

· 老年人认知功能障碍专栏 ·

脑电非线性分析评价缺氧缺血性脑损伤引起的意识障碍

樊丽娟¹, 彭享胜¹, 董秋艳¹, 黄楠¹, 吴东宇²(¹武警北京市总队第二医院神经内科, 北京 100037; ²首都医科大学宣武医院康复医学科, 北京 100053)

【摘要】目的 用脑电非线性分析方法中的多个参数定量评价缺血缺氧性脑损伤患者意识障碍的程度, 从而探讨多种刺激状态下脑电非线性特性的变化规律, 以及这些措施对意识障碍水平评估的作用。**方法** 选取2008年~2010年宣武医院神经康复科患者60例, 缺血缺氧性脑损伤后意识障碍的患者为病例组(30例), 脑卒中后意识正常的患者为对照组(30例)。所有患者依次采集安静闭眼、听觉刺激(声音刺激和音乐刺激)、痛觉刺激(针刺患侧、健侧)状态下的脑电信号, 并计算脑电信号的关联维数、复杂度及近似熵非线性指数。**结果** 病例组所有脑区在不同刺激状态下关联维数、复杂度及近似熵指数均明显低于对照组($P < 0.05$); 对照组在听觉刺激及痛觉刺激状态下非线性指数高于安静闭眼状态($P < 0.05$); 病例组在听觉刺激和痛觉刺激下非线性指数与安静闭眼状态无明显差异。**结论** 脑电非线性分析可以定量评价缺血缺氧性脑损伤意识障碍的严重程度, 得出不同刺激状态下大脑功能活动的变化信息, 可以为评估意识障碍患者的预后及促醒措施提供新的依据。

【关键词】 缺氧缺血, 脑; 脑损伤; 脑电描记术; 非线性动力学; 意识障碍

【中图分类号】 R742

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00066

EEG nonlinear dynamics analysis for unconsciousness in anoxia-ischemic patients

FAN Lijuan¹, PENG Xiangsheng¹, DONG Qiuyan¹, WU Dongyu²(¹Department of Neurology, Second Hospital of Beijing Armed Police Corps, Beijing 100037, China; ²Department of Rehabilitation, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Objective To quantify the degree of unconsciousness with EEG nonlinear dynamics analysis and investigate the changes of EEG nonlinear properties under different statuses in unconscious anoxia-ischemic patients. **Methods** Thirty unconscious anoxia-ischemic cases were selected as the patient group. Thirty normal conscious patients with stroke were involved as the control group. EEG was recorded under three conditions, including eyes closed, auditory stimuli (verbal and music) and painful stimulus. Nonlinear indices such as correlation dimension, complexity and approximate entropy were calculated for all subjects. **Result** (1) EEG nonlinear indices of patient group were significantly lower than those of control group for all conditions and all brain regions. There was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). (2) Under the auditory stimulus and painful stimulus states, all EEG nonlinear indices in the control group were higher than those under eyes-closed condition. Nonlinear indices in the patient group had almost no change for different conditions. **Conclusion** EEG nonlinear analysis may quantify the degree of unconsciousness in anoxia-ischemic patients. The changes of brain function for unconscious subjects could be captured by EEG nonlinear analysis. EEG nonlinear analysis could provide information about the outcome of unconscious anoxia-ischemic patients.

【Key words】 anoxia-ischemic; electroencephalography; nonlinear dynamics; unconsciousness

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (30600186, 81171011)

随着医疗技术的不断发展, 心肺复苏成功率进一步提高, 但遗憾的是, 心肺复苏患者中80%仍处于意识障碍状态^[1], 如植物状态、最小意识状态等。此类患者及家属面临巨大的社会、经济及伦理等多方面问题, 只有做出正确的评估及预测, 才能进一

步了解治疗的有效性, 患者才不致丧失治疗机会。目前的医疗现状尚缺乏对大脑的功能变化及工作原理的研究, 因此严重阻碍了医疗工作者对意识状态微小变化的判断, 影响临床治疗。

近年来, 基于混沌特性的脑电非线性方法具有

收稿日期: 2011-09-30; 修回日期: 2011-12-04

基金项目: 国家自然科学基金(30600186, 81171011)

通讯作者: 吴东宇, Tel: 010-83198413, E-mail: wudongyu73@yahoo.com.cn

定量、直观及包含所有原始脑电信号的特点,已用于医学的多个领域,均取得了一定的成果。本研究在前期工作基础上,利用脑电非线性分析参数,包括关联维数、复杂度及近似熵,定量评估缺血缺氧性脑损伤意识障碍的严重程度,旨在为临床治疗和预后判断提供线索。

1 对象与方法

1.1 对象

研究对象为 2008 年~2010 年宣武医院神经康复科患者 60 例,根据意识情况分为病例组与对照组,每组 30 例。

病例组男性 16 例,女性 14 例,平均年龄(48 ± 19)岁;病因为一氧化碳中毒 9 例、麻醉意外 5 例、分娩 4 例、药物过敏性休克 3 例、窒息 5 例、代谢紊乱 4 例。纳入标准:(1)均有明确的脑部缺氧病史,且有脑部弥漫性受损表现,符合缺血缺氧性脑病诊断^[2,3];(2)发病时间 ≤ 6 个月;(3)病例组格拉斯哥昏迷评分量表(Glasgow coma scale, GCS)评分 ≤ 8 分,且所有患者均按美国多中心工作组^[4]和 Giacino 等^[5]制定的标准确定意识水平,符合植物状态及最小意识状态的诊断;(4)初次发病。排除标准:(1)全身痉挛状态导致严重肌电干扰;(2)生命体征不平稳无法配合检查;(3)明显的交通性或梗阻性脑积水;(4)闭锁综合征。

对照组为同期住院的脑损伤后意识正常的患者,其中男性 22 例,女性 8 例,平均年龄(51 ± 14)岁。脑损伤的病因为脑梗死、脑出血及脑外伤。

1.2 检查方法

采用四川省智能电子实业公司生产的 ZN16E 型高频、无线脑电信号放大器,放大器的采样功率为 500 Hz,通频带为 0.3~100Hz,模/数转换位数为 12 位。受试者要求安静闭目,以双耳垂为参考电极,按照国际标准导联安放,记录 16 导脑电信号。分别对安静闭眼、听觉刺激及痛觉刺激 3 种状态进行脑

电信号采集。

1.3 脑电非线性分析

本研究采用的非线性指数为关联维数、复杂度和近似熵。关联维数,主要描述混沌系统自由度信息,反映动力学过程的复杂性,是较易计算出来的一种测度维数,依据 Pincus 等^[6]的算法计算;复杂度:指一事物是由计算机的语言长度来描述,计算机语言长度越长,复杂度越高;近似熵:描述脑电信号复杂性和规律性,可以通过对既往数值的测量,对未来数值进行量化预测的非线性指数,参照 Ashcraft 等^[7]的算法计算。以上 3 种非线性指数值越高,表示所测脑电信号越复杂,大脑皮质兴奋性越高。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件包处理。计量资料符合正态分布数据采用均数 ± 标准差表示。病例组与对照组之间的比较采用独立样本 *t* 检验;其中状态之间(安静闭眼、听觉刺激、痛觉刺激)的比较采用单因素方差分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般临床资料

两组患者在性别、年龄方面的差异无统计学意义;病例组病程(122 ± 57)d,对照组病程(73 ± 65)d,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.2 病例组患者意识状态评分

病例组 GCS 评分(7.9 ± 1.6)分, Rappaport 昏迷量表评分(21 ± 4)分, JFK 昏迷恢复量表评分(6.8 ± 1.2)分。

2.3 两组患者非线性指数的变化

对两组患者在不同刺激状态下的脑电非线性分析指数进行比较,结果显示,病例组的关联维数、复杂度及近似熵均低于对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05;表 1)。对照组在听觉刺激及痛觉刺激状态下非线性指数高于安静闭眼状态(*P* < 0.05;表 2)。

表 1 两组患者关联维数、复杂度及近似熵比较
Table 1 Correlation dimension, complexity, and approximate entropy of the patients in two groups (*n* = 30, $\bar{x} \pm s$)

状态	关联维数		复杂度		近似熵	
	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组
安静闭眼	2.50 ± 0.39***	3.52 ± 0.35	0.20 ± 0.03***	0.38 ± 0.07	0.53 ± 0.15***	0.74 ± 0.12
声音刺激						
言语	2.34 ± 0.39***	3.58 ± 0.39#	0.19 ± 0.04***	0.41 ± 0.12#	0.52 ± 0.16***	0.79 ± 0.12#
音乐	2.33 ± 0.41***	3.57 ± 0.34#	0.20 ± 0.03***	0.40 ± 0.06#	0.51 ± 0.14***	0.79 ± 0.11#
疼痛刺激						
患侧	2.50 ± 0.49***	3.66 ± 0.41#	0.19 ± 0.03***	0.41 ± 0.07#	0.54 ± 0.15***	0.80 ± 0.12#
健侧	2.35 ± 0.44***	3.75 ± 0.41#	0.19 ± 0.06***	0.43 ± 0.07#	0.50 ± 0.18***	0.83 ± 0.13#

注:与对照组比较,****P* < 0.001;与同组中安静闭眼比较,#*P* < 0.05

表2 不同状态下两组患者关联维数、复杂度及近似熵比较

Table 2 Correlation dimension, complexit, and approximate entropy of patients in two groups under different condition ($n=30$, $\bar{x} \pm s$)

状态	病例组			对照组		
	关联维数	复杂度	近似熵	关联维数	复杂度	近似熵
安静闭眼	2.50 ± 0.39	0.20 ± 0.03	0.53 ± 0.15	3.52 ± 0.35	0.38 ± 0.07	0.74 ± 0.12
听觉刺激	2.34 ± 0.39	0.19 ± 0.04	0.52 ± 0.16	3.58 ± 0.39*	0.41 ± 0.12*	0.79 ± 0.12*
痛觉刺激	2.50 ± 0.49	0.19 ± 0.03	0.54 ± 0.15	3.66 ± 0.41*	0.41 ± 0.07*	0.80 ± 0.12*

注: 与安静闭眼比较, $P < 0.05$

说明在不同刺激状态下, 相应脑区脑电非线性指数增高, 复杂性较高, 神经元网络活动增加; 而病例组不同刺激状态下非线性指数无明显差异。

3 讨论

3.1 目前缺血缺氧性脑损伤的评估手段

对于缺血缺氧性脑损伤意识障碍的患者, 最常用的评估方式为临床量表评分、短潜伏期体感诱发电位 (short latency somatosensory evoked potential, SSEP)、脑干听觉诱发电位 (brainstem auditory evoked potential, BAEP) 和常规脑电图, 这些常规方法对了解大脑功能及传导通路变化、指导治疗及判断预后有一定的作用, 且主要集中在研究急性缺血缺氧性脑损伤, 但目前对意识障碍时间较长的患者研究尚不多。吴东宇等^[8]研究表明, 长期意识障碍的患者无论是否苏醒, SSEP、BAEP和常规脑电图结果差异均无统计学意义, 说明了以上3种神经电生理检查, 只能评估急性期意识障碍患者的预后, 简单提供意识障碍严重程度的分级, 不能给出具体、详细的定量评估。

3.2 脑电非线性分析

3.2.1 脑电非线性分析在意识障碍评估中的应用 吴东宇等^[9]对30例卒中后意识障碍与意识正常的患者在不同刺激方式 (安静闭眼、听觉刺激及痛觉刺激) 下进行脑电非线性指数的计算, 发现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, 并得出持续性植物状态 (persistent vegetative state, PVS) 患者的脑电非线性指数最低, 最小意识状态 (minimally conscious state, MCS) 患者次之, 正常意识患者最高^[8,10,11], 而PVS和MCS患者对听觉和痛觉刺激均弱于正常意识患者。袁英等^[12]对30名意识障碍患者在安静闭眼、针刺患侧、针刺健侧状态下的关联维数、复杂度及近似熵进行分析, 发现3种指数差异无统计学意义, 但多数患者的关联维数在针刺状态较安静闭眼状态上升, 提示针刺在意识障碍患者的促醒过程中可能存在一定的作用。不仅如此, 吴东宇等^[8]还进一步对37例严重颅脑外伤或脑卒中的意识障碍患者的苏醒预测进行了研究, 发现脑电

非线性指数可能在预测MCS和PVS苏醒中有一定价值, 对疼痛刺激有良好反应可能意味着预后良好。近年来, Laureys等^[13]和Boly等^[14]利用功能磁共振成像和正电子发射断层成像技术发现, 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, 这些研究对意识障碍患者的促醒提供了有利依据。

3.2.2 脑电非线性分析用于缺血缺氧性脑损伤意识障碍的基础 当出现心跳呼吸功能骤停、中毒或者大血管阻塞等因素后, 大脑处于缺血、缺氧状态, 大脑神经元活动减弱, 细胞间相互联系减少, 我们记录的头皮脑电信号的复杂性降低, 此时大脑处于严重的意识障碍状态中, 而意识恢复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^[9]。脑电非线性分析正是通过测量大脑皮质神经元活动的复杂性来反映意识障碍的严重程度, 故而我们选用脑电非线性分析方法定量评估缺血缺氧性脑损伤意识障碍的程度, 从而了解大脑皮质受抑制的程度。

本研究结果显示, 病例组在安静闭眼、听觉刺激及痛觉刺激几种状态下的脑电非线性指数均低于对照组, 且在不同刺激状态下, 病例组和对照组所有脑区的关联维数、复杂度及近似熵均有显著差异, 关联维数、复杂度及近似熵越低, 大脑皮质受抑制程度越重。这些结果说明, 缺血缺氧性脑损伤意识障碍的患者大脑皮质广泛受到抑制, 脑电非线性分析可定量评估意识障碍的程度, 从而了解大脑皮质抑制程度; 同时脑电非线性分析还可以明确区分意识状态的有无。另外, 对照组在听觉刺激及痛觉刺激状态下非线性指数显著高于安静闭眼状态, 说明听觉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。由此可见, 脑电非线性分析不仅可以反映大脑各脑区的功能变化, 而且还可以捕获到不同刺激状态下相应脑区的神经元网络活动变化, 并进行量化分析。而病例组在不同状态刺激下各脑区无明显差异, 进一步证实大脑皮质的广泛受抑。同时, 也表明结合多种刺激状态, 脑电非

线性分析可以进一步准确区分意识状态的有无。

3.3 研究的不足

虽然脑电非线性分析已用于意识障碍程度的定量评估及苏醒预测,但尚处于初始阶段,而且本研究样本量较小,无意识障碍苏醒病例,这就要求我们进一步探索,扩大样本量,及时动态观察意识障碍患者病程演变情况,从而进一步提高研究方法,为评估意识障碍患者的预后及促醒措施提供依据。

【参考文献】

- [1] Madl C, Holzer M. Brain function after resuscitation from cardiac arrest[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2004, 10(3): 213-217.
- [2] Pelczar M, Polityńska B. Pathogenesis and psychosocial consequences of post-concussion syndrome[J]. *Neurol Neurochir Pot*, 1997, 31(5): 989-998.
- [3] 周良辅. 现代神经外科学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2003: 289-292.
- [4] The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (1)[J]. *N Engl J Med*, 1994, 330(2): 1499-1508.
- [5] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, *et al*. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria[J]. *Neurology*, 2002, 58(3): 349-353.
- [6] Pincus SM, Gladstone IM, Ehrenkranz RA. A regularity statistic for medical data analysis[J]. *J Clin Monit*, 1991, 7(4): 335-345.
- [7] Ashcraft MH. Cognitive arithmetic: a review of data and theory[J]. *Cognition*, 1992, 44(1-2): 75-106.
- [8] 吴东宇, 孙智千, 柯莎, 等. 脑电非线性分析用于意识障碍的苏醒预测[J]. *中国康复医学杂志*, 2009, 24(11): 969-972.
- [9] 吴东宇, 刘霖, 宋玖骏, 等. 脑电非线性分析评价卒中患者的意识障碍[J]. *中国脑血管病杂志*, 2008, 5(9): 385-389.
- [10] Wu DY, Cai G, Yuan Y, *et al*. Application of nonlinear dynamics analysis in assessing unconsciousness: a preliminary study[J]. *Clin NeuroPhysiol*, 2011, 122(3): 490-498.
- [11] 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.
- [12] 袁英, 吴东宇, 杜巨豹, 等. 针刺对意识障碍患者皮质作用的脑电非线性分析[J]. *中国康复医学杂志*, 2007, 22(11): 971-973.
- [13] Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, *et al*. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state[J]. *Neuroimage*, 2002, 17(2): 732-741.
- [14] 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(11): 1013-1120.

(编辑: 任开环)

· 启 事 ·

《第三军医大学学报》征稿、征订启事

《第三军医大学学报》为国内外公开发行的综合性医药卫生类学术期刊,创刊于1979年,现为半月刊。其复合影响因子0.800、复合总被引频次6419(2010年《中国学术期刊影响因子年报》),来稿2708篇(2010年),刊稿877篇(2010年),平均刊稿时间(从来稿到刊出)164天(2010年),稿件录用率35%左右。

《第三军医大学学报》被国内外各大检索系统收录,两度被评为国家期刊奖百种重点期刊,为中国科技论文统计源期刊、中国自然科学类核心期刊和中国科学引文数据库(CSCD)核心库收录期刊。2008~2010年连续3年评为“中国百种杰出学术期刊”。

主要栏目有专家述评、专题报道、论著(军事医学、基础医学、临床医学、药学、预防医学、检验医学、生物医学工程等)、技术方法、研究快报、短篇论著、经验交流、疑难病例、个案与短篇和学术之窗等。

投稿、查询、阅读本刊请登陆<http://aammt.tmmu.com.cn/>。国内邮发代号:78-91,国外邮发代号:M6529。可在当地邮局订阅,也可来函或致电我刊编辑部办理邮购,免收邮寄费。联系地址:重庆市沙坪坝区高滩岩正街30号《第三军医大学学报》编辑部,邮编:400038,电话:(023)68752187, E-mail: aammt@mail.tmmu.com.cn,

联系人:唐素芳、王勇。