

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2022.01.014

医学信号处理与医学仪器

基于脑电信号样本熵的急性脑梗死患者溶栓效果评价

王耀辉¹, 吕喆¹, 张重阳¹, 梁振虎²

1. 秦皇岛市第一医院急诊科, 河北 秦皇岛 066000; 2. 燕山大学电气工程学院, 河北 秦皇岛 066000

【摘要】目的:通过研究急性脑梗死患者溶栓治疗前后的脑电信号特征,探讨样本熵算法在急性脑梗死溶栓治疗监测中的应用。**方法:**采用频谱和样本熵分析76例急性脑梗死患者在溶栓前和溶栓治疗后24 h的EEG数据。分析溶栓治疗前后的变化规律。**结果:**溶栓治疗有效的患者,Delta与Alpha频段的能量在溶栓治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$);同时,溶栓前后,溶栓有效患者的Delta频段的样本熵在溶栓治疗前后的差异有统计学意义($P<0.001$)。**结论:**Delta频段和Alpha频段的能量,以及样本熵可用于急性脑梗死溶栓治疗效果的监测评估。

【关键词】急性脑梗死;血栓溶解疗法;脑电图;频谱;样本熵

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2022)01-0081-06

Evaluation of thrombolysis in patients with acute cerebral infarction based on EEG sample entropy

WANG Yaohui¹, LÜ Zhe¹, ZHANG Chongyang¹, LIANG Zhenhu²

1. Department of Emergency, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China; 2. Institute of Electrical Engineering, Yanshan University, Qinhuangdao 066000, China

Abstract: Objective To explore the application of sample entropy algorithm in the monitoring of thrombolytic therapy for patients with acute cerebral infarction by studying the electroencephalogram (EEG) signal characteristics before and after thrombolytic therapy. **Methods** Frequency spectrum and sample entropy were used to analyze the EEG data of 76 patients with acute cerebral infarction before thrombolysis and 24 h after thrombolysis, and the changes before and after thrombolytic therapy were analyzed. **Results** In patients who responded to thrombolytic therapy, the energies of Delta and Alpha bands after thrombolytic therapy were significantly different from those before thrombolytic therapy ($P<0.05$), and the difference in the sample entropy of Delta band before and after thrombolytic therapy was also statistically significant ($P<0.001$). **Conclusion** The energies of Delta and Alpha bands as well as sample entropy can be used to monitor and evaluate the therapeutic effect of thrombolytic therapy for acute cerebral infarction.

Keywords: acute cerebral infarction; thrombolytic therapy; electroencephalogram; frequency spectrum; sample entropy

前言

脑梗死是一种因血流障碍而导致的脑血管疾病,具有较高的致死和致残率。发病后4.5 h内阿替普酶静脉溶栓是急性脑梗死治疗的关键。但是,目前缺乏针对脑梗死溶栓治疗的脑功能床边监护和评

价系统。为此,研究有效、便捷的床边脑功能评价方法和系统对急性脑梗死溶栓治疗的评估具有重要的临床价值。脑电图(Electroencephalogram, EEG)是神经元群同步振荡在大脑头皮的体现。EEG反映了皮层锥体细胞树突突触后兴奋性和抑制性电位所引起的细胞外电流变化,因此EEG对脑缺血的变化非常敏感^[1-5]。研究表明,急性脑梗死后EEG在波形上与缺血程度(脑血流量)有一定的关系^[6-8]。大脑是一个高度的非线性系统,采用常规的基于傅里叶变换的线性方法往往会丢失复杂系统中的非线性特征。目前,非线性方法,如熵^[9-10]、复杂度^[11-12]、分形分析^[13-14]等已经用于脑中风、麻醉等脑状态的分析。本文研究主要采用样本熵(Sample Entropy, Samp En)算法对急性脑梗死溶栓前后的EEG信号进行特征性提取,分析溶栓前后的信号差异。

【收稿日期】2021-08-20

【基金项目】河北省科技厅重点研发计划(172777202);秦皇岛市科学技术研究与发展计划(201805A159)

【作者简介】王耀辉,硕士,主治医师,主要从事神经重症及心肺脑复苏的研究,E-mail: wangyaohui222@163.com

【通信作者】梁振虎,博士,教授,主要从事非线性理论及神经振荡理论在麻醉脑状态监测中的应用,脑电及脑氧信息联合的系统设计及在临床中的应用等研究工作,E-mail: zh@ysu.edu.cn

1 材料与方法

1.1 数据采集及预处理

1.1.1 数据采集 本研究的实验数据均来自秦皇岛市第一医院急诊科的76例急性脑梗死溶栓患者,其中男性45例,女性31例,年龄32~79岁,平均61.3岁。所有入组的急性脑梗死患者的诊断及纳入rt-PA静脉溶栓治疗的标准均符合2018年中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[15]。采用Nicolet公司的16导EEG采集系统获取患者溶栓前后的脑电数据。系统的采样率为500 Hz,硬件滤波为0.15~50 Hz。通过弹性脑电图帽采集FP1、FP2、Fz、F7、F3、F4、F8、T3、C3、Cz、C4、T4、T5、P3、Pz、P4、T6、O1、O2通道脑电信号。为了保证信号质量,在记录时尽量降低其他的干扰,记录患者的脑电时间为15 min。采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分评估患者的溶栓效果。若溶栓后24 h或7 d的NIHSS评分较溶栓前减少 ≥ 8 分或NIHSS评分恢复至 ≤ 1 分为明显改善;若较溶栓前减少3~8分为有所改善;若较溶栓前减少 ≤ 2 分为无变化;若较溶栓前增加 ≥ 3 分为恶化。本研究所有数据均获得了使用授权书和患者的知情同意书,并通过秦皇岛市第一医院伦理委员会批准。

1.1.2 数据预处理 脑电记录过程中包含肌电(Electromyogram, EMG)、眼电(Electro-oculogram, EOG)、工频噪声、电极扰动造成的基线漂移等噪声^[16]。为此,在计算样本熵之前,对EEG进行预处理。首先,采用自适应陷波器去除50 Hz的工频干扰^[17];然后,通过人工视检去除被噪声严重干扰的数据段。丢失信号数据段通过与之相邻的2~3个通道的信号平均值进行替代;利用独立分量分析对数据进行分解(EEGLAB工具箱)^[18],去除EEG中存在的EOG和EMG噪声^[19]。

1.2 频谱分析

采用Chronux工具箱的谱估计法分析溶栓前后的EEG功率谱和时频谱变化。在计算频谱时,选取受试者每条通道60 s的EEG数据。为了得到对噪声鲁棒的功率谱估计和时频谱估计,先对每个受试者的各通道数据分别进行平均处理。最后对溶栓前后的计算结果取平均,获得受试者的组平均功率谱和组平均时频谱。Chronux工具箱的参数设置如下:窗长 $T=2$ s无交叠,时间带宽乘积 $TW=3$,锥度为 $K=5$ 。

采用相对能量谱计算不同频段的能量在溶栓前后的比例变化。相对能量谱密度(Relative Power Spectrum Density, RPSD)^[20]定义为每个振荡频带下带与总能量的比值:

$$\text{RPSD}(f_1, f_2) = \frac{p(f_1, f_2)}{p(0.5, 30)} \times 100\% \quad (1)$$

其中 $p(\cdot)$ 表示能量, $\text{RPSD}(\cdot)$ 表示相对能量谱密度, f_1 与 f_2 代表低频和高频信号。 $p(0.5, 30)$ 为0.5~30 Hz的总能量。因此,通过以上公式可以得到不同频段的RPSD。采用pwelch法计算频谱,参数选择10 s窗和50%的交叠率。

1.3 样本熵

2000年, Richman等^[21]在近似熵基础上提出了样本熵,样本熵是一种改进的近似熵,相比于近似熵有更小的误差。

样本熵的计算过程如下:与近似熵算法的第一步相同,对于长度为 N 的时间序列 $\mathbf{x}(n)$,首先将其重构为 m 维矢量 $\mathbf{X}_m(i)$ 。不同的是,样本熵在相空间重构过程中 $i=1, 2, \dots, N-m$ 而非 $1, 2, \dots, N-m+1$,旨在消除因 m 和 $m+1$ 两个空间维数中矢量个数不同而产生的误差。样本熵同样设定相似容限距离 r 得出 d_{ij}^m 。

样本熵算法在计算概率分布 $C_r^m(i)$ 时,利用海维赛德函数 Θ 去掉了矢量间的自匹配:

$$C_r^m(i) = \frac{N_m(i)}{N-m-1} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} \Theta(d_{ij}^m - r), \quad i=1, 2, \dots, N-m \quad (2)$$

$$\Theta(z) = \begin{cases} 1, & z \leq 0 \\ 0, & z > 0 \end{cases} \quad (3)$$

样本熵同样需要计算所有矢量的概率分布均值,当维数为 m 时,样本熵 $\Phi^m(r)$ 计算公式如下:

$$\Phi^m(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} C_i^m(r) \quad (4)$$

当维数由 m 增加到 $m+1$ 时,可得到相应的 $\Phi^{m+1}(r)$ 。

样本熵的定义为:

$$\text{Samp En}(r, m, N) = \ln \frac{\Phi^{m+1}(r)}{\Phi^m(r)} \quad (5)$$

从以上计算过程中可以看出,样本熵在计算 $\Phi^m(r)$ 时并没有取对数,而是将对数运算移至最后一步。这是由于样本熵去掉了矢量间的自匹配,若在计算 $\Phi^m(r)$ 时取对数会有 $\ln 0$ 的出现,因此改变了计算顺序。

1.4 统计学方法

采用MATLAB统计工具箱进行显著性分析,采用liltest检验验证指标分布的正态性,如果样本服从非正态分布,则对指标进行Kruskal-Wallis检验。

2 结果和讨论

2.1 频谱分析结果

急性脑梗死阿替普酶溶栓患者在溶栓前后的频

谱变化如图1所示,溶栓有效患者在溶栓前和溶栓后各30 s的脑电幅值有所上升。

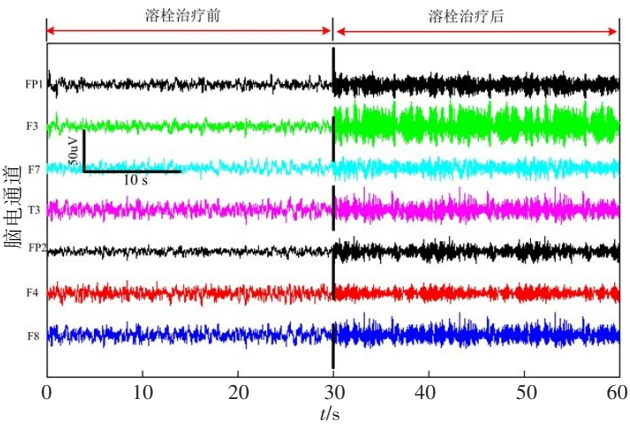


图1 急性脑梗死溶栓治疗有效患者在溶栓治疗前后 EEG 信号
Figure 1 Electroencephalogram (EEG) signals of patients with acute cerebral infarction who responded to thrombolytic therapy before and after thrombolytic therapy

溶栓治疗有效患者和溶栓治疗无效患者的脑电频谱图见图2。其中图2a和图2b为溶栓治疗有效患者的频谱。可以看出其治疗后Delta(1~4 Hz)频段能量降低,而在Alpha(8~13 Hz)频段显著升高。图2c和图2d为溶栓治疗无效患者的频谱。图3为溶栓有效患者其空间上频谱的溶栓前后变化。可以看出在Delta频段和Alpha频段的能量在空间上有变化。溶栓有效患者在溶栓前后频谱上的差异,如图4所示。Delta频段能量的降低具有统计学意义($P<0.05$),Alpha频段能量的升高具有统计学意义($P<0.01$)。而其他频段在溶栓前后没有显著变化。

2.2 样本熵结果

图5为频谱有明显变化的频段(Delta和Alpha)样本熵的脑空间地形图。图溶栓治疗有效的患者A在治疗后脑梗的位置左侧额叶和右侧额叶所对应的样本熵值在Delta频段有增加,在Alpha频段无变化。图溶栓治疗无效患者B治疗后左侧额叶颞叶对应的

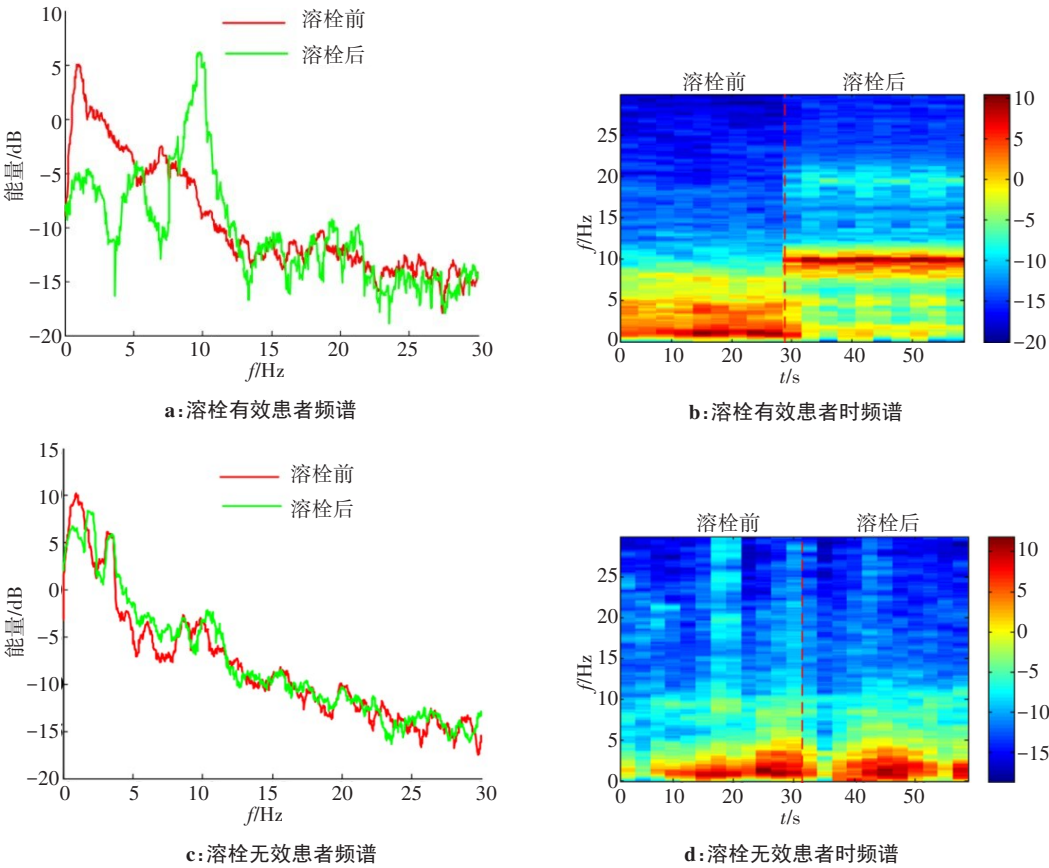


图2 急性脑梗死通道频谱在溶栓治疗前后的变化
Figure 2 Changes of the frequency spectrum of the acute cerebral infarction channel before and after thrombolytic therapy

样本熵值在Delta频段前后没有变化,但是其他脑区的样本熵值有增加。与患者A一样,Alpha频段样本熵在脑梗位置无变化。

综上,Delta频段的样本熵对于脑梗死位置的检测

更加敏感。因此,将溶栓有效和溶栓无效患者的样本熵在16个通道上进行展开。如图6a所示,溶栓有效患者,其脑梗死位置的样本熵值明显上升。如图6b所示,溶栓无效患者,脑梗死位置的样本熵值无明显上升。

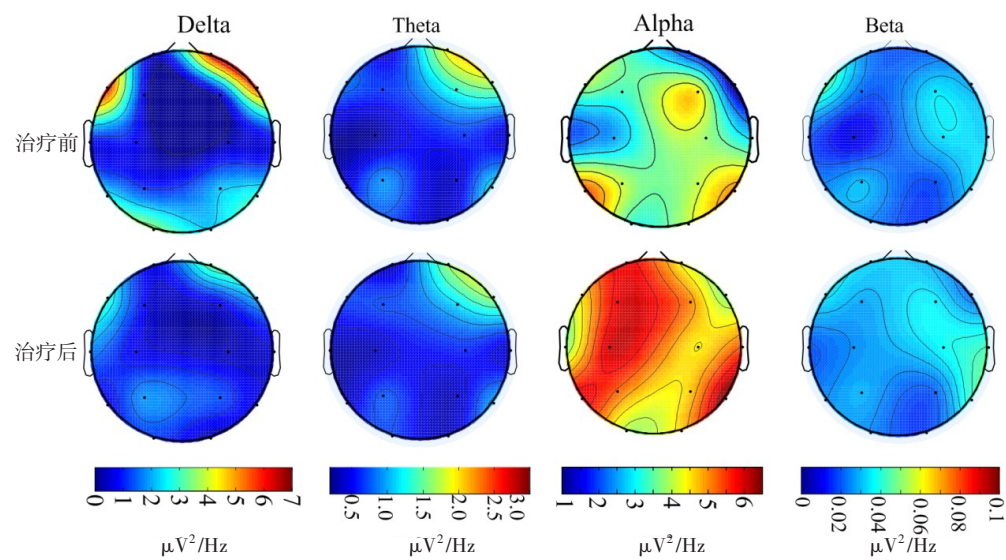


图3 溶栓有效患者在各个频段治疗前后频谱脑地形图

Figure 3 Frequency spectrum brain topography of each frequency band in patients who responded to thrombolytic therapy before and after treatment

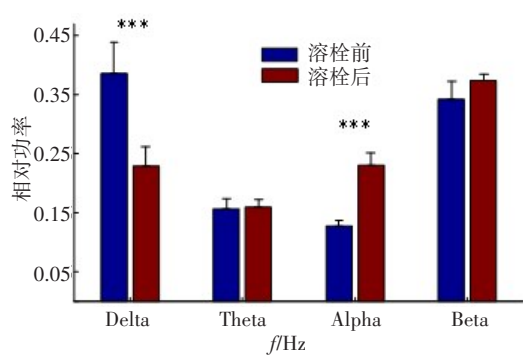


图4 溶栓前后不同频段相对功率的变化统计

Figure 4 Statistics of relative power changes in different frequency bands before and after thrombolysis
***表示 P 值 < 0.05

急性脑梗死位置的样本熵统计见图7。溶栓有效的患者,Delta频段的样本熵的升高具有统计学意义($P<0.001$)。溶栓无效的患者样本熵值的变化无统计学差异($P>0.05$)。在Alpha频段,溶栓有效及溶栓无效患者的样本熵均无统计学差异($P>0.05$)。

基于此,本研究结果发现Delta频段样本熵值可以作为溶栓效果的判断依据,这对于临床的评估具有重要意义。

3 讨论

目前,基于急性脑梗死患者的脑功能评估已有

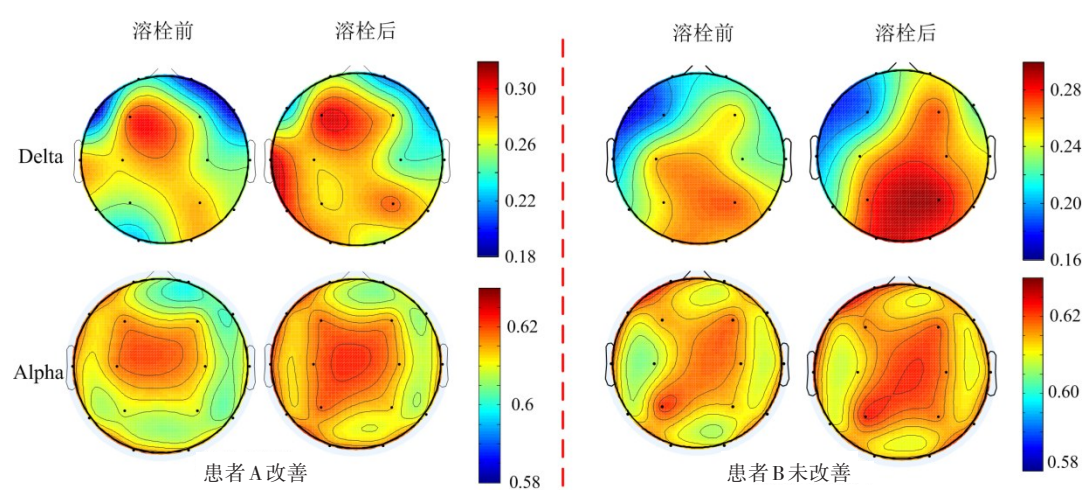


图5 溶栓有效(患者A)和无效(患者B)患者在Delta频段和Alpha频段样本熵脑地形图

Figure 5 Sample entropy brain topography of the Delta and Alpha bands in patients A and B who responded to thrombolytic therapy or not

广泛的研究^[1-5]。大多数的研究方法仍基于频谱分析,无法刻画脑卒中患者在溶栓过程中的动力学变化。本研究采用了样本熵方法来评估溶栓前后脑功

能的变化,分析了不同频段上的样本熵变化,为急性脑梗死患者溶栓的脑功能评估提供了新的研究思路。

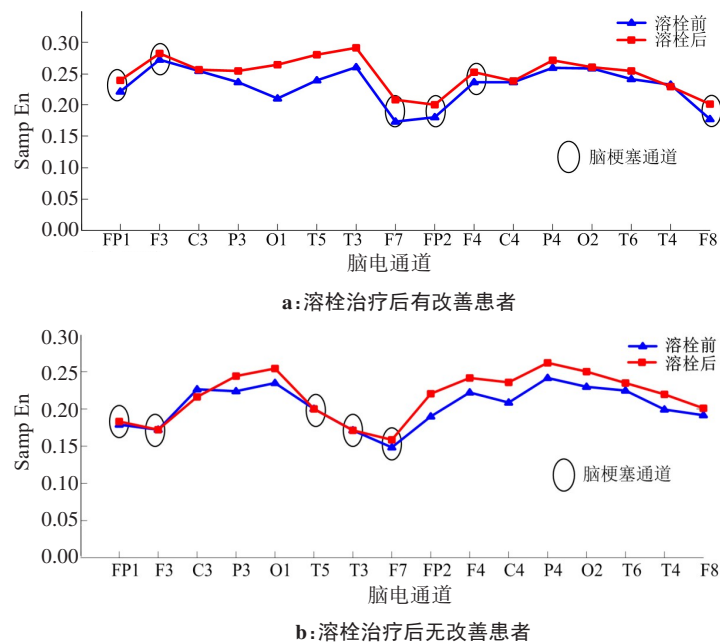


图6 溶栓有效和无效患者的样本熵分布
Figure 6 Sample entropy distributions of patients who responded to thrombolysis or not

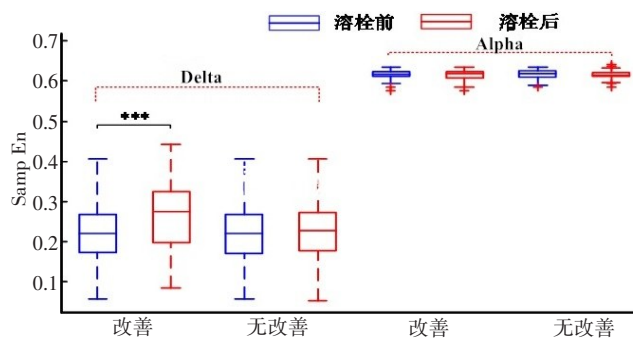


图7 溶栓有效和溶栓无效患者Delta和Alpha频段的样本熵统计图
Figure 7 Sample entropy statistics of the Delta and Alpha bands in patients who responded to thrombolysis or not

本研究通过对76例急性脑梗死溶栓患者的EEG信号的频谱和样本熵分析,发现溶栓治疗有效的患者,溶栓后Delta频段的能量下降,而Alpha频段的能量上升。对于溶栓治疗无效的患者,其Delta与Alpha频段的能量并无统计学差异,这些与已有的研究结果一致^[22]。表明EEG的频谱特征可以作为溶栓效果评价的特征。此外,在针对有频谱变化的Delta和Alpha频段的样本熵分析中,本研究结果发现只有Delta频段的样本熵与溶栓治疗效果有关,对于溶栓有效患者,Delta的样本熵值在溶栓治疗前后具有统计学差异,而溶栓治疗无效的患者,Delta频段的样本熵值无统计学差异。

样本熵反映了EEG在相空间重构的过程中产生新模式的可能性,从而间接反映大脑系统的复杂度。已有研究表明,复杂度和意识程度相关^[23]。急性脑

梗死溶栓治疗后,脑功能恢复显著的患者,其意识状态相对治疗前都会有显著的提升。因此,样本熵在评估溶栓效果的同时,亦可间接反映患者意识水平的变化。本研究结果表明,溶栓有效患者,脑梗死位置的低频段(Delta)的样本熵值增加。因此,我们推测,急性脑梗死溶栓治疗产生的样本熵增加的现象可能是患者意识水平提升的电生理外在表现。

综上所述,EEG的频谱和样本熵可有效评估急性脑梗死患者溶栓治疗效果及脑功能变化。其Delta频段与Alpha频段的能量,以及Delta频段样本熵的变化,是急性脑梗死溶栓过程评价的特征指标。

4 结论

本研究采用频谱和样本熵分析了急性脑梗死患者在溶栓前后的频谱变化,为急性脑梗死的脑功能评估和药物作用评估提供了新的手段。结果发现,急性脑梗死溶栓治疗有效患者的Delta频谱和Alpha频谱,以及Delta频段的样本熵有统计学差异。相对于频谱分析,样本熵提供了从脑功能复杂度角度的新的解释,对于理解急性脑梗死患者脑功能的变化具有重要价值。

【参考文献】

[1] 金雷, 王耀辉, 吕喆, 等. 定量脑电图监测在评估急性脑梗死溶栓效果中的应用[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(2): 207-210.
JIN L L, WANG Y H, LÜ Z, et al. Application of quantitative electroencephalogram monitoring in evaluating thrombolytic effect of acute cerebral infarction[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2021, 33(2): 207-210.

- [2] SHAIKH Q N, MEMON A A, KAMAL A K. Early magnetic resonance imaging in transient ischaemic attack and minor stroke[J]. J Pak Med Assoc, 2014, 64(10): 1207.
- [3] TSAI C K, LEE J T, WU Y C, et al. Spontaneous early recanalization after acute innominate artery thromboembolic occlusion secondary to abrupt aspirin and statin discontinuation a case report[J]. West Indian Med J, 2014, 63(5): 532-535.
- [4] LEE W, FRAYNE J. Transient ischaemic attack clinic: an evaluation of diagnoses and clinical decision making[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(4): 645-648.
- [5] POYHOEN P, HOLMSTRÖM M, HÄNNINEN H, et al. Late gadolinium enhancement on CMR and sustained ventricular tachycardia predict severe cardiac inflammation[J]. Acta Cardiol, 2014, 69(6): 637-647.
- [6] LEUNG T, LEUNG H, SOO Y O, et al. The prognosis of acute symptomatic seizures after ischaemic stroke[J]. J Neurol Neurosurg Ps, 2017, 88(1): 86-94.
- [7] 付雨桐, 杨志, 姚黎清. 事件相关电位在脑卒中患者中的应用进展[J]. 中国医学物理学杂志, 2019, 36(7): 858-863.
FU Y T, YANG Z, YAO L Q. Progress on application of event-related potential in stroke patients[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2019, 36(7): 858-863.
- [8] BENTES C, CANHAO P, PERALTA A, et al. Usefulness of EEG for the differential diagnosis of possible transient ischemic attack[J]. Clin Neurophysiol Pract, 2017, 3: 11-19.
- [9] SUN R, WONG W W, TONG R K, et al. Changes in electroencephalography complexity using a brain computer interface-motor observation training in chronic stroke patients: a fuzzy approximate entropy analysis[J]. Front Hum Neurosci, 2017, 11: 444.
- [10] GUO L, RIVERO D, PAZOS A. Epileptic seizure detection using multiwavelet transform based approximate entropy and artificial neural networks[J]. J Neurosci Meth, 2010, 193(1): 156-163.
- [11] 苏克阳, 曾景阳, 谢文钦, 等. 近似熵在脑电监测麻醉深度中的应用[J]. 中国医学物理学杂志, 2019, 36(1): 117-120.
SU K Y, ZENG J Y, XIE W Q, et al. Application of EEG approximate entropy in monitoring the depth of anesthesia[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2019, 36(1): 117-120.
- [12] ZENG H, DAI G, KONG W, et al. A novel nonlinear dynamic method for stroke rehabilitation effect evaluation using EEG[J]. IEEE Trans Neur Sys Reh, 2017, 25(12): 2488-2497.
- [13] HOU D Z, WANG C F, CHEN Y Y, et al. Long-range temporal correlations of broadband EEG oscillations for depressed subjects following different hemispheric cerebral infarction [J]. Cogn Neurodynamics, 2017, 11(6): 529-538.
- [14] FERREE T C, HWA R C. Electrophysiological measures of acute cerebral ischaemia[J]. Phys Med Biol, 2005, 50(17): 3927-3939.
- [15] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chinese Journal of Neurology, 2018, 51(9): 666-682.
- [16] ZHANG R, REN Y, LIU C, et al. Temporal-spatial characteristics of phase-amplitude coupling in electrocorticogram for human temporal lobe epilepsy[J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128(9): 1707-1718.
- [17] WIDROW B. Adaptive noise cancelling: principles and applications [J]. P IEEE, 1975, 63(12): 1692-1716.
- [18] KLEMM M, HAUEISEN J, IVANOVA G. Independent component analysis: comparison of algorithms for the investigation of surface electrical brain activity[J]. Med Biol Eng Comput, 2009, 47(4): 413-423.
- [19] CASULA E P, TARANTINO V, BASSO D, et al. Low-frequency rTMS inhibitory effects in the primary motor cortex: insights from TMS-evoked potentials[J]. NeuroImage, 2014, 98(7): 225-232.
- [20] PROAKIS J G, MANOLAKIS D K. Digital signal processing: principles, algorithms and applications[M]. Pearson, 2013.
- [21] RICHMAN J S, RANDALL M J. Physiological time-series analysis, using approximate entropy and sample entropy[J]. Am J Physiol-Heart C, 2000, 278(6): H2039-H2049.
- [22] FINNIGAN S, WONG A, READ S. Defining abnormal slow EEG activity in acute ischaemic stroke: delta/alpha ratio as an optimal QEEG index[J]. Clin Neurophysiol, 2015, 127(2): 1452-1459.
- [23] SARASSO S, BOLY M, NAPOLITANI M, et al. Consciousness and complexity during unresponsiveness induced by propofol, xenon, and ketamine[J]. Curr Biol, 2015, 25(23): 3099-3105.

(编辑:薛泽玲)