channels (1.3cm)	94%	0.3%
2nd channels (3.0 cm)	17%	46%

45試行の平均

$$GoF(\%) = 100 - \frac{\sum_{ch}^{Nch} (O_{ch} - O_{ch}^{recon})^2}{\sum_{ch}^{Nch} O_{ch}^2}$$



補助結果：同1つ被験者の3日間の結果



0413

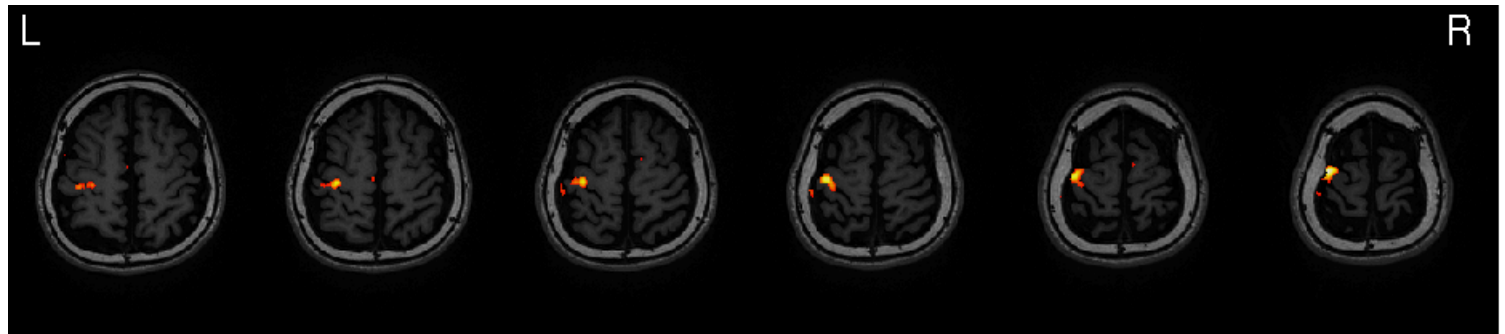
0425

0609

Superimposed on fMRI T > 10

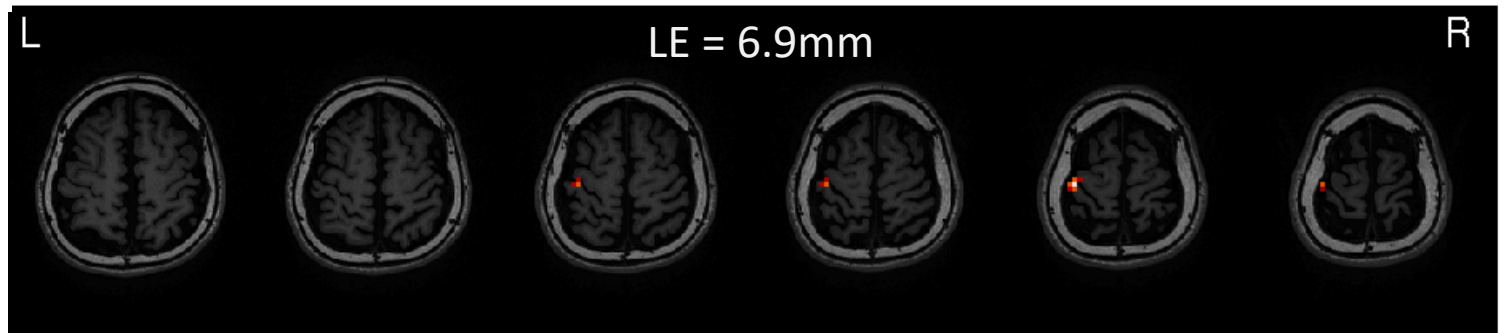
Unpublished data

fMRI
($T > 10$)

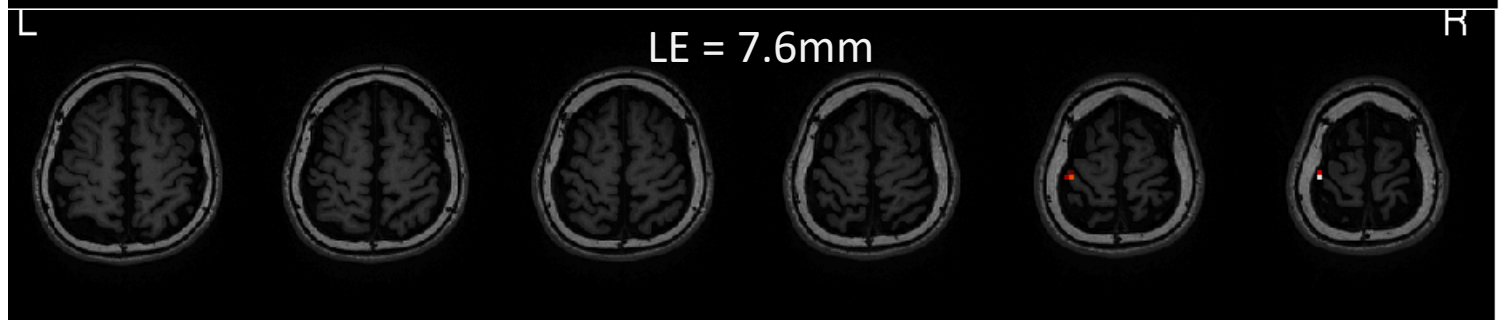


Deoxy
($< -0.1\mu\text{M}$)

0413



0425

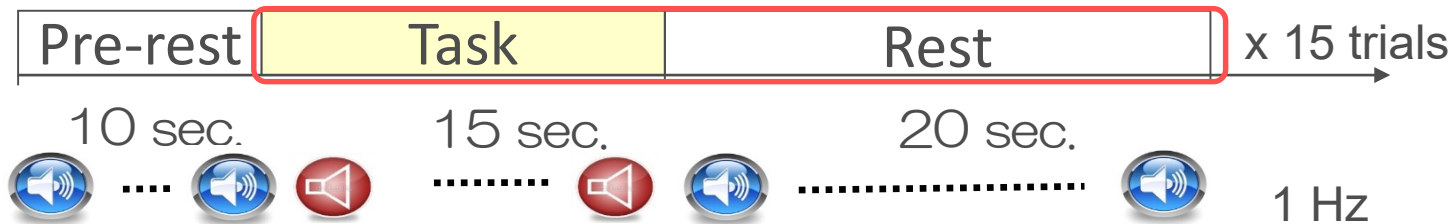


0609

No activity

実験3：3段階の運動課題・複数被験者

- 12人 (右利き)
- 3段階の運動課題 (30 trials/each condition, different across runs)
 - 手の開閉運動 → large activity cluster
 - 指の伸展運動 → small activity cluster
 - 運動なし → no activity



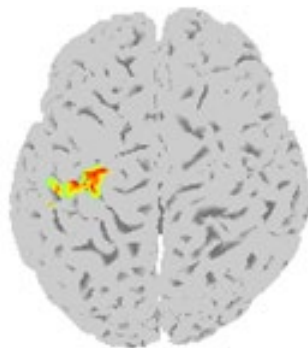
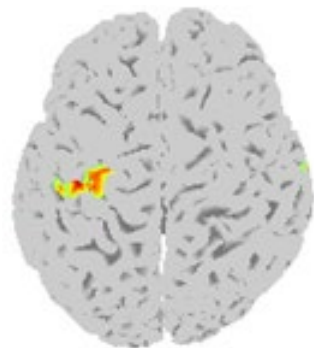
業界標準のWashington大学の手法と比較
(Eggbrecht et al. 2014)

fMRI T-map 例

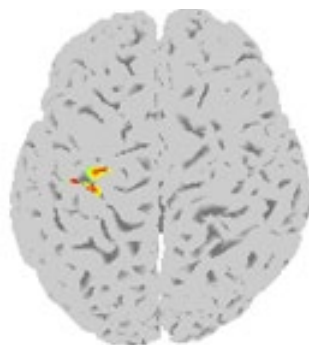
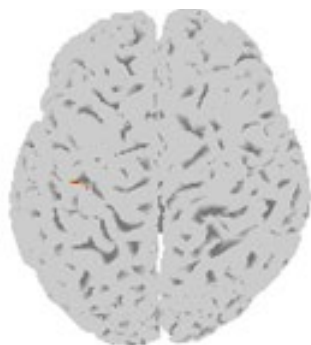
Run1

Run2

H



F



N

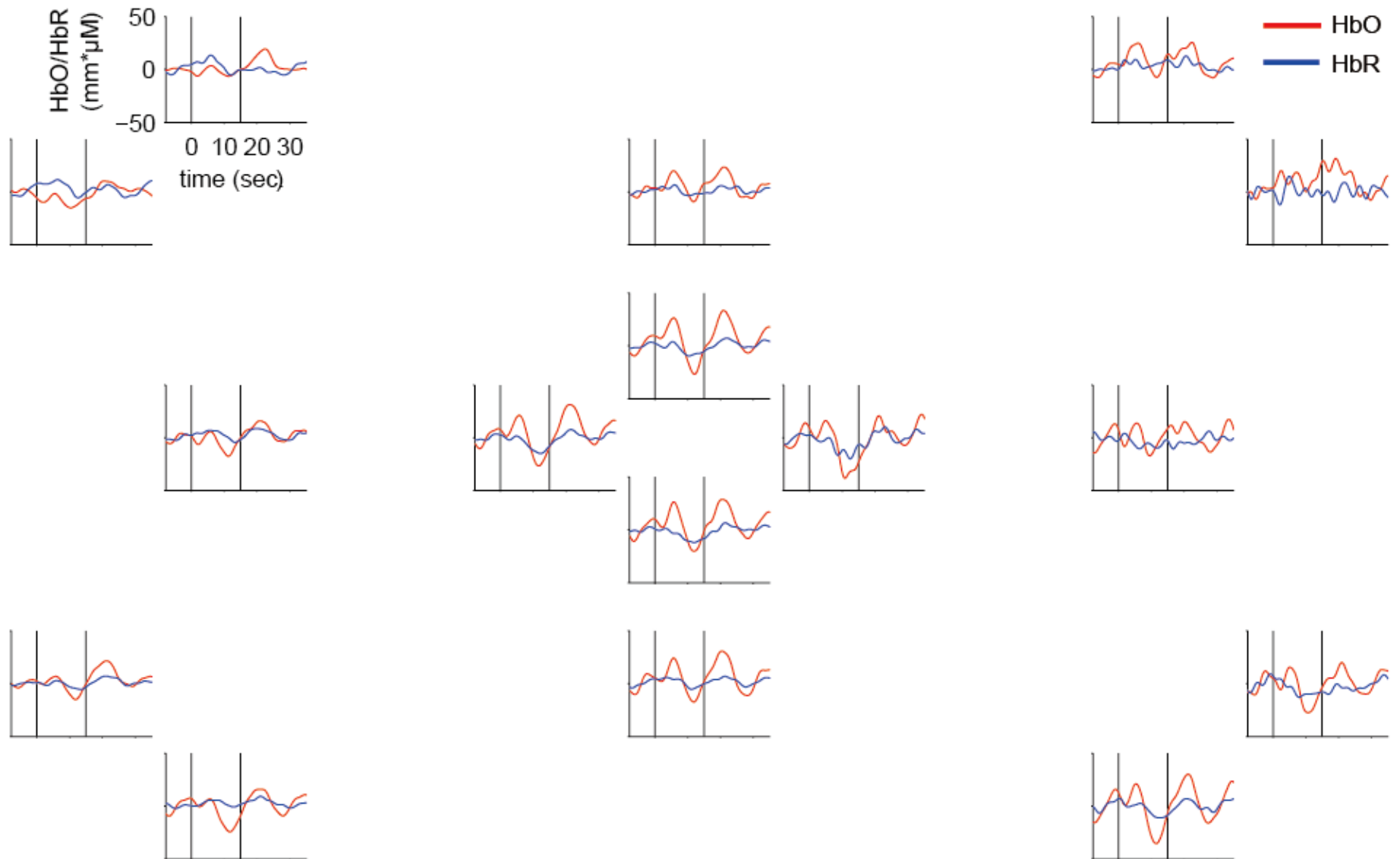


p < 0.05 FWE corrected

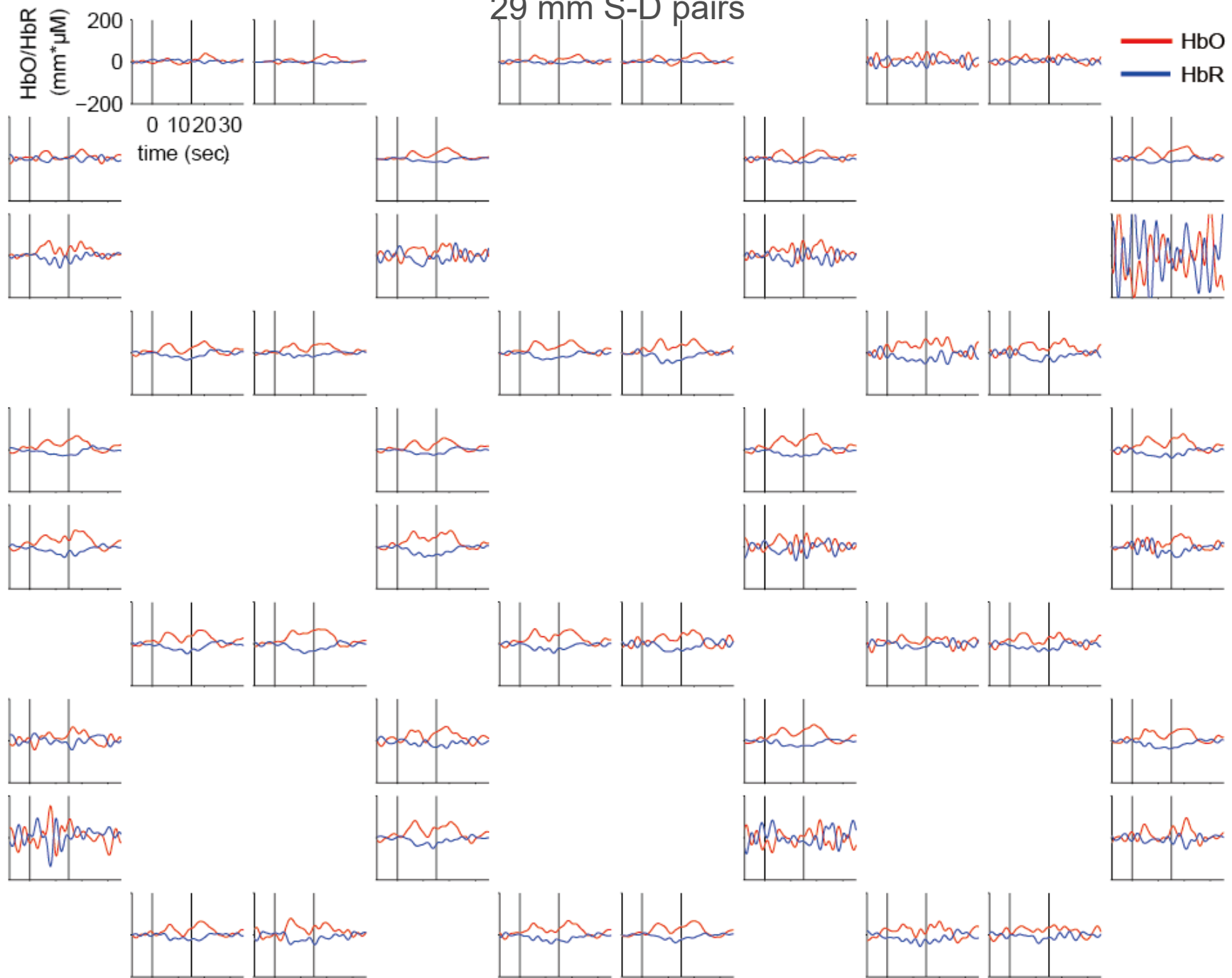
	活動クラスタサイズ (mm ³)	最大T値	Run間相関
Hand	3472 (1582)	27.3 (5.1)	0.88 (0.07)
Finger	1389 (1288)	17.4 (3.9)	0.78 (0.11)
No	0 (0)	2.7 (0.5)	-

Finger条件 subject6は活動がなかったため除外

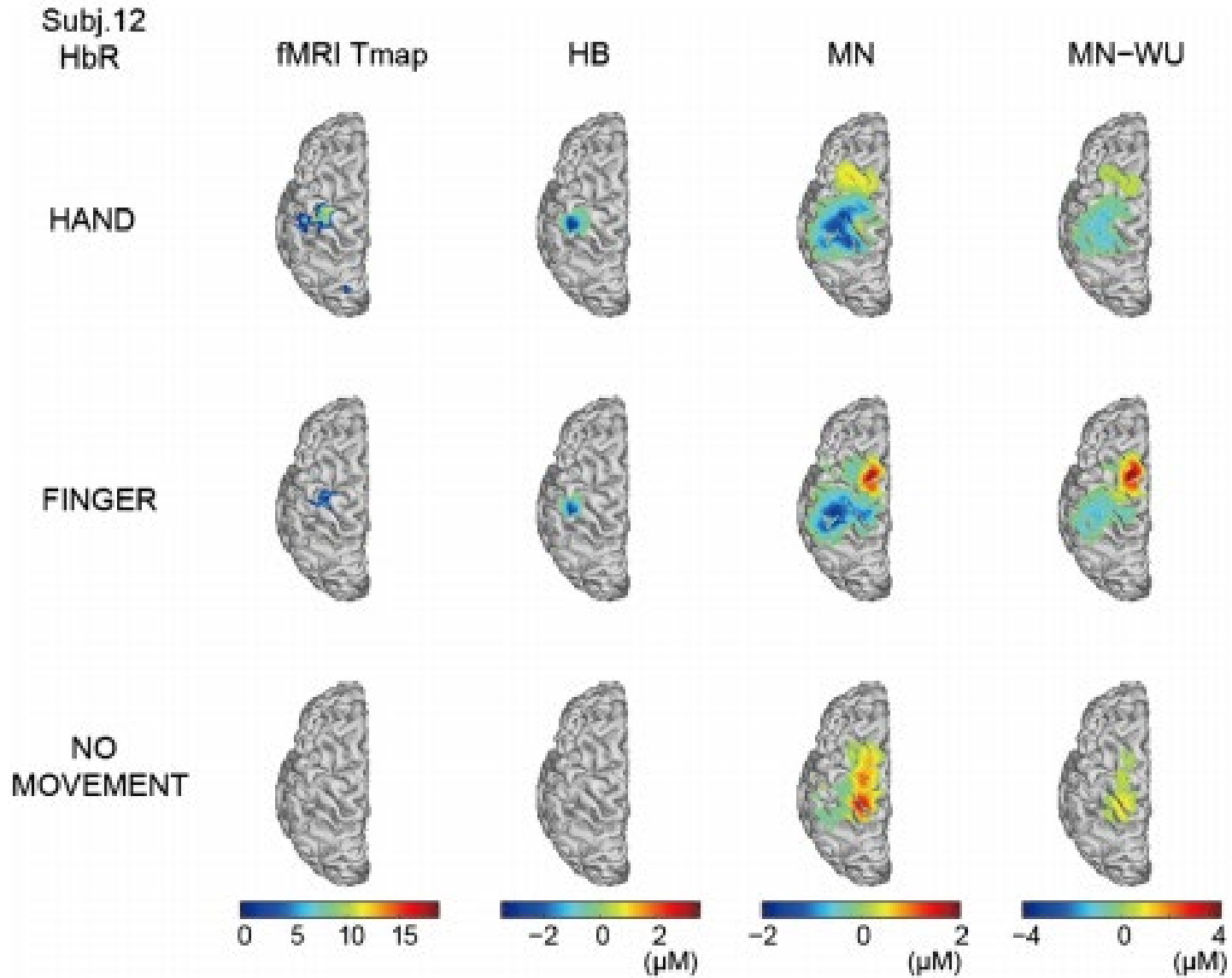
13 mm S-D pairs



29 mm S-D pairs



結果：皮質活動の再構成 (比較)



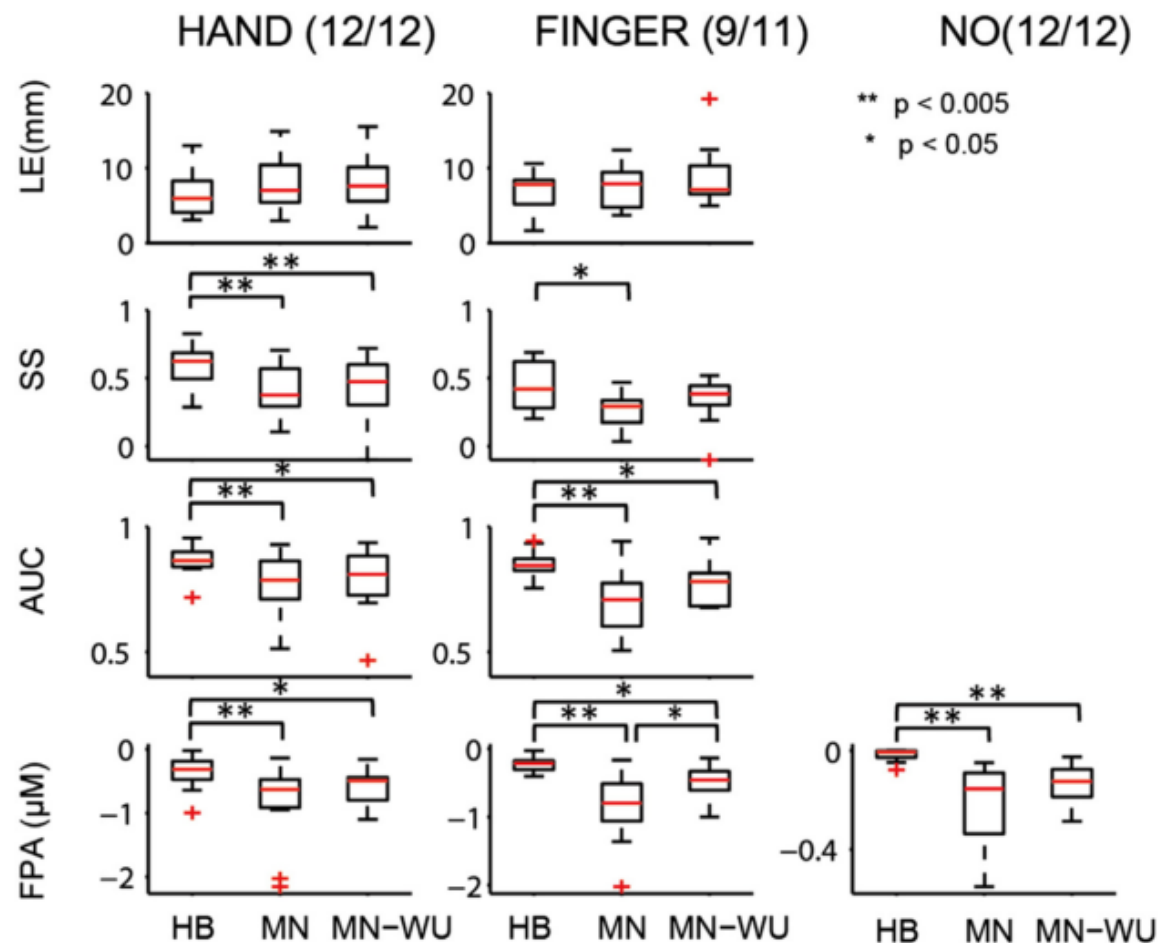
結果：全被験者の結果まとめ

HbR

局在誤差

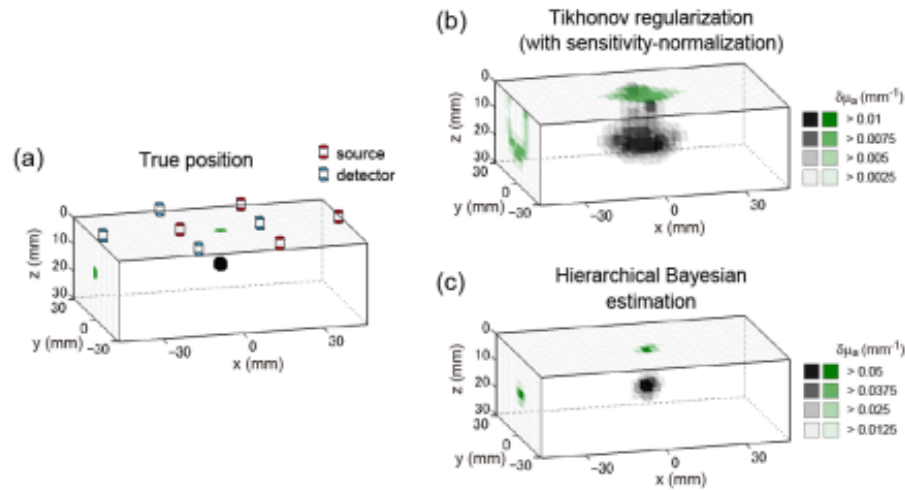
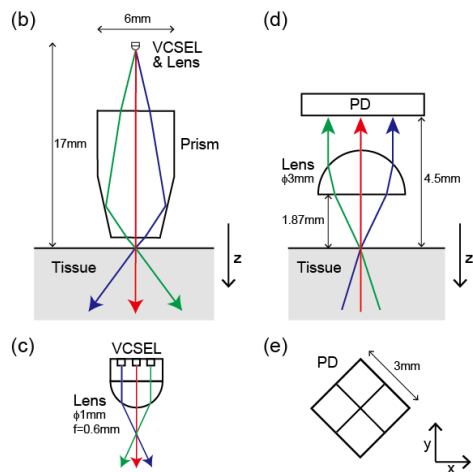
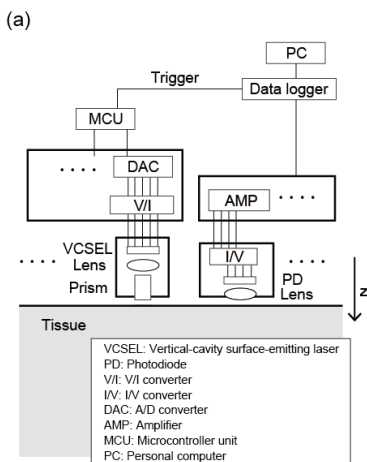
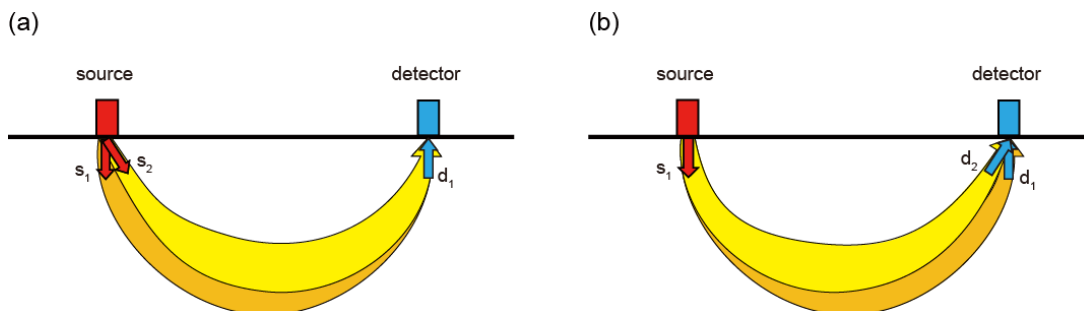
空間マップ
類似度

擬陽性



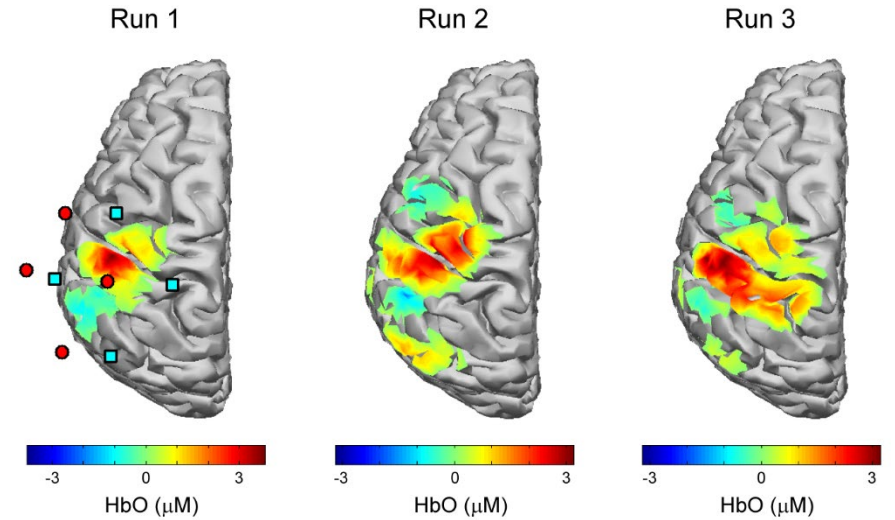
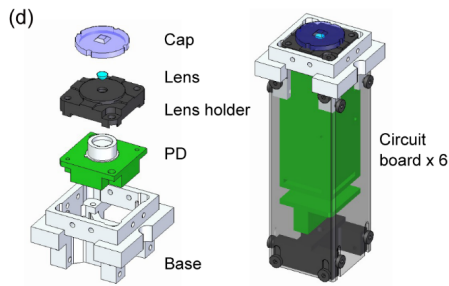
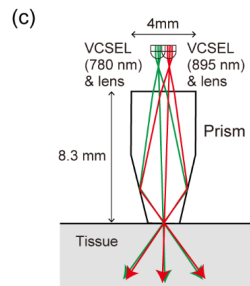
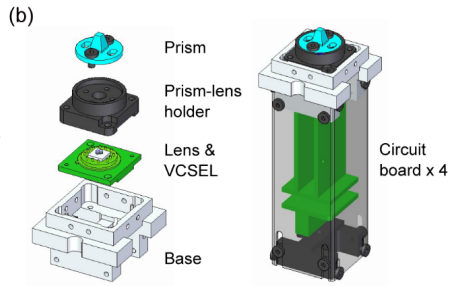
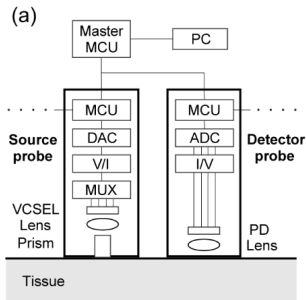
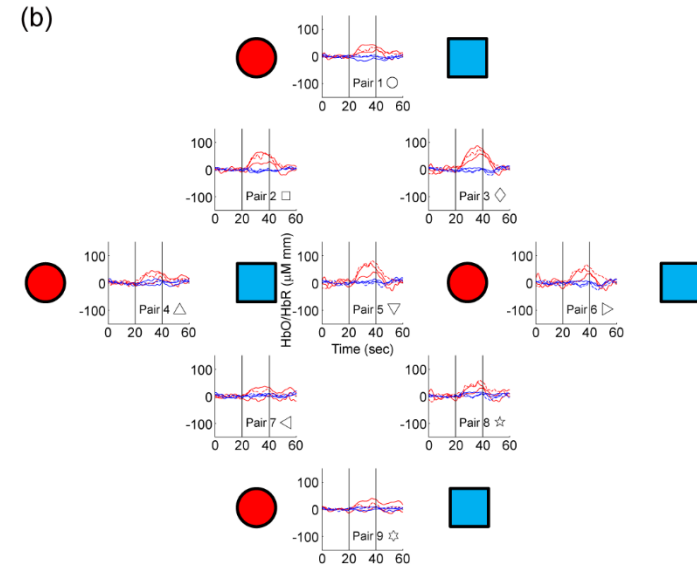
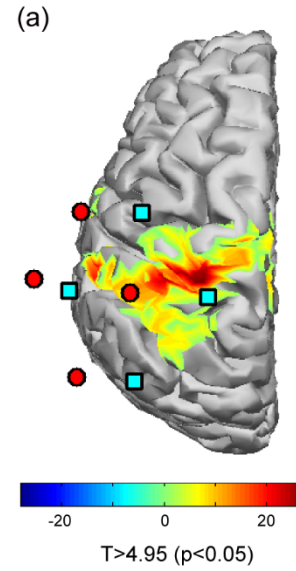
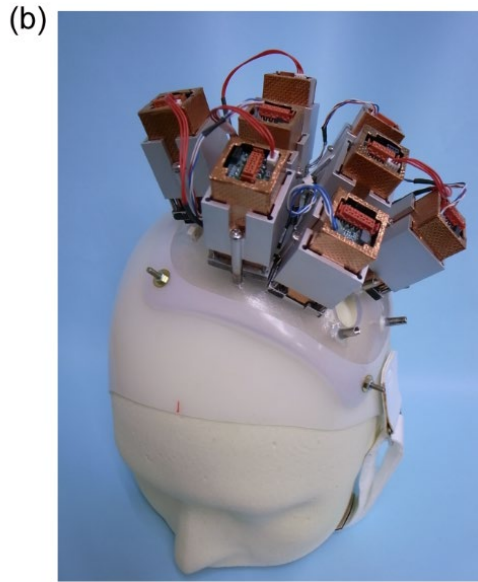
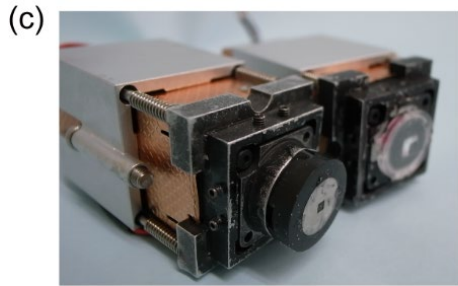
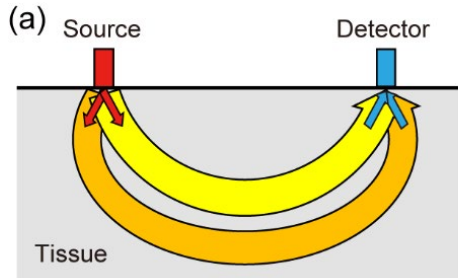
- LE = 6mm, SS = 0.6 (HAND), LE=8mm, SS=0.4 (FINGER)
- Less false positive compared with the standard algorithm

多出射NIRSデバイスの開発と低密度DOT



DOT with conventional probe density (30mm inter-probe distance) Is possible.

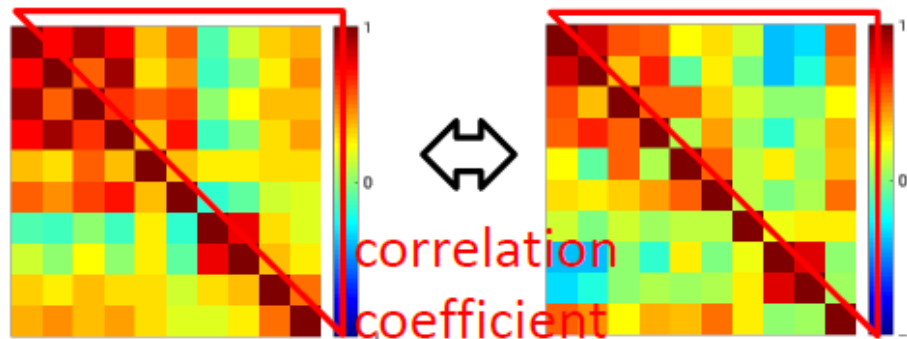
多出射NIRSデバイスの開発と低密度DOT：ヒト計測



現在進行形のプロジェクト: 安静時ネットワークの再構成



DOT



fMRI



Front-parietal network
(N=20), SmartNIRS 152ch

fMRI vs DOT

DOT1 vs DOT2

Conventional DOT(*)

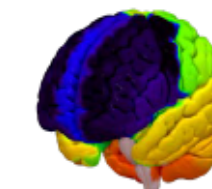
0.44

0.56

Proposed DOT

0.47

0.76



AAL (Automated
Anatomical Labeling)

116 nodes

Conventional DOT(*)

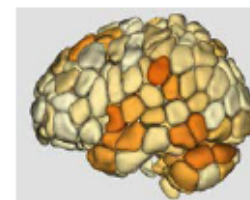
0.31

0.54

Proposed DOT

0.36

0.73



Shen's parcellation
[NeuroImage, 2013]

278 nodes

(*)global regression + weighted Tikhonov regularization

拡散光トモグラフィ研究のまとめ

- ATR独自の画像再構成アルゴリズムの開発
 - 既存アルゴリズムに比べての原理的優位性
 - ファントム・ヒト実験での証明
- 分野の知見が増えるとともに事前情報の検討が必要
→ 頭皮血流の一様性など (前額部ではそうでないという研究もある)
- アプリケーションの開拓が必要

講義内容

1. 近赤外分光計測 (NIRS)
2. 拡散光トモグラフィ (DOT)
3. ATRにおけるDOT研究

4. まとめ

まとめ

- NIRS計測の基礎
- NIRS研究の先端的話題：拡散光トモグラフィ法 (DOT)
- ATRで取り組んでいるDOT画像再構成アルゴリズム
- NIRSデバイスの今後
 - 携帯化・無線化によるより簡便な計測
 - 携帯型・高密度デバイスの開発 (<https://twitter.com/gowerlabs>)
 - 時間分解計測
- キラーアプリケーション
 - 赤ちゃん研究・発達障害診断など
 - 精神疾患の診断
 - ニューロフィードバック
 - リハビリテーション
 - ハイパースキャニング