

近似熵和互近似熵脑电非线性分析 在意识障碍评价中的应用*

吴东宇¹ 彭享胜² 刘霖¹ 袁英¹ 李广庆¹ 蔡剡³ 王茂斌¹

摘要 目的:利用近似熵和互近似熵脑电非线性分析方法评价意识障碍程度,研究其非线性动力学特性的变化规律。**方法:**本研究病例组由 30 例严重颅脑外伤或卒中的意识障碍患者组成,所有患者经临床以及神经电生理方法评估。30 例正常意识状态的脑损伤患者作为对照组。所有患者依次采集安静闭眼、声音刺激和痛觉刺激三种状态下的脑电信号,并计算脑电信号的近似熵和互近似熵非线性指数。**结果:**三种状态下,病例组的非线性指数均明显低于对照组。对照组在声音刺激和痛觉刺激状态下,近似熵和互近似熵非线性指数明显高于安静闭眼状态。病例组声音刺激和痛觉刺激与安静闭眼状态相比,脑电非线性指数几乎无变化。**结论:**近似熵和互近似熵非线性指数均能够直接用于评估意识障碍患者大脑皮质受抑制的程度。互近似熵能够同时反映大脑功能活动在时间上和空间上的变化特点,脑电非线性分析能提供有关意识觉醒和知晓水平的信息。

关键词 脑电描记术;非线性动力学;意识障碍;近似熵

中图分类号:R741.044, R614 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2008)-08-0697-03

A study on unconsciousness with approximate entropy and cross approximate entropy/WU Dongyu, PENG Xiangsheng, LIU Lin, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2008, 23(8):697—699

Abstract Objective:To quantify the severity of unconsciousness with (electroencephalography, EEG) nonlinear dynamics analysis of approximate entropy (ApEn) and cross-approximate entropy (cross-ApEn) and to investigate the regularity of changes of EEG nonlinear properties. **Method:**The patient group included thirty unconscious patients with severe brain trauma or stroke. All of them were diagnosed as unconsciousness with clinical and electrophysiological assessment. Thirty brain injuries patients with normal conscious state were acted as control group. EEG were recorded in all subjects under three states: eyes closed, nociceptive stimulus and auditory stimulus. EEG nonlinear indexes of ApEn and cross-ApEn were calculated for all subjects. **Result:**EEG nonlinear indexes in patient group were significantly lower than that in control group under all states. In control group, there were significant differences for different states with ApEn and cross-ApEn indexes. Compared with eyes closed state, ApEn and cross-ApEn indexes were higher under nociceptive and auditory stimulus state. In patient group, there was no significant difference for different states with both nonlinear indexes. **Conclusion:**With EEG nonlinear dynamics analysis of ApEn and cross-ApEn, the degree of suppression of brain cortex in unconscious patients could be directly measured. EEG nonlinear dynamics analysis of cross-ApEn is a more promising method for investigation of consciousness (especially for the level of awareness) because it can reflect both temporal and spatial changes of brain function. EEG nonlinear dynamics analysis could provide information about awake and awareness level of consciousness.

Author's address Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing, 100053

Key words electroencephalography; nonlinear dynamics; unconsciousness; approximate entropy

意识及意识障碍的研究一直是脑科学研究的热点和难点。近年来,利用非线性动力学原理和方法来研究和分析大脑的功能活动状态,已经成为大脑功能研究的新热点。近似熵(approximate entropy, ApEn)是描述信号复杂性和规律性的方法,它能够度量时间序列的不规则性;而互近似熵(cross approximate entropy, cross-ApEn)可以测量两个同步脑区不相似的程度^[1]。已有研究表明:脑电非线性分析能够实时监测和直接度量大脑皮质受抑制的程度,为意识障碍患者的意识认知功能变化等提供了

有效的研究手段^[2];近似熵能够度量时间序列的不规则性,在麻醉过程中,熵值越高表明患者越接近清醒,熵值越低表明患者无意识程度越深^[3-6];互近似熵能够反映麻醉药物的中枢效应以及麻醉深度和镇静程度^[7-8]。

* 基金项目:国家自然科学基金资助课题(30600186)

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京,100053

2 武警北京总队第二医院内三科

3 中国航天员科研训练中心

作者简介:吴东宇,男,博士后

收稿日期:2008-02-29

本研究利用自行开发的计算公式和软件,应用近似熵和互近似熵脑电非线性分析方法评价意识障碍程度,确定它们的临床价值,并试图观察、研究其非线性动力学特性的变化规律。

1 资料与方法

1.1 对象

为2005年—2007年首都医科大学宣武医院康复科住院的意识障碍患者30例,年龄在10—69岁,男20例,女10例;对照组为正常意识状态患者30例,年龄在21—69岁,男18例,女12例。

1.2 方法

临床和神经电生理评估:所有患者均按Laureys和Wijdicks^[9,10]标准确定意识水平;均进行Glasgow昏迷量表、Rappaport昏迷量表、JFK昏迷恢复量表评估,以及脑干听觉诱发电位、体感诱发电位和常规脑电图检查。

纳入标准:①病例组GCS≤8分,符合昏迷、最小意识状态及植物状态的诊断,对照组意识状态为清醒;②发病后6个月以内;③初次发病;④右利手。

排除标准:①病情严重或生命体征不稳定;②明显的交通性或梗阻性脑积水;③闭锁综合征;④严重的痉挛状态。

脑电采集:脑电放大器采用ZN16E型无线高频脑电信号放大器。放大器通频带为0.3—100Hz,采样率为500Hz,模/数转换位数12位。按照国际标准导联10—20系统安放和记录16导脑电信号,以双耳垂为参考。依次采集患者安静闭眼、声音刺激(先言语刺激后音乐刺激)和痛觉刺激(先患侧后健侧)三种状态下的脑电信号。其中,言语刺激采用经过筛选的汉语词汇(如国家、民众、追求等);音乐刺激采用流行歌曲;痛觉刺激采用针刺下肢。

非线性分析:本研究用自行开发的软件,对ApEn^[11]和cross-ApEn^[12]非线性指数对三种状态下记录的脑电信号进行了分析。为方便临床应用,选择性地对FP₁和FP₂导联脑电信号进行了分析。

数据选择:1 min无伪迹连续脑电信号。

1.3 统计学分析

采用SPSS 10.0统计软件包进行处理。病例组和对照组的一般情况,使用独立样本 t 检验和 χ^2 检验进行两组间比较。ApEn的结果用FP₁和FP₂两导的均数表示,cross-ApEn的结果用FP₁-FP₂表示。不同状态间的比较采用单因素方差分析;同种状态下,病例组和对照组的比较采用独立样本 t 检验。

2 结果

所有研究对象均完成了6个月的随访。

2.1 病例组和对照组的一般情况

两组患者年龄、性别、病程、大脑损伤部位,以及病因均无显著性差异,见表1。

2.2 不同状态下病例组和对照组的ApEn和cross-ApEn结果

三种状态下,病例组ApEn和cross-ApEn指数均明显低于对照组。病例组声音刺激和痛觉刺激与安静闭眼状态相比,ApEn和cross-ApEn指数几乎无变化;对照组在声音刺激和痛觉刺激状态下,ApEn和cross-ApEn指数明显高于安静闭眼状态,差异有显著性($P<0.01$),见表2。

表1 病例组和对照组的一般情况

项目	病例组(30例)	对照组(30例)	P 值
年龄(岁)	36.4±18.1	45.4±14.6	0.28
病程(d)	113.4±45.2	98.1±44.2	0.62
性别(例,%)			0.59
男性	20(66.7)	18(60.0)	
女性	10(33.3)	12(40.0)	
大脑损伤部位(例,%)			0.29
单侧	16(53.3)	20(83.3)	
双侧	14(46.7)	10(16.7)	
病因(例,%)			0.30
脑外伤	18(60.0)	14(46.7)	
脑血管意外	12(40.0)	16(53.7)	

表2 病例组和对照组的ApEn和cross-ApEn结果($\bar{x}\pm s$)

状态	近似熵(ApEn)		互近似熵(cross-ApEn)	
	病例组	对照组	病例组	对照组
安静闭眼	0.54±0.08 ^①	0.72±0.12	0.69±0.10 ^①	0.90±0.11
痛觉刺激				
患侧	0.50±0.11 ^①	0.74±0.13	0.66±0.11 ^①	0.94±0.13
健侧	0.55±0.12 ^①	0.81±0.10	0.71±0.12 ^①	1.00±0.11
声音刺激				
言语	0.52±0.10 ^①	0.76±0.11	0.69±0.13 ^①	0.93±0.10
音乐	0.53±0.12 ^①	0.79±0.10	0.67±0.16 ^①	0.97±0.09
F 值	0.25	3.11	0.67	3.81
P 值	0.909	0.017	0.605	0.006

①与对照组相比 $P<0.01$

3 讨论

本研究中,在三种状态下,病例组的ApEn和cross-ApEn非线性指数均明显低于对照组。对照组在声音刺激和痛觉刺激状态下,近似熵和互近似熵非线性指数明显高于安静闭眼状态。而病例组声音刺激和痛觉刺激与安静闭眼状态相比,ApEn和cross-ApEn非线性指数几乎无变化。

大脑包含上千亿个神经细胞,神经突触更是达到了1014的数量级。作为大脑基本的结构和功能单位的神经元,彼此之间通过轴突和树突连接起来,形成一个巨大而又复杂的神经网络。大脑产生感知觉、形成意识、进行思维活动和精神活动,该神经网络是

完成这些复杂功能的结构基础。现代科学认为:意识可以分为两种成分:觉醒(警醒)和知晓(对环境 and 自身的知晓)^[13]。知晓取决于大脑皮质和皮质下联系的完整性^[14-16];而觉醒是由脑干的神经元集团直接投射到丘脑和皮质下神经元而维持的^[14]。觉醒与上行网状激活系统有关,而知晓则与存在于大脑皮质和皮质下的神经网络有关。头皮记录的脑电信号包含关于网络层次神经元的信息,特别是局部网络的同步程度以及相隔较远的网络的耦联情况;脑电信号包含了丰富的与意识相关的信息。脑电非线性分析正是通过度量大脑皮质神经网络活动的复杂性来反映不同意识程度。大脑皮质神经网络活动越少,反映意识受抑制的程度越高,表现为神经网络活动的复杂性越低。而神经元受到刺激后(如痛觉、声音刺激等),相应脑区的神经网络活动会增加,表现为神经网络活动的复杂性增高。

无意识状态包括深度睡眠、全身麻醉、昏迷、植物状态以及癫痫发作意识丧失等。许多研究结果显示:无意识的程度越深,近似熵和互近似熵数值越低。因此,脑电非线性分析可以检测麻醉深度和镇静程度;近似熵和互近似熵可以区别麻醉和清醒状态^[3-8,17-19]。不同睡眠阶段近似熵数值也不同;近似熵在四期睡眠明显降低而在 REM 期明显增高^[20]。从我们的研究结果可以看到,近似熵和互近似熵分析能够区分无意识和有意识状态,连续测定可以直接测量大脑皮质受抑制的程度;而声音和痛觉刺激能够引起大脑功能活动的变化并被脑电非线性分析所捕获,能为意识的知晓水平提供更多的信息。

在本研究中,近似熵的结果选择性地用 FP_1 和 FP_2 两导(分别代表左右前额区)的均数表示,而互近似熵可以直接对 FP_1 和 FP_2 两导进行测量。Hudetz 等^[7,8]研究显示:互近似熵可以描述数据序列在时间上和空间上的独立性,而近似熵只能反映在时间上的不规则性;由于有意识的认知过程涉及大量分散的皮质神经网络,互近似熵可能更加适合。神经网络联系的复杂性不仅体现在时间上的复杂,同样体现在空间上(不同脑区之间相互联系)的复杂。互近似熵可以同时提供时间和空间层次神经网络联系复杂性的信息。此外,互近似熵还可以提供许多意识障碍状态下脑区之间是如何相互联系的,如额叶和颞叶之间、左右半球之间,甚至是皮质和大脑深部核团之间(利用深部电极)等。在某种程度上,互近似熵正是通过测量两个脑区之间的不相似性而提供了更多有关知晓水平的信息。因此,越能准确评估神经网络联系复杂性的方法,就越能准确反映意识程

度和意识状态的微小变化,对于意识的研究也更有前景。

近似熵和互近似熵非线性指数均能够直接测量大脑皮质受抑制的程度。互近似熵能够同时反映大脑功能活动在时间上和空间上的变化特点,对于研究意识(特别是知晓层次)更有前景。脑电非线性分析能提供意识有关的觉醒和知晓水平的信息。

参考文献

- [1] Pincus SM. Approximate entropy as a measure of irregularity for psychiatric serial metrics[J]. *Bipolar Disord*, 2006, 8: 430—440.
- [2] 吴东宇, 何俊, 杜巨豹, 等. 脑电非线性分析在意识障碍监测中的应用[J]. *中国康复医学杂志*, 2008, 23(1): 14—15.
- [3] 吴东宇, 贾宝森, 尹岭. 脑电非线性分析在麻醉深度监测中的应用[J]. *解放军医学杂志*, 2005, 30(1): 40—42.
- [4] 吴东宇, 尹岭, 贾宝森. 脑电非线性分析用于静吸复合麻醉下吸入麻醉药物脑区作用的研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2005, 30(2): 156—158.
- [5] Bruhn J, Bouillon TW, Radulescu L, et al. Correlation of Approximate Entropy, Bispectral Index, and Spectral Edge Frequency 95(SEF95) with Clinical Signs of "Anesthetic Depth" during Coadministration of Propofol and Remifentanyl [J]. *Anesthesiology*, 2003, 98: 621—627.
- [6] Hans P, Dewandre PY, Brichant JF, et al. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anesthesia [J]. *Br J Anaesth*, 2005, 94: 336—340.
- [7] Hudetz AG. Effect of volatile anesthetics on interhemispheric EEG cross-approximate entropy in the rat [J]. *Brain Res*, 2002, 954: 123—131.
- [8] Hudetz AG, Wood JD, Kampine JP. Cholinergic reversal of isoflurane anesthesia in rats as measured by cross-approximate entropy of the electroencephalogram [J]. *Anesthesiology*, 2003, 99: 1125—1131.
- [9] Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetable state, and related disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3: 537—545.
- [10] Wijdicks EFM, Cranford RE. Clinical Diagnosis of Prolonged States of Impaired Consciousness in Adults[J]. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80: 1037—1046.
- [11] Pincus SM, Singer BH. Randomness and degrees of irregularity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 93: 2083—2088.
- [12] Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 278: 2039—2049.
- [13] Zeman AZ, Grayling AC, Coway A. Contemporary theories of consciousness[J]. *J Neurosurg Psychiatry*, 1997, 62: 549—552.
- [14] Steriade M, Jones EG, McCormick D. *Thalamus* [M]. New York: Elsevier, 1997.
- [15] Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework [J]. *Cognition*, 2001, 79: 1—37.
- [16] Zeman A. Consciousness[J]. *Brain*, 2001, 124: 1263—89.
- [17] 吴东宇, 蔡判, 尹岭. 近似熵和复杂度分析在麻醉深度监测中的应用[J]. *解放军医学杂志*, 2005, 30(12): 1098—1099.
- [18] Voss LJ, Ludbrook G, Grant C, et al. Cerebral cortical effects of desflurane in sheep: comparison with isoflurane, sevoflurane and enflurane [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006, 50: 313—319.
- [19] Noh GJ, Kim KM, Jeong YB, et al. Electroencephalographic approximate entropy changes in healthy volunteers during remifentanyl infusion[J]. *Anesthesiology*, 2006, 104: 921—932.
- [20] Burioka N, Miyata M, Cornélissen G, et al. Approximate entropy in the electroencephalogram during wake and sleep[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2005, 36: 21—24.