

# 研製一套改進之高 SNR 侵入式多層腦部生醫訊號擷取、紀錄與分析系統

## Develop an Improved High SNR Invasive Biomedical Signal Capture, Record and Analysis System from Multi-layer of Brain

曾忠玲<sup>a</sup>, 郭東泰<sup>a\*</sup>, 駱榮欽<sup>a</sup>

Chung-Ling Tseng<sup>a</sup>, Tung-Tai Kuo<sup>a\*</sup>, Rong-Chin Lo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> 國立台北科技大學電腦與通訊研究所

\*通訊作者: 郭東泰, s2360341@ntut.edu.tw

### 摘要

分析大腦的運作方式一直都是科學家們想要知道的，如何精準的量測與分析其腦部訊號，將可以直接的幫助人們更快了解大腦與治療許多疾病，如：帕金森氏症、癲癇、阿茲海默氏症...等。當前『侵入式腦皮質生醫訊號擷取紀錄系統』在電極、傳輸、放大及分析系統，整體而言相當昂貴，且專為醫事人員設計，使用彈性相當低。而多層高訊噪比神經元電生理擷取紀錄系統在大腦研究是很重要的，將可有效的提高研究的準確度與精密度，目前研究著重於縮小系統體積與重量，如使用 RF 無線傳輸來降低系統重量，提高 SD Rat 的行動能力，但是信號取樣率無法提高；Data acquisition 系統也容易受到環境與電源干擾以及自身系統的干擾，導致擷取的訊號 SNR 無法提高，除了使用濾波器來抑制雜訊外，我們設計一個有線的多通道長時間三層訊號擷取記錄系統，量測大腦三個不同深度的神經訊號，分析其相關性幫助了解神經訊號的傳遞方式，並試圖降低這個系統內部及外在環境電磁干擾，採取隔離、疏導和內部控制的對策，大幅提升信號 SNR。有效的控制整體路徑上的雜訊準位在  $1\mu\text{V}$  以下，使得  $10\mu\text{V}\sim 30\mu\text{V}$  的 EEG 訊號，至少提供 20 dB 以上的 SNR 以及極低的交流電源訊號耦合。

**關鍵字：**多通道、多層、ICA、JTFA、EEG、SD Rat、SNR、濾波器、電磁干擾

### Abstract

Analysis of how the brain works has always been done by scientists. Precise measurement and analysis of the signal from the brain will directly help understand the brain and cure many diseases, such as Parkinson's disease, epilepsy,

amnesia, etc. The recent invasive biomedical signal capture and record system with a cerebral cortex invasion is expensive in terms of electrode, transmission, amplification, and analysis. Besides, since this system is especially designed for medical people, it is less flexible in use. Therefore, it becomes very important to study the brain with a multi-layer and high SNR neurons signal capture and record system, which will effectively enhance accuracy and precision in research. The current researches focus on reducing the volume and the weight of the system. For example, with RF wireless transmission, the weight of the system will be reduced and the movement of the SD Rat will be improved. However, the signal sampling rate can not be increased. The system using data acquisition is easily interfered by the environment, the power, and the inner system as well, which will lead to a failed promotion of capturing SNR signal. Thus, in addition to restrain noise signals, we designed a multi-channel wired system with the wave filter to capture and record signals for a long period of time, trying to decrease electromagnetic interference from inner-system and outer environment. We also raised the SNR signal to a great extent by adopting strategies of segregation, dredge, and inner control. The noise signals in the whole route are effectively controlled within  $1\mu\text{V}$ , make EEG signal, from  $10\mu\text{V}$  to  $30\mu\text{V}$ , provide at least 20dB SNR signal and a very low coupled signal of alternating electricity.

**Keywords:** Multi-channel, Multi-layer, ICA, JTFA, EEG,

### 1、前言

Figure 1 描述電路模型，其中包含主要干擾源 Power line，一個生醫訊號放大器，傳輸電路及微電極。Power Line 上的 AC 訊號 [1]，產生電場與磁場，Figure 2 描述 AC 訊號 [2]，分別感應到生物體及傳輸線路  $Z_e$ ， $Z_{ref}$  及  $Z_g$  上，當傳輸線的長度較長時，每一條線相對於 Power Line 所產生電磁場的關係並不一致 [3]，當  $Z_e$  與  $Z_{ref}$  感應到的 Power Line AC 感應電動勢不同時，則在生醫訊號放大器的輸入端創造出 Power Line AC 差模訊號，混入 EEG 訊號中。由於 EEG 訊號相當微弱，EEG 訊號在傳輸過程中，遭受污染，雖然生醫訊號放大器具備相當高的共模拒斥比(CMRR) [1]，但干擾訊號是差模訊號，因而無法排除，降低 EEG 的訊噪比(SNR)。

Figure 1 和 Figure 2 描述出干擾的途徑經由生物體與電力系統之間的電容效應以及導線的電感效應。當前相當多的研究探討使用法拉第籠及隔離線來隔離外來的雜訊 [1]，但在實際應用上，確有許多問題，包含為了觀察老鼠動作無法將法拉第籠完全密封 [1]及多通道隔離及傳輸問題[4] [5] [6]，討論則較為少見。亦有許多研究利用半導體技術，設計 2D 矩陣微電極，低噪音的 COMS [7]生醫訊號放大器，以及使用硬體或軟體的方式，將雜訊濾除，但這些方法，前者價格昂貴不易取得，取不具修改的彈性，後者因干擾訊號的頻率替接近 EEG 的訊號頻率，使用濾波器濾掉 Power Line AC 干擾，同樣的對 EEG 的訊號產生損傷，並且干擾訊號總是在第一級生醫訊號放大時就已經嚴重混入，因此欲提高 SNR 是有限的。

本研究著力於提高量測生物訊號的 SNR，預防雜訊混入為設計考量，以(1)隔離外部雜訊，(2)最短雜訊感應電動勢路徑和(3)系統內部雜訊控制等三項為設計原則。當系統符合這三項原則時，SNR 自然受到控制。

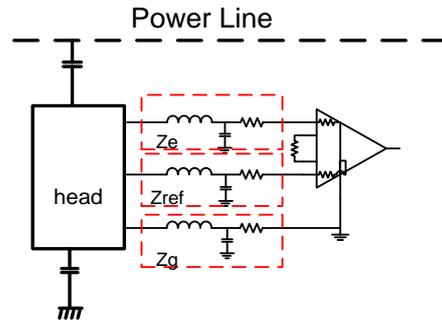


Figure 1 侵入式生醫訊號放大器電路模型。Power Line 為一般 AC 電力系統，生物體以電容性耦合 AC 電源干擾。EEG 訊號經由傳輸線至生醫訊號放大器，傳輸線為導線， $Z_e$  及  $Z_{ref}$  為 EEG 訊號及訊號參考點的線路阻抗， $Z_g$  為地線的阻抗。

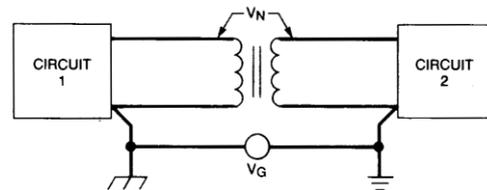


Figure 2 Power Line AC 訊號干擾模型電路。CIRCUIT 1 為 Power Line 上的 AC 電力迴路，由於應用設備消耗，使得在空間中被 AC 電力系統的近場電磁場涵蓋。CIRCUIT 2 為暴露在 AC 電力系統的電磁場中的設備，包含生醫訊號放大器電路等相關儀器。在每一個暴露的迴路，各自產生  $V_{in}$  訊號。 $V_G$  為接地迴路產生的干擾。

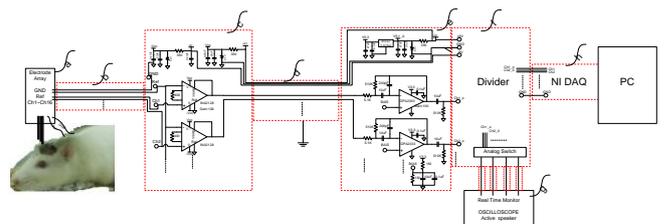


Figure 3 系統架構圖。a 為 EEG 微電極模組；b 為 EEG 訊號傳輸線，長度約 1.6 公尺，包含 GNG， $V_{ref}$  及 EEG 訊號線；c 為第一級生醫訊號放大器，為 2 個 8 通道的放大器模組；d 為第二傳輸線；e 為第二級生醫訊號放大器；f 為訊號分配器；g 為示波器。

## 2、材料與方法

### 2.1設計重點

本研究著力於提高量測生物訊號的訊噪比，在電極延伸線的部分，是系統最重要的區域，由於 EEG 訊號的

電壓相當低，利用法拉第籠，隔離大鼠與干擾訊號之間的電容性連結，符合(1)隔離外部雜訊的要求，Figure 1、Figure 2及 Figure 4 描述，金屬傳輸線，具備電感，電容及電阻特性，利用法拉第籠，隔離大鼠時，法拉第籠同樣的會產生感應電動勢，且感應的量，比老鼠大的多，因此Figure 4描述，利用接地(GND)方式創造(2)最短雜訊感應電動勢路徑並且必須避免 Figure 5 所描述接地迴路問題，法拉第籠所連接的地必須是電源供應器的GND位置，且連接線的L及R值必須很小，方能使符合(2)最短雜訊感應電動勢路徑的效果，線徑必需較大。

Figure 4，描述遮蔽式雙絞線結構，Figure 3 -b位置，因採用單一Vref電極方法降低導線數量，訊號傳輸時，並非使用雙絞線的方式，來抵銷傳輸過程的共模訊號，傳輸線同樣的符合(1)與(2)的規則，但如Figure 4所描述遮蔽網產生的 $E_n$ 感應電動勢，必須使用獨立的接地線來完成，不可與訊號線內的GND接在一起，如Figure 1 所描述，傳輸線上的GND相同的有 $Z_g$ 阻抗存在，當有雜訊電流 $i_{en}$ 流經時，將產生Figure 5所描述的GROUND LOOP訊號干擾，必須採取獨立放電路徑。

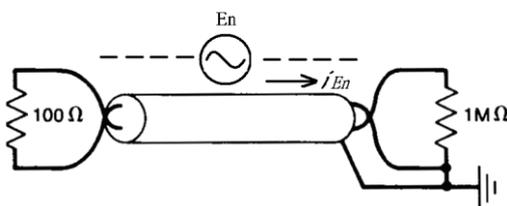


Figure 4 遮蔽式雙絞線傳輸結構，左邊阻抗較低，模擬成腦內阻抗，右邊阻抗較高，模擬成生醫訊號的輸入阻抗，使用金屬隔離網將訊號與外部干擾隔離。外部干擾訊號，在遮蔽線上產生感應電動勢，感應電勢往GND流動，產生 $i_{En}$ 。

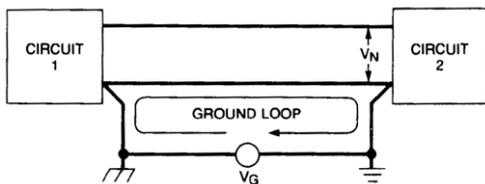


Figure 5 兩電路之間，因接地迴路間電位不同，產生接地干擾訊號。

由於Figure 3-c 第一級生醫訊號放大器及Figure

3-e 第二級生醫訊號放大器，設計必須符合三項設計原則。相同於訊號傳輸線一樣，採取隔離方式及獨立放電路徑方式，符合(1)及(2)要求，另外在電源部分，系統電源輸入 $\pm 9V$ 電源，由於電源供應器，可能產生波動，因此電源線採用雙絞線方式，將差模干擾轉換成共模干擾，抵銷電源電流的差模干擾，並且在放大器模組中，建立模組所需的電源電壓，避免電源傳輸時，的不穩定電壓，使放大器不穩定，並且在放大器模組上，創造出交流訊號的接地，使放大器放大訊號時，可順利的by pass干擾訊號，使訊號 GND穩定，得到正確的訊號，達到(3) 系統內部雜訊控制的要求。

## 2.2系統架構

為了取得微小訊號本研究設計一套16通道放大器系統，系統總增益為8000倍，系統架構圖如Figure 3 所示，首先使用儀表放大器作為前置放大，再藉由後段放大器與主動帶通濾波器來再次放大與雜訊濾除，最後利用訊號分配器將EEG訊號分配給NI DAQ (NI6225) 輸入電腦記錄保存，並利用切換開關將予觀測的訊號通道切至g示波器觀察。為了取得高訊雜比微小神經元訊號，系統必須具備足夠的共模具斥比、較低的偏移電壓、足夠的電壓增益與最低的雜訊干擾，而其中前置放大器是最關鍵的，選用TI INA2128將可滿足系統需求，INA2128具有高的共模具斥比(>120dB)、低的抵補電壓(<50 $\mu V$ )與低的輸入偏壓電流(<50nA)，小信號藉由INA2128放大100倍後輸入第二階段放大器，使用OPA2333再進一步放大80倍並且利用主動帶通濾波器取出1Hz~8kHz的神經元訊號，藉此取得足夠的電壓單位與優異的訊號品質。



Figure 6 SD 大鼠，紅色圈內為量測電極。

### 2.3 資料取得

動物實驗遵循國防醫學院(National Defense Medical Center)動物中心(Laboratory Animal Center)動物實驗規範，並取得實驗動物大鼠的動物實驗資格。使用 SD 大鼠做為實驗動物，如 Figure 4.3 整個手術過程，首先量測 SD Rat 的體重，再以 Isoflurane 氣體麻醉劑使 SD Rat 輕度昏迷，減少 SD Rat 在注射麻醉劑時產生的緊張狀況，依據體重每 100g/1ml 稀釋後的 Choral Hydrate 麻醉劑以腹腔注射，麻醉劑濃度為 40mg/ml，當 SD Rat 體重高於 500g 時，需分 2 次注射，第一劑注射最高 4.5ml(180mg)，第二劑補足剩餘的劑量，第一劑與第二劑間隔 5 分鐘。

注射麻醉劑之後，將 SD Rat 設置於立體定位器上後，利用手術器具測試 Rat 的痛覺，大約 15 分鐘可開始進行手術，清理頭皮組織。清理頭皮組織完成後，以生理食鹽水清理傷口與止血。手術後使頭蓋骨乾燥，並利用鉛筆標記欲鑽孔的位置，共有兩處：一是以 Bregma 為原點在 X:2.5mm, Y:-1.5mm 處，shown in Figure 4.4，量測孔徑範圍約為 3mm，另一則 X:2.5mm, Y:-10.5mm 處量測區孔徑約為 1mm。另外，於大鼠腦殼上會鑽孔並鎖上四個螺絲，shown in Figure 4.5(f)，其中兩個為固定樁增加牙粉施力面積，另外兩顆為備用參考點(Ref)與系統接地(GND)。鑽孔進行中，以顯微鏡同步觀察鑽孔狀況，避免過渡鑽孔產生傷害，並使用生理食鹽水來降低鑽孔所產生的熱及清洗頭骨碎屑。

為了使實驗可以順利進行，微電極陣列的製作歷經改良過數個版本，最後版本將微電極線焊接至電極轉接板，電極轉接板共分成 4 個區域分別為 G1, G2 區，各 10 蕊線，個別可對應至第一級生醫訊號放大器，G3 區，埋入式 Vref，一共 4 蕊線及遮蔽接地線，如 Figure 7 所示。

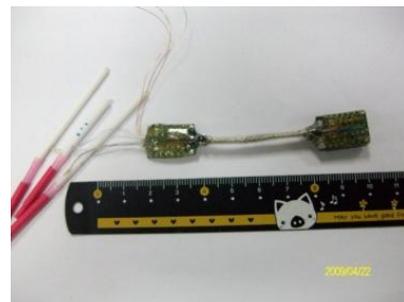
鑽孔完成後，並以生理食鹽水清洗後擦乾，此時頭蓋骨必須乾燥，鎖上 Vref、GND、導線及螺絲，並確實檢查頭蓋骨使否乾燥，如果被血液污染，需清洗乾淨，使其乾淨乾燥，利用牙粉進行第一次封裝，包含乾的頭蓋骨與螺絲，需注意封裝量不多，主要避免植入電極時頭蓋骨潮濕及螺絲脫落。利用立體定位儀，植入電極，完成後再以牙粉固定。電極植入完成後，將電極轉接板及裸露的電極線一併使用牙粉固定

及封裝。封裝完成即手術完成，手術時間最在一小時完成，超過一小時追加 1ml 麻醉劑維持 Ret 於麻醉狀態，術時間最長 2 小時，以避免大鼠過渡麻醉死亡。

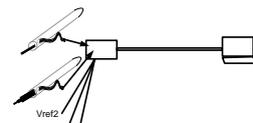
手術完成後，自最後一劑麻醉的時間大約 1~2 小時內清醒肢體可動，大約 3 小時，可正常活動。並可開始第一次紀錄，時間大約 30 分鐘。

訊號測量期間以手術完成後時間 2 周左右，進行多次紀錄。每次紀錄時間 2 小時，由於記錄次數多，且時間長，系統設計以這方面考慮，電極模組延伸 40mm 及降低傳輸線重量，來降低大鼠頭部電極與紀錄系統連接時的痛苦，並在連接系統時，可大量減少使用麻醉劑。系統利用延伸電極板將連接處移至手術區後 4cm 處，減輕大鼠痛苦，如 Figure 6 所示。

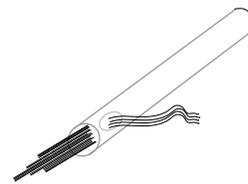
術後可將系統連接至大鼠腦部並使用本實驗利用 LabView8.2 開發的訊號擷取與記錄程式紀錄大鼠腦部訊號，量測訊號時，讓 SD 大鼠在法拉第籠內自由活動並利用 WEB CAM 視訊記錄其動作。



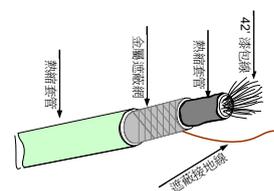
(a) 微電極模組實體照片



(b) 微電極模組示意圖



(c) 微電極陣列示意圖



(d) 延伸線結構示意圖

Figure 7 微電極模組

### 3、結果

由於神經元訊號十分微小，因此系統必須具備有放大微小訊號的能力，本實驗利用訊號產生器提供一個 80mV 的訊號輸入衰減電路(Gain = -80dB)後再輸入系統，也就是輸入 0.8uV 到放大器系統。其輸出訊號振幅約為 162mV 並且 SNR 約等於 4，如 Figure 8 所示。

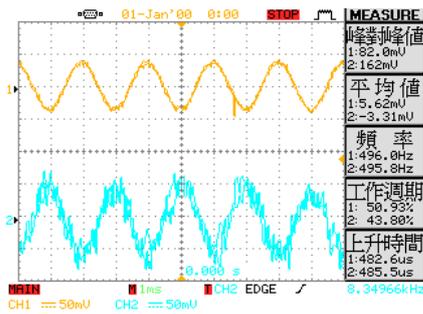


Figure 8 模擬小訊號輸入。黃色波形為輸入波形(未經衰減電路  $V_{p-p} = 80mV$ )，藍色波形為輸出波形( $V_{o p-p} = 162mV$ )。

Figure 9 為使用三層電極所擷取的 SD 大鼠腦波，當老鼠有反應時，16 根電極線都可以正常的擷取到訊號，不同深度的電極所擷取的訊號也有所不同，如 Figure 10 所示，當深度不同時，其訊號的振幅、形式、成分... 等皆有不同，Figure 10 (b)、(c)、(d) 表示放大 Figure 10 (a) 細部時間的訊號，圖中顯示即使訊號準位只有約  $2\mu V$ ，其 SNR 仍就大於 4，當訊號強度超過  $187.5\mu V$  便會發生失真的現象，如 Figure 11 所示。Figure 12 表示量測訊號的頻譜，其顯示範圍為 0~100Hz，從圖中可以得知雜訊(60Hz)的成分不多，也就是說系統隔離雜訊的能力有很好的改進。

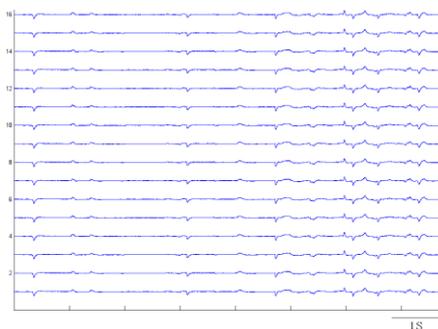


Figure 9 16 通道訊號，使用 3 層電極埋入 SD 大鼠腦內，由下至上依序為 1~16 通道各自量測到的訊號，其

中 1~8 通道的電極深度為 2mm、9~12 通道為 4mm、13~16 通道為 6mm

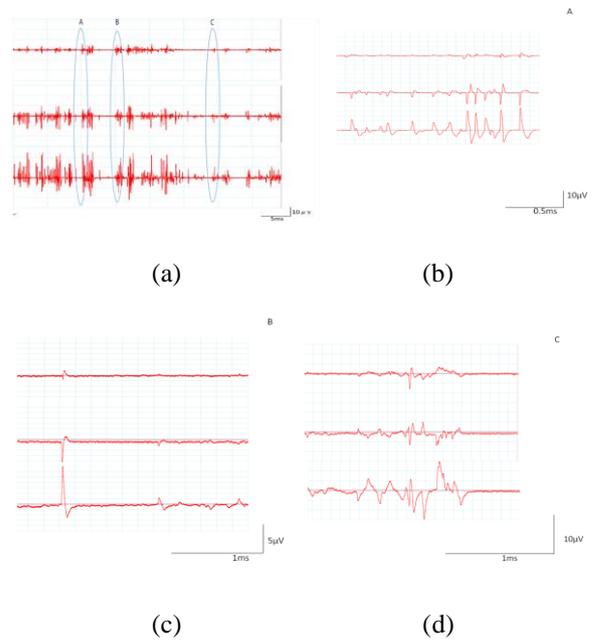


Figure 10 三層訊號，(a)圖為正常時間刻度，(b)、(c)、(d)圖為(a)圖藍色圈內放大的訊號，(a) 圖由上至下量測的深度分別為 2mm、4mm、6mm

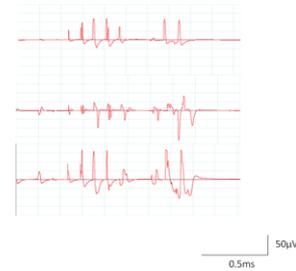


Figure 11 三層訊號，由上至下量測的深度分別為 2mm、4mm、6mm

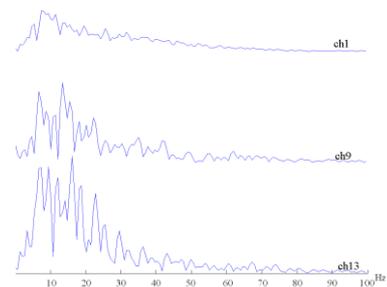


Figure 12 Figure9(a) 頻譜

本研究著重於藉由排除雜訊影響以取得高訊雜比的微小訊號，其中如何降低 60Hz 雜訊的影響是很重要的 [1]，因此，我們著重於觀察 60Hz 與訊號的比例，SNR 的計算方式如下：

$$\text{SNR(dB)} = 20 \log_{10} \left( \frac{\max(A(1:100))}{A(60\text{Hz})} \right)$$

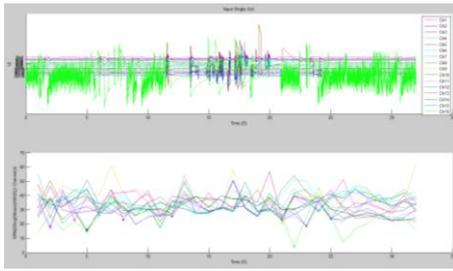


Figure 13 SNR 與原始訊號對照圖。上圖為原始訊號，下圖為該訊號之 SNR 變化

#### 4、結論與討論

本研究應用 EMI, Lumped elements and Electromagnetic induction etc. 的原理，確定干擾的途徑，來自於電磁輻射及電流所產生的電磁場。在硬體設計時，利用遮蔽可降低外部的電磁場干擾及電磁輻射干擾。正確的接地方法，控制干擾電流及系統工作電流，降低電流所產生的電磁場，耦合至訊號線。利用雙絞線的原理，降低自身電流所產生的電磁場，並且可降低外部電磁場的干擾。應用於老鼠皮質 EEG 訊號測量時，能夠測量到數  $\mu\text{V}$  以上的訊號。在  $10\mu\text{V}$  以上的仍然具備 20dB 的 SNR，符合系統定義的目標。

EMI 控制得當時，電極訊號得延伸 1.6 公尺 [1]，因此，前級生醫訊號放大器，不需要放置於老鼠頭上，可降低數十克的負擔提高老鼠自由活動能力。生醫訊號放大器頻寬 1.5Hz~10kHz，系統的增益接近 8000，可量測訊號準位介於  $10\mu\text{V}$ ~ $420\mu\text{V}$  之間為量測範圍，自量測的訊號，許多的訊號振幅介於  $5\mu\text{V}$ ~ $60\mu\text{V}$  之間。但是，當大鼠運動時，量測到的訊號振幅大於  $420\mu\text{V}$ ，已經超出生醫放大器的工作區，使輸出信號飽。在 SD Rat 不想動也不想睡時，從 M1 區，幾乎看不到任何訊號，此時通道的訊號強度約只有  $1\sim 2\mu\text{V}$  之間，雜訊準位相當低。

EEG 訊號從訊號的大小與特徵看來，侵入式微電極的各個通道，都能正確的收集到 EEG 訊號。由於系統設計時，規格定義，訊號振幅為  $10\mu\text{V}$ ~ $300\mu\text{V}$ ，當微電極附近與  $V_{\text{ref}}$  電極的電動勢的電壓差過大時，會使放大器輸出超過工作範圍。

本研究，應用於侵入式 EEG 測系統，使沒訊號輸入時，輸出雜訊準位在  $1\sim 2\mu\text{V}$  之間，SNR 提高，解

決干擾問題。但在實驗過程中發現，當電極傳輸線與老鼠頭上的電極模組結合後，由於線的重量與繞曲問題，老鼠行為明顯的還是受到干預。實驗中發現，當微電極模組中的 GND 失效時，EEG 訊號容易混入 EMG 訊號。當老鼠太接近法拉第籠門口時，容易將 60Hz 耦合至訊號中。

本研究，應用 EMI，集總原件及電磁感應等相關的原理，不但使得所擷取的 EEG 訊號 SNR 提高。同樣的可應用本研究的方法，應用於單神經元動作電位量測系統、腦神經刺激量測系統等等，相關的生物電位量測。獲取穩定的 EEG 訊號，可應用於改善 EEG 訊號的分析系統。

#### 參考文獻

- [1] Fu-Zen Shaw, Chen-Tung Yen, Ruei-Feng Chen, "A simple and effective process for noise reduction of multichannel cortical field potential recordings in freely moving rats," *Neuroscience Methods*, Vol. 124, pp. 167-174, 2003.
- [2] Henry W. Ott, *Noise Reduction Techniques in Electronic Systems*, 2nd ed., John Wiley & Sons, pp. 448, 1988.
- [3] Mark I. Montrose, *EMC and the Printed Circuit Board: Design, Theory, and Layout Made Simple*, Wiley-IEEE Press, pp. 344, September 1998.
- [4] Gopathy Purushothaman, Benjamin B. Scott, David C. Bradley, "An acute method for multielectrode recording from the interior of sulci and other deep brain areas," *Neuroscience Methods*, Vol. 153, pp. 86-94, 2006.
- [5] Shaw F-Z, Chen R-F, "Tsao H-W, Yen C-T. A multichannel system for recording and analysis of cortical field potentials in freely moving rats," *Neuroscience Methods*, Vol. 88, pp. 33-43, 1999.
- [6] Fu-Zen Shaw, Ruei-Feng Chen, Hen-Wai Tsao, Chen-Tung Yen, "Comparison of touch- and laser heat-evoked cortical field potentials in conscious rats," *Brain Research*, Vol. 824, pp. 183-196, 1999.

- [7] Mollazadeh, M.; Murari, K.; Cauwenberghs, G.; Thakor, N., "Micropower CMOS Integrated Low-Noise Amplification, Filtering, and Digitization of Multimodal Neuropotentials," *Biomedical Circuits and Systems*, Vol. 3, Issue 1, pp. 1-10, Feb. 2009.