

基于低温超导量子干涉器件的脑听觉激励磁场探测*

张树林^{1)2)†} 刘扬波¹⁾²⁾ 曾佳¹⁾²⁾ 王永良¹⁾ 孔祥燕¹⁾ 谢晓明¹⁾

1) (信息功能材料国家重点实验室, 中国科学院上海微系统与信息技术研究所, 上海 200050)

2) (中国科学院研究生院, 北京 100049)

(2010 年 12 月 22 日收到; 2011 年 5 月 6 日收到修改稿)

本文利用磁屏蔽室和二阶轴向梯度计抑制环境磁场噪声, 建立了单通道脑磁探测系统, 并对不同声音频率下脑听觉激励磁场 N100m 响应进行了初步探测. 结果显示, 1000 Hz 音频和 100 ms 持续声音激励下, N100m 峰值的典型强度约为 0.4 pT. 在低的声音频率激励下, N100m 峰出现延时, 100 Hz 和 1000 Hz 之间的延时差别达到 25 ms. 相比于 1 kHz 特定频率的声音激励, 1—4 kHz 随机变频下的 N100m 峰幅度增强, 出现了数毫秒的延时. 本研究为下一步利用软件梯度计进行多通道脑磁系统和听觉机理研究奠定了一定的基础.

关键词: 超导量子干涉器件, 脑磁, 梯度计, 听觉激励

PACS: 07.55.Ge, 85.25.Dq, 87.19.le

1 引言

作为目前灵敏度最高的磁传感器, 超导量子干涉器件 (superconducting quantum interface device, SQUID) 广泛地应用于人体微弱生物磁场信号的测量^[1,2]. 脑磁图仪 (magnetoencephalography, MEG) 是一种无损的记录大脑磁场信息的脑功能成像仪. 目前, MEG 对癫痫灶、脑肿瘤及脑特定功能区皮层区的术前定位有着独特的临床应用^[3-5], 已经成为世界公认的临床检查仪. 此外, 在语言、视觉、行为、情感等脑认知方面^[6-9], MEG 也有着广泛的应用, 这些应用对于探索大脑机理、解读大脑奥秘有很好的促进作用.

脑磁信号非常微弱, 典型的强度为数十到数百 fT (10^{-15} T), 仅相当于地球磁场 (30—50 μ T) 的亿分之一. 为了在如此强的环境磁场中探测微弱的脑磁信号, 绝大多数 MEG 系统采用中等性能或高性能的磁屏蔽室抑制外界环境磁场, 并结合 SQUID 磁强计或一阶梯度计技术实现脑磁信号的探测^[10-12]. 目前, 美国的 4-D Neuroimaging、加拿大的 CTF、芬兰的 Neuromag、意大利的 AtB

等都开发了覆盖人体整个头部的 MEG 系统, 通道数达到 100 以上^[13].

听觉激励响应是受声音的触发或者变化在大脑皮层颞叶部位产生的磁场, 通常包括 3 个峰值, 出现在听觉激励时刻点后的 50 ms, 100 ms 和 200 ms 处, 分别称之为 P50m, N100m 和 P200m^[14]. 研究证明, N100m 延时与声音频率成反比, 低频段 (100—200 Hz) 与中频段 (1000—3000 Hz) 之间的差异达到了 30 ms^[15]. 利用 MEG 系统, Finney 等人研究发现视觉激励可以激活聋人的听觉皮层, 进一步证实了一个感官方式的去除会导致剩余的神经重组^[16]. 此外, MEG 系统还可用于探究精神分裂症和自闭症患者的听觉机理^[17-19]. 作为 MEG 系统的应用之一, 听觉激励磁场探测对于研究大脑听觉机理和 MEG 测量技术具有十分重要的意义.

国际上, MEG 及其临床研究一直是生物磁研究领域的热点. 我国的生物磁研究起步较晚, 目前仅仅开展了心磁图仪 (magnetocardiography, MCG) 的研究工作^[20,21], MEG 系统研究还未见报道. 到目前为止, 国内已有的数台 MEG 系统全部从国外进口, 并在汉语语言、听觉、脑肿瘤定位等方面

* 国家高技术研究发展计划 (批准号: 2008AA02Z308) 和上海市科学技术委员会 (批准号: 08JC1421800) 资助的课题.

† E-mail: zhangsl@mail.sim.ac.cn

进行了临床研究^[22-24],但价格昂贵、应用局限性很大.中国科学院上海微系统研究所在磁屏蔽室内利用低温超导 DCSQUID 二阶轴向梯度计技术抑制环境磁场噪声,建立了单通道脑磁探测系统,并初步研究了不同声音频率条件下脑听觉激励磁场的 N100m 响应.

2 探测系统与实验方法

2.1 脑听觉激励磁场探测系统

在磁屏蔽室内,我们建立了脑听觉激励磁场探测系统,其系统结构如图 1 所示.磁传感探头为低温超导 DC SQUID 器件和二阶轴向梯度线圈,置于低噪声无磁薄底杜瓦中,工作于液氦温度 4.2 K.测量时,通过调整人体头部位置,将大脑一侧的颞叶部位置于梯度计的正下方,距离最低层线圈平面约 30 mm.声音经塑胶管传入被测颞叶对侧的耳内,通过声音激励,被测者颞叶部位产生的脑磁信号经 SQUID 传感器及读出电路读出,送入数据采集和处理系统.为了有效抑制外界磁场干扰,系统的核心探测部分置于磁屏蔽室内,声音源及信号采集和处理部分通过管道连接放置在屏蔽室外.本系统所在屏蔽室的低频屏蔽性能指标如图 1 插入图所示.

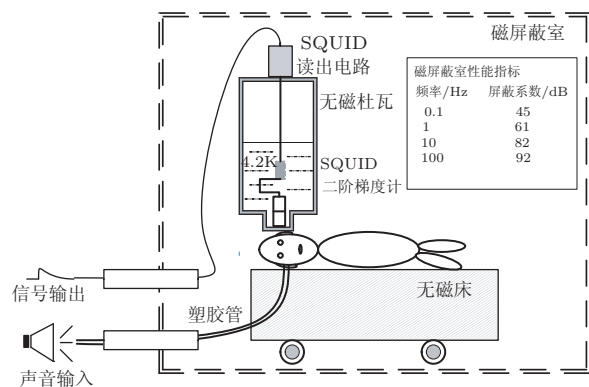


图 1 脑听觉激励磁信号探测系统示意图

图 2 给出了低温超导 SQUID 二阶轴向梯度计探头的连接示意图.带有两个约瑟夫逊结的超导环构成 DC SQUID,输入线圈与 SQUID 之间通过互感耦合,整个 SQUID 器件采用超导屏蔽,消除外界磁场的直接耦合.二阶轴向梯度线圈经双绞线连入到输入线圈,构成磁通传输超导回路.梯度线圈探测外界磁场,感应的电流经超导环路传输到输入线圈,通过线圈互感引起 SQUID 环内磁通变化,实

现磁场信号的探测.二阶轴向梯度计线圈采用超导 Nb 线手工绕制而成,Nb 线直径 0.1 mm,线圈构型 1-2-1,直径 18 mm,基线长度 50 mm.相对于近源的脑磁信号,环境磁场比较均匀,利用二阶梯度计,可有效抑制屏蔽室内的剩余磁场干扰.

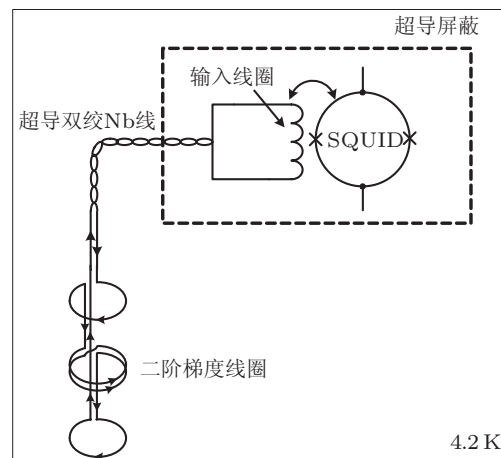


图 2 SQUID 二阶轴向梯度计探头示意图

2.2 听觉激励测量时序

基于以上探测系统,我们对脑听觉激励响应进行了探测.图 3 给出了典型的单次测量时序图.SQUID 先置零 20 ms,复位的同时启动数据采集,100 ms 后将一定持续时间的声音通入人耳,典型值为 100 ms,声音触发大脑产生磁场响应,整个采集时间 500 ms,采集完毕后进入 400 ms 的延时.重复整个测量时序,进行多周期平均,实现脑磁信号的提取.

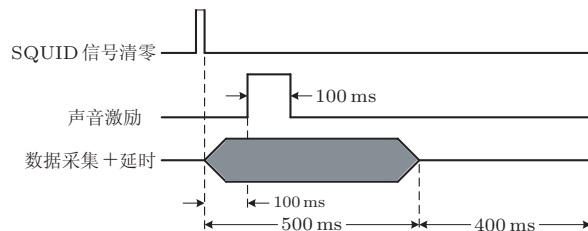


图 3 脑听觉激励磁信号单次测量时序图

本文首先测量 1 kHz 声音频率和 100 ms 持续时间下典型的脑听觉激励响应.数据采集利用动态信号分析仪,采集频率 2560 Hz,100 次测量进行平均,平均后的信号经 40 Hz 低通滤波.通常, N100m 峰值信号出现在声音触发后的 100 ms 左右.通过设置声音频率 100 Hz, 200 Hz, 1 kHz, 2 kHz 及 1—4 kHz 间的随机变频,比较不同频率条件下脑听觉激励响应 N100m 的变化.

3 结果及讨论

图 4(a) 给出了单次测量的典型 1 kHz 声音频率下听觉激励磁场响应信号. 由图 4(a) 可知, 单次测量噪声波动大, 波动范围达到了 5 pT, N100m 峰完全淹没在噪声中. 主要原因是由于二阶硬件梯度计的不平衡性, 降低了系统对环境磁场噪声的抑制性能. 通过 100 次平均和 40 Hz 低通滤波, 环境噪声得到了有效抑制, 可明显观测到 N100m 峰, 如图 4(b) 所示. 声音的触发时刻为 100 ms, 由于声音传输和数据采集的延时, N100m 峰出现在声音触发后的 112 ms 处. 比较不同被测者的激励磁场响应, 可以看出, N100m 峰出现的时间一致性很好, 只是在强度上出现了一定的差异, 分别为 0.38 pT 和 0.22 pT.

图 5(a) 给出了不同声音频率下的 N100m 响应, 可以看出, 低频段 N100m 峰的跨度变大, 出现了明显延时. 其中, 100 Hz 与 200 Hz, 1 kHz 间的 N100m 峰的延时分别达到 14 ms 和 25 ms, 这与文献报道

的结果相一致. 图 5(b) 比较了特定频率和随机变频下的 N100m 响应, 与特定频率 1 kHz 和 2 kHz 相比, 1—4 kHz 随机变频的 N100m 峰的幅度增强, 增幅为 0.076 pT, 同时出现了 9 ms 的相移. 由此可知, 人体大脑对变化声音的响应更加强烈.

比较图 5(a) 和 (b), 可以看出, 虽然 N100m 峰值比较明显, 但是信号的基线存在一定的漂移, 一定程度上影响了信号之间的幅度判定. 分析其原因, 主要是由于二阶梯度计的不平衡性, 导致环境磁场的干扰增大, 100 次平均不足以完全消除基线漂移. 一个行之有效的方法是利用三轴磁强计补偿二阶梯度计的不平衡性, 构筑高平衡性的软件二阶梯度计 [25]. 图 6 比较了 40 组硬件和软件二阶梯度计单次环境磁场测量的幅度变化. 可以看出, 软件梯度计能更好抑制环境噪声, 最大的变化幅度从 6.6 pT 降低到 4.4 pT. 综合 40 次测量, 变化平均值从 3.7 pT 降低到 2.9 pT. 可以预测, 利用软件二阶梯度计进行探测, 在一定程度上能够进一步消除基线漂移, 提升 MEG 系统的探测性能.

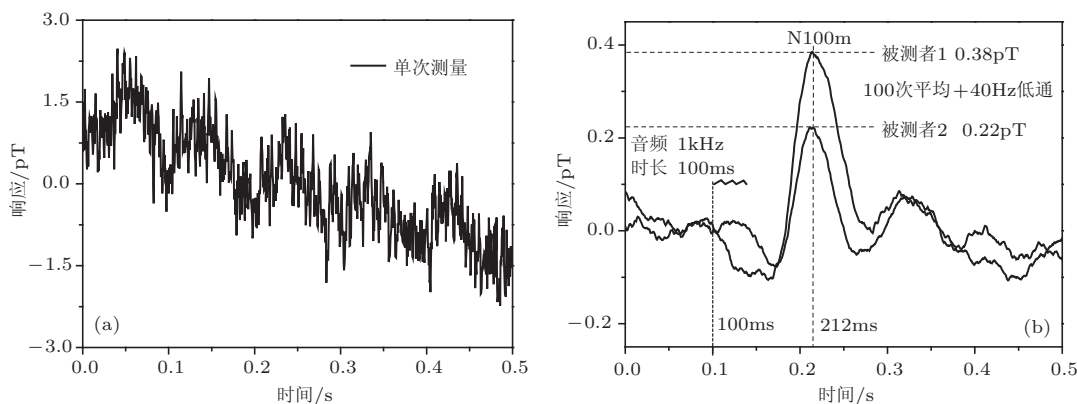


图 4 典型 1 kHz 声音频率下听觉激励磁场响应 (a) 单次测量; (b) 100 次平均和 40 Hz 低通滤波

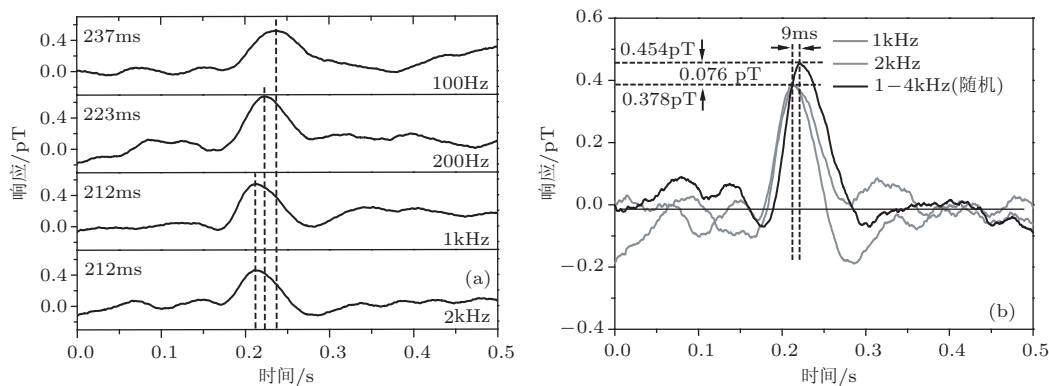


图 5 不同声音频率下的 N100m 响应 (a) 特定频率; (b) 随机变频

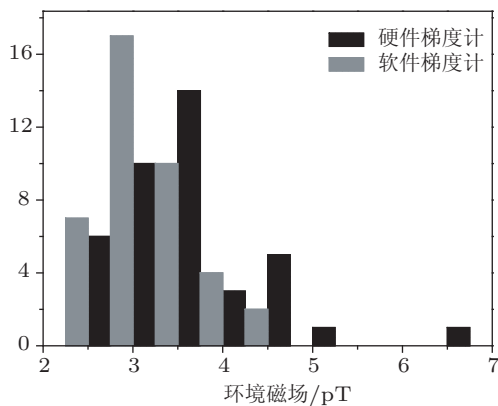


图6 基于二阶硬件梯度计和软件梯度计的单次测量统计图

4 结论

在磁屏蔽室内, 利用低温超导 SQUID 二阶轴向梯度计探头, 我们建立了单通道脑磁探测系统, 研究了不同频率下脑听觉激励磁场 N100m 的响应. 结果表明, 听觉激励磁场的典型强度为 0.4 pT 左右, 低频段 N100m 峰的跨度变大, 出现一定的延时. 大脑对变化的声音更加敏感, 随机变频下的信号幅度增强, 也出现延时现象. 下一步工作将利用软件梯度计, 优化 MEG 系统的探测性能, 并逐步开展多通道系统的研究.

- [1] Pizzella V, Penna S D, Gratta C D, Romani G L 2001 *Supercond. Sci. Technol.* **14** R79
- [2] Sternickel K, Braginski A I 2006 *Supercond. Sci. Technol.* **19** S160
- [3] Rampp S, Stefan 2007 *Expert Rev. Med. Devices* **4** 335
- [4] Knowlton R C 2003 *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **3** 341
- [5] Stufflebeam S M, Tanaka N, Ahlfors S P 2009 *Hum. Brain Mapp.* **30** 1813
- [6] Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi R J, Knuutila J, Lounasmaa O V 1999 *Rev. Mod. Phys.* **65** 413
- [7] Finney E M, Clementz B A, Hickok G, Dobkins K R 2003 *Neuroreport* **14** 1425
- [8] Richard E F, Roozbeh R, Andrew C P 2009 *Phys. Life. Rev.* **6** 1
- [9] Rieger J W, Braun C, Bühlhoff H H, Gegenfurtner K R 2005 *J. Vision* **5** 275
- [10] Lounasmaa O V, Seppä H 2004 *J. Low Temp. Phys.* **135** 295
- [11] Brake H J M, Flokstra J, Jaszczuk W, Stammis R, Ancum G K, Martinez A, Rogalla H 1991 *Clin. Phys. Physiol. Meas.* **12** 45
- [12] Lee Y H, Yu K K, Kwon H, Kim J M, Kim K, Park Y K, Yang H C, Chen K L, Yang S Y, Horng H E 2009 *Supercond. Sci. Technol.* **22** 045023
- [13] Andrä W, Nowak H 2007 *Magnetism in Medicine*. 2nd ed. (Weinheim: Wiley-VCH) p117
- [14] Hamada T 2006 *Biol. Cybern.* **94** 143
- [15] Gage N M, Siegel B, Callen M, Roberts T P L 2003 *Neuroreport*, **14** 2047
- [16] Finney E M, Clementz B A, Hickok G, Dobkins K R 2003 *Neuroreport*, **14** 1425
- [17] Blumenfeld L D, Clementz B A 2001 *Clin. Neurophysiol.* **112** 1650
- [18] Hirano Y, Hirano S, Maekawa T, Obayashi C, Oribe N, Monji A, Kasai K, Kanba S, Onitsuka T 2010 *Schizophr. Res.* **117** 61
- [19] Roberts T P L, Khan S Y, Rey M, Monroe J F, Cannon K, Blaskey L, Woldoff S, Qasmieh S, Gandal M, Schmidt G L, Zarnow D M, Levy S E, Edgar J C 2010 *Autism Res.* **3** 8
- [20] Li Z, Liu D T, Tian Y, Chen G H, Zhang L H, Yang Q S, Feng J 2007 *Chin. Phys.* **16** 2913
- [21] Wang Q, Ma P, Lu H, Tang X Z, Hua N, Tang F K 2009 *Chin. Phys. B* **18** 5566
- [22] Zhang Y M, Zhang N, Han Z Z, Wang Y L, Wang C X, Chen H Y, Wang Y J, Zhang X H 2010 *Neurol. Res.* **32** 625
- [23] Zhang Y T, Geng Z J, Zhang Q, Li W, Zhang J 2006 *Chin. Med. J.* **119** 1548
- [24] Zhang Z Q, Zhang J, Zhao H Y, Zhang P, Lin T, Zeng Y J 2010 *Neurosurg. Quart.* **20** 268
- [25] Zhang S L, Wang Y L, Wang H W, Jiang S Q, Xie X M 2009 *Phys. Med. Biol.* **54** 4793

Detection of brain auditory evoked magnetic field based on low- T_c superconducting quantum interface device*

Zhang Shu-Lin^{1)2)†} Liu Yang-Bo¹⁾²⁾ Zeng Jia¹⁾²⁾ Wang Yong-Liang¹⁾
Kong Xiang-Yan¹⁾ Xie Xiao-Ming¹⁾

1) (State Key Laboratory of Functional Materials for Informatics, Shanghai Institute of Microsystem and Information Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China)

2) (Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

(Received 22 December 2010; revised manuscript received 6 May 2011)

Abstract

Superconducting quantum interface devices (SQUID) is widely used in human brain signal detection. As one of the applications of magnetoencephalography (MEG) system, the detection of the auditory evoked response is useful for the development of MEG system and the research into auditory mechanism of human brain. Generally, the auditory evoked response includes three peaks which are P50m, N100m and P200m. We develop a single-channel MEG system in a magnetically shielded room based on the superconducting quantum interface device (SQUID) and second-order axial gradiometer. The responses of the main peak N100m under different tone frequencies are preliminarily studied by using our system. The typical evoked response of N100m to 1 kHz pure tone and 100 ms duration is measured to be 0.4 pT. Under the tone stimulus at low frequency, the delay of the peak N100m to the tone onset is 125 ms at 100 Hz, which is longer than the typical value of 100 ms. In comparison with the response to 1 kHz pure tone stimulus, the amplitude of the evoked response in a random frequency range from 1 kHz to 4 kHz is stronger and the delay is several milliseconds. This work lays the foundation of the studies of the auditory mechanism and multichannel MEG system by using software gradiometers.

Keywords: superconducting quantum interface device (SQUID), magnetoencephalography (MEG), gradiometer, auditory stimulus

PACS: 07.55.Ge, 85.25.Dq, 87.19.le

* Project supported by the National High Technology Research and Development Program of China (Grant No. 2008AA02Z308) and the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (Grant No. 08JC1421800).

† E-mail: zhangsl@mail.sim.ac.cn