

局灶性脑缺血损伤无创检测中 EEG 近似熵研究

吴浩江, 孔金生, 郑崇勋, 张继武, 张辉

(西安交通大学生命科学与技术学院生物医学工程研究所, 陕西 西安 710049)

摘要: 局灶性脑缺血的早期无创诊断在临床实际中有着非常重要的意义。采用 SD(Sparague-Dawley)大鼠建立了局灶性脑缺血的动物实验模型,记录了缺血前后缺血区域和正常区域的脑电信号 EEG。由于近似熵复杂度算法所需时间序列长度较短,大大减少了脑电信号非平稳所带来的困难,且无需粗粒化,采用近似熵对局灶性缺血动物实验模型的脑电信号的复杂度进行了分析。结果发现缺血前后缺血与非缺血区域的近似熵均有着易于区分的特征,因此 EEG 信号的近似熵分析可以用于对局灶性缺血的脑损伤程度进行诊断,并区分损伤区域和非损伤区域,有望在临床中加以应用。

关键词: 局灶性缺血; 脑损伤; 脑电图; 复杂度; 近似熵

中图分类号: Q811.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-6737(2002)03-0370-05

人口老龄化是现代社会发展的一个重要问题,世界许多国家包括我国的一些大城市已进入老龄化社会。而脑血管病是目前老年人死亡和致残的主要原因,其早期诊断是及时正确治疗、改善预后、减少病残和死亡的关键。缺血型脑血管疾病一直是神经科学领域研究的热点,而局灶性缺血脑损伤的早期无创定位技术,则更是一个临床意义极大却尚未解决的问题。

脑电信号比起目前一些诊断技术(如:脑脊液抽取及脑切片均有创伤; CT 和 MRI 等影像诊断技术虽无创伤,却无法进行未形成确切病灶前的功能检测,其影像显示晚于脑电信号出现异常)具有早期诊断和无创伤的优点^[1,2],在脑血管疾病的诊断中,有着不可替代的重要作用。当然脑电信号在实际缺血脑损伤的临床应用中也存在不少缺点,比如主要靠医生目测进行诊断,人为因素影响很大且工作烦冗,这些都限制了脑电信号在缺血脑损伤诊断中的应用,因此需要找到稳定的定量指标,为临床提供有力的工具。

由于大脑是一个非线性系统,因此从 80 年代初混沌动力学这种非线性分析方法兴起以来,人们便尝试用分维数、Lyapunov 指数等非线性的指标来分析脑电活动,但是计算上述指标需要足够长的时间序列,而大脑活动是极度非平稳的,仅从上述指标很难判断脑电信号到底是处于混沌态还是噪声,因此人们^[3-5]尝试采用复杂性测度来对脑电信号进行分析。Zhang Ji-wu^[6]尝试了 Lempel & Ziv 所实现的

有关 Kolmogorov 复杂度(KC)的算法对局灶性缺血的脑电信号进行了分析,但是 KC 需要对序列进行粗粒化预处理,即通过对序列取均值再把序列中每个值与之比较,大于均值的取 1,小于均值的取 0。然后看有多少种 0、1 符号的排列,这种粗粒化过程本身有可能丢失许多有意义的细节;而 Pincus^[5]提出的近似熵复杂度算法却无需对时间序列进行粗粒化,且所需的时间序列长度较短,有鉴于此,本文针对 SD 大鼠局灶性缺血脑损伤实验模型,对采集所得的 EEG 信号采用近似熵来分析 EEG 信号复杂性的变化,进而来判断脑缺血损伤的程度和区域。分析结果表明,在发生局灶性脑缺血损伤的早期,缺血区域与非缺血区域的 EEG 信号的近似熵即具有容易区分的特征,可以清楚的区分缺血区域和非缺血区域,并可反映出损伤程度。

1 动物实验模型及数据采集

1.1 SD 大鼠局灶性缺血脑损伤动物实验模型的建立

选用由第四军医大学实验动物中心提供的 SD

收稿日期: 2001-10-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(39970204)

作者简介: 吴浩江, 1974 年生, 副教授, 博士, 电话: (029)2668664,

E-mail: haojiang_wu@hotmail.com.

通讯作者: 郑崇勋

(Sparague-Dawley) 大鼠 10 只, 雌雄不拘, 体重 250 ± 20 g。用 2% 的戊巴比妥钠麻醉剂, 腹腔注射 (0.8 ml/250 g)。行气管切开术并插管以维持自然呼吸。分离左颈总动脉约 0.8 cm, 于近心端处结扎, 切开动脉顺行插管, 用于灌注生理盐水, 调整灌注压, 以造成大脑局灶性缺血, 同时可阻止侧支循环供血。灌流量调至 8–9 滴/min。缺血时间为 30 min。

以往以结扎、梗塞、颅内加压灌注等方法建立的局灶性缺血实验模型产生的都是重度缺血, 而且由于循环不畅, 代谢产物无法带走。本文提出的模型特点是利用生理盐水灌注阻止侧支循环供血, 并将代谢产物带走, 排除代谢产物的影响, 可造成较轻度的大脑局灶性缺血, 以研究单纯缺血对脑功能的影响。

1.2 EEG 数据采集

在 SD 大鼠脑 C3、C4 位置取大脑皮层电位, 参考电极置于鼻子, 地电极置于舌头, 极间阻抗小于 5 k Ω 。测试环境温度 $26 \pm 3^\circ\text{C}$ 。

用美国产 CADWELL 32 生理电位记录仪在缺血前、缺血即刻、缺血 15 min 和 30 min 四个阶段分别记录 SD 大鼠的 EEG 信号, 采样频率 200 Hz, 滤波器通带为 0.73–70 Hz, 使用 50 Hz 陷波滤波器, 灵敏度为 10 μV 。

2 近似熵的算法与优点

近似熵是用一个非负数来表示一个系统的复杂性, 近似熵越大, 说明系统越趋近于随机状态, 包含频率成分越丰富, 系统越复杂, 而近似熵越低则信号越趋于周期性, 信号包含的频谱越窄。

2.1 近似熵的算法

对于给定的 N 点时间序列 $\{x(i)\}$, 其近似熵通过以下步骤计算得到 (其中 m 是预先选定的模式维数, r 是预先选定的相似容限)

(1) 将序列 $\{x(i)\}$ 按照顺序组成 m 维矢量 $X(i)$, 记作

$$X(i)=[x(i), x(i+1), \dots, x(i+m-1)],$$

$$i=1, 2, \dots, N-m+1 \quad (1)$$

(2) 对每一个 i 值计算矢量 $X(i)$ 和其余矢量 $X(j)$ 之间的距离

$$d[X(i), X(j)]=\max_{k=0-m-1} |x(i+k)-x(j+k)| \quad (2)$$

(3) 给定阈值 $r(r>0)$, 对每一个 i 值统计 $d[X(i), X(j)] < r$ ($j=1, 2, \dots, N-m+1$) 的数目 $N_r^m(i)$, 然后得到此数目

与总的矢量个数 $N-m+1$ 的比值, 记作 $C_r^m(i)$ 即

$$C_r^m(i)=N_r^m(i)/(N-m+1) \quad (3)$$

(4) 对每个 $C_r^m(i)$ 取对数, 然后再对所有 i 求平均值, 记作 $\Phi^m(r)$, 即

$$\Phi^m(r)=\frac{1}{N-m+1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_r^m(i) \quad (4)$$

(5) 将维数增加到 $m+1$, 重复上述的步骤(1)–(4), 求得 $C_r^{m+1}(i)$ 和 $\Phi^{m+1}(r)$

(6) 从理论上讲, 近似熵 $ApEn$ 定义为

$$ApEn(m, r)=\lim_{N \rightarrow \infty} [\Phi^m(r)-\Phi^{m+1}(r)] \quad (5)$$

但是在实际应用时, 数据的点数 N 是一个有限值, 因此当信号的数据长度为 N 时, 按照上述步骤所得到的是 $ApEn$ 的估计, 可以记作

$$ApEn(m, r, N)=\Phi^m(r)-\Phi^{m+1}(r) \quad (6)$$

根据 Pincus^[5] 的研究结果: 取 $m=2$, $r=(0.1-0.25)SD_x$, (其中 SD_x 表示信号的标准差), 所得到的近似熵有较为合理的特性。本文中取 $m=2$ 。

2.2 近似熵的优点

(1) 所需数据长度较短, 约 100–5000 数据即可得出稳定近似熵值;

(2) 有着较强的抗噪声和抗干扰能力, 尤其是对偶尔产生的瞬态强干扰具有良好的屏蔽作用。偶尔产生的较强的干扰势必造成距离大于给定的相似容限距离 r , 因此在距离检测时将被忽略;

(3) 可以用于检测确定性成分和随机性成分组成的混合信号 (而大多数生理信号既具有确定性成分, 又具有随机性成分);

(4) 不需对时间序列进行粗粒化。

可见近似熵分析很适合于生理信号的分析。

3 局灶性脑缺血 EEG 信号的近似熵分析

EEG 信号是大脑皮层大量神经元细胞电活动的结果, 那么当大脑局灶性缺血时, 初期的应激兴奋反应, 以及由于缺血性损伤导致的神经元细胞的凋亡, 都将会引起 EEG 信号发生变化, 从而使得 EEG 信号所含的信息发生变化。鉴于前述的近似熵复杂度分析的优点, 我们采用近似熵复杂度来分析 SD 大鼠局灶性缺血脑损伤模型的 EEG 信号中所含

信息的变化情况。

在对所有 EEG 信号进行近似熵分析之前, 任取几组信号来进行近似熵的稳定性的检验, 对每组数据, 取 $r=0.18-0.25$ 倍的标准差计算其近似熵, 结果见表 1。信号 1、2 在不同 r 值下的近似熵统计分别为 1.04383 ± 0.08066 、 1.79635 ± 0.11637 , 相对

Table 1 The stability test of $ApEn$ at different value of r

	$0.18SD_x$	$0.19SD_x$	$0.2SD_x$	$0.21SD_x$	$0.22SD_x$	$0.23SD_x$	$0.24SD_x$	$0.25SD_x$
$ApEn$ of Signal 1	1.85920	1.85920	1.85920	1.85920	1.85920	1.85920	1.60782	1.60782
$ApEn$ of Signal 2	1.32824	1.11929	1.11929	1.11929	0.96838	0.96838	0.96838	0.96838

分别取大鼠缺血前、缺血即刻、缺血后 15 min、缺血后 30 min 四个时刻左脑和右脑的 EEG 进行分析。时间窗为 1000 点, 典型结果如表 2 所示。

从表 2 中我们可以看出, 缺血前(正常状态)左右脑的 EEG 信号的近似熵值几乎相同, 左脑 EEG 信号的近似熵值为 0.9684, 右脑为 0.9057, 两侧的近似熵值相差为 0.0627, 缺血开始即刻, 大脑两侧的 EEG 的近似熵都急剧升高, 左脑(缺血区域)的近似熵值为 1.4778, 右脑(正常区域)的 EEG 的

误差分别为 7.73% 和 6.48%。

由表 1 可以看出, 近似熵是一个比较稳定的指标, 对于不同的 r 值下的近似熵进行统计分析, 标准差和相对误差都很小, 因此可以认为近似熵在 $r=0.18-0.25SD_x$ 范围内是较为稳定的一个参数。在以下的分析中, 我们取 $r=0.25SD_x$ 。

似熵为 1.6078, 两侧 EEG 信号的近似熵相差为 0.13, 缺血 15 min 时, 左脑(缺血区域)的 EEG 信号的近似熵急剧下降为 0.9472, 右脑(正常区域)的 EEG 信号的近似熵急剧下降为 1.3354, 缺血区域和正常区域之间继续保持明显的差别, 两侧的 EEG 信号的近似熵相差为 0.3882, 缺血 30 min 时, 左脑(缺血区域)EEG 的近似熵为 0.8913, 右脑(正常区域)的 EEG 的近似熵为 1.1357, 两侧 EEG 的近似熵相差为 0.2444。

Table 2 The $ApEn$ of EEG signals of SD rat at different ischemia moment

	Before ischemia	Ischemia 0 min	Ischemia 15 min	Ischemia 30 min
Left cerebral $ApEn$	0.9684 ± 0.0754	1.4778 ± 0.1025	0.9472 ± 0.1003	0.8913 ± 0.0939
Right cerebral $ApEn$	0.9057 ± 0.0532	1.6078 ± 0.1132	1.3354 ± 0.0943	1.1357 ± 0.0785

4 分析与讨论

从上述的分析结果可以看出, 正常状态下左右脑的 EEG 信号的近似熵基本相同, 当左脑开始缺血后, 左右脑的 EEG 信号的近似熵(复杂性)发生了明显的变化。

其中引起右脑的 EEG 信号的近似熵(复杂性)变化的因素主要有以下几方面: (1)当左脑开始缺血即刻, 由于机体对损伤的应激性反应, 大脑发生急剧兴奋, 神经元细胞的电活动短暂加剧, 处于一种无序放电状态, 因而表现为右脑的 EEG 信号的近似熵(复杂性)升高; (2)缺血后的一段时间内, 机体对损伤刺激已经明显适应, 神经元细胞放电逐渐有序, 因而使得右脑 EEG 信号的近似熵(复杂性)明显减小, 在缺血 30 min 时, 右侧大脑 EEG 信号的近似熵(复杂性)降到与缺血前基本相当的水平。

而引起左脑 EEG 信号近似熵(复杂性)变化的

原因主要有以下几点: 因素(1)和因素(2)同右脑的(1)和(2), 这两个相同的因素使两侧大脑的 EEG 信号的近似熵(复杂性)有一致的变化趋势; (3)由于左脑(缺血区域)出现缺血, 其脑细胞放电活动受到抑制, 以致使左侧大脑的 EEG 信号的近似熵(复杂性)低于右侧大脑, 这表现为在缺血即刻时, 左侧大脑的神经元细胞的电活动的加剧程度没有右侧大脑神经元细胞的电活动剧烈, 因而其近似熵的增长幅度明显低于右侧大脑(非缺血区域)的增长幅度; 当缺血 15 min 时, 左侧大脑由于缺血, 大部分神经元细胞电活动受到抑制, 甚至可能有部分细胞凋亡, 使得其 EEG 信号的近似熵(复杂性)减小程度较大; 当缺血 30 min 时, 其近似熵(复杂性)已经低于其缺血前的正常值。

总的来说, 从表 2 可以看出: (1)局灶性缺血发生后, 缺血区域与正常区域 EEG 信号的近似熵(复杂性)之差明显增大; (2)缺血区域 EEG 信号的近似熵(复杂性)低于正常区域; (3)当缺血区域发生损伤时, 其 EEG 信号的近似熵(复杂性)降低于

正常值。

另外,在我们的实验中,缺血 30 min 后,将大鼠猝死,对大脑进行生理切片,用 HE (Hematoxylin and eosin staining)对切片进行染色。制好片后在光学显微镜下观察左侧大脑区域内神经细胞的缺血变化(如图 1),以确定缺血损伤程度和

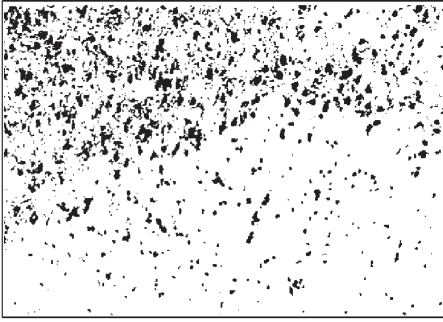


Fig.1 Hematoxylin and eosin (HE) staining neurons of SD rat's left brain showing ischemia injury

区域。可以看出,脑缺血 30 min 时,SD 大鼠左侧大脑皮层神经细胞呈轻度缺血改变,神经元的形态完整,部分细胞核固缩染深,表明 SD 大鼠左侧大脑发生轻度损伤。除此之外,缺血 30 min 大鼠的非缺血侧脑组织中未发现 HSP70 免疫反应阳性细胞,说明正常的脑组织中 HSP70 含量极微或不表达。而在缺血侧脑组织中可见 HSP70 免疫反应阳性细胞,主要分布在大脑皮层外侧呈散在的斑点状分布(如图 2 中的 A 和 B)。在图 2A 中,可以清楚

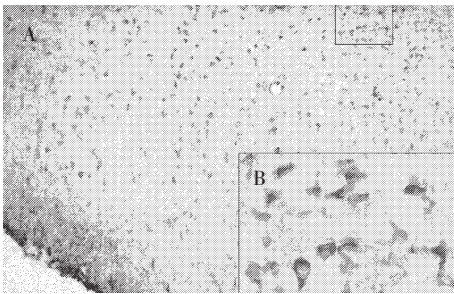


Fig.2 Location of HSP70 protein of ischemic SD rat's left brain showing injury. B is the amplified image of insert square of A

地看到部分神经元固缩和死亡(方框所示),其 HSP70 表达显示为深色。图 2B 为方框部分中的放大,可以更清楚地看到死亡神经元的 HSP70 表达。因此 HE 染色分析和热休克蛋白 (Heat shock protein-HSP)的结果都证实了大鼠的左大脑发生了轻度损伤,与本文分析得出的损伤区域和损伤程度一致。

由此可以得到这样的结论: EEG 信号的近似熵分析在局灶性缺血脑损伤中对损伤程度的诊断和损伤区域的定位是有效的,有望成为诊断局灶性缺血脑损伤的一个临床指征。当然在人身上使用此技术还需要大量的临床研究来进一步确定。

参考文献:

- [1] Zhang JW, Zheng CX, Xie A. Bispectrum analysis of focal ischemic cerebral EEG signal using third-order recursion method [J]. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, 2000,47(3):352-359.
- [2] Zhang JW, Liu JR, Zheng CX, et al. Noninvasive early detection of focal cerebral ischemia [J]. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 2000,19(6):74-81.
- [3] Tong Q, Kong J, Xu J. A note on analysis schizophrenic EEG with complexity measure[J]. *Chaos, Solitons & Fractals*, 1996,7:371-375.
- [4] Xu J, Liu Z, Liu R, et al. Information transmission in human cerebral cortex[J]. *Physica D*, 1997,106:363-374.
- [5] Rezek IA, Roberts SJ. Stochastic complexity measures for physiological signal analysis [J]. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, 1998,45(9):1186-1191.
- [6] Zhang JW, Zheng CX, Jiang DZ. Complexity measurement study of focal cerebral ischemic EEG signal [J]. *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering In Medicine and Biology Society*, 1998,20(4):2027-2029.

APPROXIMATE ENTROPY ANALYSIS IN THE STUDY OF NONINVASIVELY DETECTING FOCAL ISCHEMIC CEREBRAL INJURY

WU Hao-jiang, KONG Jin-sheng, ZHENG Chong-xun, ZHANG Ji-wu, ZHANG Hui
*(Institute of Biomedical Engineering, School of Life Sciences and Techniques,
Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)*

Abstract: The early noninvasively detection of focal ischemia cerebral injury is significant for the clinic. An experimental model of focal ischemia cerebral injury for SD(Sparague-Dawley) rat is presented. EEG signals of ischemic region and normal region are recorded during the ischemia. The approximate entropy (ApEn) analysis of EEG signal of focal ischemia cerebral injury is studied. As the algorithm of ApEn can be used for short time series so that some difficulties owing to the signal nonstationarity could be overcome. In addition, no coarse graining preprocessing is needed. Results show that the ApEn of EEG can be clearly distinguished. Therefore the ApEn analysis of EEG signal can be used to detect both the extent and location of focal ischemic cerebral injury.

Key Words: Focal ischemia; Cerebral injury; EEG; Complexity; Approximate entropy