

磁感应方法测量家兔脑出血过程中的拐点

段海军¹,金贵²,白泽霖²,庄伟²,马珂²

1.第三军医大学第一附属医院神经外科,重庆 400038; 2.第三军医大学生物医学工程学院,重庆 400038

【摘要】脑出血属于脑卒中的一种,具有极高的死亡率和致残率。当前只能通过CT和MRI来检测出血,但是这些影像学设备并不能实时监护脑出血的发展变化,其次,也不能用于院前急救。磁感应相位移方法(MIPS)是一种利用交变磁场,无创、非接触测量被测物电导率的方法,在工业测量、食品检测方面已有研究应用。本文尝试利用该方法测量家兔脑出血的发展变化。文中设计了一个双端激励线圈用于家兔脑出血的MIPS测量,测量参数为相位差。实验首先建立家兔的自体血注射致脑出血过程,3 mL自体血1 h内匀速注射进兔脑内囊中,在注射过程中同步测量MIPS参数。注血组未注血之前1 h的MIPS测量数据为对照组。此外还建立了MRI扫描对照组,该对照组注血过程与实验组完全一致,但注血过程中不进行MIPS测量,而同步使用MRI扫描兔脑。实验结果表明,随着注血量的增加,实验组MIPS数据呈现出先下降后上升的趋势,存在一个转折点。实验组与对照组存在显著的统计学差异($P<0.05$)。而MRI扫描组统计表明注血过程中兔脑脑脊液减少量近似等于实验组MIPS拐点出血对应的注血量。脑出血过程MIPS的拐点出现时刻近似对应脑脊液代偿结束时刻,因此MIPS方法有可能对脑出血致颅内压升高进行预警,具有重要的临床应用价值。

【关键词】磁感应相位移;脑出血;脑脊液;线圈

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)11-1150-06

Turning point during the intracerebral hemorrhage of rabbit monitored with magnetic induction method

DUAN Haijun¹, JIN Gui², BAI Zelin², ZHUANG Wei², MA Ke²

1. Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 2. School of Biomedical Engineering, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract: Intracranial hemorrhage (ICH) is associated with high mortality and disability rate. Nowadays, only CT and MRI can be used for the detection of bleeding but they fail to monitor the change of ICH timely and can't be applied for pre-hospital care. Magnetic inductive phase shift (MIPS) using alternating magnetic field to measure the conductivity is a non-invasive and non-contact method, which has been applied in the commercial measurement and food detection. Herein, a double-end exciting coil was developed to detect the MIPS after ICH in rabbit brain for evaluating the changes of bleed volume, and the MIPS parameters were phase difference. In blood injection group, ICH was simulated by injecting 3 mL of autologous blood into the rabbit brain at a constant speed of 3 mL/h, and MIPS parameters were measured synchronously. The MIPS parameters measured before 1 h of blood injection were taken as the controls. Moreover, MRI scan group was established by performing the same blood injection procedure and scanning rabbit brain with MRI synchronously. The results showed that the MIPS value initially declined and then increased with the increasing blood injection volume, showing a turning point. Statistical differences were found between blood injection group and controls group ($P<0.05$). The MRI scanned images indicated that the average reduced volume of cerebrospinal fluid (CSF) in the rabbit brain after blood injection was approximately equal to the average injection volume that corresponds to the turning point of the MIPS. Thus, we conclude that CSF is already exhausted and the compensatory stage has already ended when the MIPS turning point occurs. MIPS method has the potential to detect the CSF compensation end after ICH in a non-contact and non-invasive manner, warning the intracranial hypertension caused by ICH.

Keywords: magnetic inductive phase shift; intracranial hemorrhage; cerebrospinal fluid; coil

【收稿日期】2017-06-30

【基金项目】国家自然科学基金(81402067)

【作者简介】段海军,助理工程师,研究方向:脑出血机制的研究及检测,E-mail: haijunduan@126.com

【通信作者】金贵,博士,副教授,研究方向:脑磁感应检测技术,E-mail: tjingui@126.com

前言

脑出血(Intracranial Hemorrhage, ICH)是指非创伤性的脑实质内出血,最常见的诱因是高血压,具有很高的死亡率和致残率。ICH属于脑卒中的一种,其发生率占所有卒中的10%~15%。20%~40%的ICH患者患有神经功能障碍和预后不良^[1-2]。因此精确掌握出血量以及早期治疗是提高ICH救治成功率的关键。当前脑出血的检测主要依靠CT、MRI等影像学设备,但是这些设备不能对ICH进行实时监护,因此不能了解ICH的发展变化,往往错过最佳治疗时机。ICH过程可分为代偿期和代偿后期。由于人脑内组织类似泡在脑脊液(Cerebrospinal Fluid, CSF)中,出血初期,出血量较少,由于CSF的代偿作用,颅内压(Intracranial Pressure, ICP)升高不明显。当CSF耗尽,出血量再增加将导致ICP急剧升高,因此ICH导致ICP升高的过程有个拐点^[3-5]。因此,临床上也经常用ICP监护来反映颅内的出血情况。但是ICP监护需要将传感器插入颅内,容易引起感染。当前急需一种新的ICH监护技术。磁感应相位移(Magnetic Inductive Phase Shift, MIPS)技术基于电磁感应的原理,利用交流磁场测量被测物引起的磁场相位扰动,该相位扰动与被测物的电导率成正比^[6]。ICH过程伴随着出血量的增加以及CSF的减少。由于颅内不同组织的电导率不同,因此ICH过程引起颅脑整体电导率有规律的变化。其次,该技术具有非接触、无创伤等特点非常适合ICH的检测。但是由于生物组织的电导率非常低,产生的感应磁场非常弱,导致MIPS的测量非常困难,严重阻碍了该技术在临床上的应用^[7-8]。国外仅有González等^[9-10]做了一些在体检测实验。由于采用的是传统的单个发射线圈和单个接收线圈结构,MIPS测量灵敏度较低。2013年González等^[11]采用MIPS方法测量患有乳腺癌的乳房组织,测量结果与仿真结果较接近。随后进行了临床实验,采用相同方法检测了正常人,ICH患者以及脑水肿患者的头颅,并在不同的频段对不同患者进行区分,得到了一些初步的结果^[12]。

本文针对传统线圈结构做了改进,设计了一种灵敏度较高的双端激励线圈,并采用该线圈测量家兔ICH过程引起的MIPS变化,试图采用该方法寻找ICH引起的MIPS变化规律。

1 材料与方法

1.1 MIPS原理

MIPS利用电磁感应原理,当被测物放置在发射线圈和检测线圈之间,通有交流电的发射线圈产生

交变的激励磁场 B ,穿过生物组织时,在生物组织内产生感应电流,该电流又产生感应磁场 ΔB ,检测线圈上可以检测到 $B+\Delta B$ 。当生物组织的电导率 σ 发生变化时,会影响到感应电流的强度和分布,测得的 ΔB 可以反映电导率的变化, B 与 ΔB 的矢量关系如图1所示,可以发现激励磁场和感应磁场之间发生了相移 φ (MIPS), φ 就可以反映电导率变化。根据前期学者的推导^[13],如果电磁场在被测物中的趋附深度远大于被测物的厚度,那么将有如下关系:

$$\Delta B/B = Q\omega\mu_0[\omega\varepsilon_0(\varepsilon_r - 1) - i\sigma] + R(\mu_r - 1) \quad (1)$$

其中 ω 为角频率, μ_0 、 ε_0 为真空磁导率和介电常数, μ_r 、 ε_r 为被测物体相对磁导率和相对介电常数, σ 为被测物电导率。 Q 、 R 为几何参数常量。因此叠加磁场落后激励磁场相位 φ (MIPS),正比于 ω 和 σ 。

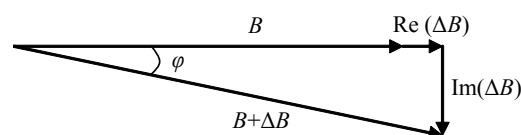


图1 激励磁场和感应磁场向量图

Fig.1 Phasor diagram of exciting field and induction field

1.2 ICH引起MIPS变化的理论分析

如图2a所示,将颅内容物等效为简单的球模型。颅骨为刚性,容积不变,故在此省略。假设A(黄色)、B(红色)、C(深红)3部分分别为CSF,脑组织和ICH,三者的平均电导率分别为 σ_1 、 σ_2 、 σ_3 , $\sigma_1 > \sigma_3 > \sigma_2$ 。假设三部分的初始容积分别为 V_1 、 V_2 、 V_3 ,其中 $V_3=0$,假设开始没有出血,因此 V_1+V_2 是常值,此时颅内整体平均电导率为:

$$\bar{\sigma} = \frac{V_1\sigma_1 + V_2\sigma_2}{V_1 + V_2} \quad (2)$$

将脑出血发展过程分为3个阶段^[2,4]:

第1阶段:CSF调节。该阶段出血量开始增加,设出血量为 ΔV ,等体积的脑出血排出等体积的CSF。此时:

$$\begin{aligned} \bar{\sigma} &= \frac{(V_1 - \Delta V)\sigma_1 + V_2\sigma_2 + \Delta V\sigma_3}{V_1 + V_2} \\ &= \frac{V_1\sigma_1 + V_2\sigma_2 - \Delta V(\sigma_1 - \sigma_3)}{V_1 + V_2} \end{aligned} \quad (3)$$

由于 $\sigma_1 > \sigma_3$,这一阶段颅脑整体电导率随着出血量的增加而降低,当 $\Delta V=V_1$ 时,CSF被排尽,CSF调节结束。

第2阶段:血容量的调节。该阶段CSF已经被排尽,出血量再增加,脑组织受挤压,血管中的血容量被迫减少来调节,这一阶段可以看成增加的等体积的出血量排出等体积的血容量,颅内血液和脑组织

的体积基本维持不变,因此 $\bar{\sigma}$ 基本不变。

第3阶段:代偿期结束后阶段。这一阶段所有调节结束。出血量再增加,脑组织被压缩,颅内完全变成出血量的增加。此时:

$$\bar{\sigma} = \frac{V_2\sigma_2 + \Delta V\sigma_3}{V_1 + V_2} \quad (4)$$

$\bar{\sigma}$ 随出血量的增加而增大。

因此如图2b所示在出血量从小到大的3个阶段,颅内整体电导率呈现出先下降后保持平稳再上升的趋势。由于MIPS与被测物体的电导率成正比,因此MIPS在脑出血过程中也应该呈现出与电导率相同的趋势。由于家兔的脑容量较小,血容量的调节更小,因此第二阶段比其他两阶段更短,可以忽略。

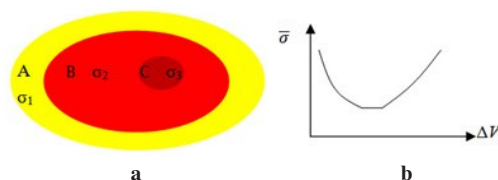


图2 脑出血理论分析模型(a)和颅内平均电导率与出血量之间的理论关系曲线图(b)

Fig.2 Theoretical model of intracranial hemorrhage (a) and relationship between average brain conductivity and bleeding volume (b)

1.3 双端激励线圈

如图3a所示,双端激励线圈是采用两个相同的发射线圈上下首尾相连,并且同轴放置。两个发射线圈绕向相同串联在一起,磁场方向一致。接收线圈放在两发射线圈中间,并靠近上发射线圈的下部,测量时,兔头放置于接收线圈和发射线圈的中间。因此,激励磁场从上到下穿过兔头。传统的单个激励线圈结构,离激励线圈越远,磁场越弱,因此对头颅深度的出血不敏感,这种双端激励线圈可以使得兔头中间的磁场不像单个激励线圈衰减得那么快。实物如图3b所示,尺寸如图3c所示,激励线圈直径50 mm,长度40 mm,40匝,线径1 mm。接收线圈直径70 mm,长度10 mm,10匝,线径0.8 mm。上下两个激励线圈之间的距离为65 mm。测量时,兔头平躺在中间的测量区,注血点位于线圈中心轴上。尽量让所有动物在头套中的位置保持一致。前期实验表明,任何一个发射线圈和接收线圈组合都会有一个谐振频率,工作在该频率,激励磁场强度最大,MIPS的灵敏度最大。通过测量,该双端激励线圈的谐振频率位于10 MHz,当兔头放入其中,谐振频率会发生偏移,位于9.5~10.5 MHz左右,在以下所有实验中,均选择10 MHz为工作频率。

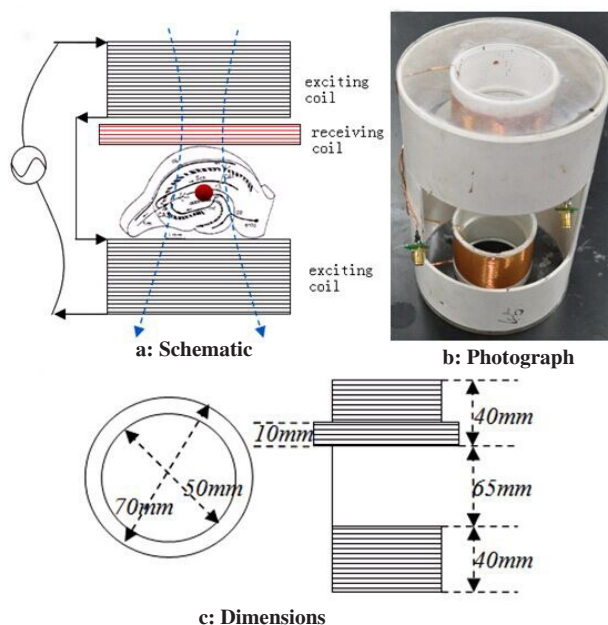


图3 双端激励线圈
Fig.3 Double-end exciting coil

1.4 MIPS测量系统

MIPS测量系统如图4和5所示,信号源为双通道任意波形发生器 AFG3252 (Tektronix, USA)。AFG3252输出两路同频同相的正弦波,一路信号(峰峰值5 VPP)输入到发射线圈产生激励磁场。另外一路信号(峰峰值1 VPP)输入到数据采集卡 PCI5124 的一个输入通道。PCI5124 为双通道高速采集卡(NI, USA;最高采样率200 M·S⁻¹)。接收线圈输出信号送入 PCI5124 的另外一个输入通道。课题组前期基于 LabVIEW 平台编制了一个相位差测量软件,该软件基于 FFT 算法实时测量 PCI5124 双通道输入信号的相位差(即 MIPS),测量时采样率设为 100 M·S⁻¹,采样点数:100 万。单个 MIPS 测量时间 0.234 s。

1.5 家兔 ICH 模型

建立家兔的自体血注射致内囊出血模型。先用乌拉坦(25%, 5 L/kg)通过耳缘静脉注射麻醉,将后肢内侧兔毛剪去,使用肝素钠真空采血管和采血针从后肢内侧动脉一次性采血 5 L,采血后按压止血。止血后将家兔俯卧位固定于兔脑立体定位仪上,剪去头部兔毛,于兔两眼眶后缘连线沿正中中线切开皮肤 3 cm,剥开皮下筋膜暴露颅骨,剥离骨膜,露出“十”字缝和“人”字缝。移动兔脑立体定位仪上下标尺,调整家兔头部平面,使“十”字缝比“人”字缝高 1.5 mm。以十字缝交叉点为基点沿冠状缝向右旁开 6 mm 再平行矢状缝向后 1 mm 为穿刺进针点,用牙科钻(钻头直径 1 mm)钻破颅骨,将连接注血管的塑料光纤管

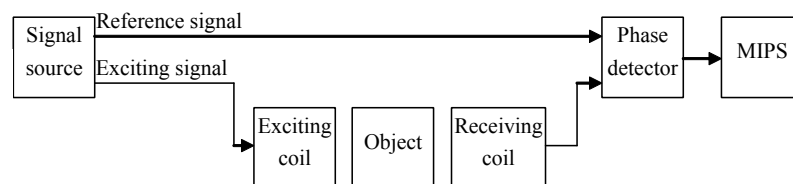


图4 MIPS测量系统方框图

Fig.4 Block diagram of magnetic inductive phase shift (MIPS) measurement system

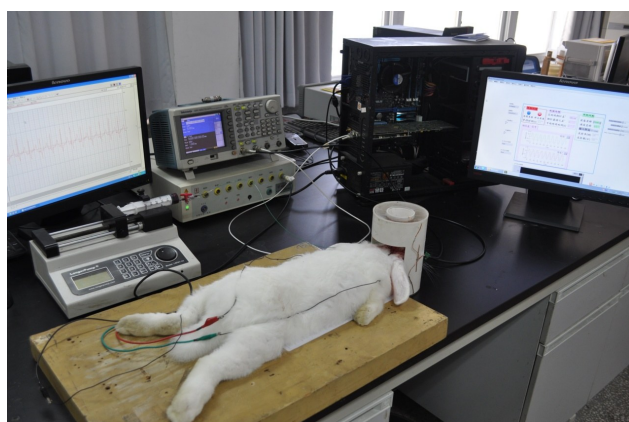


图5 MIPS测量系统

Fig.5 Photograph of MIPS measurement system

(直径1 mm)快速垂直于颅骨穿刺,深度13 mm。局部压迫止血2 min,待完全无渗血后用牙胶封住钻孔,造模完成。实验结束后采用1 mL 1.5 mol/L KCL溶液通过耳缘静脉注射处死实验动物。手术过程经过第三军医大学伦理委员会的同意。

1.6 实验分组与测量

任意选取新西兰大白兔16只(1.8~2.5 kg),8只为MIPS测量组,8只为MRI扫描组。实验组未注血前1 h MIPS测量数据为MIPS对照组。MRI扫描组手术注血过程与MIPS测量组完全一致,只是不用MIPS测量,使用MRI连续扫描兔脑。所有动物购买自重庆市大坪医院动物中心。所有动物在实验前后得到很好的照顾,实验前2 h禁止饮食。手术结束后,将兔头放置于线圈中间测量区,注血点位于线圈中心轴,尽量使所有动物放置位置相同。动物放置完毕后,按照图5连接调试实验系统。使用RM6280C生理信号测量仪测量兔心电信号。采用微量注射泵将3 mL自体血在1 h内匀速注完。注血过程中MIPS测量组同步测量MIPS;MRI扫描组连续扫描兔脑。MRI扫描组扫描一次需要6 min,因此1 h注血过程得到10次兔脑图像。采用专用软件计算每幅图像的CSF体积。MRI设备为3.0-T MRI (MAGNETOM Spectra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany),扫描线圈为18通道人腿部线圈。采用Space序列扫描。

2 结果与讨论

无论是MIPS测量组还是对照组,每只动物60 min测量数据被平均分为30段,再求每段数据的平均值。这种处理方法相当于每2 min或者每注射0.1 mL得到一个MIPS数据。然后求出每组8只动物每段数据,用平均值±标准差表示,再将所有数据相对于未注血前数据做归一化处理。对照组数据也相对于初始值做归一化处理,因此得到处理过的MIPS测量组和对照组数据如图6所示,横坐标为测量时间,纵坐标为MIPS。首先对两组数据采用单因素方差分析,再采用bonferroni方法检验两者差异性。发现两组数据有显著性差异($P<0.05$),统计分析结果如表1所示。

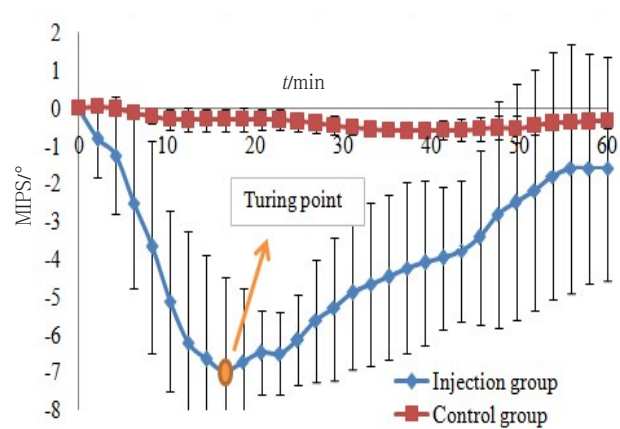


图6 MIPS注血测量组与对照组实验结果

Fig.6 MIPS measurements in blood injection and control group

图6结果表明1 h内对照组MIPS数据变化幅度非常小(0.815 ± 0.157)°,远远小于MIPS测量组变化幅度,因此MIPS测量组MIPS变化确实是由注血引起的。MIPS测量组实验结果非常接近图2b所示的电导率随着ICH变化的理论推导。但是实验结果并没有出现图2中第2阶段的脑血流调节过程,分析原因可能是兔脑的脑容量非常小,脑血容量更小。通过解剖发现,1.8~2.5 kg家兔颅腔容积在6~10

表1 MIPS注血测量组与对照组数据比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Data comparison between blood injection group and control group (*Mean±SD*)

| MIPS/° | | F value | P value |
|-----------------------|---------------|---------|---------|
| Blood injection group | Control group | | |
| -2.677±2.080 | -0.368±0.182 | 48.321 | 0.000 |

mL,而CSF容量约占整个颅腔容积的10%,因此,家兔CSF容量约为0.6~1 mL,而脑血容量只占3%,所以脑血容量的调节完全体现不出来。但MIPS测量组有一个明显的转折点。为了分析转折点的意义,重新统计每只动物转折点对应的注血量,再求平均值和

标准差,得到MIPS测量组的转折点对应的注血量为(0.982±0.108) mL。

MRI扫描组一只动物的10张扫描图片如图7所示,代表的时间顺序是从左到右,从上到下,图中高亮信号表示CSF,靠近注血点深灰色部分表示血块。从图7a到图7j可以看出高亮部分面积越来越少,表明CSF随着注血量的增加,逐渐减少。对图7a和图7j SPACE序列图像进行阈值处理,并计算CSF减少容量。得到8只动物CSF减少体积为(1.180±0.066) mL。这个计算结果与软件设置的阈值有关,但是考虑家兔的个体差异(1.8~2.5 kg),这个CSF减少容量非常接近图6中注血测量组转折点对应的注血量。

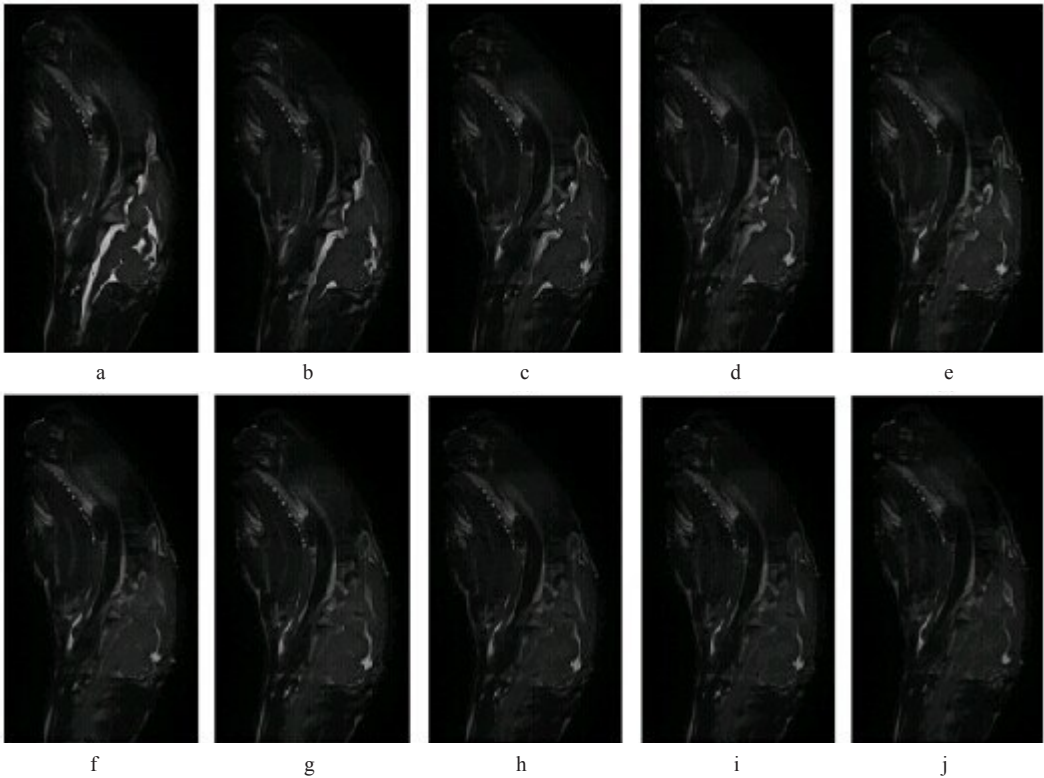


图7 1只家兔在1 h注血过程中的10次MRI扫描图像

Fig.7 10 MRI images during 1 h blood injection for one rabbit

3 结 论

本文设计了一种新的双端激励线圈,采用MIPS方法测量家兔脑出血引起的MIPS变化,试图寻找MIPS随着出血量增大变化的规律。实验结果表明,随着注血量的增加,MIPS首先下降,然后增加,出现一个拐点。实验结果与ICH引起脑整体电导率变化的理论推导非常接近。MRI扫描兔头发现,3 mL注血量导致兔脑CSF减少的容量近似等于MIPS拐点出现时刻对应的注血量。而CSF耗尽的时刻即为临床上ICP的拐点,也即代偿结束点。通过这个实验可

以初步表明,MIPS的拐点出现时刻近似为ICH代偿结束点,因此具有重要的临床意义。但是本文只是一个初步实验,需要进一步的论证。将来需要设计更符合临床的ICH模型,使用多种线圈结构进行测量,验证该实验结果的可靠性。

【参考文献】

[1] LEIRA R, DÁVALOS A, SILVA Y, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage predictors and associated factors[J]. Neurology, 2004, 63(3): 461-467.

[2] 徐嘉贺,凌文通. 脑出血早期血肿扩大的危险因素研究[J]. 现代

- 医院, 2012, 12(8): 31-32.
- XU J H, LING W T. The analysis of risk factors inducing enlargement of hematoma in patients with intracerebral hemorrhage in early stage[J]. Modern Hospital, 2012, 12(8): 31-32.
- [3] 刘承基. 脑血管外科学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2000: 307-341.
- LIU C J. Cerebrovascular surgery[M]. Nanjing: Jiangsu Science and Technology Publishing Press, 2000: 307-341.
- [4] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1998: 20-60.
- WANG Z C. Neurosurgery [M]. Wuhan: Hubei Science and Technology Publishing Press, 1998: 20-60.
- [5] 朱长庚. 神经解剖学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 986-1032.
- ZHU C G. Neuroanatomy[M]. Beijing: People's Medical Publishing Press, 2002: 986-1032.
- [6] BARAI A, WATSON S, GRIFFITHS H, et al. Magnetic induction spectroscopy: non-contact measurement of the electrical conductivity spectra of biological samples[J]. Meas Sci Technol, 2012, 23(8): 755-766.
- [7] WATSON S, WILLIAMS R J, GRIFFITHS H, et al. 2003 Magnetic induction tomography: phase *versus* vector-voltmeter measurement techniques[J]. Physiol Meas, 2003, 24(2): 555-564.
- [8] WATSON S, WILLIAMS R J, GOUGH W, et al. A magnetic induction tomography system for samples with conductivities less than $10 \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$ [J]. Meas Sci Technol, 2008, 19(4): 88-91.
- [9] GONZÁLEZ C A, HOROWITZ L, RUBINSKY B. *In vivo* inductive phase shift measurements to detect intraperitoneal fluid [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2007, 54(5): 953-956.
- [10] GONZÁLEZ C A, VILLANUEVA C, VERA C, et al. The detection of brain ischaemia in rats by inductive phase shift spectroscopy[J]. Physiol Meas, 2009, 30(8): 809.
- [11] GONZÁLEZ C A, LOZANO L M, USCANGA M C, et al. Theoretical and experimental estimations of volumetric inductive phase shift in breast cancer tissue[J]. J Phys Conf Ser, 2013, 434: 012004.
- [12] GONZÁLEZ C A, VALENCIA J A, MORA A, et al. Volumetric electromagnetic phase-shift spectroscopy of brain edema and hematoma[J]. PLoS One, 2013, 14, 8(5): e63223.
- [13] GRIFFITHS H. Magnetic induction tomography[J]. Meas Sci Technol, 2001, 12(8): 1126-1131.

(编辑:薛泽玲)