MRI 兼容的石墨烯电极及脑深部电刺激与 fMRI 联用

李根¹, 赵思源^{1,2}, 段小洁^{1,2*}

1. 北京大学工学院生物医学工程系, 北京 100871;

2. 北京大学前沿交叉学科研究院, 北京 100871

* 联系人, E-mail: xjduan@pku.edu.cn

Full activation pattern mapping by simultaneous deep brain stimulation and fMRI with graphene fiber electrodes

Gen Li¹, Siyuan Zhao^{1,2} & Xiaojie Duan^{1,2*}

¹Department of Biomedical Engineering, College of Engineering, Peking University, Beijing 100871, China;

²Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, Beijing 100871, China

* Corresponding author, E-mail: xjduan@pku.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2020-0496

脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)和功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)联用对理解复杂的大脑网络连接, 解析 DBS 治疗各类神经疾病的机理和效果都有重要意义。由于磁化率与脑组织的巨大差异, 传统 DBS 电极通常会导致电极周围磁场的严重扭曲, 使得大面积的脑区被电极伪影遮挡从而不可见, 严重影响结构和功能 MRI 对大脑的成像和大脑活动的检测。为此, 北京大学段小洁研究组与中国科学院神经科学研究所梁智锋研究组^[1]合作, 开发了一种基于石墨烯纤维的高度兼容 MRI 的 DBS 刺激电极, 该电极还具有高电荷注入能力与高刺激稳定性。在帕金森症模型大鼠上, 利用该电极实现了 DBS 下全脑范围内完整 fMRI 脑激活图谱的扫描, 发现了 DBS 治疗帕金森症效果与不同脑区激活的关联关系。相关研究成果发表在 *Nature Communications* 上。

1 现有技术局限

对神经组织进行电刺激是治疗神经系统疾病的常用方法, 例如 DBS 治疗运动障碍中的震颤、帕金森症以及抑郁症、强迫症等精神类疾病, 脊髓刺激缓解慢性疼痛, 人工耳蜗修复失聪等^[2,3]。然而, 尽管电刺激疗法已经被广泛使用, 但是对其作用的机制仍然知之甚少。而 fMRI 可以在全脑范围内呈现大脑功能与空间激活图谱, 是一个功能强大的工具。DBS 与 fMRI(DBS-fMRI)联用, 可以帮助理解关于各种神经系统疾病的脑网络连接模式以及解析电刺激的调节作用和治疗机制, 具有重要意义^[4]。

DBS-fMRI 联用最主要的障碍是许多金属电极会引起

强烈的磁场干扰并产生明显的伪影, 这会影响对电极周围大面积脑组织的功能成像。用于植入式神经电极的常用材料包括铂铱合金、钨、金(platinum-iridium, PtIr)、镍铬合金、不锈钢等, 这些材料通常具有良好的稳定性和电化学特性。但是, 这些材料, 即使是非铁磁性的, 也可能由于电极与水/组织之间的磁化率不匹配而引起严重的磁场变形。MRI 扫描时, 这会在电极周围产生较大的图像伪影或盲点, 从而导致不完整、有偏差的脑激活图谱。除电极材料外, 电极尺寸大小也是决定 MRI 伪影大小的另一个重要因素。而具有高电荷注入能力的电极在尺寸较小时就能安全地给出足够电荷, 实现有效刺激, 有利于减小 MRI 伪影。因此, 开发一种同时具有高 MRI 兼容性、高电荷注入能力和高刺激稳定性的 DBS 电极, 对 DBS-fMRI 联用具有重要意义。

2 石墨烯纤维 DBS 电极

石墨烯因其独特的电学和光学特性、优异的生物相容性而被用于各类神经电极。利用水热合成法, 我们采用石墨烯氧化物的悬浮液制备了直径为 75 μm 的石墨烯纤维(graphene fiber, GF)^[5], 在 GF 表面沉积了一层派瑞林作为绝缘层, 仅留下尖端暴露作为有效刺激位点。

扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)图像显示了 GF 双极电极刺激位点的粗糙表面和多孔结构, 可以清晰地观察到内部的石墨烯片层结构(图 1(a)), 这种结构使石墨烯纤维刺激电极拥有较大的比表面积, 有利于降低电极/组织的界面阻抗及提高电荷存储和注入能力。GF 电极在 1 KHz 时的阻抗值比相同直径的 PtIr(临床 DBS 所用材料)

图1 (网络版彩色)石墨烯纤维 DBS 电极. (a) 使用石墨烯电极进行 DBS-fMRI 研究示意图(左)及 GF 截面 SEM 图(右); (b) 不同电极材料电荷注入能力比较; (c) GF 电极与 PtIr 电极 EPI 图像伪影比较; (d) STN-DBS 前、中、后帕金森症模型大鼠运动轨迹

Figure 1 (Color online) Graphene fiber electrodes for DBS-fMRI studies using GF bipolar microelectrodes (left) and a typical SEM image of the exposed cross section of a GF electrode (right). (b) Charge-injection-limit of different electrode materials. (c) Representative coronal scans of EPI images from rat brains implanted with a GF and PtIr bipolar microelectrode. (d) An example of the locomotor activity of a hemi-Parkinsonian rat before, during, and after STN-DBS with a GF bipolar electrode

电极低约 8 倍, 并且 GF 电极具有高于同尺寸 PtIr 电极 70 倍的电荷注入容量(图 1(b))及 400 倍以上的阴极电荷存储能力. 另外, GF 电极在施加连续大电流脉冲的条件下, 表现出了高稳定性. 在 9.4 T 高场 MRI 下, GF 电极显示了与真实尺寸相当的, 且比同尺寸 PtIr 电极小 8 倍的 T2 结构像伪影. 由于通常用于 fMRI 的平面回波序列(echo-planar imaging, EPI)对磁场扭曲更灵敏, 因此电极在 EPI 图像中会显示出比 T2 图像更大的伪影, 这使得 fMRI 特别容易受到由场失真引起的伪影. GF 电极在 EPI 图像下显示出比 PtIr 电极小 4 倍的伪影(图 1(c)). PtIr 电极在 EPI 序列下巨大的伪影导致了大范围脑区信号的缺失, 进而不能获得全脑范围内完整的 fMRI 脑激活图谱. 而对于 GF 电极, 除了与实际手术过程中电极轨迹重叠脑区外, 其余大脑核团都没有受到电极伪影的影响, 并且与电极轨迹重叠脑区仍然有较大部分区域在电极伪影之外, 使得这些脑区的活动仍可以被 fMRI 探测到. 利用 GF 电极, 在帕金森症模型大鼠上进行的以丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)为刺激靶点的 DBS, 显著提高了帕金森症大鼠的运动能力, 减轻了帕金森症导致的运动障碍(图 1(d)), 验证了使用 GF 电极进行电刺激的有效性.

综上所述, 作者开发的石墨烯纤维 DBS 电极, 同时具有高 MRI 兼容性、高电荷注入能力和高刺激稳定性的综合优势, 是铂铱等其他现有商品化电极无法实现的.

3 DBS-fMRI 联用

整脑范围内完整 fMRI 脑激活图谱的扫描对解析 DBS

治疗神经疾病的机理、理解 DBS 对大脑的神经调控作用有重要的价值. 利用 GF 电极, 我们在帕金森症模型大鼠上实现了 DBS-fMRI 的同步联用, 获得了包括刺激靶点在内的全脑范围的、无遮蔽的完整 fMRI 图谱. 研究发现, 对 STN 的 DBS 引起了具有显著频率依赖性的 BOLD(blood-oxygenation-level-dependent)响应. 100 和 130 Hz 激发出的 BOLD 信号幅值最高, 该结果与临床 DBS 治疗中最有效的刺激频率范围一致, 可为临床治疗的参数选择提供指导. 观测到的完整 BOLD 激活图谱中, 激活的脑区主要位于电极同侧基底神经节-丘脑-皮层网络中, 包括运动皮层、感觉皮层、扣带回、内侧和外侧苍白球、尾状壳核、丘脑以及刺激靶点丘脑底核本身, 表明了 STN-DBS 对运动和非运动通路的同时调节. 运动皮层显示出的较强的 BOLD 激活可能与 DBS 改善运动障碍的作用机制相关. 结合 BOLD 数据与行为学数据, 发现帕金森大鼠运动速度的提高与大鼠运动皮层、内侧和外侧苍白球、丘脑底核和尾状壳核的激活程度正相关, 这些结果暗示了 STN-DBS 的机理有可能是通过正向和反向激活运动回路共同实现的.

4 结语与展望

作者制备的石墨烯纤维 DBS 电极具有传统电极不可比拟的高 MRI 兼容性, 并实现了 DBS-fMRI 下全脑完整的激活图谱的扫描. 借助于该技术, DBS 治疗帕金森症的机理及其神经调控作用得到了更进一步的理解.

基于 GF 电极的 DBS-fMRI 技术可广泛应用于其他刺激靶点和神经系统疾病的研究,例如抑郁症等,为解析不同疾病 DBS 治疗机制及大脑网络连接提供了可行的途径.

另外,高电荷注入能力使石墨烯纤维电极可以具有较小尺寸,对提高 DBS 的刺激选择性大有裨益,这也是未来 DBS 发展的一个重要方向.

推荐阅读文献

- 1 Zhao S, Li G, Tong C, et al. Full activation pattern mapping by simultaneous deep brain stimulation and fMRI with graphene fiber electrodes. *Nat Commun*, 2020, 11: 1788
- 2 Benabid A L, Chabardes S, Mitrofanis J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 67–81
- 3 Holtzheimer P E, Mayberg H S. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Annu Rev Neurosci*, 2011, 34: 289–307
- 4 Van del Berge N, Albaugh D L, Salzwedel A, et al. Functional circuit mapping of striatal output nuclei using simultaneous deep brain stimulation and fMRI. *Neuroimage*, 2017, 146: 1050–1061
- 5 Dong Z, Jiang C, Cheng H, et al. Facile fabrication of light, flexible and multifunctional graphene fibers. *Adv Mater*, 2012, 24: 1856–1861