



臺大核磁共振光譜實驗室

(MRI/MRS Lab, NTU)

文・圖／陳志宏（電機工程學系教授）

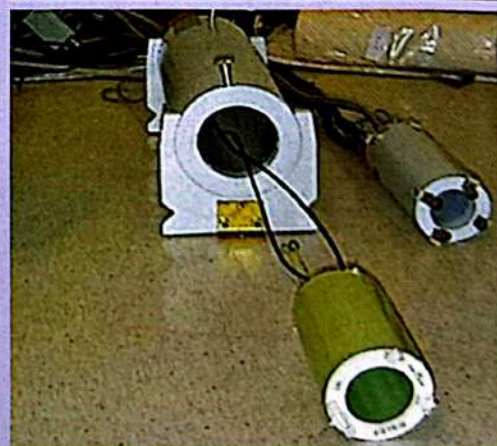
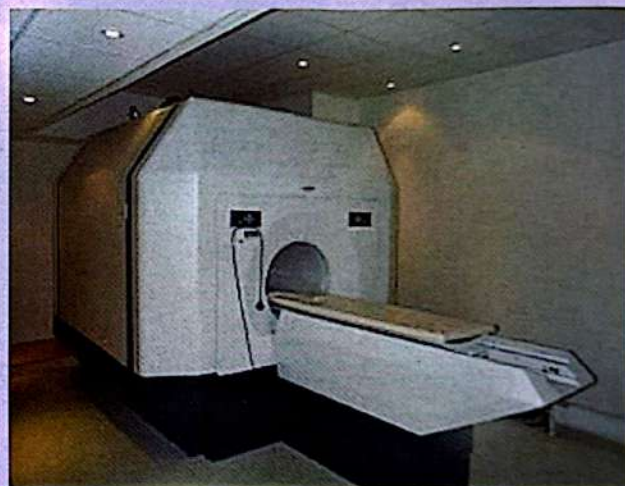
核磁共振(NMR, MRS)長久以來為物理化學分析之利器，自 1980 年後，新發明之成像方法（核磁共振影像，MRI）已將其應用拓展至生物及醫學領域，1990 年代以後更拓展至動植物、材料、礦石、高分子及材料等檢驗。在諸多的磁振造影技術中，「功能性磁振造影」(fMRI) 由於具有顯現腦功能活化區域與探索人類最深層認知機制的潛力，因而被視為在腦之生理、心理與病理的研究上最具影響力的技術之一；全世界之 fMRI 中心在各國政府之大力支持下，如雨後春筍般成立，其研究成果近十年來更是不斷地出現在 Nature 及 Science 等期刊。

國內因使用儀器受限，這方面研究已落後國外五、六年。目前國內約有 93 台 MRI 儀器，幾乎全在醫學中心，只供臨床檢查，並未准許其他使用，難以符應研究需要。

有鑑於此，臺大電機系於 1997 年申請補助，購買一部 3T 高磁場磁振造影儀及完整的軟硬體周邊設備，而於 1999 年建立國內唯一以尖端科技研發為主之跨院系整合「核磁共振造影 / 光譜實驗室」，提供有效、可靠的成像技術及訓練課程予各研究領域學者，並從事新技術之研發，提升磁共振影像系統之成像能力，同時整合國內現有 MR 研究資源，進行跨學科之研究，創造新學門科學。

研究方向與服務項目

本實驗室位於臺大電機一館102室，主要研究成員來自電機系、醫工所及化學系，由筆者擔任該



■ 上圖為核磁共振造影 / 光譜分析儀(BRUKER S300 BIOSPEC/MEDSPEC MRI)，下為MR Imager(右S116 Mini-imaging System, Diameter 7 cm)及動物用線圈(G060 Micro-imaging System, Diameter 3.5 cm)，以進行各種尺寸之活體生理影像。

實驗室之儀器專家兼召集人，博士後研究人員 5 名，電機研究所博碩士班 15 位。研究團隊還包括：心理學系梁庚辰、胡志偉、陳建中、葉怡玉、葉素玲教授，音樂所蔡振家教授，化學系黃良平教授，臺大醫院曾文毅、劉殿楨、張允中、袁昂醫師，醫技系林淑華教授，動物系嚴震東教授，農化系賴喜美教授，生機系林達德教授及國衛院醫工組姚晶博士等人。

主要之研究方向為：大腦功能性磁共振造影 (Functional MRI；fMRI)、擴散磁共振造影 (Diffusion MRI)、MR 線圈設計 (MR coil design)、MRI 成像最佳化技術、超快速平行擷取 MRI 系統、小動物生理病理研究及生醫分子影像 (Biomedical Molecular Imaging) 等。

本實驗室每年均舉辦 workshop，並對碩博士生之儀器操作管理施予例行性之訓練，包括實驗課程、線圈設計訓練及 MRI/MRS 基本知識教學。

目前提供之服務主要有：

- (1) 三度空間 T1 影像：與分子之溫度、大小、黏稠度及運動能力有關。
 - (2) 三度空間 T2 影像：同上，並加上組織均勻度之量測。
 - (3) 三度空間水分子密度影像。
 - (4) 快速動態成像方法 (EPI, echo planar imaging)。
 - (5) 三度空間擴散場之量測。
 - (6) 三度空間磁通透率分布圖 (功能性 fMRI)。
 - (7) 快速動態成像方法 (EPI, echo planar Imaging)。
- 未來會擴大至三度空間流場之量測、微血管流場之量測、血管攝影圖、間溫度分布圖、化學分子濃度分布圖、化學位移 (不同物質) 分布圖，以及彈性係數、壓力場、應力分布圖等。

校內服務涵蓋理、電資、工、生農及醫學院，特別是生醫分子影像應用逐漸增多。2006 年校內使用總時數為 719 小時，其中理學院占 70%、電資

學院與工學院 4%、生農學院 14% 及醫學院 12%。

至於外校、廠商申請服務的比例亦逐年增加，歡迎有興趣者與本實驗中心連絡，電話：(02) 3366-3617，或上網 <http://mr.ee.ntu.edu.tw> 了解更多訊息。

本實驗室也提供高中教師之 MRI 教育課程實習，每年也配合電機系對大學推甄學生舉辦參訪活動，吸引優秀的學子前來就讀。

目前主要研究計畫

以下僅簡述幾項由筆者所主持之研究計畫內容：

一、多截面激發之超快速磁共振成像系統

補助來源：教育部卓越計畫

「多通道射頻發射 / 接收系統」搭配線圈敏感度編碼的影像重建方式，自 1999 年以來已成為提升成像速度的主要技術。本計畫以此為基礎，搭配多頻帶激發 / 多截面信號同時擷取的技術，利用具有有限頻帶特性的編碼方法，『同時』取得空間中不同位置的磁共振信號，重建出三維空間的影像，期大幅提升成像速度，進行即時的動態影像。

本計畫之成果將對生理性動態影像有直接而重大之影響，並能提高磁共振光譜影像之空間解析度，將 MRI 之檢查大量化，在完成廣泛的實驗驗證後，我們將演示新方法在化學、生物結構組織解析、材料科學、醫學診斷、腦功能研究等學科之應用，並為基因體研究中「動物模型變化之評估」提供全新系統。

二、大腦功能及神經聯結之高磁場磁共振造影

補助來源：國家衛生研究院院外處

本計畫為一群體計畫，由電機系醫工組與本校醫學院、動物系和陽明大學、中研院生醫所合作，包括三個子計畫與一核心計畫。子計畫一著重在解決生理活動與組織介面間磁場不均勻所造成



的fMRI信號干擾與假影，將以視覺及嗅覺做實驗驗證。子計畫二探討fMRI信號與神經電生理活動間的關連性，並建立動物模型，作為研究基礎。子計畫三以擴散張量磁共振造影，發展在活體狀態下呈現腦內神經纖維走向的技術。核心計畫則提供所需之軟硬體技術。

三、人類認知、神經機制與社會運作的共建歷程——子計畫六：人腦功能定位的先進磁共振造影技術發展

補助來源：國科會卓越延續計畫

本計畫採「共建」取向研究人類的心智歷程，旨在強調人類認知、神經機制與社會歷程三者存有互相影響而呈共建的現象。其中，子計畫「記憶與情緒」探討意識與無意識記憶的認知與神經機制，及其在正常與異常狀態下所扮演的角色。「知覺」將利用腦部造影探索知覺組織的神經機制及其受學習、情緒與文化的影響。「語言與認知」將研究漢語文的獨特性對認知與神經機制的影響。「社會認知」將以各種隱示測驗，研究中國文化影響下無意識的社會認知。而「人腦功能定位的先進磁共振造影技術發展」則在維護與增進臺大造影設備，整合其他相關研究，發展國內智能科學。

四、新世代磁共振成像術之研發 II——超高速磁共振成像系統之研究：以寬頻無線通訊理論建構之新世代 MRI

計畫主持人：闕志達教授、陳志宏教授

補助來源：國科會卓越延續計畫

為符應近年來動態之功能性影像、微小之分子生物影像等對高時間或空間解析度的需要，本分項計畫將在平行影像研發成果之上，結合全新的磁共振信號擷取及解碼方式，來達到高解析的要求。

首先要利用通訊處理的概念將取樣的頻寬增大，也將採用多載波的解碼方式。第二年則利用多個激發及接收線圈的技術，達到更有效率的取樣

方式和信雜比。第三年則把快速影像技術再延伸到時間軸上，重建不同時間軸上之影像。最後進行最佳化軟硬體設計，並配合神經科學或分子影像之應用，為生物醫學研究提供一全新的磁共振造影方式。

五、優勢重點領域拔尖計畫——醫學卓越研究中心：生醫分子影像核心

補助來源：教育部

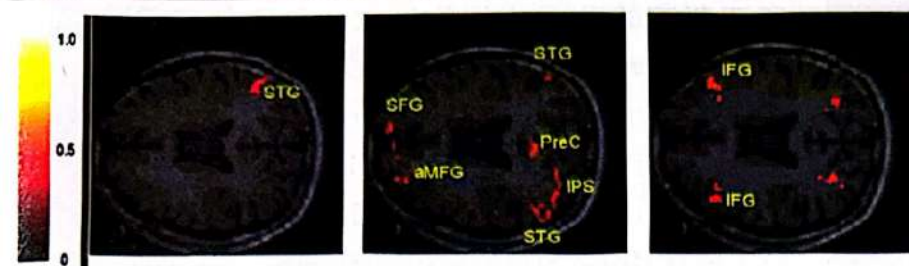
為達到生醫分子影像之自製開發能力，本中心延攬了多位國際知名之生醫影像學者，並結合卓越之自製導向性顯影劑實驗室，研發特定細胞所需之探針及長效顯影劑，協助癌細胞之 Staging、細胞分化階段及大腦活動神經網絡之呈現；另設立「影像處理及資料庫」及「生醫分子影像動物核心實驗室」，前者進行不同類型影像之融合，以了解分子細胞致病機轉；後者則提供癌症、胚胎和大腦研究所需之動物模型。

研究成果

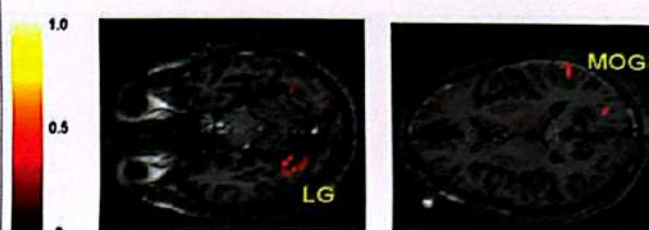
近年來，fMRI之重要性日增，3T System為貴儀中心唯一可進行fMRI研究之系統，吸引了各校之心理系、語言所前來使用，且已有大腦視覺、運動皮質區之fMRI成果及大腦神經纖維之大腦影像成果呈現（參貴儀中心系統網頁「服務項目」下之「合作研究發展新技所」），相關期刊論文有30篇以上，發表在著名期刊如 *NeuroImage*、*JACS* (*Journal of the American Chemical Society*) 等。茲簡述重要成果如下：

一、大腦功能性磁共振造影

主要合作對象為心理系，另包括醫學系、動物系和語言所，研究主題為視覺與語言處理歷程。前者關注視覺訊息處理的「長距離互動」(long-range interaction)，目的在解釋位於接受域(receptive field)之內的視覺刺激，受到鄰近其他視覺刺激所影響之現象。結果發現：Lingual gyrus在與方位相關的視覺



■ 大腦皮質在處理中文字時的反應，由左而右：字形處理、字音處理、字義處理。



■ 視覺研究：左圖為大腦皮質對視覺刺激局部的反應，右圖則為大腦皮質對視覺刺激整體輪廓的反應。

「長距離互動」處理上扮演重要的角色；Middle occipital gyrus 則是對視覺刺激的輪廓作反應。

語言的研究主要為中文字辨識，研究發現大腦對於中文的字形、字音及字義的處理，有不同的神經運作機制，為認知心理學的語言處理歷程提供了神經生理的證據。

此外，由於現行 fMRI 機制係以血液中含氧量變化為主，為了解其與神經電性活動之關係，本實驗室與動物系合作開發老鼠動物模型，對大腦皮質神經活性變化做空間、時間及頻率的分析，期了解大腦皮質體感覺及疼痛機轉。結果顯示，增加電刺激後肢強度，會使腦部體感覺皮層兩側，包括 SI、SII、thalamus 及 ACC，都有 BOLD 活化訊號反應，增加範圍由 1% 到 3%。隨著電刺激強度增強，fMRI 訊號亦呈增強趨勢，而當電刺激頻率增強時，fMRI 訊號呈先增強再遞減之趨勢。

目前已成功運用 Activity-Induced Manganese-Dependent contrast MRI 技術探討刺激大鼠鬍鬚之 barrel cortex 區域的功能圖像，將發表於 2007 年 *NeuroImage* 期刊。

二、水分子擴散場影像

與植物系、動物系、醫學系、食品科技所等合作，運用擴散張量技術(diffusion tensor MRI)與擴散譜影像(diffusion spectrum MRI)技術，檢測植物生長、採收、加工過程中水分的分布，經由水分子擴散場影像來探測神經或纖維的質地密度。利用這些特

性，以非侵襲性的方式觀察其神經分布與組織間的聯繫關係、灰質及白質的組織結構、組織病變的變化、胚胎的發育情形與神經可塑性的變化情形等。

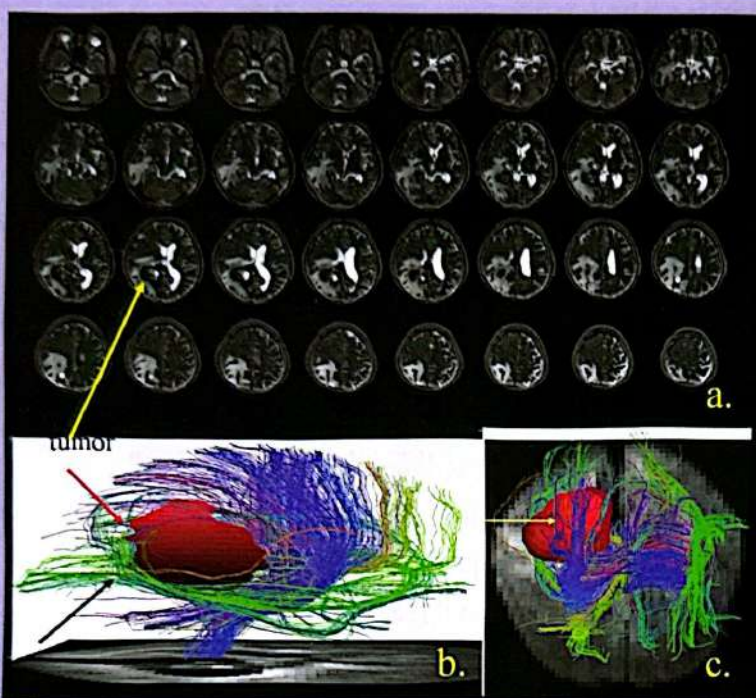
擴散譜影像是由本實驗室與哈佛醫學院 Van Wedeen 教授共同研發的技術。目前我方已在 *Neuroimage* 期刊發表多篇論文，包括技術最佳化、方向性驗證、縮短取樣時間、視覺最佳化、單一係數表現及中風或癲癇組織病變的研究等；此一研究已使本實驗室聞名國際，並為多位大師如 Robert Turner 來臺訪問指定拜訪之中心。

三、線圈設計(MR coil design)

磁振造影使用射頻線圈的目的，在於提供旋轉磁矩所需的射頻磁場。設計良好的磁振造影線圈，一般都具有高信號雜訊比，或在空間中能產生均勻磁場。「鳥籠線圈」能產生分布均勻的磁場，「表面線圈」擁有較佳的信號雜訊比，而「線圈陣列」是數個表面線圈的結合。如何將各種線圈的優點加以結合，是射頻線圈的研究重點之一。實驗室過去曾經使用數值方法求出前述線圈在自由空間中所產生的射頻磁場分布，並以分析方法模擬出表面線圈在球體中所產生的射頻磁場分布，也試著自行製作。如何在使用線圈陣列加速成像時，兼顧到信雜比與信號均勻度的需求，將是今後持續努力的目標。

四、小動物生理病理研究

合作對象包括動物系、獸醫系、畜產系等，主



■ 此大腦擴散影像研究由臺大醫院曾文毅醫師、哈佛醫學院 Van Wedeen 教授與本實驗室共同合作，說明如下：a) T2-weighted images show a tumor in the right occipital lobe (yellow arrow). b) Tractography viewing from the tumor side. The tumor (red arrow) displaces the inferior longitudinal fasciculus downward (black arrow) and corona radiate anteriorly. c) Tractography viewing from the top. Callosal fibers in the splenium are displaced upward (yellow arrow).

要藉由磁振影像來探測動物之生理病變細胞如腦瘤之探測，目前已有針對貓進行穴道研究，以及狗腫瘤壓迫定位治療等成果。

五、分子醫學影像研究

分子醫學影像可將基因表達、生物信號傳遞等複雜的過程，轉變成視覺可辨識之影像，藉此發現疾病早期的分子變異及病理改變，並可在活體上進行觀察藥物或基因治療，為臨床診斷提供定性、定位、定量的資料，是邁向「個人醫學」時代之重要關鍵技術。

其基本概念是將帶有顯影作用的分子探針，與

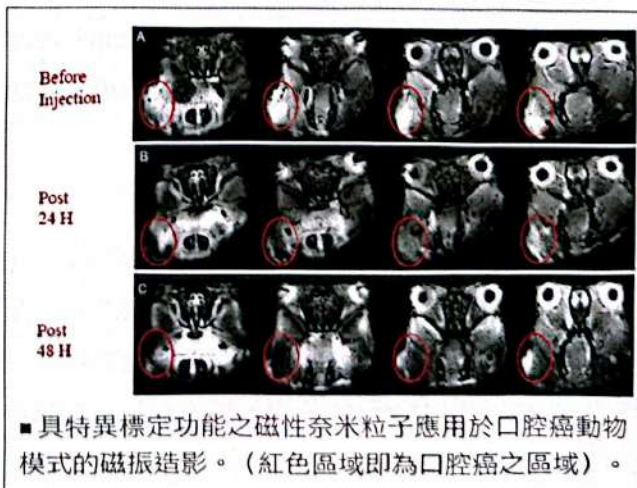
所要觀察的分子或細胞層次的生物性程序 (biological processes) 中的目標物結合，在活體的狀態中呈現。由於能夠觀察活體 (*in vivo*) 的生物性程序，所以能在基因發生病變時及時偵測到。

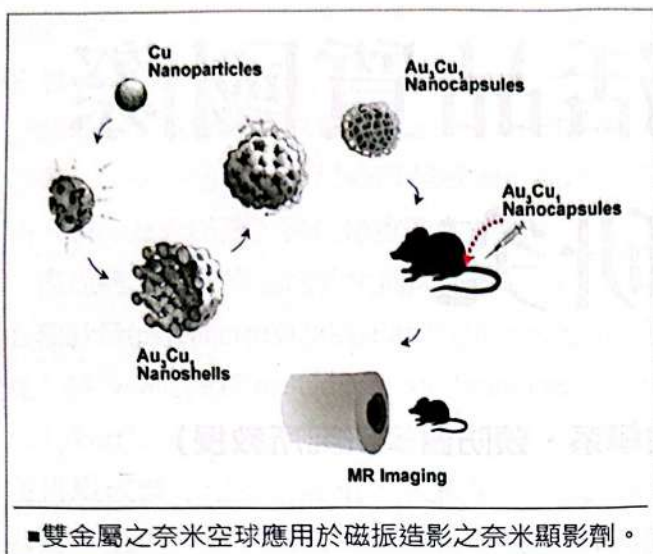
本實驗主要目的在自行設計活體分子影像。在分子探針方面，利用奈米顯影劑 (Nano-contrast agents) 較高的表面積，增加修飾分子的數目並增加標定的效率。目前與臺大醫院合作，進行非小細胞肺癌之動物疾病模式研究，發展具有標定且具療效之奈米藥物。由於現階段通過美國 FDA 之奈米藥物為數不多，故具有相當優勢的發展前景。

此外，本實驗室亦積極發展新奈米顯影劑，於動物模式中作為血管造影之應用。2006 年，與成大化學系葉晨聖教授成功地發現第一個雙金屬的奈米顯影劑，已發表於 *JACS* (*Journal of the American Chemical Society*)，*Material Today* 亦來函專訪。

國際合作與產學合作

本實驗室與全球 MR 主要實驗室均有直接之合作關係，如與 Harvard、MIT 共同參與之研究計畫，與 Washington 大學合作之擴散影像，與 NIH 合作之 fMRI 功能研究、新型成像序列等。在植物領域亦分別與加拿大西安大路大學植物學系、美國





紐約州立大學電機系現代顯微圖像研究室之鄭炳州教授，進行植物基因組織表現及成長最佳化分析之研究。

另一方面，為激發國內 fMRI 之研究風氣及提升臺灣之國際知名度，本實驗室自 1999 年起每二年舉辦 International Functional MRI Conference，邀請國際知名學者來臺演講與交流，除指導 fMRI 之原理、應用及實際操作問題外，並引進國外最新現況，探討大腦視覺系統、運動系統及語言系統，乃至中醫針灸之大腦反應、未來與基因研究之整合等最新議題。（研討會與講者詳見網址：<http://mr.ee.ntu.edu.tw>）



在產學合作方面，將參與行政院 MRI 產業之成立計畫，與國家衛生研究院合作，建立國際級之生醫影像公司，將研究成果轉化為科技產業。

未來展望

本實驗室歷經九年之努力，已成為東亞 MRI 之重要研究單位，研究能量與資源均已達國際水準。未來將與臺大醫院之 3T MRI 臨床儀器及 7T 之 animal MRI 結合，形成完整之上、中、下游研發應用團隊，朝卓越之全球 MRI 資源中心邁進。[圖]（本文策畫／電機學系林茂昭教授）

參考文獻：

- [1] Chia-Hao Su, Hwo-Shuenn Sheu, Chia-Yun Lin, Chih-Chia Huang, Yi-Wei Lo, Ying-Chih Pu, Jun-Cheng Weng, Dar-Bin Shieh, Jyh-Horng Chen, and Chen-Sheng Yeh, "Nanoshell Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents", *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129(7), 2136-2146. (IF: 7.419; 6/125 in CHEMISTRY, MULTIDISCIPLINARY).
- [2] Chia-Fone Lee, Lee-Ping Hsu, Peir-Rong Chen, Yuan-Fang Chou, Jyh-Horng Chen, Tien-Chen Liu "Biomechanical modeling and design optimization of cartilage myringoplasty using finite element analysis", *Audiolo Neuro-Oto* 2006, 11(6), 380-388. (SCI; 10.3%)
- [3] Dar-Bin Shieh, Chia-Hao Su, Fong-Yu Chang, Ya-Na Wu, Wu-Chou Su, Jih Ru Hwu, Jyh-Horng Chen, Chen-Sheng Yeh, "Aqueous Nickel-Nitilotriacetate Modified $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-NH}_3^+$ Nanoparticles for Protein Purification and Cell Targeting", *Nanotechnology* 2006, 17(16), 4174-4182. (IF: 2.993; 1/65 in ENGINEERING, MULTIDISCIPLINARY)
- [4] Hsu-Lei Lee, In-Tsang Ling, Jyh-Horng, Hemg Er Horng, Hong-Chang Yang, "High- T_c Superconducting Receiving Coils for Nuclear Magnetic Resonance Imaging", *IEEE Transactions on Applied Superconductivity*, 2005, 15(2), 1326-1329.
- [5] Ching-Po Lin, Van J. Wedeen, Ching Yao, Jyh-Horng Chen, Wen-Yih I. Tseng, "Validation of Diffusion Spectrum Magnetic Resonance Imaging with Registered Manganese-enhanced Optic Tracts and Phantom", *NeuroImage*, Vol. 19, No.3, pp.482-495, July, 2003.
- [6] Ching-Po Lin, Wen-Yih Isaac Tseng, Hui-Cheng Cheng and Jyh-Horng Chen, "Validation of Diffusion Tensor Magnetic Resonance Axonal Fiber Imaging with Registered Manganese-enhanced Tractography", *NeuroImage*, 14:1035-1047, 2001.

■由陳志宏教授領軍的 MRI 實驗室，在累積多年的研究成果後，改組為醫學卓越研究中心核心實驗室之一，繼續向世界級研究目標邁進。