

脑磁场及其检测技术—脑磁图简介

王玉平

研究大脑机能的手段应该是无创而又灵敏的。脑磁图 (Magnetoencephalography, MEG) 作为一种新的无创脑机能检测方法在先进国家受到了越来越多的重视, 并且已经被应用于临床。在此简单地介绍脑磁图的基本原理及其在神经科的应用。

1 生物磁场及其检测技术发展的历史

磁场可以被分为由磁性物质产生的磁场及由电流产生的磁场两种。生物体内产生的磁场也可以分为两种, 一种是由蓄积在人体内的磁性物质产生的, 如由肺、胃、肠和肝脏等产生的磁场, 另一种是由体内的生物电流产生的, 如神经、心脏和脑等器官内生物电流产生的磁场。

人体内有多种生物电流, 如心脏电流、神经电流等。这些生物电在流动时必然会在电流周围产生相应的磁场, 然而其强度是非常弱的, 远远低于地磁场的强度, 将它们记录下来决非易事。

1963年美国的学者最初尝试了对生物磁的测量, 他们用了两百万匝的一组线圈放在胸部记录到了心脏的磁场, 1967年美国的Cohen在磁屏蔽室内利用电子放大装置记录到了心脏和脑的磁场活动, 不过, 当时的记录远未能达到应用的程度。真正记录生物磁场的工作是在开发出了高度灵敏的超导量子干涉仪 (Superconducting quantum interference device, SQUID) 生物磁检测系统之后。多年来 SQUID 的性能不断提高, 而且实现了多导同步记录。

2 脑磁场的发生机制

人的大脑内产生的磁场包括两部分, 一部分是由脑内的磁性物质产生的恒定磁场, 另一部分是由活动的神经电流产生的交变磁场, 两种磁场的测量方法不同。脑磁图通常指的是从头表面记录到的交变磁场。

大脑内有众多的神经细胞, 其中最多的一种神经细胞是锥体细胞。锥体细胞分布在大脑皮层, 它们排列规则, 胞体位于皮层底面, 从胞体伸出的树状突起伸向皮层表面。由丘脑等部位投射到皮层的神经纤维与锥体细胞的树状突起发

生突触联系, 其中一部分投射到皮层的浅表部分 (I 层) 形成浅层投射, 而另一部分则投射到皮层的深层 (III—V 层) 形成深层投射 (图 1A)。假定投射到浅表皮层的神经纤维兴奋后引起锥体细胞出现兴奋性突触后电位 (EPSP) (如图 1B 所示), EPSP 首先引起树突尖端的除极化, 而此时神经细胞的其它部分依然处于静息状态。除极化后, 树突尖端细胞内的电压升高, 这样就会在细胞内形成由细胞尖端向底部传导的细胞内电流。这种细胞内电流会在树突的底部或细胞体部位流向细胞外, 进而在细胞外回流到树突的尖端, 如此形成了一个电流环路。

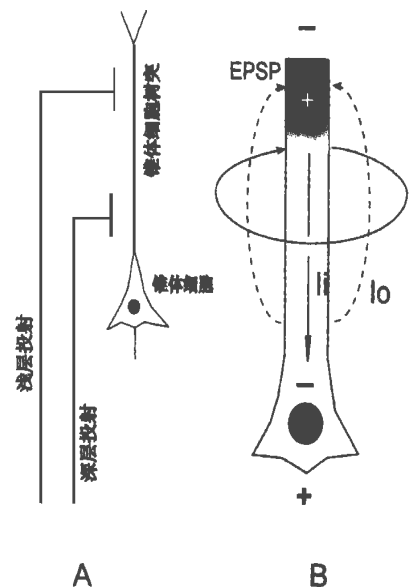


图 1 A: 大脑皮层锥体细胞与浅层丘脑皮层投射及深层丘脑皮层投射。B: 锥体细胞树突尖端产生兴奋性突触后电位 (EPSP) 时, 形成由树突顶端向细胞体方向流动的细胞内电流 I_i , 与此同时在细胞外形成由细胞体向树突顶端流动的细胞外容积传导电流 I_o 。

由于锥体细胞的树突排列方向非常规则一致, 在很有限的皮层区域内聚集着多数的锥体细胞, 如果它们同步兴奋形

成 EPSP, 就会形成一个比较明显的可以检测到的电流活动。细胞内电流被称为一次电流, 它们会形成一个偶极子(图 2)。在细胞外围形成的归还电流, 又被称为容积传导电流。形成脑磁场的电流主要是细胞内电流, 细胞外电流可在细胞外较宽广的区域内流动, 与细胞内电流相比, 其电流密度很低, 形成的磁场会很微弱, 所以脑磁图检测到的主要是细胞内电流产生的磁场, 细胞外电流产生的磁场基本上不影响脑磁图的结果。

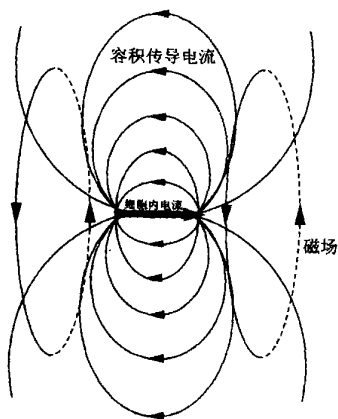


图 2 细胞内电流形成的偶极子及其产生的相应的磁场和细胞外容积传导电流。

3 脑磁场检测装置

图 3 所表示的是单超导量子干涉仪的示意图。超导体的一个特性是超导体内的电阻为零, 给一个闭合的超导体环施以一定的磁场作用, 就会在超导体内产生一个超导电流 I_s 。超导电流会将外加磁场抵销掉, 使之不能通过超导体。而且由于超导体没有任何的阻抗作用, 所以超导体内也不会产生任何电压降。然而当环状超导体的某个部位被制作得非常细的时候(图 4), 超导状态就会消失, 在环路内流动的超导电流 I_s 在流经此部位时, 就会产生一定的电压降。当由外部向超导环施加一个非常弱的磁场, 也就会在超导环路变细的部位产生相应大小的电压, 利用电子设备将这个电压引导出来经放大后就可以测量出该微弱的磁场。然而把超导环路结合部产生的电压引导出来并不是一项简单的技术, 要采用高达数十兆赫的高频磁场对超导环进行激励作用, 才能将所测得的磁场引导记录出来。此种工作原理的 SQUID 称为高频 rf-SQUID。而另一种类型的超导环可以被制作出两个完全相同变细的部位, 当接近临界电流量度的直流偏向(bias)电流通过时, 仅仅很微弱的外加磁场就可以在这个变细的部位产生电压, 利用几百千赫相对频率较低的激励磁场就可以把这种电压引导出来加以放大, 此种类型的 SQUID 被称为 dc-SQUID。

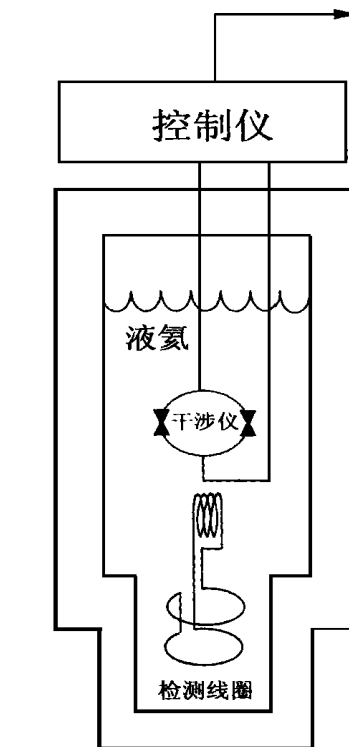


图 3 超导量子干涉仪构造示意图。

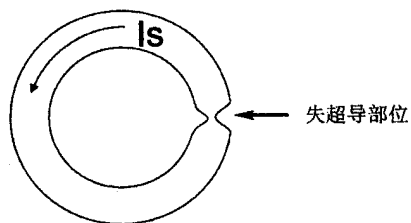


图 4 超导环。

SQUID 所用的线圈是由超导材料制作的, 一匝超导线圈的性能可以和常导线圈的数千匝相当。SQUID 的线圈也有几种类型, 如图 5 所示, 普通线圈的抗干扰性能较差, 只能在性能良好的磁屏蔽室内使用。另一类梯度线圈由两部分相互反方向转动的线圈组成, 由地磁等远隔部位产生的磁场通过两个线圈的磁力线相等, 会产生两个方向相反的电流, 它们互相抵销, 最终的输出为零。由于磁场强度随距离的增大而减小, 所以接近线圈部位发生的所要检测的磁场, 穿过两个线圈的磁力线不等, 穿过上面线圈的磁力线较少, 穿过下面离头皮较近的线圈的磁力线会相对较多, 在两个线圈检测到的磁场强度相差可高达三个数量级, 结果两个线圈检测到的磁场强度差可以被明确地记录出来。脑磁图正是利用了这样的超导线圈与上面介绍的超导环失超导原理组成的超导量子干涉仪, 从而把微弱的脑磁场记录下来。

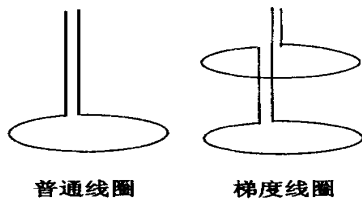


图5 脑磁图机使用的检测线圈。

4 脑磁图与脑电图的比较

上面所提到的细胞外电流在传导介质阻抗的作用下,在容积导体的不同部位会出现电位差。假定浅层丘脑皮层投射引起 EPSP 活动,这样在皮层的浅表部位形成负性的场电位,深部形成正性的场电位,从头皮记录到的由场电位产生的容积传导电流就是我们所用的脑电图。脑电图记录到的主要是锥体细胞的突触后电位,特别是兴奋性突触后电位。与脑电图不同,脑磁图记录到的是由神经细胞内电流产生的磁场,所以脑磁图与脑电图具有一种表里关系。虽然两者的成因是相同的,但它们仍有许多各自的特点。

大脑的外面充满着脑脊液,其导电性能远远高于脑实质,在它们的外面是导电率很低的颅骨和头皮,不同组织的不同导电率会使得脑局部产生的电活动在扩布传导的过程中受到明显的影响,因此利用脑电信号进行信号源的定位,其准确性会受到影响。磁场在脑、脑脊液、颅骨及皮肤等介质中的穿透率几乎不受影响,所以利用脑磁图记录到的信号进行信号源的定位就相对准确得多,其精度误差可以小至几个毫米的范围,而脑电的精度范围则要以厘米计算。

脑电的记录一定要用参考电极,所以脑电信号实际上反映的是两个电极之间的电位差。脑磁图记录到的磁场强度是该检测点的绝对信号强度,不受参考点的影响,这一点也十分有利于提高定位的精确性。

由于检测线圈的方向性,只能检测到与线圈相互垂直的磁力线,而与其平行的磁力线则无法检测,因此脑磁图记录到的是大脑皮层脑沟内锥体细胞的细胞内电流产生的磁场,反映了皮层切线方向排列的锥体细胞的活动情况,而脑电图的电极对于垂直方面的电流更为灵敏,所以主要反映的是脑回内垂直排列的锥体细胞产生的细胞外电流。

由于磁场强度随着检测线圈与信号发生源之间距离的增大而迅速减小,所以脑磁图很难检测到大脑深部的神经活动情况。而脑电图的方法则由于人身体介质传导情况的变化,有时能够记录到深部容积传导来的电流活动,也就是所谓的远场电位。

除了上述的区别之外,脑电图设备相对简单,对记录环境的要求不十分严格,成本较低。脑磁图设备复杂,价格昂贵,对记录环境的要求则十分苛刻。

由此可见脑电图和脑磁图各有自身的优点,它们从两个方面反映了神经细胞电流的活动情况,有相互补充的作用,而不能相互替代。

5 脑磁图信号的分析

记录到的原始脑磁图需要经过一系列的处理,才能利用脑磁图的信号推断信号源的位置。对于所观察的主反应要对其进行特定的滤波处理,此步骤与诱发电位的处理方法基本相同。因采用不同的滤波频段可以使波形发生改变,结果很容易因此而影响,所以应特别注意不要过分地缩窄滤波频段。对于自发反应的脑磁场,其基线的设定可以利用整个记录区间的平均值作为基线,而对诱发脑磁场,通常采用刺激前一段时间的无反应区间的平均值作为基线。

利用脑磁图推算电流源局部发生部位的方法一般有两种。其中一种方法是把得到的脑磁场通过内插计算制作成等磁场图,确定等磁场图中两个磁场最强点(磁场喷出和吸入)的位置,连接两个点,两点连线中点的下方是电流源的所在部位。其深度取决于两个磁场最强点之间的距离,距离越远,电流源的位置就越深(图6)。此方法相对较容易,脑磁图通道数较少的情况可以利用此方法。另一种方法是利用记录到的脑磁场通过计算机的理论模型,再出现等价偶极子在头内的位置和方向。为了说明计算的等价偶极子所能产生的脑磁场之分布与实测的脑磁场分布之间的一致性,可以计算两者之间的相关系数,而且,也可以假定有两个以上的等价偶极子同时存在,两个以上偶极子信号源的计算,其数据量相当大,所以都只能由高性能的计算机经过大量的运算来确定。

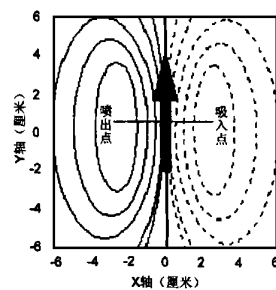


图6 根据磁场进行信号源定位的示意图,实线代表脑磁场是由纸面向上喷出,虚线代表是吸入纸面,箭头代表电流源的位置和方向,其深度取决于两个磁场最强点(喷出点和吸入点)之间的距离。

脑磁图电流源的定位:首先描记下受试者的实际头形,确定头颅坐标。根据数学模型利用计算机计算出等价偶极子的位置,大小及其方向,将偶极子的位置合成在头颅 MRI 坐标上,可以判断偶极子在脑内的位置。

通过影像结合技术,可以把电流源的部位与 CT 及 MRI

等方法取得的头颅影像结合起来,根据头颅的坐标把电流源的部位明确地標示在大脑的某一脑沟或脑回的皮层上,使机能学检查结果与构造学的结果结合起来。

6 脑磁图临床应用探讨

6.1 突发性异常波的检测

象脑电图一样,脑磁图的临床应用也可以用来检测癫痫等病理状态下神经细胞群的异常发放情况,对异常发放的脑内发生源进行定位,多导脑磁图测量装置非常适合于此种工作。可以把每次的棘波发放的电流源在脑内的位置投射到头MRI影像上进行精确定位。一般来讲,棘波发放持续时间短,磁场强度较高,所以它们的电流源绝大多数都恰好位于大脑浅表部的皮层。一些结果表明,脑磁图对癫痫放电电流源的定位是相当精确的,该项检查有助于对需接受手术治疗的难治性癫痫患者进行手术方案的制定。

6.2 诱发磁场

在记录诱发脑磁场的过程中,应特别注意消除由刺激装置所产生的磁噪声。此外与诱发电位的检查无明显的区别。

6.2.1 体感诱发磁场(Somatosensory evoked fields SEF)

根据MEG的特性,可以将体感诱发脑磁场进行信号源定位,把中枢体感区在三维的磁共振图象上表示出来。

作为体感刺激,一般采用的刺激强度为10 mA左右,如此强度的电流产生的噪声磁场远远大于生物脑磁场,会严重地干扰脑磁图信号的记录。通常可以将刺激装置安放在磁屏蔽室的外面,通过屏蔽导线将刺激电流由刺激发生装置引导至刺激电极,这样可以在很大程度上减少干扰的产生。一般记录的体感诱发脑磁场是对正中神经施以刺激,可以记录到相当于体感诱发电位 N_{20} 的脑磁成分 N_{20m} ,该成分的发生源位于中央沟皮层手的感觉区(3b)。在该成分出现之后的 P_{30m} 也是一个较为明确的成分,其发生源的位置与 N_{20m} 基本相同,其方向均为头皮切线。偶尔也可以记录到以垂直方向为主的成分 P_{22m} , N_{20} 之前的远场电位的相应磁场成分在MEG则很难记录到。如果将诱发脑磁场电流源的定位与MRI的影像结合起来可以作为脑疾病患者术前皮层机能定位的一个手段。

6.2.2 听觉诱发脑磁场(Auditory evoked field, AEF)

无论是刺激左耳还是右耳,听觉皮层诱发电位都是以中线部位的 Fz 区波幅为最大。然而由于脑磁图可以选择性地捕捉一侧大脑半球的活动,所以显示出了其在听觉皮层机能定位研究中的优越性。

用于诱发听觉磁场的刺激与诱发电位的诱发方法相同。可以利用塑料管把声音刺激引导给受试者,而把刺激装置安放在磁屏蔽室之外。用持续数百毫秒的纯音刺激诱发,可以从颞叶记录到长潜伏期的磁场成分,如 P_{30m} , N_{100m} , P_{200m} 等。 N_{100m} 在刺激的对侧较刺激的同侧为著,推测其发生源位于

颞平面附近。另一个成分 P_{30m} 位于 N_{100m} 发生源的前方1.5厘米之处,推测前者位于第一听觉感觉区,后者位于听觉联合区。

6.2.3 视觉诱发磁场(Visual evoked field, VEF)

视觉刺激装置的安放不当很容易引起磁性噪声干扰,影响脑磁场的记录,一般可将刺激装置安放在磁屏蔽室之外,利用透镜,反光镜,光导纤维等把视觉刺激信号引导给受试者,通过上述措施一般可以记录到图案变换(模式转换)引起的视觉诱发磁场。

6.2.4 事件相关磁场(Event-related field, ERF)

目前对事件相关电位当中 P_{300} 相对应的脑磁场研究最多,有些学者曾利用ERF研究 P_{300} 的神经发生源,最初有人认为是 P_{300} 可能起源于海马或扁桃体。由于 P_{300} 是反应大脑高级精神机能的一个成分,所以不太可能用一个等价偶极子模型来代表其发生源的部位,应该认为它是由多个发生源共同作用而产生的。

笔者曾利用脑磁图对图形与文字的工作记忆过程的神经机制进行过一些初步的研究。工作记忆是指一个脑工作系统为了完成复杂的认知工作例如语言理解,学习和推理等而临时储存和处理信息的过程。脑机能成像研究表明大脑的许多区域都参与了文字和图形的工作记忆过程,然而这些区域在参与工作记忆时活动的时间顺序不明。脑磁图具有毫秒级的时间分辨率,把脑磁图和磁共振影像结合起来同时又具有很精确的空间定位能力。在显示器上先后呈现一对刺激,要求受试者记住第一个刺激的大小或内容(录入),并与600 ms后出现的第二个刺激进行比较。刺激分别为一些熟悉的动物的线条画及其相应的汉字。图形和文字出现在不同的刺激序列中。利用72导量子干涉仪的脑磁图对双侧大脑半球的神经活动进行记录。脑磁图显示,无论是图形刺激还是文字刺激,在第一个刺激之后左右半球均可记录到3个磁反应成分,被分别命名为 M_1 , M_2 和 M_3 。随后计算出每个成分的电流源偶极子的位置及强度并与磁共振影像结合,结果表明文字刺激所诱发的左右两侧的 M_1 成分偶极子的位置与图形刺激所诱发的 M_1 偶极子位置明显不同,而文字和图形所诱发的左右两侧 M_2 偶极子位置则无明显区别。表明在录入的早期阶段,文字和图形是经由不同的系统处理的,而在信息处理的晚期阶段文字和图形是由一个共同的系统处理的。

总之,脑磁图是一种无创灵敏的脑机能检测手段。电与磁是一对孪生兄弟,没有主从的关系,但由于技术的原因使得脑磁图的发展较脑电图的发展相对晚了约50年的时间。目前尚无统一的脑磁图技术标准,但目前的趋势是发展多导的脑磁图记录系统。随着技术的不断改进及高温超导材料的发展,将来脑磁图的价格也会不断地降低,这些都将有利于脑磁图的普及。脑磁图与脑电图的相互

(下转251页)

标准^[5]。因其相当烦杂,临床上有时难于应用,故同时列出更为简便的 Albers 等人的标准^[4]。

这两个标准所用的正常下限的 80% 采用了正常 $\bar{x} \pm s$ 值,大体相当于前述 Oh 诊断标准的正常均值之 60%。

CIDP 电生理学诊断标准^[5]

A、必须项目(确诊例必须存在)

神经传导检查:含神经近端在内的主要病理过程应是脱髓。以下四个项目中必须满足三项。

1. 传导速度的低下; 2 条或 2 条以上运动神经可见。
 - a. 波幅 > 正常下限的 80% 时, CV < 正常下限的 80%
 - b. 波幅 < 正常下限的 80% 时, CV < 正常下限的 70%
2. 部分传导阻滞及时间分散异常见于 1 条或 1 条以上的运动神经; 腓神经在踝与腓骨小头下之间, 正中神经在腕与肘之间, 尺神经在腕与肘之间。

提示部分传导阻滞的标准:

近端与远端之间, M 波时间分散之差 < 15%, 且近、远端间负峰(-p)面积或峰间波幅(p-p)减小 > 20%。

提示时间分散异常及部分传导阻滞可能的标准:

近、远端间时间分散变化 > 15%, 且近、远端间-p 面积或 p-p 波幅减少 > 20%。此标准不过是提示单纯传导阻滞的存在。进一步确认需行短区间刺激和单个 MUP 的记录等检查。

3. 终末潜时的延长; 见于 2 条或 2 条以上运动神经。
 - a. 波幅 > 正常下限的 80% 时; 终末潜时 > 正常上限的 125%
 - b. 波幅 < 正常下限的 80% 时; 终末潜时 > 正常上限的 150%
4. F 波缺如或最短 F 波潜时延长(观察 10~15 个 F 波); 见于 2 条或 2 条以上运动神经。
 - a. 波幅 > 80% 时; 最短 F 波潜时 > 正常上限的 120%
 - b. 波幅 < 80% 时; 最短 F 波潜时 > 正常上限的 150%

B、提示项目(对诊断有用,但不能仅据此诊断)

1. SVC 减慢; < 正常下限的 80%

(上接 248 页)参照必将为我们提供更多的有关脑机能活动的信息,使我们对脑机能有一个更全面的了解。

7 参考文献

- [1] Cohen D. Magnetoencephalography: Detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science*, 1972, 175: 664~666
- [2] Lounasmaa O, Hamalainen M, Hari R et al. Information processing in the human brain: Magnetoencephalographic approach. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 8809~8815.

2 H 波缺如

CIDP 电诊断时提示脱髓的诊断标准^[4]

关于运动神经,以下项目中必须至少满足三项。

1. 传导速度的低下; < 正常下限的 75% (2 条或 2 条以上神经)⁽¹⁾
2. 终末潜伏期的延长; > 正常上限的 130% (2 条或 2 条以上神经)⁽²⁾
3. 有近端刺激的时间分散或传导阻滞的明确证据
近、远端刺激的 M 波波幅比 < 0.7 (1 条或 1 条以上神经)^(2,3)
4. F 波潜时的延长; > 正常上限的 130% (1 条或 1 条以上神经)^(1,2)

注: (1)(2)(3)意义同 AIDP 表。

3 参考文献

- [1] Oh SJ. Interpretation of nerve conduction data. In: *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*. 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1993, 479~495.
- [2] Asbury AK, Comblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre' syndrome. *Ann Neurol*, 1990, 27(suppl): S21~24.
- [3] Meulstee J, Van der Meche' FGA, the Dutch Guillain-Barre' Study Group. Electrodiagnostic criteria for polyneuropathy and demyelination: application in 135 patients with Guillain-Barre' syndrome. *Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1995, 59: 482~486
- [4] Albers JW, Kelly JJ. Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: Clinical and electrodiagnostic features. *Muscle Nerve*, 1989, 12: 435~451.
- [5] Ad Hoc Subcommittee of the ANN AIDS Task Force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*, 1991, 41: 617.

(摘译自 藤原哲司. 筋电图° 诱发电位又ニユアル 第 3 版. 京都: 金芳堂, 1999.)

- [3] Naatanen R, Ilmoniemi RJ, Kimmo A. Magnetoencephalography in studies of human cognitive brain function. *Trends Neurosci.*, 1994 17: 389~395.
- [4] 南部笃. 脑磁场计测(MEG)によるヒトの感觉运动机构の解析. *神经进步*, 1994 38: 225~237.
- [5] 佐佐木和夫. SQUID 磁束计ごみる人間の脑高次机能. *科学*, 1995, 12: 793~799
- [6] 渡道裕贵. 脑磁图——发作间歇时と发作时の比较. *MEDICO*, 1995, 26(10): 16~23