

- 为什么碰到医闹时，要往医院最贵的仪器后面躲？

那是因为之前前辈的经验告诉你：医院可能不管你，但是不会不管仪器。

https://www.bilibili.com/video/BV1SK411N7Fj/?spm_id_from=333.337.search-card.all.click&vd_source=1fec0e5796c965e5fbf5fb3a1843c520

CT

CT(X ray computed tomography), X射线计算机断层扫描。

原理：在单一的平面，利用X射线旋转照射大脑(断层扫描)，由于不同的大脑组织对X射线的吸收能力不同，因而可以构建出大脑断层面的影像；堆叠每一层的大脑扫描图像，我们就可以构建大脑的立体影像。

CT技术属于**结构成像**技术，它**只能用于观察大脑的静态结构**，而不能用于观察大脑的动态功能。虽然CT图像的分辨率不高，但足够将大脑的主要结构进行可视化，因此可以用于观察大脑肿瘤。

三大风险

1. 辐射致癌

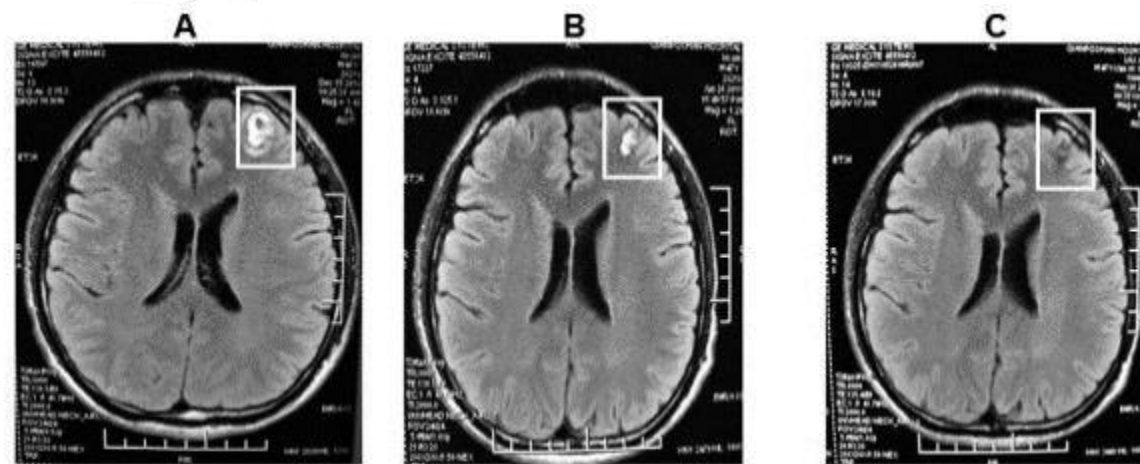
如果是高剂量电脑断层则会增加罹患癌症的几率，但几率依旧不高。

2. 对腹中胎儿的伤害

虽然目前没有数据能够证明低剂量的电脑断层扫描会对腹中胎儿造成伤害，但依然建议患者告知医生。

3. 显影剂的副作用

部分患者会对显影剂起过敏反应；显影剂也会对肾脏造成一定的伤害。



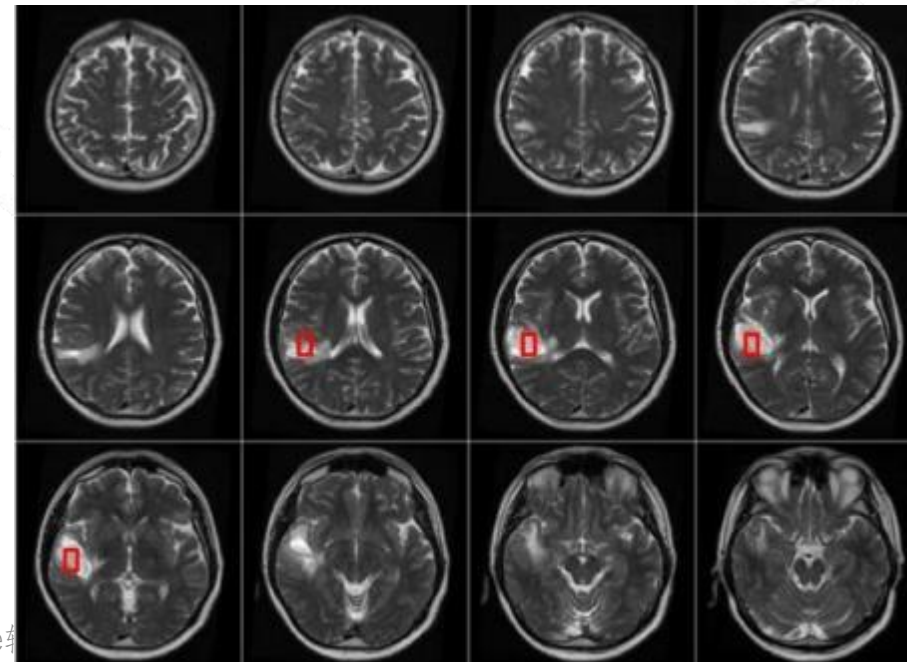
MRI

MRI(Magnetic Resonance Imaging), 磁共振成像。

MRI和CT一样, 属于结构成像技术, 但MRI使用的不再是X射线, 而是**电磁波**。MRI也被认为是一种对人体没有任何伤害的安全、高空间分辨率的临床诊断方法。

原理: 当把物体放置在磁场中, 用适当的电磁波照射它, 就可以改变氢原子(也可以选择其他原子, 比如氧原子)的旋转排列方向, 使之共振, 然后我们就可以分析该过程中释放的电磁波。由于**大脑中各种组织间含水比例不同**, 即含氢核数的多少不同, 因此不同组织间核磁共振信号强度之间存在差异, 利用这种差异作为特征量, 就可以把各种组织分开。与CT类似, MRI也可以用于检测大脑结构以及观察组织中的肿瘤。

CT和MRI之间没有绝对的优劣之分, 在某些场合它们可以互补使用从而弥补各自的不足。



PET

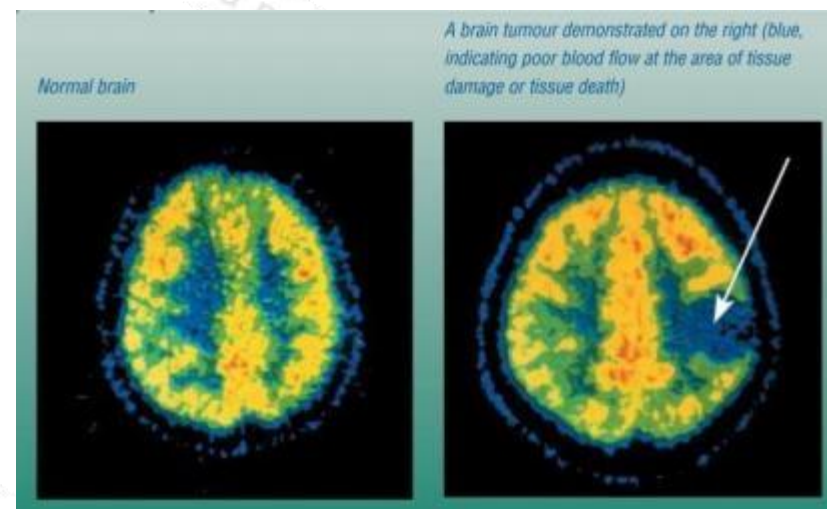
PET(Positron Emission Computed Tomography) ， 正电子发射计算机断层扫描。

PET是第一个可以提供脑活动图像而不是脑结构图像的技术。 PET技术最为人所知的特点就是需要检测对象服用被放射性示踪剂同位素(半衰期较短，基本无毒 害作用)标记过的显影剂(通常为2-脱氧葡萄糖)， 经过一段时间显影剂就会进入全 身的代谢循环。

不像CT和MRI可以直接观测大脑的结构， PET是通过观察血流、氧消耗和追踪神经递质来间接观测大脑的功能。当大脑某个区域活跃时，该区域的血液流动和氧消耗会加速，局部区域显影剂的分布也会发生动态变化， PET技术就是通过 观测这种动态变化来观察大脑的功能动态。

由于恶性肿瘤代谢葡萄糖的速度比良性肿瘤快得多，因此在临床上PET可以用来 区分良性肿瘤和恶性肿瘤。

除此之外， PET技术最为重要的应用是鉴定感兴趣的分子（如特定的神经递质或 者受体、转运体）在脑中的分布情况。

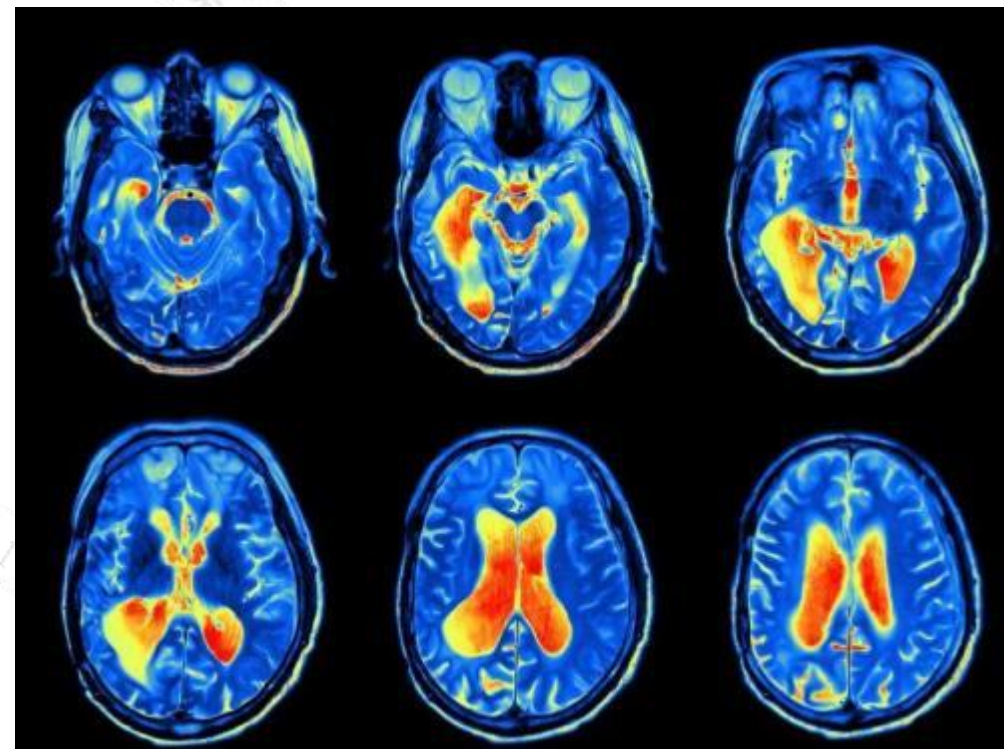


fMRI

脑功能磁共振成像(functional MRI, fMRI)通常特指应用血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)技术进行的脑功能成像。BOLD技术并非直接测量神经元活动,而是利用局部**血氧含量**变化标记脑功能中枢的激活状态。

BOLD-MRI打开了人类观察脑功能的黑箱,成为国内外研究脑功能的前沿和热门课题,主要用于**运动、听觉、视觉、语言、记忆**、儿童脑**发育**及成人**退行性病变**,以及认知功能评价等研究。临床主要应用 fMRI进行重要脑功能区术前定位以利于有效切除病灶而避免损伤重要的功能中枢。此外,在难治性癫痫的定位、定侧诊断,判断痴呆患者的认知功能障碍程度,观察卒中后脑功能康复情况。

近红外光谱(NIRS)与功能磁共振成像(FMRI)相似,监测含氧血液的流动,以此作为评估神经元活动的一种方式。一个主要的区别是, NIRS只对测量大脑表面附近的活动有用,没有提供那么多细节;然而,它比fMRI便宜得多,而且便携。



fMRI相比于PET的优势

相较于PET，fMRI有4个优势：

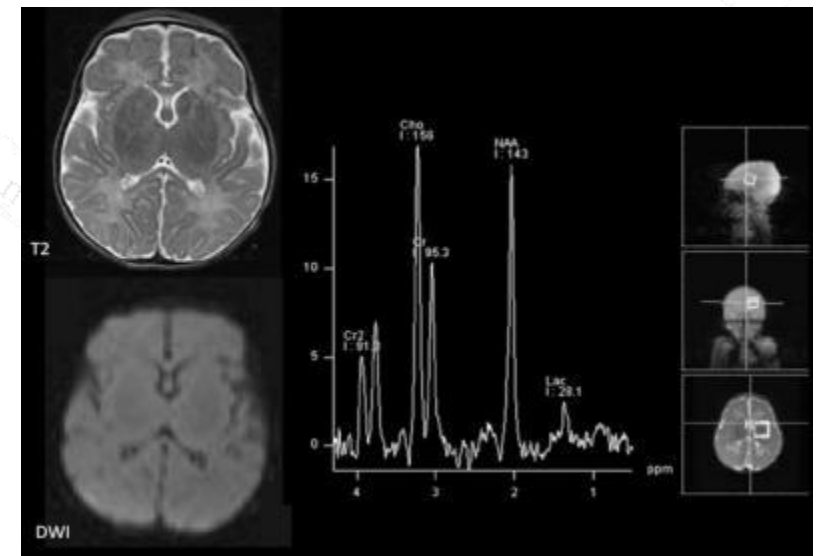
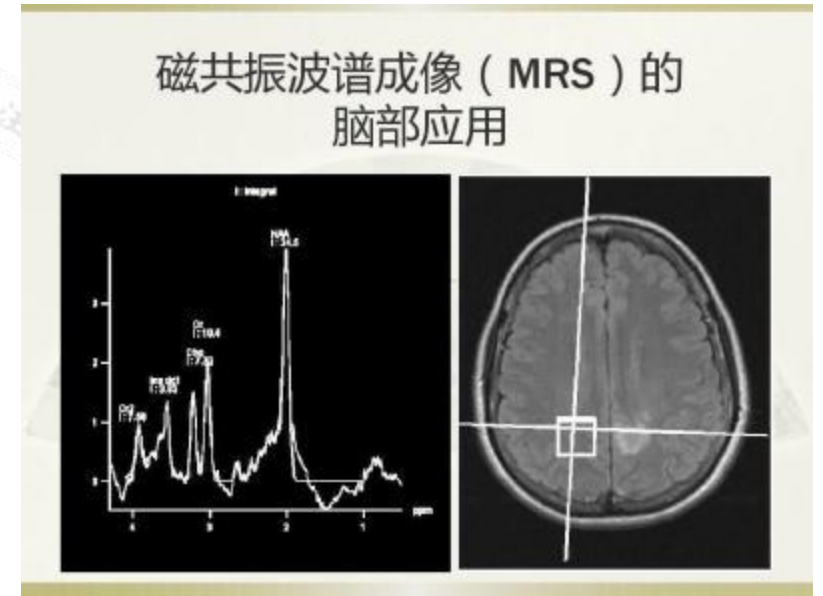
- ①无需注射物质到被试体内；
- ②一张图片上可以同时提供结构和功能信息；
- ③空间分辨率更高；
- ④可以生成整个脑活动时的三维图像。

MRS

磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)利用磁共振现象和化学位移作用进行特定原子核及其化合物的定量分析,是**目前唯一能够无损伤地探测活体组织化学特性的方法**,MRS能在**活体**检测组织成分和代谢。

MRS配备必要的软硬件可检测多种原子核波谱,临床应用最多的是质子波谱即 ^1H -MRS,检测的主要代谢产物有N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、胆碱(Choline, Cho)、肌酸/磷酸肌酸(creatine/phosphocreatine, Cr)、乳酸(lactate, Lac)、肌醇。

主要用于检测脑缺血、肿瘤、癫痫、AD的脑**代谢**情况。

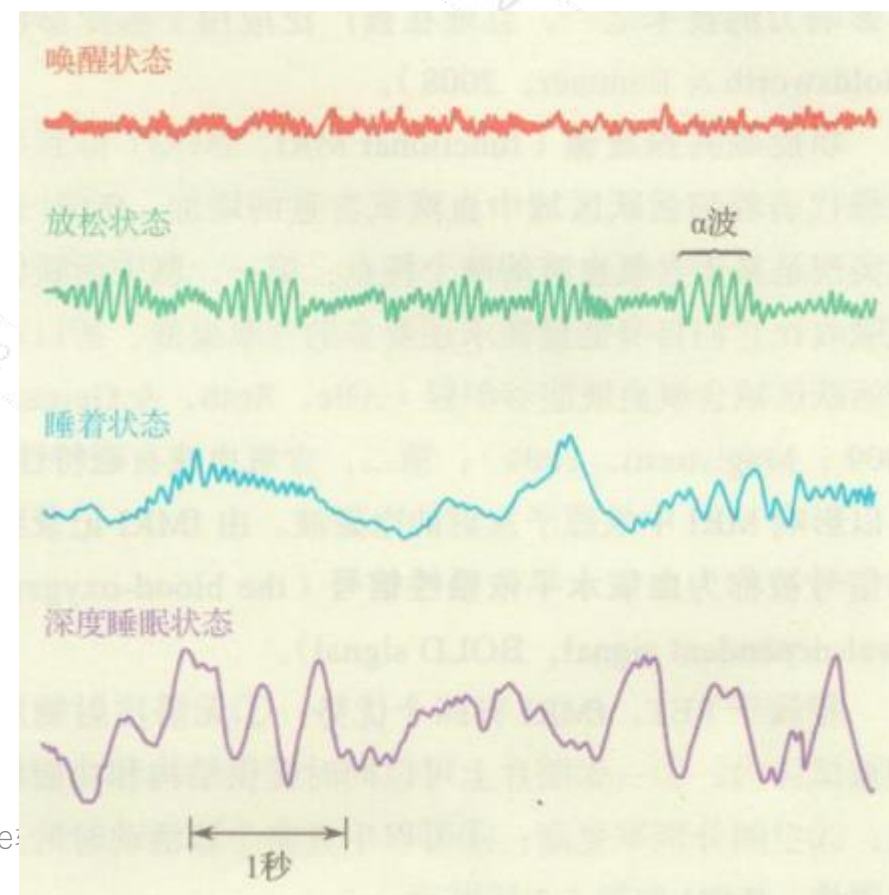


EEG

脑电图(electroencephalography, EEG)是检查大脑功能状态的电生理技术，EEG测定脑的自发电活动。

对评价全身代谢中毒性脑病，缺氧性脑病，颅脑外伤的损伤程度、水平及预后判断，睡眠及睡眠障碍疾病的研究，以及某些特殊疾病如亚急性硬化性全脑炎(SSPE)、克雅病(CJD)等，EEG仍不失其诊断价值，它也是脑死亡研究的重要组成部分。

EEG是癫痫诊断的重要组成部分。



MEG

脑磁图(MEG, Magnetoencephalography)检测到流经神经元组的实际电流。当神经元活动同步时，它们的组合电流会产生脑磁图设备可以检测到的弱磁场。接受手术的人坐着或躺着，头被一个可以感应磁场的头盔形状的设备包围着。

脑磁图在各种研究中都很有用：从听觉皮质对声音的反应到确定癫痫发作在患者大脑中的起始位置。脑磁图有助于检测大脑活动的快速变化(时间分辨率)，但它不能提供该活动的精确位置(空间分辨率)。

出于这个原因，研究人员可以将脑磁图数据与功能磁共振成像数据结合起来，从功能磁共振成像中获得良好的解剖细节，并从脑磁图中高速读取大脑活动。

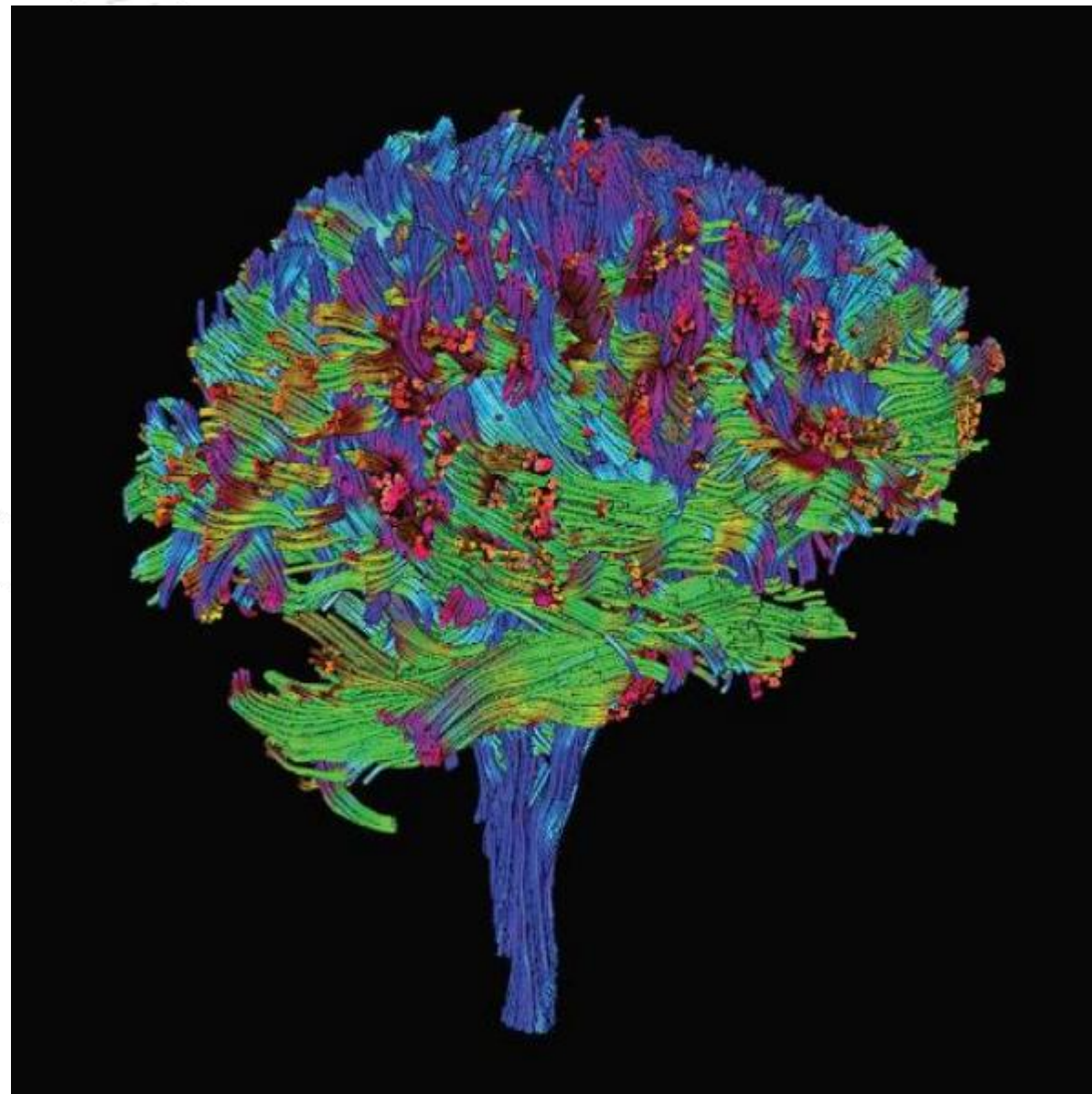
因为神经活动诱发的电磁信号是十分微弱的，所以只有在头皮表面诱发的信号才能被记录到。



MRI发展出了许多相关技术，其中最具影响力的是弥散张量成像。

弥散张量成像(DTI, diffusion tensor imaging) 是一种通过识别水分子快速扩散的路径来成像的方法。因为神经束 (tract) (轴突束) 是脑中水分子快速扩散的主要路线, 弥散张量成像可以获得主要神经束的图像。

许多关于脑的研究集中在脑的结构上, 但为了了解脑是如何工作的, 对脑各个结构之间联系的了解也就变得同样重要。这就是DTI能成为神经科学研究主要焦点的原因。



TMS

PET和fMRI得到人脑活动的图像都有缺陷：它们只能展现脑活动和认知活动之间的联系，但不能证明脑活动引起了认知活动。

当被试看到令人不安的图片时，脑图像技术显示被试的扣带回变得活跃，但是不能证明扣带回活动引起情绪体验。扣带回是负责情绪体验的区域，支持这一假设的可行方法是：对一些扣带回无法正常运行的人进行情绪体验评估。例如，通过研究扣带回损伤的病人或者研究扣带回被“关闭”的健康病人。

经颅磁刺激是关闭大脑皮层区域的一个方法。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是利用定位在颅骨上方的线圈所产生的磁场来关闭皮层特定区域的一种技术。磁刺激暂时关闭了部分脑皮层区域，这时可评估其对认知和行为的中断影响。尽管存在一些有关安全、影响程度、神经紊乱机制的根本问题，但TMS经常用来规避脑成像研究在确定因果关系上的难题。

临床上，TMS主要通过不同的频率来达到治疗目的，高频($>1\text{Hz}$)主要是兴奋的作用，低频($\leq 1\text{Hz}$)则是抑制的作用。因其无痛、非创伤的物理特性，实现人类一直以来的梦想：虚拟地损毁大脑探索脑功能及高级认知功能。与PET、FMRI、MEG并称为“21世纪4大脑科学技术”。

TMS可以治疗精神分裂症(阴性症状)、抑郁症、强迫症、躁狂症、创伤后应激障碍(PTSD)等精神疾病，其中对抑郁症的治疗在美国已经通过FDA的认证，治愈率为20%，治疗有效率可以高达100%。

Research History

Golgi, 1906: 用硝酸银染色法看到 Purkyne neurone (浦肯野神经)

Nissl 染色法: 染核糖体 (ribosome) , 所以只能看见细胞体, 用于看出大脑有几层细胞 (约6层) ---- cytoarchitecture

Cajal, 1906: 神经元之父

Arvid Carlsson: 发现excess dopamine causes PD, 发明L-dopa治愈PD

Eric Kandel: 用海蛞蝓为实验对象, 发现记忆的本质是突触 (连接) 增强

Hubel & Wiesel, 1981: 发现视觉通路及白内障原因, 发明斜视和弱视的治疗手段

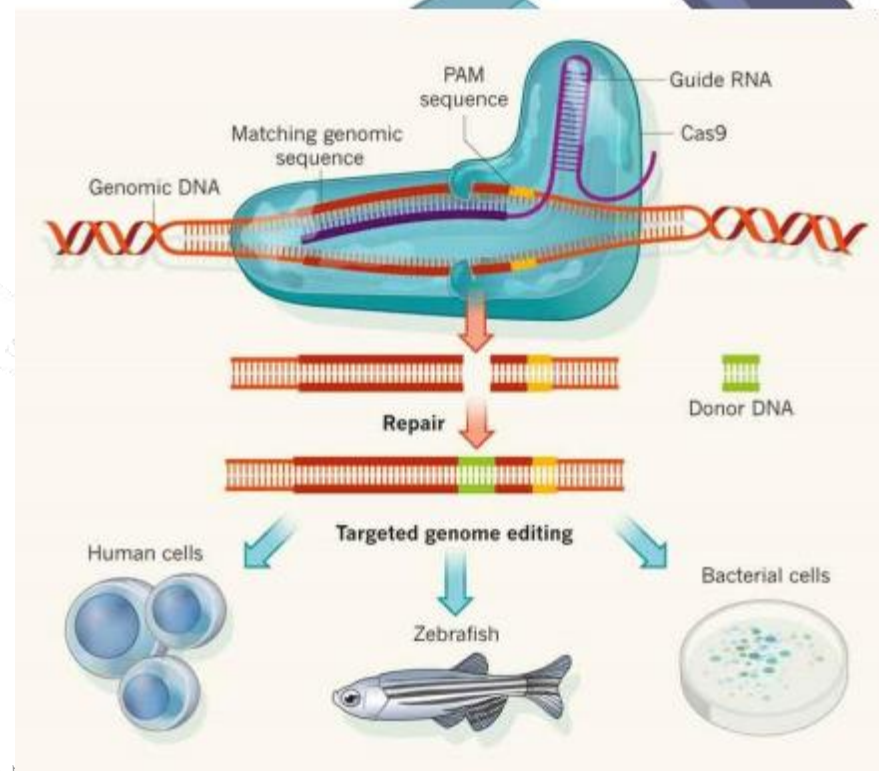
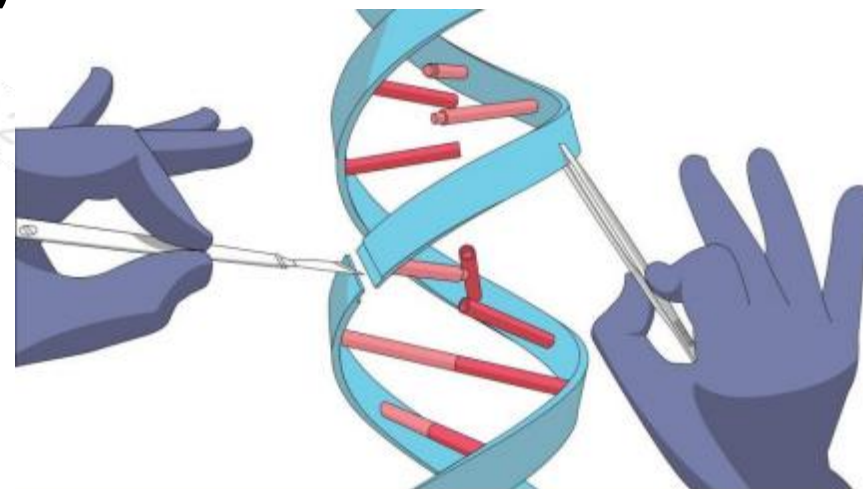
基因治疗(Genetics)

将治疗基因输送到需要它们的细胞中、设计能够突破血脑屏障的疗法是一个挑战。目前，AAV和LV似乎是最安全、最有效的基因治疗载体。这些载体正被用于PD患者和一些罕见的遗传病的临床试验。单纯疱疹病毒和AV载体也在治疗脑瘤的早期人类试验中进行了评估。

近年来一种新的基因编辑方法CRISPR-Cas9开始改写“常规”基因疗法。这项新技术使用RNA引导的酶来剪除或添加DNA片段到细胞中，使研究人员能够对细胞基因组进行极其精确的改变。神经科学家已经使用CRISPR修复了HD小鼠模型大脑中产生有毒蛋白质聚集体的基因的一部分。有了CRISPR，可以更有效地对大脑和精神疾病进行治疗研究。

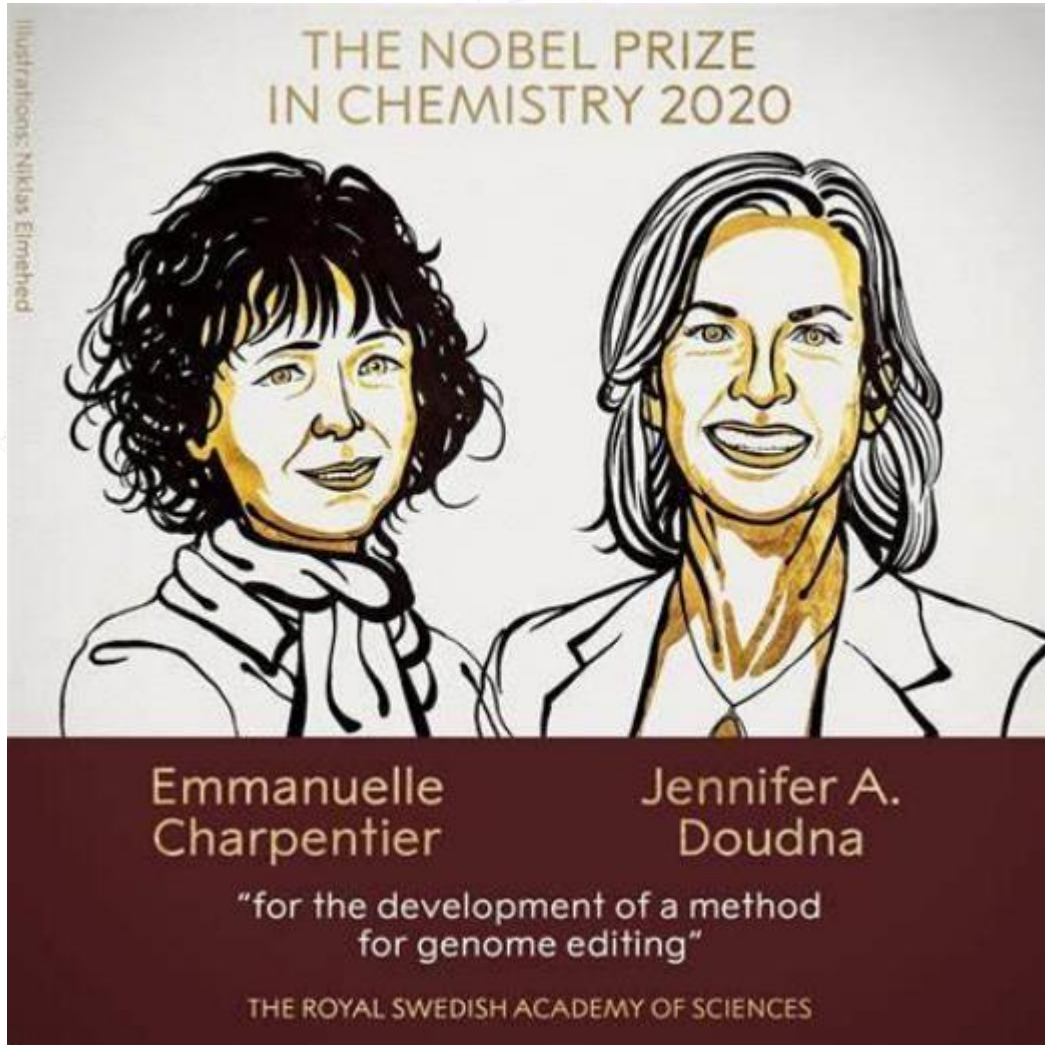
但这项技术仍然相对较新，并不完美。如果序列足够相似，CRISPR系统可能会在DNA上进行意外的切割，因此可能会出现意外的突变，从而影响被研究动物的健康。

此外，这项技术还不适用于治疗复杂的疾病，如精神分裂症和自闭症(涉及多个基因)。与所有新技术一样，将CRISPR用作人类基因疗法的伦理问题正受到激烈争论。



CRISPR-Cas9 & 2020年诺贝尔化学奖

2020年10月7日，瑞典皇家科学院已决定将2020年诺贝尔化学奖授予德国马克斯·普朗克病原学研究所的Emmanuelle Charpentier博士以及美国加州大学伯克利分校的Jennifer A. Doudna博士，以表彰她们在基因组编辑领域的贡献。



Feng Zhang



George Church

光遗传学

光遗传学（Optogenetics）技术是结合**光学**和**遗传学**对生物体特定细胞实现精确光控的新兴生物技术。该技术正式诞生于2005年。



Edward Boyden
Deisseroth



Feng Zhang



Karl

光遗传学发明人： **Karl Deisseroth** (光遗传学之父)

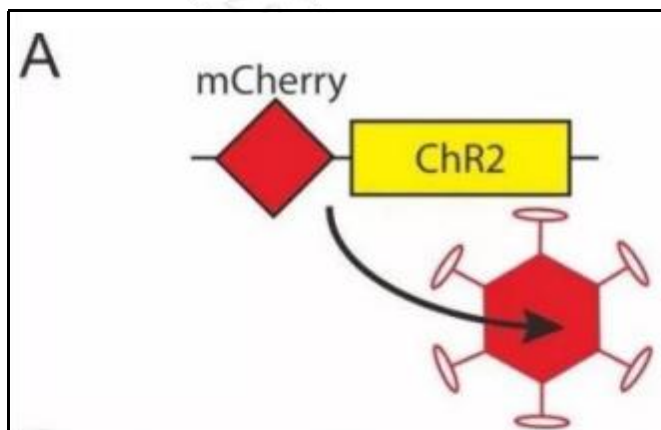


拉斯克奖（the Lasker Awards）

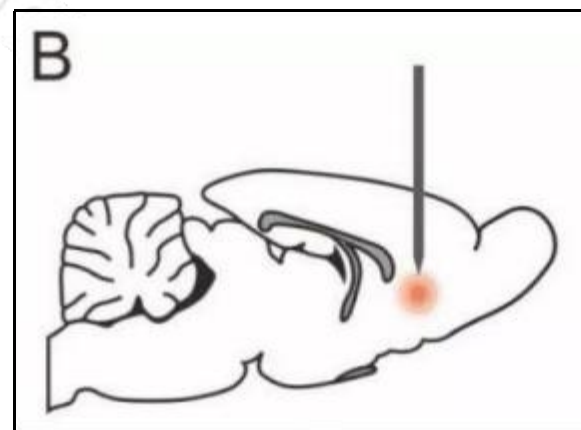
获奖理由：

发现了可以激活或沉默单个脑细胞的光敏微生物蛋白，并将其用于开发光遗传学——神经科学领域的一项革命性技术。

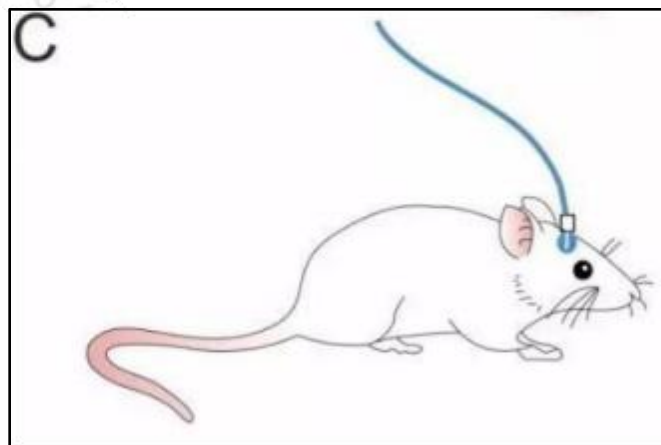
如何用光控制大脑:光遗传学研究步骤



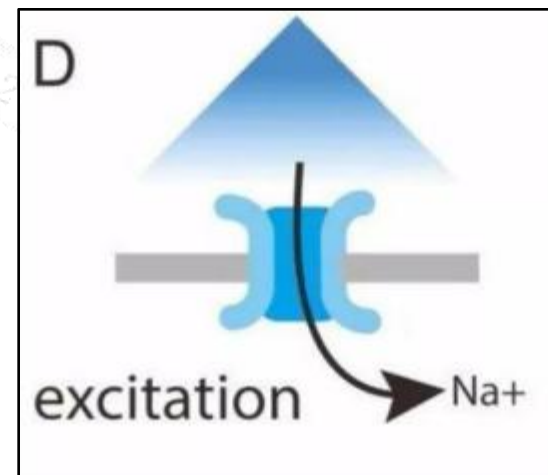
1. 寻找合适的光敏蛋白（激活型和抑制型）



2. 向靶细胞内导入光敏蛋白基因（病毒注射，慢病毒和腺相关病毒）



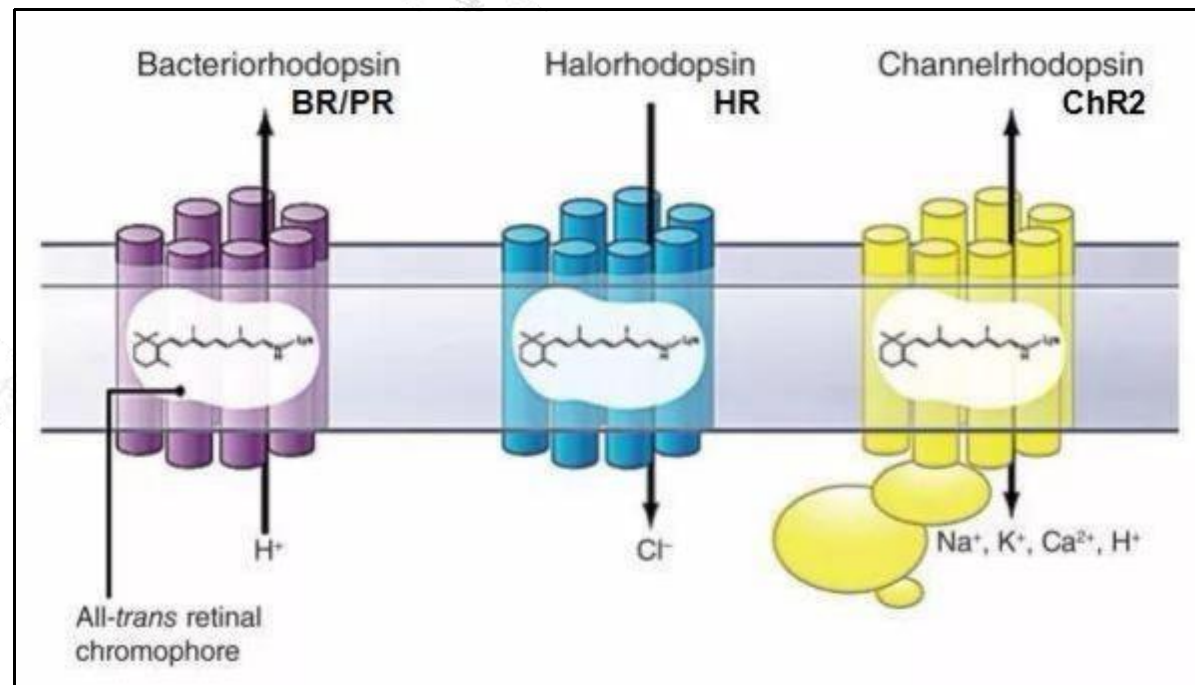
3. 对光信号进行时空调控



4. 收集输出信号，读取结果

光遗传学原理

1. 运用工具**病毒载体**，将光敏蛋白基因（如ChR2）转入到神经系统特定类型的细胞中；
2. 在不同波长的光照刺激下会分别对阳离子或者阴离子的通过产生选择性，达到对细胞选择性地**兴奋或者抑制**的目的。



对于ChR2来说，当有473nm的蓝色激光照射时，这些通道蛋白的通道打开，允许阳离子（如Na⁺）大量内流，产生动作电位，即让神经元处于兴奋状态。

2017年诺贝尔生理学或医学奖：生物钟/昼夜节律

2017年诺贝尔生理与医学奖授予了Jeffrey Connor Hall、Michael Morris Rosbash、Michael Warren Young，以表彰

彰他们发现生物体控制昼夜节律的分子机制方面做出的卓越贡献。 "for their discoveries of molecular mechanisms controlling the circadian rhythm".



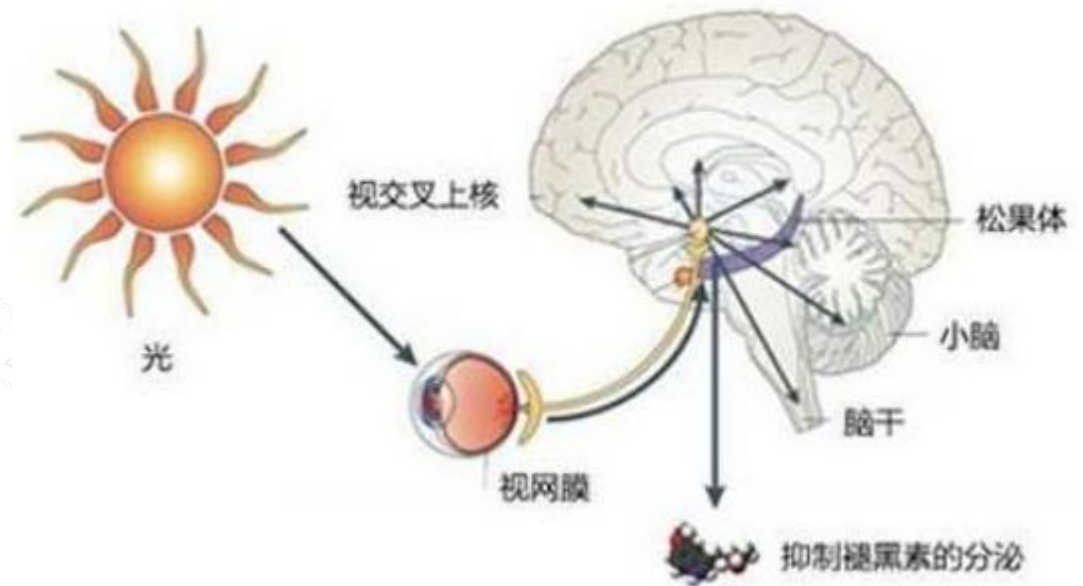
© Nobel Media. Ill. N. Elmehed
Jeffrey C. Hall
Prize share: 1/3



© Nobel Media. Ill. N. Elmehed
Michael Rosbash
Prize share: 1/3



© Nobel Media. Ill. N. Elmehed
Michael W. Young
Prize share: 1/3



人类体内内在的生物钟不仅调节着我们的荷尔蒙水平，睡眠，体温和新陈代谢，而且深刻影响着我们的行为。