

大鼠癫痫脑电信号采集

崔招焕^{1,2}, 傅鸣宇³, 王健⁴, 关添²

1. 清华大学生物医学工程系, 北京 100084; 2. 清华大学深圳研究生院生物医学工程研究中心, 广东 深圳 518055; 3. 南方医科大学基础医学院, 广东 广州 510515; 4. 深圳信息职业技术学院电子与通信学院, 广东 深圳 518172

【摘要】为了更准确地预测癫痫, 本文提出了一种大鼠癫痫脑电信号的采集方案。首先采集正常 Wistar 大鼠 4 个大脑皮层的脑电信号, 并进行比较, 确定最适合采集脑电信号的大脑皮层为初级躯体感觉皮层(Primary Somatosensory Cortex, PSC)。其次, 制备癫痫大鼠, 采集癫痫发作时的 PSC 脑电信号, 并进行时域和频域分析。结果发现 PSC 癫痫脑电信号的时域幅度变化非常明显, 其中 5~14 Hz 频段的脑电信号能量占总能量的比重变化最大, 并且 5~14 Hz 频段的能量在癫痫发作的不同阶段明显不同。本文提出可以通过观察脑电信号的时域幅度变化或分析 5~14 Hz 频段能量的变化趋势获取不同发作阶段的脑电信号, 用于准确地预测癫痫。

【关键词】癫痫; 脑电信号; 初级躯体感觉皮层; 时域分析; 频域分析

【中图分类号】R318.18

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2016)02-0118-04

Acquisition of epileptic electroencephalogram signals of rats

CUI Zhao-huan^{1,2}, FU Ming-yu³, WANG Jian⁴, GUAN Tian²

1. Department of Biomedical Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 2. Research Center of Biomedical Engineering, Graduate School at Shenzhen, Tsinghua University, Shenzhen 518055, China; 3. School of Basic Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 4. College of Electronics and Communication, Shenzhen Institute of Information Technology, Shenzhen 518172, China

Abstract: To predict epilepsy more exactly, an acquisitionscheme is proposed to collect epileptic electrocorticogram (EEG) signals of rats in this paper. The EEG signals from four cortices of normal Wistar rats were collected and compared. The comparative results indicated primary somatosensory cortex (PSC) was the most suitable cortex for the acquisition of EEG signals. Epileptic rats were prepared, and the EEG signals of PSC were collected when epileptic seizures occurred. Time domain and frequency domain analysis demonstrated that the temporal amplitude of EEG signals of PSC changed significantly, and that in the frequency domain, the largest change was found in the proportionof the energy of 5-14 Hz frequency band to total energy, and that energies of the 5-14 Hz frequency band were significantly different at different stages of seizures. EEG signals at different stages of seizures could be collected for exact epileptic seizure prediction by observing the changes of temporal amplitudes of EEG signals or analyzing the change trend of energies of 5-14 Hz frequency band.

Key words: epilepsy; electroencephalogram signal; primary somatosensory cortex; time domain analysis; frequency domain analysis

【收稿日期】2015-10-23

【基金项目】国家自然科学基金(31271056); 国家自然科学基金青年基金(81401539)

【作者简介】崔招焕(1987-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 癫痫预测和医疗仪器的开发。Tel: 0755-26036771, E-mail: cuizhao-huan2006@126.com。

【通信作者】关添(1978-), 男, 博士, 副教授。主要研究方向: 听觉机理、电子耳蜗、语音信号处理。Tel: 0755-26036771, E-mail: guantian@sz.tsinghua.edu.cn。

前言

癫痫是大脑神经元突发性异常放电, 导致大脑功能短暂障碍的一种慢性疾病。癫痫的突然发作可能对患者造成生命危险。因此, 进行癫痫预测, 让患者提前做好准备, 可以尽量减小癫痫发作带来的负面影响。此外, 有学者提出: 如果在癫痫即将发作时刺激脑深部组织, 有可能改善癫痫的治疗效果^[1]。这

一结论验证了癫痫预测的重要性。

目前,一般使用皮层脑电信号进行癫痫预测^[1-4]。癫痫的发作过程一般包含发作间期、发作前期、发作期和发作后期4个阶段^[5]。为了精确地预测癫痫,首先需要获取癫痫不同发作阶段的脑电信号。由于很难获取长时间的人脑癫痫数据,国内外提出可以通过动物模型来获取与人类脑电信号相似的癫痫数据^[6-7]。

本文首先通过测量正常大鼠的脑电信号来探讨拾取合适脑电信号的脑区皮层;其次制备癫痫大鼠模型,提取癫痫脑电信号,并进行时频和频域分析。在此基础上,本文提出一种Wistar癫痫大鼠各阶段脑电信号的获取方案。

1 材料与方法

1.1 大鼠的致痫处理

实验对象为成年健康雄性Wistar大鼠,体重为(240±20)g,采用浓度为2 mg/mL的红藻氨酸,对正常大鼠进行腹腔注射。大鼠癫痫发作时,会先后出现节律性点头、面部抽搐、单肢阵挛、湿狗样抖动、肢体强直挛缩等行为^[8]。按照Racine^[9]标准,对癫痫发作进行分类,选用癫痫发作为3级及以上的大鼠进行癫痫脑电信号的研究。

1.2 电极植入方法

用浓度为200 mg/mL的乌拉坦对Wistar大鼠进行腹腔麻醉注射。对麻醉后的大鼠植入电极。具体步骤为:去除大鼠头部头皮,用微型手持式颅钻在运动皮层(Motor Cortex, MC)、初级躯体感觉皮层(Primary Somatosensory Cortex, PSC)、次级躯体感觉皮层(Secondary Somatosensory Cortex, SSC)、颞叶联合皮层(Temporal Association Cortex, TAC)4个大脑皮层钻孔,在显微镜下挑开相应皮层的硬脑膜,将银球电极插入到硬脑膜下的皮层组织,固定电极,在电极和皮层连接处注入几滴生理盐水,完成电极植入过程。

1.3 数据采集系统

实验在隔音室内进行。通过电极采集的脑电信号,依次通过前置放大器、TDT记录系统,最终传输到电脑的Brinware记录系统。

1.4 数据处理

为了减少数据量,本文以200 Hz采样率对获取的脑电信号进行降采样。对降采样后的信号进行带通滤波,通带频率是0.1~100 Hz。在此基础上再滤除

50 Hz的工频干扰。然后以10 s为单位对信号进行拼接,以观察脑电信号的变化趋势。此后,计算整段信号的平均强度以进行时域分析。最后,对整段信号进行傅里叶变换频域分析。

2 实验步骤和结果

2.1 正常大鼠不同皮层脑电信号的对比

选取健康大鼠6只,按照1.2中所述方法在每只大鼠的4个大脑皮层植入电极。电极植入完成约0.5 h后,使用数据采集系统获取正常大鼠脑电信号。研究发现:(1)正常大鼠4个皮层的脑电信号在时域和频域都非常相似。(2)傅里叶分析表明:各个皮层脑电信号的能量主要集中在低频区域,并且随着频率的增加,能量减少,如图1所示。

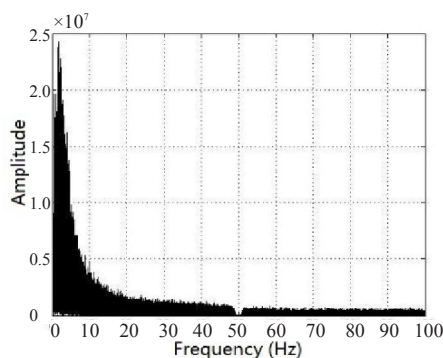


图1 PSC皮层脑电信号的频谱

Fig.1 Spectrum of EEG signals of PSC

Note: EEG: Electroencephalogram; PSC: Primary somatosensory cortex

随后,计算每只大鼠各个大脑皮层脑电信号的平均强度,并在6只大鼠中求平均值。各皮层脑电信号的平均强度如图2所示。

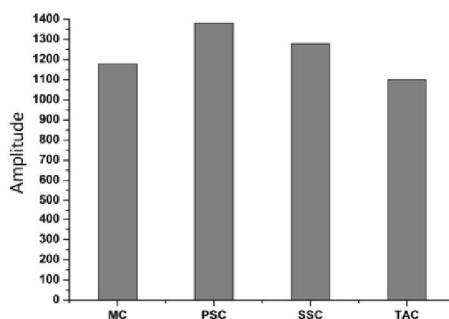


图2 四个皮层脑电信号的平均强度

Fig.2 Average intensity of EEG signals from four cortices

Note: MC: Motor cortex; SSC: Secondary somatosensory cortex; TAC: Temporal association cortex

由图2可知,不同大脑皮层的神经元活动强度不同。其中,PSC活动最强,SSC、MC、TAC依次减弱。因此,本文提出:在采集正常大鼠脑电信号时,应优先采集PSC皮层的信号。

2.2 癫痫大鼠脑电信号研究

实验组选取健康大鼠25只,采用1.1所述的方法进行致癫。对照组取6只健康大鼠,腹腔注入浓度为0.9%的生理盐水。在实验组大鼠致癫1个月后,致癫大鼠的癫痫发作进入稳定的慢性自发作阶段。在这一阶段,选择合适的时间对实验组和对照组大鼠植入电极,并采集长时间的脑电信号。

图3a和3b分别是正常大鼠和癫痫大鼠发作期PSC皮层的脑电信号。研究发现:相比于正常大鼠PSC皮层脑电信号的时域波形。(1)癫痫大鼠慢性发作期的癫痫脑电波形幅度显著增大。(2)在800 s和3000 s附近的癫痫大鼠脑电信号发生了突变,并将脑电信号分成了3个阶段,这与前人的研究结果一致^[5]。这表明:大鼠癫痫脑电信号具有不同的时段,并且每个时段内的脑电波形相对稳定。由经验推断可知:图3b中0~800 s为大鼠癫痫发作前期的脑电波形;800~3000 s为大鼠癫痫发作期的波形;3000~3500 s为大鼠癫痫发作后期的波形。

对图3b中的大鼠癫痫波形,分别取整段信号、一段200 s的癫痫发作前期信号(500~699 s),一段200 s的癫痫发作期信号(1000~1299 s),一段200 s的癫痫发作后期信号(3200~3399 s)进行傅里叶频谱分析,结果分别如图4所示。

图4表明:(1)与图1正常大鼠的频谱显著不同,图4a癫痫大鼠稳定发作期整段信号的频谱在30 Hz附近的能量显著增大。图4b发作前期和图4c发作期的频谱也表现出这一特征。(2)图4b发作前期和图4c发作期的脑电信号在不同频段的分布趋势是一致

的。(3)图4d发作后期脑电信号的频谱与发作前期、发作期明显不同,分布杂乱无章。

癫痫发作时,常见的癫痫波主要有棘波、尖波、棘慢波、尖慢波等。其中,尖波的频率范围为5~14 Hz,棘波的频率范围为14~50 Hz,棘慢复合波和尖慢复合波的频率范围为2~5 Hz^[10]。本文分析了正常大鼠和致癫大鼠脑电信号在1~5 Hz、5~14 Hz、14~50 Hz、50~100 Hz四个频段的能量占总能量的比重,结果如图5所示。正常大鼠的脑电信号如图3a所示,癫痫大鼠的脑电信号如图3b所示,二者均截取0~3500 s的信号。

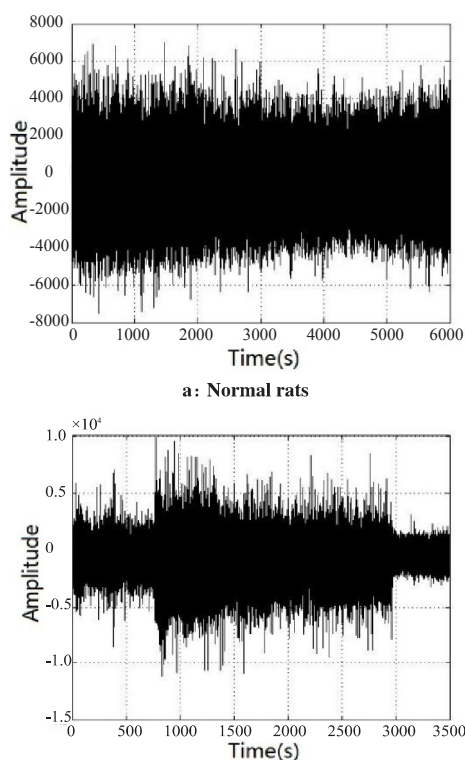


图3 PSC皮层脑电信号的时域波形

Fig.3 Time-domain waveform of EEG signals from PSC

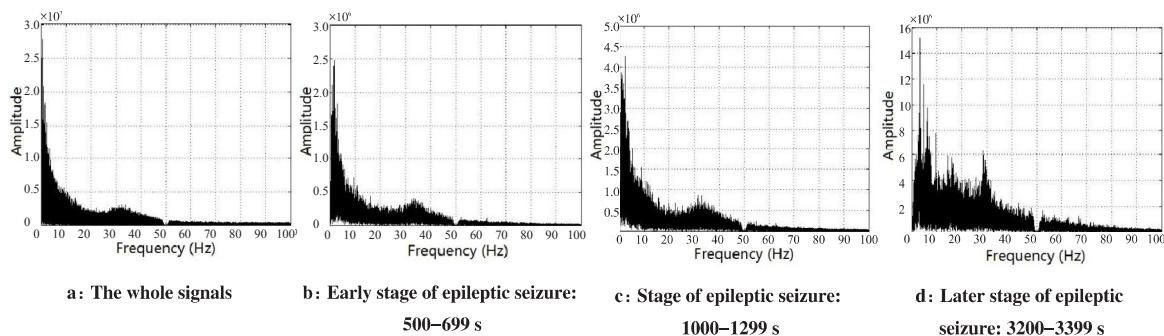


图4 癫痫大鼠脑电信号的频谱

Fig.4 Spectrum of EEG signals of epileptic rats

由图5可知,与正常大鼠相似,癫痫大鼠脑电信号的能量主要分布在1~5 Hz。但是,在5~14 Hz频段,致癫前后脑电信号的能量比重变化最大,癫痫大鼠的能量比重(0.5%)是正常大鼠能量比重(0.02%)的25倍。

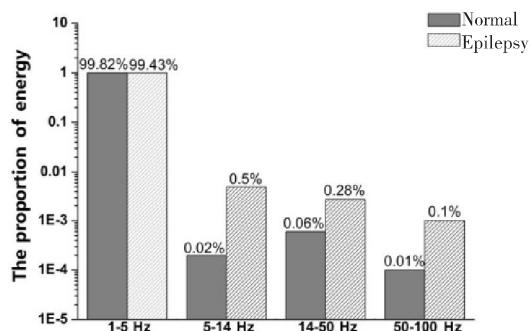


图5 脑电信号不同频段的能量比重

Fig.5 Proportion of EEG energy of different frequency bands to total energy

基于以上分析,本文对图3b中癫痫大鼠的脑电信号以100 s为单位进行分割,计算各段信号中5~14 Hz的信号能量,结果如图6所示。由图6可知:在发作前期(0~800 s),5~14 Hz的信号能量逐渐递增,但是增幅较小;在发作期(800~3000 s),5~14 Hz信号能量显著增大,并随着发作时间的推移,5~14 Hz的信号能量趋于平稳;在发作后期(3000~3500 s),5~14 Hz信号能量突然降低。

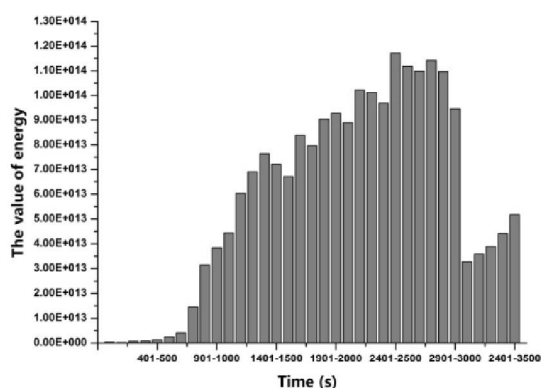


图6 脑电信号不同频段的能量比重

Fig.6 Proportion of EEG energy of different frequency bands to total energy

3 讨论

以前的研究大多基于大脑的位置来植入电极^[11],

本文则基于大脑皮层的功能来植入电极,这样可以将大鼠的行为表现和支配相应行为的大脑皮层对应起来。本文首先选取正常Wistar大鼠,植入电极后采集脑电信号,并对4个脑区的活动强度进行比较。结果发现:4个脑区的脑电信号在时域和频域都非常相似。这表明:任一脑区的信号可以在大体上代表其它脑区信号的变化趋势。研究还发现:脑电信号的能量主要集中在低频区域。这是因为:正常情况下,哺乳动物的脑电波频率一般在0.5~30 Hz^[10]。此外,对于正常大鼠,PSC的脑电活动强度最大。因此,在采集脑电信号时,应尽量拾取PSC皮层的脑电信号。

其次,本文制备Wistar大鼠的癫痫模型,并选取致癫成功的大鼠观察PSC皮层的脑电信号。本文主要从4个角度进行了研究:(1)观察PSC皮层脑电信号的时域分布图。脑电信号的时域图清晰地表明大鼠癫痫发作时经历的不同发作阶段。(2)对整个发作阶段的信号、发作前期信号、发作期信号和发作后期的信号进行傅里叶变换。从直观上来看,发作前期和发作期的脑电信号在不同频段的变化趋势是一致的。并且,相对于正常大鼠,发作前期和发作期的脑电信号在30 Hz附近的能量显著增大。这说明:在癫痫发作期来临之前,脑电信号已经开始出现异常的癫痫波,证明了癫痫发作前期的存在。因此,本文认为可以通过判断有无时域幅度的跃变和频域能量的局部显著增大来确认并获取致癫大鼠的癫痫前期信号。(3)本文对正常大鼠和癫痫大鼠的脑电信号进行了比较,分别观察了不同频段脑电信号的能量占总能量的比重。结果发现:癫痫大鼠的癫痫信号能量主要分布在1~5 Hz。但是5~14 Hz频段的能量占总能量的比重变化最大,14~50 Hz频段的能量比重变化次之。此外,本文观察了脑电信号中5~14 Hz频段的能量变化趋势。结果发现:在不同发作阶段,5~14 Hz频段的能量显著不同,变化趋势也各不相同。因此,本文提出:可以根据癫痫大鼠脑电信号的5~14 Hz频段的能量变化趋势来区分癫痫发作周期的不同阶段。

4 结论

本文提出了一种基于脑区功能的大鼠癫痫脑电信号的采集方案。通过对大鼠进行致癫、电极植入、采集PSC皮层的信号来获取脑电信号,随后对脑电信号进行时域和频域分析,可以通过观察时域幅度

(下转 127 页)