

脑电非线性分析用于意识障碍苏醒预测*

吴东宇^{1,4} 孙智千² 柯莎³ 袁英¹ 李广庆¹

摘要 目的:利用脑电非线性分析方法评价意识障碍程度,研究其在意识障碍苏醒预测中的作用。**方法:**本研究包括 37 例严重颅脑外伤或脑卒中的意识障碍患者,其中持续植物状态(PVS)21 例,最小意识状态(MCS)16 例,均经临床及神经电生理方法评估。依次采集所有患者安静闭眼、声音刺激和疼痛刺激三种状态下的脑电信号,并计算脑电信号的复杂度、近似熵和互近似熵非线性指数。入院后 6 个月用格拉斯哥结局量表(GOS)评定患者预后。**结果:**三种状态下,PVS 组非线性指数均低于 MCS 组。3 例 PVS 和 7 例 MCS 患者入院 6 月后 GOS 达到 3 分。苏醒患者和未苏醒患者脑干听觉诱发电位、体感诱发电位和常规脑电图无明显差异。在疼痛刺激状态下,苏醒患者脑电非线性指数明显高于未苏醒患者。**结论:**脑电非线性分析能够定量评估 PVS 和 MCS 患者大脑皮质受抑制的程度。脑电非线性指数可能在 PVS 和 MCS 苏醒预测中存在价值,对疼痛刺激有良好反应可能意味着预后良好。

关键词 脑电描记术;非线性动力学;意识障碍;苏醒

中图分类号:R741, R614 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2009)-11-0969-04

Predicting awakening of unconscious patients with EEG nonlinear analysis/WU Dongyu, SUN Zhiqian, KE Sha, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2009, 24(11): 969-972

Abstract Objective: To quantify the severity of unconsciousness and investigate the effect in predicting prognosis of awakening unconscious patients with EEG nonlinear analysis. **Method:** Thirty-seven unconscious patients with severe brain trauma or stroke were involved in the study, including twenty-one patients in persistent vegetative state (PVS), sixteen in minimally conscious state (MCS). All of them were diagnosed as unconsciousness by clinical and electrophysiological assessment. EEG was recorded under 3 conditions: eyes closed, auditory stimulation and pain stimulation. EEG nonlinear indices such as Lempel-Ziv complexity(Cx), approximate entropy(ApEn) and cross-approximate entropy (cross-ApEn) were calculated for all subjects. Glasgow outcome scale (GOS) was used to assess the prognosis of the subjects during 6 months after admission. **Result:** EEG nonlinear indexes of PVS group were significantly lower than that of MCS group for all 3 conditions. Three cases of PVS group and seven cases of MCS group awoke and their GOS scores rose to 3 during 6 months after admission. There was no statistically significant difference between awaked and non-awoked patients in assessments of brainstem auditory evoked potential, somatosensory evoked potential and routine EEG. Under pain stimulation condition, nonlinear indices of awaked patients increased more significantly than that of non-awaked patients. **Conclusion:** With EEG nonlinear analysis, the severity of cerebral cortex suppression in PVS and MCS could be quantitatively measured. EEG nonlinear indices might have effect in predicting prognosis of awakening of PVS and MCS patients and for unconscious patients the better response to pain stimulation might mean the better prognosis.

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

Key words electroencephalography; nonlinear dynamics; unconsciousness; awake

意识障碍是脑损伤后最常见的临床表现之一,意识及意识障碍的研究一直是脑科学研究的热点和难点。临床上对于意识障碍程度和预后判定(如意识障碍患者能否醒和何时醒等)主要依赖量表及临床经验,有很强的主观性和不可预测性。近年来,利用混沌与分形理论等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。从我们的研究可见:脑电非线性分析能够实时监测和定量检测大脑皮质受抑制的程度;意识障碍患者脑电非线性指数明显低于意识正常者;结合声音刺激和疼痛刺激,脑电非线性分析能进一

步准确描述意识障碍状态的大脑功能变化情况,能提供有关意识觉醒和知晓水平的信息^[1-3]。

本研究将利用复杂度、近似熵和互近似熵非线性指数,评价不同意识障碍[持续植物状态

* 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 北京市四季青医院康复科

3 川北医学院 2007 级研究生

4 通讯作者

作者简介:吴东宇,男,博士后

收稿日期:2009-05-25

(persistent vegetative state, PVS) 和最小意识状态 (minimally conscious state, MCS)] 的程度, 研究其在意识障碍苏醒预测中的作用。

1 资料与方法

1.1 对象

为 2005—2008 年首都医科大学宣武医院康复科住院的意识障碍患者 37 例, 年龄 19—80 岁; 男 27 例, 女 10 例。其中, PVS 21 例, MCS 16 例。

1.2 方法

入院时临床和神经电生理评估: 所有患者均按 Laureys 和 Wijdicks^[4-5] 标准确定意识水平; 均进行 Glasgow 昏迷量表 (GCS)、Rappaport 昏迷量表、JFK 昏迷恢复量表评估, 以及脑干听觉诱发电位 (BAEP)、体感诱发电位 (SSEP) 和常规脑电图 (EEG) 检查, BAEP、SSEP 和常规脑电图分别按 Cant^[6]、Robinson^[7] 和 Young^[8] 的标准进行评价。

纳入标准: ①符合 PVS 及 MCS 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。入院后依次采集患者安静闭眼、声音刺激 (先言语刺激后音乐刺激) 和疼痛刺激 (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; 疼痛刺激采用针刺下肢。

非线性分析: 我们用复杂度 (Complexity, Cx)^[9]、近似熵^[10] (Approximate Entropy, ApEn) 和互近似熵^[11] (cross-ApEn) 非线性指数对三种状态下记录的脑电信号进行了分析。Cx: 一般来说, 事物的复杂性可以用描述该事物所用的计算机语言的长度来衡量, 描述该事物所用的计算机语言的长度越长, 复杂度越高。ApEn: 是描述信号复杂性和规律性的方法; 它通过对以前数值的了解, 来量化未来数值可预测性。cross-ApEn: 可以测量两个同步脑区不相似的程度。Cx、ApEn 和 cross-ApEn 越高, 表示所测 EEG 信号越复杂, 反之亦然。

数据选择: 1min 无伪迹连续脑电信号。为方便临床应用, 我们对 FP1 和 FP2 导联脑电信号进行了分析。

1.3 统计学分析

采用 SPSS12.0 统计软件包进行处理。使用独立样本 *t* 检验进行两组间比较。

2 结果

2.1 PVS 和 MCS 患者的临床量表评价

见表 1。两组患者 Glasgow 昏迷量表、Rappaport 昏迷量表、JFK 昏迷恢复量表评估差异均无显著性。

2.2 PVS 和 MCS 患者 Cx, ApEn and cross-ApEn 比较

见表 2。三种状态下, PVS 组非线性指数均明显低于 MCS 组。

表 1 PVS 和 MCS 患者的临床昏迷量表评价 ($\bar{x} \pm s$)

临床量表评价	PVS	MCS	<i>P</i>
Glasgow 昏迷量表	6.8±1.5	7.3±1.2	0.34
Rappaport 昏迷量表	21.9±4.3	19.4±3.6	0.07
JFK 昏迷恢复量表	5.1±1.8	6.2±1.9	0.10

表 2 PVS 和 MCS 患者 Cx, ApEn and cross-ApEn 比较

($\bar{x} \pm s$)

状态	Cx			ApEn			cross-ApEn		
	PVS	MCS	<i>P</i>	PVS	MCS	<i>P</i>	PVS	MCS	<i>P</i>
安静闭眼	0.23±0.02	0.27±0.02	<0.01	0.50±0.06	0.61±0.04	<0.01	0.64±0.05	0.81±0.05	<0.01
声音刺激									
言语	0.23±0.04	0.30±0.04	<0.01	0.50±0.10	0.63±0.08	<0.01	0.65±0.10	0.80±0.12	<0.01
音乐	0.23±0.03	0.28±0.05	<0.01	0.48±0.09	0.60±0.09	<0.01	0.63±0.10	0.78±0.10	<0.01
疼痛刺激									
患侧	0.24±0.03	0.30±0.04	<0.01	0.52±0.10	0.61±0.08	<0.01	0.65±0.06	0.80±0.07	<0.01
健侧	0.24±0.03	0.30±0.06	<0.01	0.52±0.10	0.63±0.11	<0.01	0.67±0.07	0.80±0.10	<0.01

2.3 苏醒患者和未苏醒患者神经电生理和脑电非线性指数比较

入院 6 个月内, 共 10 名患者苏醒 (PVS 3 名, MCS 7 名), 格拉斯哥结局量表 (Glasgow outcome scale, GOS) 评分达到 3 分。苏醒患者和未苏醒患者脑干听觉诱发电位、体感诱发电位和常规脑电图检

查卡方检验比较结果见表 3, 两组患者无显著性差异。表 4 为两组患者脑电非线性指数结果 (为声音或疼痛刺激与安静闭眼状态非线性指数的差值), 使用独立样本 *t* 检验进行比较。可见在疼痛刺激状态下, 苏醒患者脑电非线性指数明显高于未苏醒患者; cross-ApEn 在音乐刺激中两组存在显著性差异。

表 3 10 名苏醒和 27 名未苏醒患者神经电生理比较

神经电生理检查	苏醒	未苏醒	P
脑干听觉诱发电位			0.060
Grade I	1	2	
Grade II	7	8	
Grade III	2	17	
体感诱发电位			0.454
正常	0	0	
异常	5	9	
双侧 N20 缺失	5	18	
常规脑电图			0.584
Grade I	8	18	
Grade II	0	0	
Grade III	0	1	
Grade IV	1	1	
Grade V	1	7	

3 讨论

Glasgow 昏迷量表、Rappaport 昏迷量表、JFK 昏迷恢复量表均为临床上常用的意识障碍评价量表。本研究结果显示 PVS 和 MCS 患者上述量表结果差异无显著性,说明这些量表难以捕获意识状态的微小变化,故评价 PVS 和 MCS 存在局限性。

脑电信号包含了丰富的与意识相关的信息。大脑皮质神经元网络活动越少,反映意识受抑制的程度越高,表现为神经元网络活动的复杂性越低。PVS 组 Cx、ApEn 和 cross-ApEn 非线性指数均明显低于 MCS 组,而意识正常的患者非线性指数明显高于

表 4 10 名苏醒和 27 名未苏醒患者 Cx、ApEn 和 cross-ApEn 非线性指数比较

($\bar{x} \pm s$)

状态	Cx			ApEn			cross-ApEn		
	苏醒	未苏醒	P	苏醒	未苏醒	P	苏醒	未苏醒	P
声音刺激									
言语	0.02±0.04	0.01±0.03	0.610	0.00±0.10	-0.00±0.06	0.798	0.02±0.10	-0.02±0.11	0.368
音乐	0.01±0.05	-0.00±0.02	0.248	0.01±0.10	-0.02±0.08	0.343	0.04±0.09	-0.04±0.09	0.016
疼痛刺激									
患侧	0.05±0.03	0.02±0.03	0.009	0.09±0.08	0.01±0.05	0.002	0.04±0.06	-0.01±0.06	0.032
健侧	0.06±0.03	0.01±0.03	<0.001	0.11±0.07	-0.01±0.06	<0.001	0.12±0.06	-0.01±0.06	<0.001

PVS 和 MCS 患者^[1-2]。由此可见,PVS 和 MCS 患者皮质电活动均处于明显的抑制状态,其中 PVS 患者受抑制更明显(z 等对 PVS 和 MCS 患者进行功能核磁共振研究,结果显示 MCS 皮质代谢活动比 PVS 更高^[4],这与我们的研究结果相一致);脑电非线性分析能够定量评估 PVS 和 MCS 患者大脑皮质受抑制的程度,并与意识正常者加以区别,它提供了一种量化不同意识障碍程度的分析方法。

BAEP、SSEP 和常规脑电图等神经电生理检查,能够在一定程度上提供大脑功能活动及传导通路变化的信息。研究显示,BAEP 对于患者苏醒的预测作用不大,但对于预测是否存活有一定价值,采用 BAEP 的中晚期成分可能有助于确定昏迷患者的预后情况^[12];急性脑损伤后 1—3d,SSEP 双侧 N20 缺失提示,患者从昏迷中复苏的可能性较小^[13-14]。这些研究主要集中于急性脑损伤,对于长时间意识障碍患者的研究还很缺乏。常规脑电图检查主要基于波谱分析。意识障碍患者的脑电波大致可分为良性、恶性和不确定性。其中,属恶性脑电类型的有弥漫性慢波、爆发性抑制、 α 昏迷、 θ 昏迷以及弥漫性周期性复合波等^[15]。某些脑电类型与预后不良有关,可预测患者是否能够存活^[15-16]。但是,由于意识障碍患者的谱分析变异性很大(可以存在 α 昏迷、 δ 昏迷、 θ 昏迷以及 β 昏迷),难以进行量化以及预后判断。本研究结果显示,苏醒患者和未苏醒患者 BAEP、SSEP 和常规脑电图结果无显著性差异,它们只提供了简单的分级结果,故仅能用作粗略和定性分析。

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)。觉醒与上行网状激活系统有关,是由脑干的神经细胞集团直接投射到丘脑和皮质下神经细胞而维持的;知晓取决于大脑皮质和皮质下联系的完整性。意识恢复以及意识障碍的程度都是通过大脑皮质,也就是意识的“显示终端”,而表现出来的。脑电非线性分析正是通过度量大脑皮质神经细胞网络活动的复杂性来反映不同意识程度。

我们的前期研究结果显示,神经元受到刺激后(如疼痛、声音刺激等),相应脑区的神经元网络活动会增加,表现为神经元网络活动的复杂性增高;正常意识者在声音刺激和痛觉刺激状态下,脑电非线性指数与安静闭眼状态相比,差异有显著性意义,说明声音和疼痛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^[3]。本研究中,我们对苏醒和未苏醒患者的声音或疼痛刺激与安静闭眼状态非线性指数的差值进行了比较,结果显示在疼痛刺激状态下,苏醒患者脑电非线性指数差值明显高于未苏醒患者。此结果说明疼痛刺激能够引起苏醒患者皮质功能活动的增加,表现为非线性指数增高(类似于正常意识者,只是皮质功能活动复杂性增加的程度不如正常意识者)。Laureys 和 Boly 等利用 fMRI 和 PET 发现,疼痛刺激可以引起 PVS 和 MCS 患者初级感觉皮质(S1)与广泛的皮质网络发生功能性联系^[17-18]。另外,本研究还表明痛觉通路在一定程度上可以反映上行网状激活系统的完整性。苏醒患者

皮质神经元活动复杂性增加,说明其痛觉通路能够将外周疼痛刺激传导到大脑皮质相应区域,保持了一定完整性;而意识的维持也是上行网状激活系统不断将兴奋性刺激传导到大脑皮质的广泛区域,使皮质神经元保持基本的活动复杂性。相比而言,声音刺激效果不如疼痛刺激,这可能和解剖上痛觉通路与网状结构关系更加密切有关(一部分痛觉通过侧支传导经脑干网状结构而抵达边缘系统,引起疼痛的植物性反应和情绪反应)。在本研究中,在音乐刺激状态下,苏醒患者 cross-ApEn 非线性指数明显高于未苏醒患者,这可能是 cross-ApEn 有相对较高的敏感性以及能同时提供时间和空间层次神经网络联系复杂性的信息所致^[2]。

由于本研究中苏醒的患者相对较少,我们保守地认为:脑电非线性指数可能在 PVS 和 MCS 苏醒预测中存在价值,对疼痛刺激有良好反应可能意味着预后良好。值得进一步扩大样本量以利用脑电非线性分析进行意识障碍苏醒预测的研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 吴东宇,彭享胜,刘霖等.近似熵和近似熵脑电非线性分析在意识障碍中的应用[J]. 中国康复医学杂志,2008, 23(8): 697—699.
- [3] 吴东宇,刘霖,宋玖骏等.脑电非线性分析评价卒中患者意识障碍[J]. 中国脑血管病杂志,2008, 5(9): 385—389.
- [4] Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetable state, and related disorders [J]. Lancet Neurol, 2004,3: 537—546.
- [5] Wijdicks EF, Cranford RE. Clinical Diagnosis of Prolonged States of Impaired Consciousness in Adults[J]. Mayo Clin Proc, 2005, 80: 1037—1046.
- [6] Cant BR, Hume AL, Judson JA, et al. The assessment of severe head injury by short-latency somatosensory and brain-stem auditory evoked potentials [J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1986,65: 188—195.
- [7] Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, et al. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma [J]. Crit Care Med, 2003,31: 960—967.
- [8] Young GB, Wang JT, Connolly JF. Prognostic determination in anoxic-ischemic and traumatic encephalopathies [J]. J Clin Neurophysiol, 2004,21: 379—390.
- [9] Zhang XS, Roy RJ, Jensen EW. EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2001,48: 1424—1433.
- [10] Pincus S, Singer BH. Randomness and degrees of irregularity [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996,93: 2083—2088.
- [11] 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.
- [12] Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, et al. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia [J]. Crit Care Med, 2005, 33: 1736—1740.
- [13] Young GB, Wang JT, Connolly JF. Prognostic determination in anoxic-ischemic and traumatic encephalopathies [J]. J Clin Neurophysiol, 2004, 21: 379—390.
- [14] Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, et al. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. Neurology, 2006, 67: 203—210.
- [15] Young GB. The EEG in coma [J]. J Clin Neurophysiol, 2000, 17: 473—485.
- [16] Gupta AK. Monitoring the injured brain in the intensive care unit [J]. J Postgrad Med, 2002, 48: 218—225.
- [17] Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state [J]. Neuroimage, 2002,17: 732—741.
- [18] Boly M, Faymonville ME, Schnakers C, et al. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study [J]. Lancet Neurol, 2008,7: 1013—1120.

连云港市第二人民医院神经医学中心神经康复与神经内科人员 招聘启事

连云港市第二人民医院是一座具有百年历史的公立医院,位于江苏省连云港市中心城区,医院分东西两个院区,定编床位1304张,为连云港市最大的综合性医院。医院配备磁共振(1.5T)、多排CT、进口DSA等大型设备。我院神经医学中心为市一类医学重点学科,拥有脑电图、动态脑电图、经颅多普勒(以色列)、肌电图诱发电位仪(美国)等先进设备,目前设两个病区,开放床位76张,计划发展到150张;我学科以脑血管病诊治为重点,学术与技术水平市内领先;为了学科的进一步发展,现组建神经康复病区,特招聘以下人员:①神经康复专业学科带头人1人:要求康复医学专业、副高以上职称、硕士以上学位;②神经康复医师3—4人:要求康复医学专业、本科以上学历(有执照);或神经内科专业、研究生以上学历、愿意从事神经康复医师工作者(有执照);③康复治疗师3—4人:要求专科以上学历(有执照);有意者请与我科联系,2010年毕业生请勿投简历。

联系人:刘华;手机13851299039;通讯地址:江苏省连云港市新浦区海连东路41号;邮编:222006;电话:0518-85776506(主任办);邮箱:jjd57@vip.sina.com