刺激调制下的低频自发振荡信号时空分析

李 明[①] 刘亚东[①] 胡德文[①*] 王玉成[①] 刘发益[②] 冯贵玉[①]

(① 国防科学技术大学机电工程与自动化学院, 长沙 410073; ② 中南大学湘雅医学院生理学教研室, 长沙 410078.
* 联系人, E-mail: dwhu@nudt.edu.cn)

摘要 利用光学功能成像技术研究了刺激条件下SD大鼠体感区低频自发振荡信号的时空规律, 发现了左、右脑体感区的低频振荡信号在刺激后具有幅度增强、相位发生改变、趋于同步的现象, 并据此讨论了低频自发振荡的产生机理, 认为细小动脉的舒缩对绿光((546±10) nm)下皮层中的自发振荡贡献很大. 此外, 还研究了动脉、静脉与皮层三处的低频振荡信号的相对相位关系, 发现红光((605±10) nm)下静脉和皮层的低频振荡信号有明显的相位差别, 皮层领先静脉 0.6~1.0 s; 绿光下, 动脉、静脉和皮层三处的相位差别不明显, 三者基本同步. 分析认为, 绿光下在血管处采集的振荡信号与皮层处采集的振荡信号的形成机理可能不同.

关键词 光学功能成像 低频自发振荡 血管舒缩 谱分析

用光学功能成像(Optical Imaging, OI)观测神经活动由来已久 [1,2]. 同其他研究方法相比, 光学功能成像在时、空分辨率上都有较大优势. 皮层神经活动的增加会导致相应区域合氧血红蛋白浓度、去氧血红蛋白浓度、血流速度等血液参数的变化, 进而引起其所在皮层对特定波长光吸收率的变化. 光学功能成像系统就是利用吸收率的变化来研究皮层的神经活动, 它和功能磁共振(functional magnetic resonance image, fMRI)[3,4]一样, 都是基于二次信号的成像技术.

光学功能成像观察到的神经活动相关信号一般比较微弱, 受一些生理噪声的影响较大, 其中最主要的生理噪声就是低频自发振荡信号. 自发振荡在生物体中是一种非常普遍的现象. 局部血容量、血液流速、合氧血红蛋白浓度、去氧血红蛋白浓度、动脉血压等多个生理量均存在振荡现象. 另外, fMRI数据和脑电信号中也有明显的自发振荡信号 [5~7]. 因为这些振荡的产生不依赖于外界刺激 [8], 所以一般称为自发振荡信号. 在 0.1 Hz附近的自发振荡信号称为低频自发振荡信号, 也有人称之为“Mayer wave”, “Vasomotion”或“V-Signal”, 有时也简称为“0.1 Hz振荡”[8~11]. 低频自发振荡信号的幅度很大, 有时甚至比任务相关神经活动信号大一个数量级 [9,12], 振荡信号的周期也和这些神经活动信号的延续时间相差不多.

研究这些振荡信号, 对于揭示某些目前未知的生理机制具有重要意义 [8,9,13,14]. Hu等人 [13]和Diehl等人 [14]研究了血流速度的波动信号与同频率血压波动信号的相位关系, 认为这些信号可能同脉管系统的自动调节机制有关; Biswal等人 [7,15]研究了抑制一氧化氮合成酶之后脑血管血流速度的同步振荡现象, 认为时间同步的低频振荡是一种负责大脑左右半球工作协同的载波信号. 但关于自发振荡信号的起源, 目前还没有一致的研究结论 [8,16,17]. Fagrell等人认为 [18], 振荡来自于细动脉的舒缩运动; 而Golanov和Reis[19,20]提出, 脑皮层中的低频自发振荡信号起源于神经组织. Cooley等人 [21]研究了人的动脉血压和心电信号的RR间隙中存在的 0.1 Hz振荡与心脏搏动的关系, 认为振荡信号起源于一种“中心振荡”. 但普遍被认同的是自发振荡的产生同供血动脉的舒缩运动高度相关 [9,22,23]. 为了研究自发振荡信号的特性, 研究者们应用了各种不同的方法. Liu等人 [24]发现注射咖啡因会改变 0.1 Hz信号振荡规律; Mayhew和Hu[11]对大鼠除血(exsanguination)之后观测到了振荡信号频率的改变, 他们还发现了红光(660 nm)和绿光(565 nm)下振荡信号的相位关系. 此外, 研究发现, 直接电刺激脑组织、对肢体进行破坏性物理刺激、实验对象的睡眠状态发生改变或者吸入过量二氧化碳时, 自发振荡信号的波形也会产生一定变化 [8,9,25].

2006-12-18 收稿, 2007-03-16 接受

国家重点基础研究发展计划(批准号: 2003CB716104)、国家自然科学基金(批准号: 30370416, 60575044 和 60675005)、国家杰出青年科学基金(批准号: 60225015)和高等学校优秀青年教师教学科研奖励计划资助项目

本文主要研究了坐骨神经电刺激情况下局部血容量和去氧血红蛋白浓度自发振荡信号的一些时空特性，发现了电刺激之后自发振荡信号增强，相位产生跳变，空间分布上趋于同步的现象．另外，通过研究动脉、静脉与皮层三者的自发振荡信号的相位关系发现：皮层处的去氧血红蛋白浓度的波动信号相位明显领先于静脉处的信号相位；而局部血容量的振荡信号，在动脉、静脉和皮层三处基本同步．基于上述实验结果，文中讨论了振荡信号产生的机理，认为皮层中的局部血容量的周期振荡可能是为其直接供血的细小动脉的舒缩造成的，血管处振荡信号和皮层处振荡信号成像机理可能存在不同．

1 动物实验和数据采集

(ⅰ) 动物准备和手术． 健康成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠(清洁级)5 只(体重为 200~300 g)，由中南大学动物实验中心提供，于(22 ± 2)℃明暗各 12 h 的饲养室内饲养，标准饲料，自来水自由取用．使用氨基甲酸乙酯(4 mL/kg，25%)对大鼠进行腹腔注射麻醉，沿头顶部正中线切开头皮，剥离两侧附着顶骨的软组织及肌肉，完全暴露前囟和后囟之间的两侧顶骨，用牙科钻均匀打磨两侧颅骨，至骨片透明、皮层表层血管清晰可见，打磨区域约为 8×8 mm．打磨中，每 5 s 左右用生理盐水冷却颅骨防止热量累积对大脑皮质造成损害．手术后将大鼠固定在三维立体定位架上，保持打磨区域水平．恒温加热毯置于动物腹下，维持其直肠温度 37℃左右．手术后 3 h 开始采集数据．数据采集过程中使用生理状态记录仪(MP150，BIOPAC Systems Inc.)监测大鼠的心跳、呼吸频率和直肠温度．

(ⅱ) 数据采集． 成像系统如图 1(a)所示，高精度(12 bit, 60 dB) CCD 和一组 35 mm 倒置互联镜组连接在一起以获得浅的景深(~50 μm)及大的视场．分别使用绿色((546±10) nm)和红色((605±10) nm)光束照射双侧大脑区域．使用适量硅油均匀滴于打磨颅骨表面以增加光透性，调整镜头至两侧大脑血管成像最为清晰，使得镜头聚焦于皮层表面[26]．CCD分辨率为 1024×1024 像素，空间分辨率约为 8 μm．采样频率为 15 Hz．在计算机的控制下，每个记录周期(trial)开始 20 s或 30 s后触发刺激．刺激为单侧后肢坐骨神经电刺激，刺激持续时间 1 s，刺激频率为 5 Hz，单脉冲宽度为 5 ms，刺激电压为 3 V，测得等效刺激电流为 0.22~0.32 mA．实验分为单记录周期(single-trial)实验和多记录周期(multi-trial)实验，每个记录周期时长均为 60 s．进行多记录周期采集时，每个记录周期在记录开始的相同时间点进行刺激，记录周期之间休息时长为 3~12 s之间随机选取的整数秒，多个记录周期采集得到的数据进行在线叠加平均．

2 实验结果和数据分析

我们分别使用红光和绿光对打磨区域进行照明，在静息和刺激下分别采集数据．合氧血红蛋白和去氧血红蛋白对不同波长光有不同的吸收特性，546 nm波长的绿光数据主要反映的是局部血容量的变化，605 nm波长数据主要反映去氧血红蛋白浓度的变化[27]．

使用感兴趣区域(region of interest, ROI)的时间平均曲线研究内源光学信号的时域特征．时间平均曲线描述的是感兴趣区域内灰度平均值随时间变化情况．为了消除照明不均匀的干扰，时间平均曲线一般定义为灰度平均值相对于基线的变化率[28,29]，即 $(R_i - R_a)/R_a$，R_i为第i帧图像中ROI内灰度的平均值，

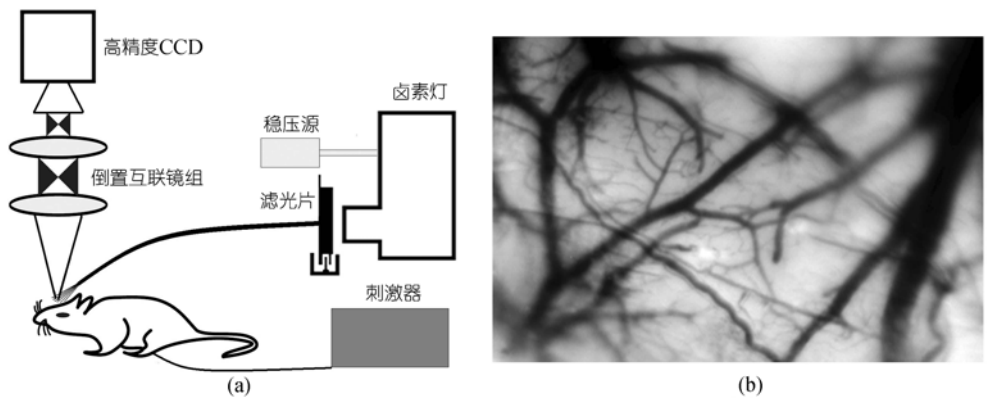

图 1 图像采集系统示意图(a)和 546 nm 绿光下采集到的血管例图(b)

R_a为刺激前ROI内 R 的平均值，作为基线值 [30].

在不同位置选取多个合适大小的ROI，一般位于半脑区的中部，避开大的血管. 分析每个ROI时间平均曲线，都观察到了以 0.1 Hz频率为主的低频振荡信号. 静息时和有刺激时，红、绿光下波动信号都非常明显，空间范围遍布于视场内全部脑皮层区域. 经过离散傅立叶(DFT)分析发现，振荡信号的频谱在 0.1 Hz附近有一个明显峰值. 我们对每一个像素的灰度时间曲线进行DFT变换，抽取 0.1 Hz峰值处的频率成分，绘制了此频率处的DFT相位和幅值图 [31]. 另外，将 0.1 Hz频率成分的总能量定义为全视野中该频率分量DFT谱值的平方和.

2.1 电刺激后自发振荡信号空间上的同步

图 2 给出的曲线是刺激发生前后所选脑区的时域平均响应曲线，数据是在绿光照射下采集的，刺激在第 20 秒出现. 从图中可以看到, 0.1 Hz 的波动信号非常明显. 刺激发生前，两个所选脑区的 0.1 Hz 信号存在着约为π的相位差，但是刺激后，两个信号相位开始趋于同步，大约 3 s 之后，两者的相位变得基本一致.

我们对刺激时刻前后的各体元时间序列分别进行DFT变换，图 3 是刺激前后 0.1 Hz频率分量的相位分布图. 可以看出，虽然半脑区域内相位是基本统一的，但刺激前左右脑相位存在显著差别. 刺激后，0.1 Hz信号的相位差异明显缩小，左右脑信号的相位基本同步. 刺激前、后 0.1 Hz分量相位直方图 [31]在图 4 中给出，它们清楚地反映出 0.1 Hz分量相位在区间[−π, +π]上的分布规律. 可以看出，刺激前的直方图是双峰的，相位在−π/4 和 3π/8 两处分布比较密集; 而刺激后直方图变为单峰，大部分区域的相位都集中到−5π/8 附近. 可以使用相位角的方差来衡量脑区 0.1 Hz信号相位的离散聚合程度. 刺激前全脑区相位角的方差为 0.90，而刺激后为 0.34，大幅度的方差的减少说明 0.1 Hz信号在刺激后的同步趋势很明显.

在红光下，我们同样观察到了刺激后自发振荡信号同步的趋势，刺激前后相位直方图如图 5 所示.

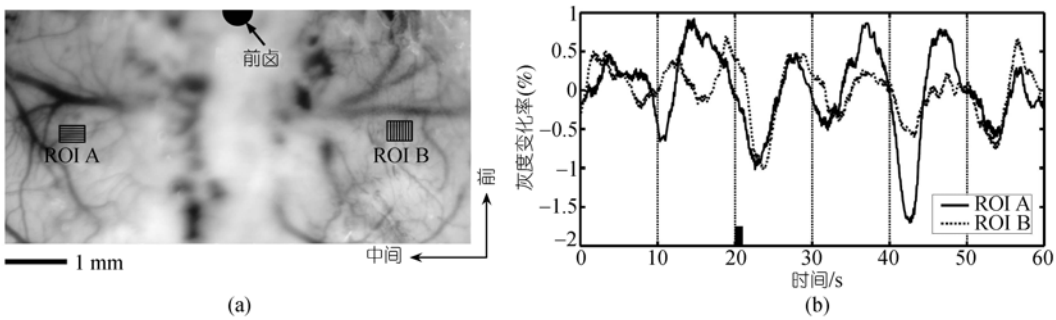

图 2 绿光下单记录周期图像序列时间平均曲线

(a) 中 ROI A 和 ROI B 是位于双侧脑区的感兴趣区域; (b) 中的实线和点线分别是这两个 ROI 的时间平均曲线, 20 s 处的长方条标示了刺激时刻. 可以看到刺激使得不同脑区的自发振荡信号相位同步

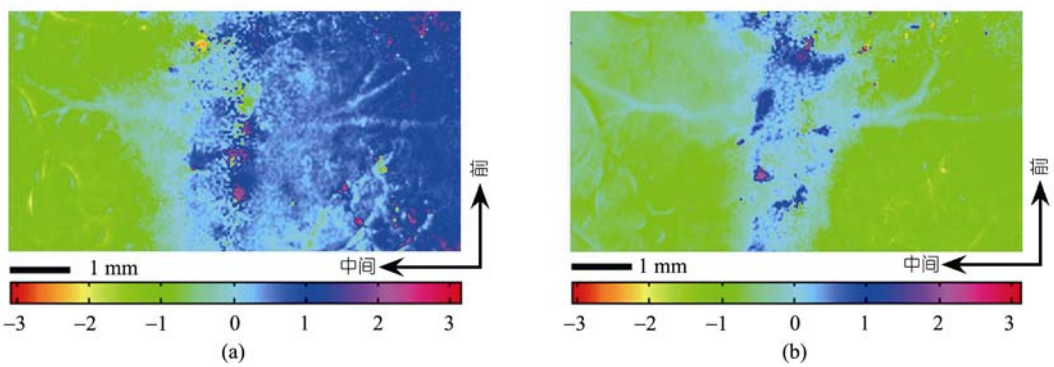

图 3 绿光下刺激前(a)和刺激后(b) 0.1 Hz 频率分量的 DFT 相位分布图

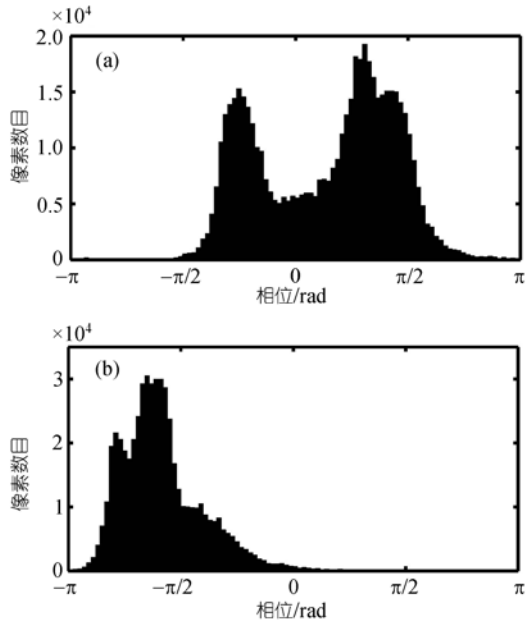

图 4 绿光下刺激前(a)和刺激后(b) 0.1 Hz 频率分量的 DFT 相位直方图

刺激发生后 0.1 Hz 信号的相位有聚拢趋向

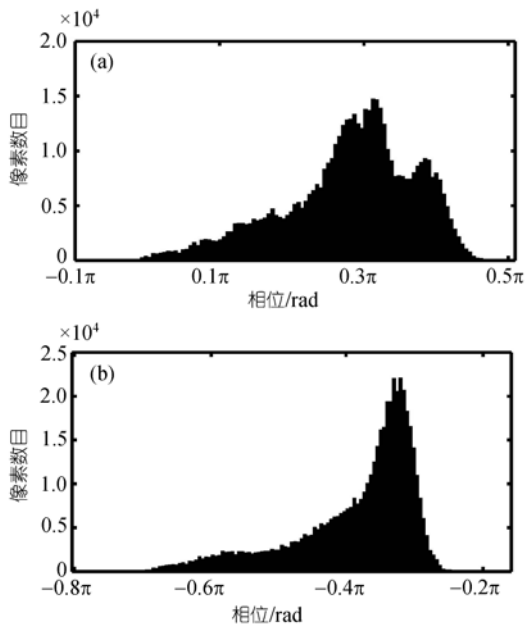

图 5 红光下刺激前(a)和刺激后(b)0.1Hz 频率分量的 DFT 相位直方图

刺激发生后 0.1 Hz 信号的相位发生跳变和聚拢

2.2 电刺激后低频自发振荡信号幅度加强

刺激后 0.1 Hz 波动信号除了同步性增强外，幅度也明显增大. 图 6 给出了绿光下 0.1 Hz 信号在刺激前和刺激后的幅值分布图. 可以发现，刺激前明显存在 0.1 Hz 振荡的区域主要集中在左脑动脉血管附近，刺激发生后，双侧动脉血管网和附近皮层 0.1 Hz 的振荡的幅度显著增强(全脑区总能量增加约 4.9 倍). 而在红光下，刺激后振荡能量的增加不是很明显，如图 7 所示. 0.1 Hz 分量总能量刺激前后比值约为 1∶1.29.

从图 6 和 7 中还可以看到, 0.1 Hz 振荡信号的空间分布特点：绿光下振荡信号主要集中在动脉血管区域，而红光下则主要集中于静脉血管区域.

2.3 电刺激后的相位跳变和相位锁定

从图 4 和 5 可以看出，自发振荡信号空间上的同步，并不是某个脑区的相位向另外某个脑区的相位过渡，而是几乎所有脑区的相位都发生改变，跳变到一个共同的相位. 这一点在图 8 所示的数据中特别明显.

图 8 显示了对大鼠施加坐骨神经电刺激后，红光下自发振荡信号的相位跳变情况. 图 8 中(b)是(a)所选 ROI 的平均时间曲线，刺激发生在 30 s 处，自发振荡的相位在刺激后明显跳变(对应的相位直方图已在图 5 中给出). 刺激前 0.1 Hz 分量的 DFT 相位的均值为 0.9，刺激后为−1.2.

为了研究刺激后相位跳变的规律，使用多记录周期数据叠加平均的方法考察刺激前后振荡信号的特性. 我们发现了刺激后跳变的相位是锁定的.

图 9 反映的是绿光下感兴趣区域的 10 个记录周期叠加后的时间平均曲线. 在每个记录周期开始后的第 20 秒施加刺激，记录周期间休息时间为 3~12 s 之间的随机整数秒. 从图中可以看到，振荡信号在前 20 s 很不明显，后 40 s 却非常明显. 这是因为记录周期间的休息时长是随机选取的，每个记录周期起始时振荡信号的相位也是随机的，数据经过多次平均，前 20 s 中振荡信号因为互相抵消而变得微弱. 第 20 秒之后的振荡信号非常明显，这说明每个记录周期中刺激发生后的振荡信号的起始相位相同，这样才会出现 0.1 Hz 信号在后 40 s 加强的现象. 红光下同样有相位锁定的现象.

自发振荡信号的相位和幅度因电刺激而发生改变的现象在实验中的 5 只大鼠中均存在.

2.4 动静脉与皮层低频振荡信号的相位关系

手工选取动脉、静脉和皮层 3 个区域，如图 10(a)和(c)，分别计算 3 个 ROI 的时间平均曲线，比较它们的相位关系，如图 10(b)和(d)所示. 红光下的动脉很不明显，我们只比较静脉和皮层的低频振荡信号.

红光下，皮层和静脉的振荡信号有明显的相位差别. 如图 10(b)所示，图 10(a)皮层 ROI 的振荡信号领

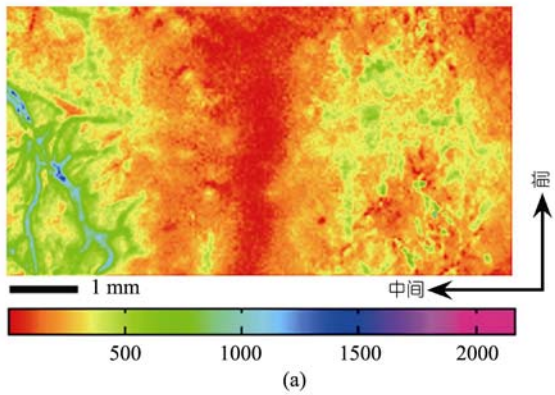

图 6 绿光下刺激前(a)和刺激后(b) 0.1 Hz 频率分量的 DFT 幅值图

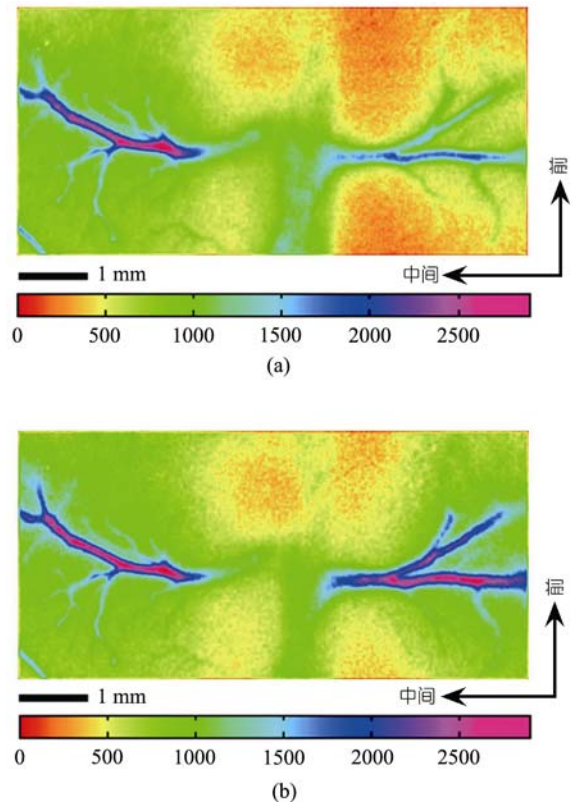

图 7 红光下刺激前(a)和刺激后(b) 0.1 Hz 频率分量的 DFT 幅值图

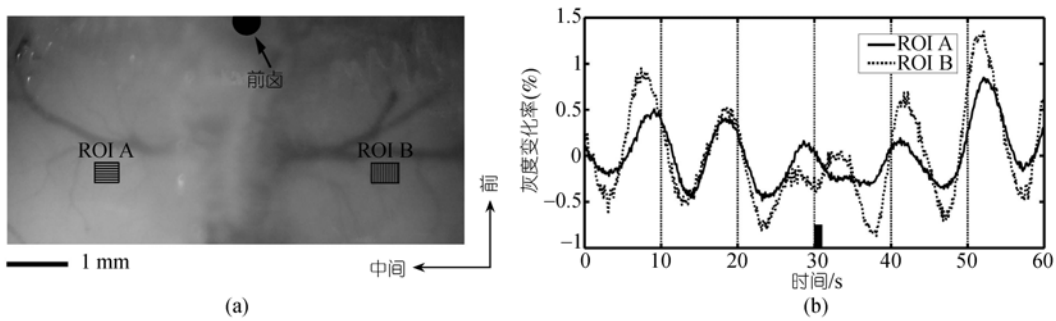

图 8 红光下单记录周期时间平均曲线

(b)中的实线和点线分别是(a)中 ROI A 和 ROI B 的时间平均曲线. 刺激发生在 30 s 处(由长方条标示), 可以看到刺激使得自发振荡信号的相位发生跳变

先于静脉 ROI 的振荡信号, 通过比较两条曲线相近邻波峰(或波谷)的时间差发现, 领先时间为 0.6~1.0 s. 而绿光下, 血管和皮层处振荡信号的相位差别没有红光下的明显. 无论是静息还是有刺激时, 三者的变化基本同步(图 10(d)).

3 讨论

3.1 绿光下低频振荡信号的产生机理探讨

0.1 Hz振荡信号的产生机理还不清楚 [8,16,17]. Fagrell等人 [18]研究了人的皮肤毛细血管中血球比容的低频振荡信号同血液流速的关系, 认为振荡来自于细小动脉的舒缩运动. Morita等人 [32]认为血液流速中的振荡是微脉管系统中较大动脉具有舒缩活性的结果, 当动脉被充分舒张时, 振荡信号将消失. 而Golanov和Reis[19]提出脑皮层中的低频自发振荡信号起源于小脑、脊髓等神经组织. Cooley等人 [21]研究了人的动脉血压和心电信号的RR间隙中存在的 0.1 Hz 振荡与心脏搏动的关系, 认为振荡信号起源于一种

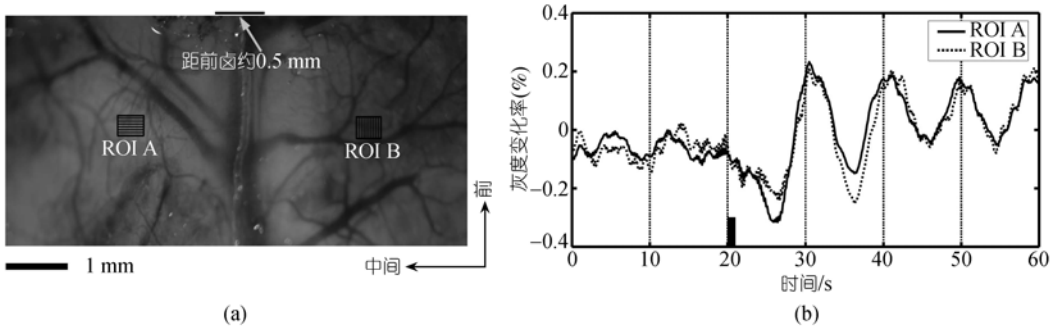

图 9 绿光下多记录周期实验的时间平均曲线

(b)中的实线和点线分别是(a)中 ROI A 和 ROI B 的时间平均曲线. 刺激发生在 20 s 处(由长方条标示). 可以看到经过多次叠加平均, 刺激之前的 0.1 Hz 振荡信号被削弱, 但刺激之后被加强

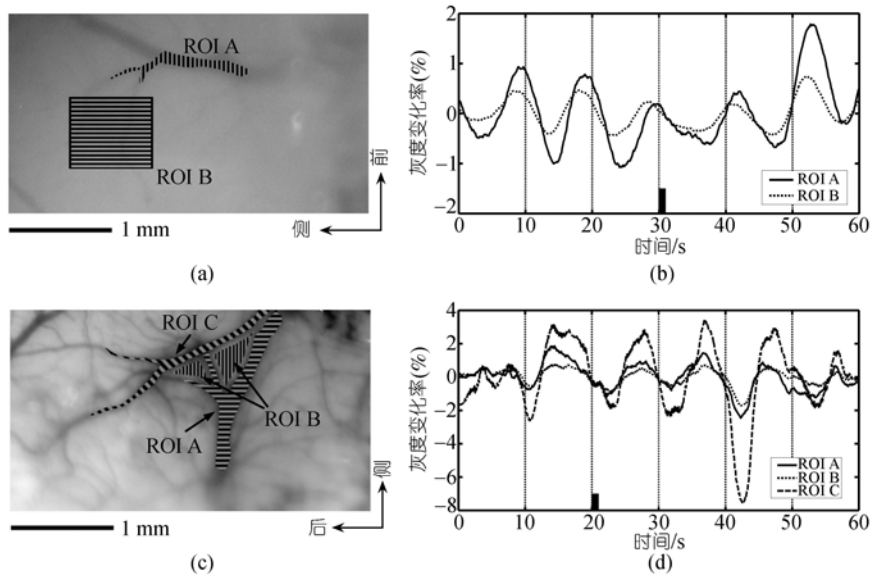

图 10 红光下(a 和 b)和绿光下(c 和 d)血管与皮层时间平均曲线的比较

(a)中 ROI A 为红光下的静脉区域, ROI B 为皮层区域; (b)中实线和点线分别是(a)中静脉 ROI 和皮层 ROI 红光下的时间曲线; (c)中 ROI A, B 和 C 分别为绿光下的静脉、皮层和动脉区域; (d)中实线、点线和划线分别是图(c)静脉、皮层和动脉 ROI 在绿光下的时间曲线. (b)和(d)中, 长方条为刺激时刻. 在红光下, 皮层的振荡信号领先于静脉血管, 绿光下皮层和动静脉血管的相位差别不是很明显

"中心振荡". 此外, 二氧化碳的波动、神经与血管的耦合, 神经元互联的活性也被怀疑同自发振荡的产生有联系 [17].

但是目前一个被普遍认可的观点是, 自发振荡的产生同供血动脉的舒缩运动高度相关 [9,22,23]. 自显微镜诞生以来人们就发现动脉具有周期性的舒缩运动 [33]. 动脉血管的舒缩, 使得血管中的血流速度发生周期改变, 进而引起毛细血管中血容量、去氧血红蛋白浓度等生理量的波动.

如果绿光下自发振荡信号确实来自于动脉的舒缩运动, 那么皮层中局部血容量的振荡应该主要来自于皮层微血管循环系统内部细小动脉的 0.1 Hz 舒缩, 而受到外部大动脉舒缩或者心脏搏动的影响较小, 这是因为, 图 3 中我们看到, 刺激前左右两个脑区的振荡信号的相位差接近于π, 但刺激后相位差约等于 0. 如果大脑中观测到的 0.1 Hz 振荡信号主要来自于皮层微血管循环系统的外部, 那么心脏搏动或大动脉舒缩产生的血容量的波动信息通过血管系统传送到各个脑区的时间基本上是固定不变的, 也就是说, 不同脑区 0.1 Hz 信号的相位差应该固定不变, 这和我们的实验结果不符. 由此我们认为, 0.1 Hz 为主的低频波动应该主要产生于局部皮层微血管循环

系统内部，而受外界大动脉舒缩或心脏搏动影响较小.

一个非常可能的情况是，电刺激对脑皮层内的细小动脉产生了影响，细小动脉的舒缩状态发生了应激改变. 皮层中的细小动脉、毛细血管床和小静脉组成一个相对独立的血液循环单元，当此单元中细小动脉做舒缩运动时，引起滞留于其中的血细胞数目变化，进而引起了供给到附近毛细血管床中血细胞的浓度变化；或者细小动脉的舒缩造成血流速度的变化，进而影响毛细血管床中的血细胞浓度. 这就是我们观察到的皮层自发振荡信号. 当对实验对象施加电刺激时，不同脑区的细小动脉几乎同时受到电刺激的影响，它们的舒缩运动同时进入某个状态，所以才出现刺激后不同脑区的 0.1 Hz 振荡信号跳变到某个锁定的相位的现象. 此外，电刺激很可能加强了动脉的舒缩运动，使得振荡信号的幅度在刺激后也增强了.

3.2 动脉、静脉和皮层三者的低频振荡信号相位关系

按照一般理解，因为血液流向或振荡信号传播的原因，动脉、皮层和静脉三处的低频振荡信号应该有一定的时序关系. 而实际情况是我们仅仅在红光下观察到了比较明显的相位差别，皮层区域振荡信号领先静脉区域 0.6~1.0 s. 红光信号反映的是去氧血红蛋白浓度的变化，去氧血红蛋白是在皮层处生成的代谢产物，通过毛细血管网从皮层流至静脉. 我们观察到的两者相位差异反映了去氧血红蛋白的流动方向，显示了红光下这两种振荡信号的因果关系.

绿光下，血管和皮层处振荡信号的相位差别没有红光下的明显. 无论是静息还是有刺激时，三者的变化基本同步，如图 10(d). 有研究显示血氧在毛细血管中的交换时间约为 2 s[34]，那么动脉 0.1 Hz信号应该领先于静脉 2 s左右，这是一个非常大的相位差，不难被观测到. 但我们在绿光数据中未发现动静脉和皮层的振荡信号有明显的相位差别. 这说明绿光下三者的 0.1 Hz振荡信号在时序上没有明显的因果关系，但是什么因素使它们高度同步，还有待进一步的研究.

另外，绿光下血管区域低频振荡信号很可能同皮层处振荡信号形成机理不完全相同. 绿光下皮层的振荡信号，反映的是该皮层的毛细血管床中血容量周期性的变化. 毛细血管的管径不能明显变化，皮层中的局部血容量的变化应该主要取决于毛细血管内血细胞密度和毛细血管开闭的数量. 但是较大血管处的振荡信号在非常大的程度上还受管径变化的直接影响. 当脉管扩张时，血管变粗，血管中血液量增加，使得脉管对绿光的吸收率增加；反之，脉管收缩时，对绿光吸收率减少. 目前使用光学功能成像手段观察到的低频自发振荡信号最大只有 1%~2%的幅度 [9]，所以脉管管径只要有相同数量级的舒缩即可产生我们所观察到的信号变化，动脉直径舒缩的幅度达到这一点并不难 [35]. 图 6 所示的绿光下 0.1 Hz 信号幅度在空间的分布规律很可能就是这个原因产生的. 动脉直径的变化范围很大，所以 0.1 Hz信号最明显，静脉的管径几乎不变，所以 0.1 Hz信号最不明显. 另外，血管和皮层振荡信号形成机理的不同，也许可以解释绿光下血管和皮层的振荡信号时序上没有明显因果关系这一现象.

4 结束语

生物体内普遍存在低频自发振荡信号，研究它的特性和形成机理，有助于揭开某些未知生理机制，比如大脑脉管系统的自动调节机制 [13,14]. 使用多种测量手段同时考察自发振荡信号，分析不同观测量自发振荡的关系；考察心跳、呼吸等生理信号同自发振荡信号之间可能存在的相位关系，尤其是振荡的规律发生改变时他们的联系，可能有助于研究它们的起源. 文中发现的动脉、静脉与皮层三者的低频振荡信号相位基本同步的现象背后的机制还需要进一步的深入研究.

参 考 文 献

1 Grinvald A, Frostig R D, Lieke E, et al. Optical imaging of neuronal activity. Physiol Rev, 1988, 68: 1285—1365

2 Frostig R D, Lieke E E, Ts'o D, 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. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87: 6082—6086[DOI]

3 Greicius M D, Srivastava G, Reiss A L, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101: 4637—4642[DOI]

4 李岳峙, 王力群, 王明时. P300 电位中 p3b 成分的脑电同步功能磁共振研究. 科学通报, 2005, 50(19): 2098—2106

5 Wise R G, Ide K, Poulin M J, et al. Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal. NeuroImage, 2004, 21: 1652—1664[DOI]

6 Laufs H, Krakow K, Sterzer P, et al. Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 11053—11058[DOI]

7 Biswal B B, Hudetz A G. Synchronous oscillations in cerebrocortical capillary red blood cell velocity after nitric oxide synthase inhibition. Microvasc Res, 1995, 52: 1—12[DOI]

8 Obrig H, Neufang M, Wenzel R, et al. Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. NeuroImage, 2000, 12: 623—639[DOI]

9 Mayhew J, Askew S, Zheng Y, et al. Cerebral vasomotion: A 0.1-Hz oscillation in reflected light imaging of neural activity. NeuroImage, 1996, 4: 183—193[DOI]

10 Elwell C E, Springett R, Hillman E, et al. Oscillations in cerebral haemodynamics, implications for functional activation studies. Adv Exp Med Biol, 1999, 471: 57—65

11 Mayhew J, Hu D W, Zheng Y, et al. An evaluation of linear model analysis techniques for processing images of microcirculation activity. NeuroImage, 1998, 7: 49—71[DOI]

12 Spitzer M W, Calford M B, Clarey J C, et al. Spontaneous and stimulus-evoked intrinsic optical signals in primary auditory cortex of the cat. J Neurophysiol, 2001, 85: 1283—1298

13 Hu H H, Kuo T B, Wong W J, et al. Transfer function analysis of cerebral hemodynamics in patients with carotid stenosis. J Cereb Blood Flow Metab, 1999, 19: 460—465[DOI]

14 Diehl R R, Linden D, Lucke D, et al. Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure. Stroke, 1995, 26: 1801—1804

15 Biswal B B, Yetkin F Z, Haughton V M, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. Magn Reson Med, 1995, 34: 537—541[DOI]

16 Coyle S, Ward T, Markham C. Physiological noise in near-infrared spectroscopy: Implications for optical brain computer interfacing. IEEE Proc EMBS, 2004, 2: 4540—4543

17 Kiviniemi V. Spontaneous blood oxygen fluctuation in awake and sedated brain cortex-a BOLD fMRI study. Doctor Dissertation. Finland: University of Oulu, 2004

18 Fagrell B, Intaglietta M, Ostergren J. Relative hematocrit in human skin capillaries and its relation to capillary blood flow velocity. Microvasc Res, 1980, 20: 327—335[DOI]

19 Golanov E V, Reis D J. Vasodilation evoked from medulla and cerebellum is coupled to bursts of cortical EEG activity in rats. Am J Physiol, 1995, 268: R454—R467

20 Golanov E V, Reis D J. Cerebral cortical neurons with activity linked to central neurogenic spontaneous and evoked elevations in cerebral blood flow. Neurosci Lett, 1996, 209: 101—104[DOI]

21 Cooley R L, Montano N, Cogliati C, et al. Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in RR-interval variability. Circulation, 1998, 98: 556—561

22 Tomita M, Gotoh F, Sato T, et al. 4-6 cycle per minute fluctuation in cerebral blood volume of feline cortical tissue *in situ*. J Cereb Blood Flow Metab, 1981, 1: 443—444

23 Colantuoni A, Bertuglia S, Intaglietta M. Microvascular vasomotion: Origin of laser Doppler flux motion. Int J Microcirc, 1994, 14: 151—158

24 Liu T T, Behzadi Y, Restom K, et al. Caffeine alters the temporal dynamics of the visual BOLD response. NeuroImage, 2004, 23: 1402—1413[DOI]

25 Zilles K, Wree A. Cortex: Areal and laminar structure. The Rat Nervous System, Vol 1: Forebrain and midbrain. Sydney: Academic Press, 1985. 375—415

26 陈昕, 寿天德. 用脑光学成像精确测定猫初级视皮层视野拓扑投射关系. 生理学报, 2003, 55:541—546

27 Pouratian N, Cannestra A F, Martin N A, et al. Intraoperative optical intrinsic signal imaging: A clinical tool for functional brain mapping. Neurosurg Focus, 2002, 13: 1—9

28 Sato K, Nariai T, Tanaka Y, et al. Functional representation of the finger and face in the human somatosensory cortex: Intraoperative intrinsic optical imaging. NeuroImage, 2005, 25: 1292—1301[DOI]

29 Li P C, Ni S L, Zhang L, et al. Imaging cerebral blood flow through the intact rat skull with temporal laser speckle imaging. Opt Lett, 2006, 31: 1824—1826[DOI]

30 李鹏程, 陈尚宾, 骆卫华, 等. 大鼠皮层扩散性抑制过程中在体内源光信号与脑血管形态变化的相关性. 自然科学进展, 2003, 13: 1320—1324

31 杨显鹏, 金坚中, 周逸峰, 等. 猫外膝体细胞对光栅刺激图形适应的时间特性. 科学通报, 2001, 46(10): 824—826

32 Morita Y, Hardebo J E, Bouskela E. Influence of cerebrovascular sympathetic, parasympathetic and sensory nerves on autoregulation and spontaneous vasomotion. Acta Physiol Scand, 1995, 154: 121—130

33 Nilsson H, Aalkjaer C. Vasomotion: mechanisms and physiological importance. Mol Interv, 2003, 3: 79—89[DOI]

34 Cox S B, Woolsey T A, Rovainen C M. Localized dynamic changes in cortical blood flow with whisker stimulation corresponds to matched vascular and neuronal architecture of rat barrels. J Cereb Blood Flow Metab, 1993, 13: 899—913

35 Colantuoni A, Bertuglia S, Intaglietta M. Quantitation of rhythmic diameter changes in arterial microcirculation. Am J Physiol-Heart Circ Physiol, 1984, 246: H508—H517